

**Aus der Kinderklinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. C. P. Speer, FRCPE**

**Lungenfunktion, körperliche Aktivität und Leistungsfähigkeit im
Schulalter bei ehemaligen sehr kleinen Frühgeborenen mit
bronchopulmonaler Dysplasie**

**Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Maximilian Brunner
aus Ingolstadt**

Würzburg, Dezember 2012

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Wolfgang Thomas

Korreferent: Prof. Dr. med. Arnd Hönig

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 07.11.2013

Der Promovend ist Arzt

Meinen lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Charakteristika und Entwicklung der bronchopulmonalen Dysplasie	1
1.2	Definition und Epidemiologie der bronchopulmonalen Dysplasie	4
1.3	Pathogenese der bronchopulmonalen Dysplasie	7
1.4	Klinik der bronchopulmonalen Dysplasie	9
1.5	Prävention und Therapie der bronchopulmonalen Dysplasie	10
1.6	Langzeitfolgen der bronchopulmonalen Dysplasie	10
1.7	Ziele der Untersuchung	12
2	Probandenkollektiv und Methoden	14
2.1	Probandenkollektiv	14
2.2	Ablauf der Untersuchungen	18
2.3	Untersuchungsmethoden	20
2.3.1	Anamnese und körperliche Untersuchung	20
2.3.2	Lungenfunktionsuntersuchung	21
2.3.3	Messung des exhalativen Stickstoffmonoxids (eNO)	22
2.3.4	Kernspintomographische Untersuchung	23
2.3.5	Echokardiographie	23
2.3.6	12-Kanal-EKG	23
2.3.7	Bestimmung der maximalen aeroben Leistungsfähigkeit auf dem Fahrradergometer	24
2.3.8	Erfassung der körperlichen Aktivität durch Akzelerometrie	28
2.4	Statistische Auswertung	30
3	Ergebnisse	31
3.1	Das Kollektiv sehr kleiner Frühgeborener der Geburtsjahrgänge 1997 bis 2001	31

3.1.1	Perinatale Charakteristika der Frühgeborenen	31
3.1.2	Beatmungs- und Sauerstofftherapie überlebender Frühgeborener	33
3.1.3	Frühkindliche Komorbiditäten überlebender Frühgeborener	34
3.1.4	Peripartale Daten der Mütter überlebender Frühgeborener	35
3.2	Ergebnisse der Probandenstudie	36
3.2.1	Allgemeine Charakteristika	36
3.2.2	Psychomotorische Entwicklung und schulische Leistungen	39
3.2.3	Herz- und Kreislaufdaten	41
3.2.3.1	12-Kanal-EKG	41
3.2.3.2	Echokardiographie	41
3.2.4	Lungenfunktion und Diffusionskapazität	43
3.2.5	Exhalatives Stickstoffmonoxid (eNO)	48
3.2.6	Körperliche Aktivität	49
3.2.6.1	Angaben zur Aktivität im Elternfragebogen	49
3.2.6.2	Akzelerometrie	49
3.2.7	Spiroergometrie	54
4	Diskussion	58
4.1	Ausgangskollektiv	58
4.2	Probandenkollektiv	60
4.3	Psychomotorischer Entwicklungsstand von Frühgeborenen mit BPD im Schulalter	61
4.4	Die Bedeutung des exhalativen Stickstoffmonoxids bei BPD	62
4.5	Pulmonale Folgen von Frühgeburtlichkeit und BPD im Schulalter	65
4.6	Aktivität von Frühgeborenen mit und ohne BPD im Schulalter	68
4.7	Leistungsfähigkeit von Frühgeborenen mit und ohne BPD im Schulalter	70

5	Zusammenfassung	75
6	Literaturverzeichnis	77
7	Anhang	86
7.1	Aktenanamneseprotokoll	86
7.2	Erstes Anschreiben	88
7.3	Elternfragebogen	90
7.4	Einladungsschreiben	95
7.5	Einverständniserklärung	96
7.6	Anamneseprotokoll	97
7.7	Protokoll der körperlichen Untersuchung	99
7.8	Aktivitätsprotokoll	101

Danksagung

Lebenslauf

Abkürzungsverzeichnis

AV	Atemvolumen
BMI	Body Mass Index in kg/m^2 (= Körpergewicht/(Körpergröße) ²)
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie bzw. Frühgeborene mit bronchopulmonaler Dysplasie
CO	Kohlenmonoxid
CO ₂	Kohlendioxid
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
DL _{CO}	Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid
eNO	Exhalatives/Expiratorisches Stickstoffmonoxid
ERV	Expiratorisches Reservevolumen
FEV ₁	Forciertes Expiratorisches Volumen nach 1 Sekunde (Einsekundenkapazität)
FG	Frühgeborene ohne bronchopulmonale Dysplasie
FVC	Forcierte Vitalkapazität
HF(max)	Herzfrequenz (bei maximaler Belastung)
HFOV	High Frequency Oscillation Ventilation (Hochfrequenzbeatmung)
IC	Inspiratorische Kapazität
ITGV	Intrathorakales Gasvolumen
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
K _{CO}	Für das Alveolarvolumen korrigierte Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid
MEF _{25/50/75}	Maximal Expiratory Flow 25/50/75 (Expiratorischer Fluss bei 25/50/75% der forcierten Vitalkapazität)
MMEF	Mittlerer maximaler expiratorischer Fluss
MVPA	Moderate and Vigorous Physical Activity (Moderate und starke Aktivität)
MVV	Maximal mögliche Ventilation
N ₂	Stickstoff
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NIH	National Institute of Health

NO	Stickstoffmonoxid
NOS	Stickstoffmonoxid-Synthase
O ₂	Sauerstoff
paCO ₂	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PDA	Persistierender Ductus Arteriosus (Botalli)
PEF	Peak Expiratory Flow
ppb	parts per billion (Einheit der exhalativen Stickstoffmonoxidmessung)
R _{eff}	Effektiver Atemwegswiderstand
RDS	Respiratory Distress Syndrom (Atemnotsyndrom)
RF	Reifgeborene
ROP	Retinopathia praematurorum
RQ(max)	Respiratorischer Quotient (= VCO ₂ /VO ₂) (bei maximaler Belastung)
RV	Residualvolumen
SpO ₂ (max)	Sauerstoffsättigung (bei maximaler Belastung)
SR _{eff}	spezifischer effektiver Atemwegswiderstand
SR _{tot}	spezifischer totaler Atemwegswiderstand
SSW	Schwangerschaftswochen
TLC	Totale Lungenkapazität
TLCO SB	Diffusionskapazität = DL _{CO} (siehe oben)
V _E (max)	Atemminutenvolumen (bei maximaler Belastung)
V _A (max)	Alveolarvolumen (bei maximaler Belastung)
V _D (max)	Totraumvolumen (bei maximaler Belastung)
V _T (max)	Tidalvolumen (bei maximaler Belastung)
VAT	Ventilatory Anaerobic Threshold (Ventilatorische anaerobe Schwelle)
VC _{in}	Inspiratorische Vitalkapazität
VC _{max}	Maximale Vitalkapazität
VCO ₂ (max)	Kohlendioxidabgabe im Belastungstest (bei maximaler Belastung)
VLBW	Very Low Birth Weight (Sehr kleine Frühgeborene)
VO ₂ (max)	Sauerstoffaufnahme im Belastungstest (bei maximaler Belastung)

1 Einleitung

1.1 Charakteristika und Entwicklung der bronchopulmonalen Dysplasie

Die bronchopulmonale Dysplasie (BPD) ist eine chronische, potentiell reversible Lungenerkrankung, die klassischerweise sehr unreife Frühgeborene betrifft, welche aufgrund eines Atemnotsyndroms mechanische Beatmung und Sauerstoffgaben benötigt haben.¹ Zahlreiche weitere Faktoren tragen zur Entstehung einer BPD bei. Sowohl pränatal als auch postnatal einwirkende Noxen schädigen die unreife Lunge und begünstigen eine anhaltende Inflammationsreaktion.² Pränatale Steroidgaben für Mütter, bei denen eine Geburt vor der 34. Schwangerschaftswoche droht, sowie die Therapie mit Surfactant, neue Beatmungsstrategien, eine aggressivere Behandlung eines persistierenden Ductus arteriosus, eine verbesserte Ernährungstherapie und weitere Maßnahmen stellen Fortschritte in der Prävention der BPD dar, welche das klinische Bild und die Folgen der Erkrankung in den letzten Jahrzehnten erheblich beeinflusst haben.³ Trotzdem hat die Erkrankung nach wie vor, besonders in der Gruppe der kleinsten Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1000 Gramm, erheblichen Einfluss auf Mortalität und Morbidität.⁴

Vor Einführung der exogenen Surfactanttherapie zur Behandlung des idiopathischen Atemnotsyndroms erkrankten auch mäßig unreife Frühgeborene, die mit hohen Drücken und Sauerstoffkonzentrationen beatmet wurden. Diese sogenannte „klassische“ BPD wurde erstmals im Jahre 1967 von Northway et al. beschrieben.⁵ Sie war durch diffuse Schäden der Luftwege, hypertrophierte glatte Muskelzellen, lokalisierte Überblähungen, neutrophile Inflammation und eine interstitielle Fibrose gekennzeichnet (siehe Abbildung 1.1).⁶ Radiologisch zeigten sich charakteristische Veränderungen (siehe Abbildung 1.2). Zwei Jahrzehnte später konnte Northway nachweisen, dass diese in frühester Kindheit entstandenen Lungenschäden lebenslange Konsequenzen haben.⁷ Viele der Patienten entwickelten eine pulmonale Hypertonie und verstarben am Cor pulmonale.⁶ Die Überlebenden zeigten häufig eine bis ins junge Erwachsenenalter nachweisbare bronchiale Hyperreagibilität und Obstruktion

1 EINLEITUNG

sowie eine eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit.⁸⁻¹² Dies konnte auch in einem Kollektiv an der Universitäts-Kinderklinik Würzburg belegt werden.¹³ Durch die Einführung der beschriebenen Maßnahmen zur Prävention und Behandlung des Atemnotsyndroms und der BPD konnte die Anzahl der an „klassischer“ BPD Erkrankten enorm gesenkt werden.

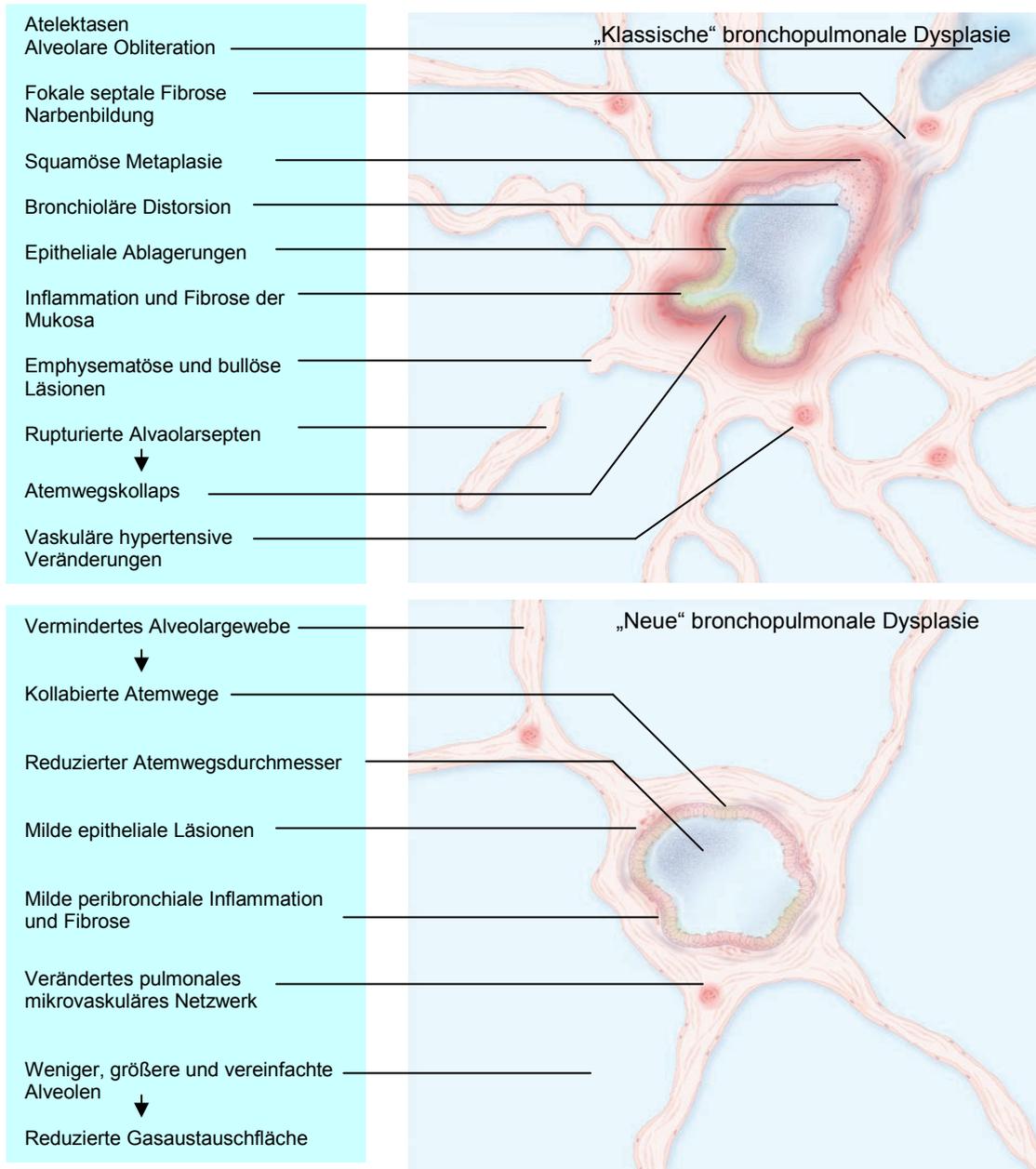


Abbildung 1.1: Morphologie der Lunge bei „klassischer“ und „neuer“ BPD: Schaden des Parenchyms und der Luftwege, Abbildung mit Genehmigung entnommen und übersetzt⁶, Copyright Massachusetts Medical Society

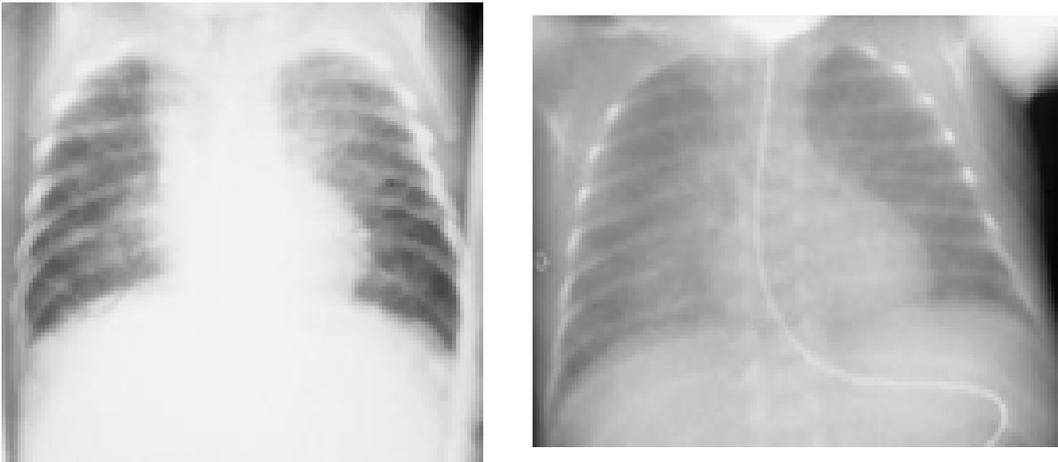


Abbildung 1.2: Röntgenbild einer schweren oder „klassischen“ Form der BPD mit ausgeprägten, diffus verteilten, emphysematösen Arealen im Wechsel mit streifig-fleckigen Verdichtungen (linkes Bild) und Röntgenbild einer milden oder „neuen“ Form der BPD mit beidseitiger, rechts zentral betonter Opazität als Ausdruck des interstitiellen Ödems (rechtes Bild), Abbildung mit Genehmigung des Autors entnommen ⁴

Jedoch hat sich die Inzidenz der Erkrankung insgesamt nicht wesentlich verändert.¹⁴⁻¹⁵ Heutzutage überleben extrem unreife Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 23 bis 27 Wochen. Diese Kinder stellen damit die Hochrisikogruppe für die Entstehung einer bronchopulmonalen Dysplasie dar. Andere als die vorbeschriebenen Mechanismen führen bei ihnen zu einer Lungenschädigung, deren pathologische Charakteristika sich deutlich von denen der „klassischen“ bronchopulmonalen Dysplasie unterscheiden.⁶ Diese „neue“ BPD der „Surfactant-Ära“ führt bei extrem unreifen Frühgeborenen zu einer Störung der Lungenentwicklung, welche durch eine gestörte Alveolarisierung und pulmonale Gefäßentwicklung gekennzeichnet ist.¹⁶⁻¹⁷ Es resultieren dysmorphe Gefäße und eine Reduktion der Alveolaroberfläche, die zu einer Störung des Gasaustausches führen (siehe Abbildung 1.1). Die Kinder mit der „neuen“ Form der BPD haben meist ein milderer Atemnotsyndrom. Jedoch ist die Lunge in diesem frühen Stadium noch anfälliger für schädigende Einflüsse. Und weitere Faktoren wie beispielsweise eine fetale Inflammationsreaktion (Chorioamnionitis) begünstigen zusätzlich die Entstehung der BPD.¹⁸ Insgesamt zeigt die „neue“ BPD einen milderen Verlauf. Die Datenlage zu langfristigen Einschränkungen der Lungenfunktion und

1 EINLEITUNG

körperlichen Belastbarkeit von ehemaligen Frühgeborenen, die an dieser „neuen“ Form der BPD erkrankt sind, ist noch sehr dünn und uneinheitlich.^{3, 6}

Tabelle 1.1: Gegenüberstellung der Charakteristika von „klassischer“ und „neuer“ BPD

	„Klassische“ BPD	„Neue“ BPD
Patienten	Mäßig unreife Frühgeborene	Extrem unreife Frühgeborene
Pathogenese	<ul style="list-style-type: none"> - Schweres Atemnotsyndrom vorausgehend - Aggressive Beatmungsdrücke und hohe Sauerstoffkonzentrationen⁵ - Keine weiteren Risikofaktoren beschrieben 	<ul style="list-style-type: none"> - Meist milderer Atemnotsyndrom - Geringere iatrogene Schädigung der Lunge - Zusätzliche Risikofaktoren: <ul style="list-style-type: none"> • Inflamationsprozesse (Chorioamnionitis, Sepsis)¹⁸ • Persistierender Ductus arteriosus (PDA)¹⁹ • Hormonelle und Ernährungsfaktoren²⁰ • Genetische Faktoren²¹
Pathologie	<ul style="list-style-type: none"> - Diffuser Schaden der Luftwege - Hypertrophie von glatten Muskelzellen - Lokalisierte Überblähungen - Ausgeprägte neutrophile Inflammation - Interstitielle Fibrose 	<p>Reifungsstopp bzw. -verzögerung</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gestörte strukturelle Ausreifung - Gestörte Angiogenese - Gestörte Alveolarentwicklung → reduzierte Anzahl an Alveolen → geringere Gasaustauschfläche^{16, 22} - Deutlich geringer ausgeprägte Inflammation und Fibrose
Radiologie	Charakteristische Veränderungen auf der Röntgen-Thoraxaufnahme	Keine einheitlichen Zeichen auf der Röntgen-Thoraxaufnahme
Epidemiologie	Selten	Häufig
Verlauf	Hohe Mortalität	Milderer Verlauf
Langzeitfolgen	Pulmonale Hypertonie und Cor pulmonale ⁶	Uneinheitlich ^{3, 6} → Ziel der Studie

1.2 Definition und Epidemiologie der bronchopulmonalen Dysplasie

Seit der Erstbeschreibung im Jahre 1967 durch Northway, dessen Definition der BPD sich neben klinischen Symptomen insbesondere an charakteristischen radiologischen Veränderungen orientierte,⁵ wurden im Laufe der Zeit in der Literatur viele verschiedene Definitionen für die bronchopulmonale Dysplasie vorgeschlagen. Im Jahre 1979 legten Bancalari et al. folgende Definition vor: alle Neugeborenen mit einem zusätzlichen Sauerstoffbedarf während des ersten Lebensmonats mit zusätzlich klinischen und radiologischen Zeichen

1 EINLEITUNG

erhalten die Diagnose BPD.²³ Fast ein Jahrzehnt später modifizierten Shennan et al. im Jahre 1988 die Definition der bronchopulmonalen Dysplasie, indem sie einen zusätzlichen Sauerstoffbedarf im Alter von 36 Schwangerschaftswochen (SSW) und eine Gesamtdauer der Sauerstoffgabe von mindestens 28 Tagen als Kriterien festlegten.²⁴ Dadurch sollten die langfristigen respiratorischen Folgen besser vorausgesagt werden können. Die heute von der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) empfohlenen Diagnosekriterien stellen eine Erweiterung der Definition von Shennan dar und wurden 2001 auf einer vom National Institute of Health (NIH) organisierten Konsensuskonferenz festgelegt.¹ Demnach wird die Diagnose BPD gestellt, wenn ein Neugeborenes für mindestens 28 Tage zusätzlichen Sauerstoff erhalten hat. Die Schwere der Erkrankung richtet sich nach dem zusätzlichen Sauerstoffbedarf im Alter von 36 Schwangerschaftswochen (SSW) beziehungsweise von 56 Tagen nach der Geburt (siehe Tabelle 1.2).

Tabelle 1.2: Definition und Schweregradeinteilung der bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) gemäß der NIH-Konsensus-Konferenz im Jahre 2001 (FiO₂ = Fraction of inspired oxygen, CPAP = Continuous Positive Airway Pressure), Tabelle entnommen und übersetzt ¹

Gestationsalter	< 32 SSW	≥ 32 SSW
	Sauerstofftherapie mit einem Sauerstoffgehalt von über 21 % für mindestens 28 Tage oder mehr	
	plus	
Milde BPD	Kein zusätzlicher Sauerstoffbedarf im Alter von 36 SSW	Kein zusätzlicher Sauerstoffbedarf am 56. Tag nach der Geburt
Moderate BPD	Sauerstoffbedarf: FiO ₂ < 30% im Alter von 36 SSW	Sauerstoffbedarf: FiO ₂ < 30% am 56. Tag nach der Geburt
Schwere BPD	Sauerstoffbedarf: FiO ₂ ≥ 30% und/oder Beatmung/CPAP im Alter von 36 SSW	Sauerstoffbedarf: FiO ₂ ≥ 30% und/oder Beatmung/CPAP am 56. Tag nach der Geburt

Radiologische Befunde spielen bei dieser neueren Definition keine Rolle, weil sie widersprüchlich interpretiert werden könnten und nicht routinemäßig zu bestimmten Lebensaltern erhoben werden.¹ Die neuen Diagnosekriterien erlauben eine bessere und genauere Beschreibung der zugrunde liegenden Lungenerkrankung und korrelieren mit der Reife, der Größe und dem Schweregrad der Erkrankung des Kindes. Inwieweit sie eine Rolle bei der Vorhersage von Langzeitfolgen spielen, bleibt abzuwarten.²⁵

Aufgrund der verschiedenen existierenden Definitionen sowie des fehlenden Konsenses über die Kriterien für den Beginn einer Sauerstofftherapie²⁶ variieren die in der Literatur berichteten Werte für die Inzidenz der BPD enorm.²⁷ Sowohl Lemons et al. als auch Fanaroff et al. berichten in den USA von einer Rate an Neuerkrankungen von 22 bis 23% unter den sehr kleinen Frühgeborenen, wobei sich zwischen den Zentren erhebliche Unterschiede zeigten.^{15, 28} In Europa schwanken die Inzidenzraten je nach Region zwischen 10,2% und 24,8%.²⁹ Alle genannten Inzidenzen beziehen sich auf die Definition der bronchopulmonale Dysplasie als zusätzlichen Sauerstoffbedarf mit 36 Schwangerschaftswochen. Genaue Angaben zur Inzidenz der BPD in Deutschland existieren nicht.⁴ Durch die neue Definition von Jobe et al. ergeben sich höhere Werte für die Inzidenz. Berichte über die Entwicklung der Zahl der Neuerkrankungen insgesamt sind uneinheitlich und zeigen teils eine steigende,³⁰ teils eine konstante¹⁴ und teils eine sinkende Frequenz.³¹ Fortschritte in Sachen neuer Behandlungsmethoden (Surfactantgabe) und sanfterer Beatmungsformen vermindern das Auftreten der BPD. Dem gegenüber steht die steigende Zahl der überlebenden extrem kleinen Frühgeborenen. Denn je geringer das Geburtsgewicht ist und je unreifer die Kinder geboren werden, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass sie an BPD erkranken:³² nach Fanaroff liegt die Rate bei 57% bei einem Geburtsgewicht zwischen 501 und 750 g, bei 31% zwischen 751 und 1000 g, bei 14% zwischen 1001 und 1250 g und bei 6% zwischen 1251 und 1500 g.¹⁵ Insgesamt ist die bronchopulmonale Dysplasie die häufigste chronische Lungenerkrankung bei Säuglingen und mit rund 12000 Neuerkrankungen pro Jahr bei den sehr kleinen Neugeborenen in den USA ein enormer Kostenfaktor.⁶

1.3 Pathogenese der bronchopulmonalen Dysplasie

Die Pathogenese der BPD ist multifaktoriell. Die Unreife der Lunge ist dabei wesentliche Voraussetzung. Neben der anatomisch-strukturellen Immaturität ist eine biochemische Unreife von Bedeutung. Für eine unausgereifte Lunge sind unzählige Faktoren potentiell schädlich. Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 23 bis 30 Wochen bei Geburt haben das größte Risiko für die Entwicklung einer BPD. In dieser frühen Phase der Lungenreifung reicht meist eine geringe Belastung mit schädigenden Faktoren aus, um den normalen Prozess des Gefäßwachstums und der Alveolarisierung der Lunge zu stören. Abhängig vom Zeitpunkt, vom Ausmaß und von der Dauer der Schädigung entstehen unterschiedliche Arten von Lungenschäden, welche vom Entwicklungsstopp („neue“ bronchopulmonale Dysplasie) bis zu strukturellen Schäden („klassische“ bronchopulmonale Dysplasie) reichen (siehe Abbildung 1.3).⁶

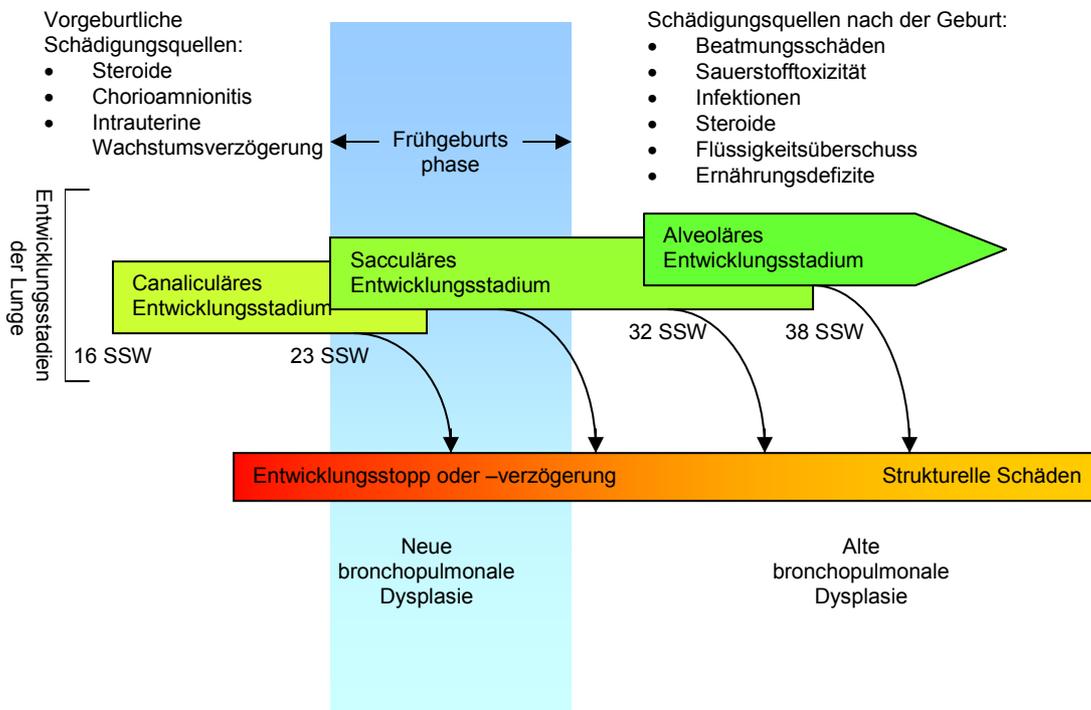


Abbildung 1.3: Stadien der Lungenentwicklung, potentielle Schädigungsfaktoren und Arten der Lungenschädigung, Abbildung mit Genehmigung entnommen und übersetzt ⁶, Copyright Massachusetts Medical Society

Ursprünglich wurden der BPD als ausschließliche Ursachen das Beatmungstrauma sowie die Sauerstofftoxizität zugeschrieben.⁵ Eine hohe Sauerstoffsubstitution zum Erreichen einer hohen Sauerstoffsättigung (SpO₂) verursacht bei den Kindern aufgrund einer gesteigerten Produktion von freien Radikalen einen Lungenschaden.³³⁻³⁴ Frühgeborene Kinder besitzen bei Geburt noch kein ausreichendes antioxidatives Enzymsystem und niedrigere Werte von Antioxidanzien wie Vitamin C und E, sodass bei ihnen eine gesteigerte Vulnerabilität gegenüber der Sauerstofftoxizität besteht.^{3, 35} Die mechanische Beatmung der Frühgeborenen ist für die unreife Lunge schädlich, indem sie eine proinflammatorische Reaktion auslöst. Das Vermeiden einer Intubation und damit einer mechanischen Beatmung durch den Gebrauch von Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) war mit einer niedrigeren Inzidenz der BPD assoziiert.¹ Es ist somit evident, dass Beatmungs- und Sauerstoffstrategien zur Vermeidung eines Lungenschadens von essentieller Bedeutung für die Verbesserung des Outcomes sind.

Jedoch spielen, wie man heute weiß, eine Vielzahl von weiteren Faktoren eine entscheidende Rolle. Es gibt einen starken Zusammenhang zwischen einem persistierenden Ductus arteriosus (PDA) und der BPD, welcher durch bestehende Infektionen noch verstärkt werden kann.³ Ein persistierender Ductus arteriosus kann durch einen Links-Rechts-Shunt zur Entstehung eines Lungenödems beitragen und wirkt sich ähnlich wie eine Überwässerung des Kindes negativ auf die Entstehung einer BPD aus. Und auch eine fetale Inflammationsreaktion (Chorioamnionitis, Funiculitis), welche durch Übertritt von Endotoxinen die Lunge schädigt, begünstigt die Entstehung der BPD.³⁶ Zusätzlich spielen genetische Faktoren eine Rolle.²¹ Sie wirken sich auf die Schwere der Erkrankung aus.

All diese einwirkenden Noxen (Barotrauma/Volutrauma, erhöhte Sauerstoffzufuhr, pulmonale und systemische Infektionen) schädigen die Lunge und führen zu einer Inflammation, welche bei der Entstehung der BPD zentraler Bestandteil ist (siehe Abbildung 1.4). Viele proinflammatorische und chemotaktische Faktoren (Interleukine IL1 β , IL6, ICAM) sind in der Lunge der beatmeten Frühgeborenen vorhanden und eine höhere Konzentration genau

dieser Stoffe korreliert mit der Entstehung einer BPD.¹ Dies führt zu einem lokalen Ungleichgewicht pro- und antiinflammatorischer Mechanismen, die eine anhaltende Inflammationsreaktion begünstigen, welche wiederum zur gestörten Integrität der Lungengefäße und des Parenchyms sowie einer Steigerung der mikrovaskulären Permeabilität führt.²

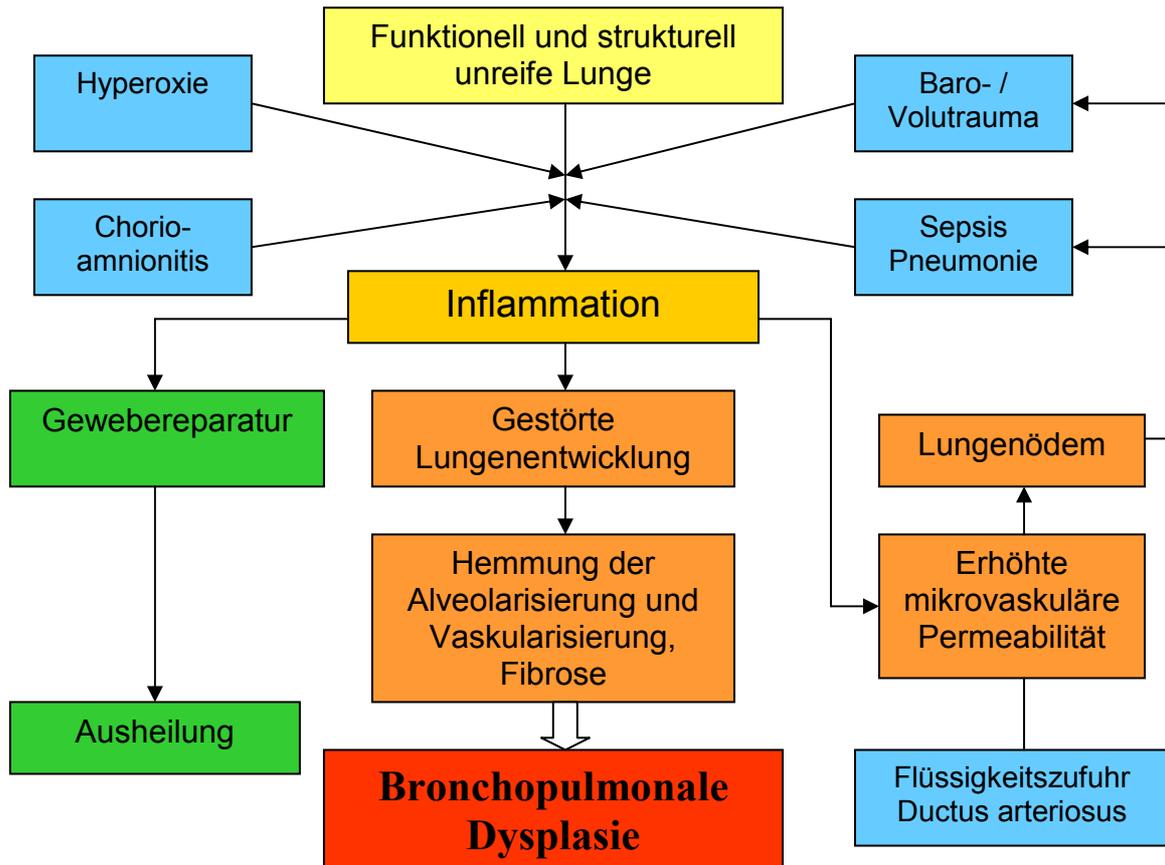


Abbildung 1.4: Pathogenese der bronchopulmonalen Dysplasie, Abbildung mit Genehmigung des Autors entnommen⁴

1.4 Klinik der bronchopulmonalen Dysplasie

Die bronchopulmonale Dysplasie präsentiert sich primär als Sauerstoffabhängigkeit, von der die Kinder nur schwer zu entwöhnen sind, sowie Zeichen der Atemnot mit Tachypnoe und Dyspnoe. Spontan atmende Kinder zeigen oft eine kardiorespiratorische Instabilität mit Sättigungsabfällen

und Bradykardien.³⁷ Im weiteren Verlauf können die Kinder Asthma-ähnliche Symptome entwickeln, welche aber nicht als Asthma fehlgedeutet werden dürfen.⁶

1.5 Prävention und Therapie der bronchopulmonalen Dysplasie

Obwohl die Kenntnisse über die Ätiologie und Pathogenese der bronchopulmonalen Dysplasie enorm zugenommen haben (siehe Abbildung 1.4), sind die präventiven und therapeutischen Möglichkeiten nach wie vor begrenzt und die meisten davon nicht evidenzbasiert.³⁸ Da die Exposition der unreifen Lunge gegenüber Noxen wie Barotrauma und Hyperoxie zur Entstehung der BPD wesentlich beiträgt, gilt es zur Prävention der Erkrankung, diese auslösenden Ursachen zu vermeiden. Dabei kommt der Minimierung der Beatmung sowie der richtigen Einstellung der Sauerstofftherapie eine entscheidende Bedeutung zu. Medikamentös konnte einzig für die Gabe von Vitamin A und Koffein eine präventive Wirkung nachgewiesen werden.³⁹⁻⁴⁰ Aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen werden systemische Steroide in der Behandlung der BPD kontrovers diskutiert und sind nur in Einzelfällen indiziert.³⁹ Bei manifester BPD liegt das therapeutische Augenmerk vor allem auf der Sauerstofftherapie sowie der Vermeidung von Infektionen. Zusammenfassend spielt die Prävention der BPD eine maßgebliche Rolle.

1.6 Langzeitfolgen der bronchopulmonalen Dysplasie

Die meisten Daten zu den Langzeitfolgen bei Überlebenden mit bronchopulmonaler Dysplasie beziehen sich auf Patienten, welche vor der „Surfactant-Ära“ erkrankten oder auf ausgewählte Gruppen mit schwersten Lungenerkrankungen als Neugeborene. Damit geben diese Studien die Langzeitfolgen der Kinder mit der „klassischen“ Form der BPD wieder. Northway berichtete, dass die klinischen Symptome sowie die funktionalen Veränderungen der Lunge bis ins Erwachsenenalter vorhanden sind.⁷ Die Patienten wurden allerdings vor mehr als drei Jahrzehnten behandelt. Diese

Daten dürften nicht denen der „neuen“ Form der Erkrankung, welche sich vor allem bei sehr unreifen Frühgeborenen entwickelt und unterschiedlich behandelt wird, gleichen.⁶

Viele der Kinder mit BPD benötigen in den ersten drei Lebensjahren aufgrund von respiratorischer Erkrankungen teils im Rahmen einer RSV (Respiratory Syncytial Virus)-Infektion einen erneuten Krankenhausaufenthalt. Nur wenige BPD-Patienten sind bis nach dem zweiten Lebensjahr noch sauerstoffabhängig, aber es bestehen gewöhnlich Einschränkungen in der Lungenfunktion. Kinder mit „neuer“ BPD im Alter von acht Jahren zeigten eine verminderte Einsekundenkapazität (FEV_1), was vermuten lässt, dass ein irreversibler Schaden an der Lunge entstanden ist und eine dauerhafte Einschränkung der Atemflüsse besteht.⁴¹ Jedoch fehlen Anschlussstudien für ältere Kinder, Jugendliche und Erwachsene. In den meisten Studien mit „klassischer“ BPD zeigten sich die spirometrischen Werte sowie die FEV_1 der Frühgeborenen mit BPD unabhängig vom Alter vermindert. Allerdings weisen auch Frühgeborene ohne BPD Einschränkungen der Lungenfunktion im Schulalter und auch noch später auf.⁴² Dies zeigt den wichtigen Einfluss der Frühgeburtlichkeit auf die Entwicklung der Lunge.

Zur Untersuchung der Leistungsfähigkeit von Frühgeborenen mit „neuer“ BPD mittels Spiroergometrie existieren bisher lediglich zwei Studien. Beide Untersuchungen zeigten, dass sich die Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung (VO_2max) von Frühgeborenen mit und ohne BPD nicht wesentlich unterscheidet.⁴³⁻⁴⁴ Lediglich gegenüber Reifgeborenen zeigten die Frühgeborenen mit und ohne BPD eine Verminderung der VO_2max .⁴⁴⁻⁴⁵ Allerdings beinhaltete das Probandenkollektiv bei Kriemler et al. nicht nur Kinder mit „neuer“ BPD, sondern auch mit „klassischer“ BPD, was die Aussagekraft dieser Studie einschränkt. Somit stützt sich der aktuelle Kenntnisstand hinsichtlich der Leistungsfähigkeit von Frühgeborenen mit „neuer“ BPD auf nur eine aussagekräftige Untersuchung.

Langfristige Einschränkungen der Lungenfunktion und körperlichen Belastbarkeit von ehemaligen Frühgeborenen, die an der „neuen“ Form der BPD erkrankt sind, und die Bedeutung der BPD hinsichtlich der

Einschränkungen sind demnach unzureichend geklärt.^{3, 6} Mögliche Residuen der „neuen“ BPD könnten sein:

- Eine persistierende pulmonale Inflammation
- Ein hyperreagibles Bronchialsystem
- Eine verminderte Diffusionskapazität der Lunge durch Gefäßrarefizierung und Reduktion der Alveolaroberfläche
 - Daraus resultierend eine verminderte Sauerstoffaufnahme-kapazität und damit verminderte Leistungsfähigkeit
- Eine Rechtsherzbelastung bei chronischer pulmonaler Gefäß-widerstandserhöhung

Aktuelle klinische Studien mit adäquater Evidenz sind notwendig, um die langfristigen Auswirkungen auf Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie besser charakterisieren zu können.¹ Zur Aufklärung dieser noch ungeklärten Langzeitfolgen soll die durchgeführte Studie beitragen.

1.7 Ziele der Untersuchung

Mit dieser Probandenuntersuchung sollte primär die Frage beantwortet werden, ob die „neue“ BPD ein von extremer Frühgeburtlichkeit unabhängiger Risikofaktor für Einschränkungen der Lungenfunktion und der körperlichen Leistungsfähigkeit im Schulkindalter darstellt. Hierzu wurden standardisierte Lungenfunktionsuntersuchungen mittels Spirometrie, Bodyplethysmographie und Diffusionskapazitätsmessung und die ergometrische Ermittlung der maximalen aeroben Leistungsfähigkeit durchgeführt, um mögliche Einschränkungen bei den Kindern mit BPD feststellen zu können. Zusätzlich sollte die Erfassung der körperlichen Aktivität mittels Akzelerometrie weitere Erkenntnisse über den Leistungsstand von Frühgeborenen mit BPD hervorbringen. Hinweise für eine Persistenz der in der frühen Phase der BPD-Entwicklung bestehenden pulmonalen Inflammationsreaktion bis ins Schulalter oder aber für eine gestörte pulmonale Angiogenese mit endothelialer Dysfunktion sollte die Messung der expiratorischen NO-Konzentration (eNO)

liefern. Der Einschluss der eNO-Messung sollte außerdem der Bewertung dieser nicht-invasiven Untersuchungsmethode zur Einschätzung der pulmonalen Morbidität von ehemaligen Frühgeborenen dienen.

Wir postulierten:

1. Die Lungenfunktion und körperliche Leistungsfähigkeit bei ehemals sehr kleinen Frühgeborenen im Schulalter ist schlechter als bei ehemals Reifgeborenen.
2. BPD in der Gruppe der Frühgeborenen ist mit signifikant schlechterer Lungenfunktion und körperlicher Belastbarkeit assoziiert.
3. Das exhalative NO (eNO) ist als Ausdruck einer gestörten pulmonalen Angiogenese und alveolo-kapillären Integrität bei Kindern mit BPD im Schulalter erniedrigt.
4. Die körperliche Aktivität ist bei ehemals sehr kleinen Frühgeborenen im Vergleich zu ehemals Reifgeborenen herabgesetzt.

2 Probandenkollektiv und Methoden

Die vorliegende Probandenuntersuchung wurde nach einem positiven Votum der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians-Universität Würzburg durchgeführt.

Im Rahmen der Studie wurde auf jegliche invasive Maßnahmen wie beispielsweise Blutabnahmen verzichtet.

2.1 Probandenkollektiv

Für die Studie wurden drei verschiedene Probandengruppen rekrutiert und diese untereinander verglichen:

1. Eine Gruppe von ehemaligen sehr kleinen Frühgeborenen (VLBW), welche per definitionem ein Geburtsgewicht unter 1500 Gramm hatten⁴⁶ und vor der vollendeten 32. SSW geboren wurden.
2. Eine Gruppe von ehemaligen sehr kleinen Frühgeborenen, die an bronchopulmonaler Dysplasie mit moderatem oder schwerem Schweregrad gemäß der Definition der NIH-Konsensus-Konferenz erkrankten.¹
3. Eine Kontrollgruppe aus ehemals Reifgeborenen. Diese Kinder wurden somit nach der vollendeten 37. SSW und vor der vollendeten 42. SSW geboren.⁴⁶

Die angestrebte Anzahl jeder Gruppe waren 15 Probanden.

Die ehemaligen sehr kleinen Frühgeborenen (VLBW) sollten aus einer Gruppe von Kindern stammen, die in den Jahren 1997 bis 2001 in der Universitäts-Frauenklinik Würzburg geboren und im Verlauf der Neonatalperiode in der Universitäts-Kinderklinik Würzburg betreut wurden. Dazu wurden alle Neonatalerhebungen und Stationsbücher der neonatologischen Stationen der Universitäts-Kinderklinik der Jahre 1997 bis 2001 sowie eine ab dem Jahre 2000 angelegte elektronische Datenbank der Universitäts-Kinderklinik für die Jahrgänge 2000 und 2001 gesichtet, um alle Kinder mit den Einschlusskriterien

Geburtsgewicht unter 1500 Gramm und Gestationsalter unter 32 SSW zu ermitteln. Daraufhin wurden für jedes ermittelte Kind dessen Arztbriefe und stationäre Krankenakte studiert und eruiert, welche Kinder die aktuellen im NIH-Workshop von 2001 festgelegten Diagnosekriterien für eine BPD erfüllten.¹ Verstorbene Kinder sowie Kinder von Angehörigen der US-Armee mussten identifiziert werden, damit der Versuch, sie für die Studie zu rekrutieren, unterlassen wurde. Zusätzlich wurden noch zur Beschreibung des Kollektivs folgende weitere Daten erhoben (siehe Anlage Aktenanamneseprotokoll):

- Aktuelle Adresse und Telefonnummer der Probanden
- Alter der Mutter bei Geburt sowie Gravidität und Parität
- Schwangerschaftsdauer
- Grund der Frühgeburtlichkeit
- Pränatale Atemnotsyndrom (RDS)-Prophylaxe
- Mütterliche Vorerkrankungen (Präeklampsie, HELLP-Syndrom, Gestationsdiabetes, Amnioninfektionssyndrom)
- Geschlecht des Kindes
- Einling/Mehrling und Geburtsrang
- Apgar-Score und Nabelschnur-pH
- Geburtsgewicht, -körperlänge und -kopfumfang
- Erhalt einer Surfactant-Therapie
- Sauerstoffbedarf (am 28. Lebenstag, mit Reifealter 36. SSW und bei Entlassung)
- Beatmungsform und -dauer (konventionell, Hochfrequenzbeatmung (HFOV), CPAP)
- Kindliche Erkrankungen (zerebrale Anfälle, intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH), posthämorrhagischer Hydrozephalus, periventrikuläre Leukomalazie, Apnoe-Bradykardie-Syndrom, persistierender Ductus arteriosus (PDA), nekrotisierende Enterokolitis (NEC), Retinopathia praematurorum (ROP))
- stattgefundene Operationen

- Dauer des Krankenhausaufenthaltes
- Entlassungsdaten (Reifealter, Gewicht, Körperlänge, Kopfumfang)

Insgesamt wurden 256 VLBW, die im Zeitraum vom 01.01.1997 bis zum 31.12.2001 geboren wurden, in ihrer Neonatalperiode an der Universitäts-Kinderklinik in Würzburg behandelt. Bei acht der 256 Kinder konnten aufgrund fehlender Akten keine Daten erhoben werden. Von den verbleibenden 248 Kindern wurden 189 Kinder in der Universitäts-Frauenklinik Würzburg geboren, 59 weitere wurden aus externen Kliniken nach Würzburg verlegt. Während des stationären Aufenthalts nach der Geburt verstarben 37 der 248 Frühgeborenen (siehe Tabelle 2.1).

Tabelle 2.1: Anzahl der sehr kleinen Frühgeborenen der Jahrgänge 1997 bis 2001 und Outcome BPD oder Tod

Jahrgang	Anzahl VLBW	Frühgeborene ohne BPD	Frühgeborene mit BPD	Verstorbene Frühgeborene
1997	46	24	15	7
1998	59	23	24	12
1999	53	25	22	6
2000	41	14	20	7
2001	49	22	22	5
Insgesamt	248 (100%)	108 (43,5%)	103 (41,5%)	37 (14,9%)

Unter den überlebenden 211 Kindern erfüllten 103 die Diagnosekriterien der BPD, wovon 46 Kinder eine moderate oder schwere BPD aufwiesen (siehe Abbildung 2.1). Nur die Gruppe der Kinder mit BPD von moderatem oder schwerem Schweregrad wurde für die Rekrutierung zum Probanden ausgewählt.

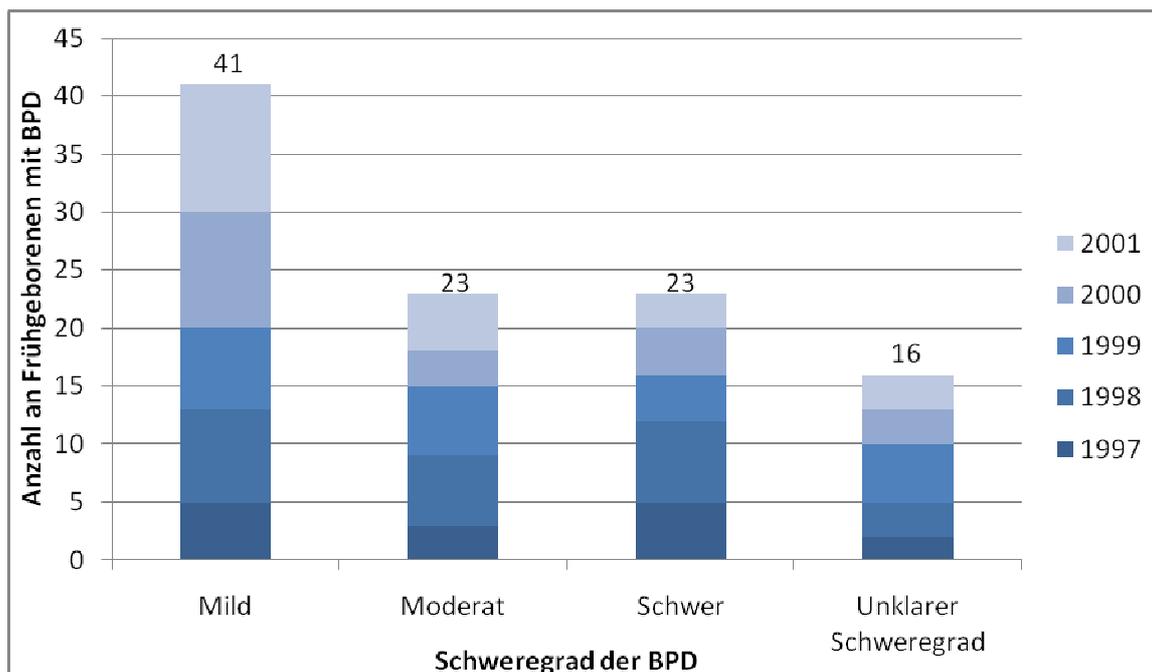


Abbildung 2.1: Anzahl der Frühgeborenen mit BPD der Geburtsjahrgänge 1997 bis 2001 aufgeteilt nach Schweregrad

Nach Ausschluss der US-amerikanischen Kinder und der Kinder mit schwerer spastischer Parese wurden 34 sehr kleine Frühgeborene mit BPD angeschrieben (siehe Anlage Erstes Anschreiben). Bei Unzustellbarkeit des Anschreibens wurden Adressauskünfte bei den jeweiligen Einwohnermeldeämtern eingeholt und ein erneuter Versuch unternommen. Wurde auf das Anschreiben nicht geantwortet, so wurde versucht, telefonisch eine Zu- bzw. Absage einzuholen. Letztendlich erklärten sich zehn Frühgeborene mit BPD und deren Eltern bereit, an der Studie teilzunehmen (siehe Tabelle 2.2).

Tabelle 2.2: Anschreiben der Frühgeborenen mit und ohne BPD

	Insgesamt	Angeschrieben	Zusage	Absage	Unbekannte Adresse	Keine Antwort
Frühgeborene mit BPD	46	34 (100%)	10 (29,4%)	11 (32,4%)	7 (20,6%)	6 (17,6%)
Frühgeborene ohne BPD	108	62 (100%)	15 (24,2%)	3 (4,8%)	21 (33,9%)	23 (37,1%)

Bei den Frühgeborenen ohne BPD konnten 15 Probanden mit Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie gefunden werden. Es waren 62 Anschreiben

notwendig, welche gleichmäßig auf die einzelnen Jahrgänge verteilt wurden (siehe Tabelle 2.2). Die Kontrollgruppe der gesunden ehemaligen Reifgeborenen mit krankheitsfreier Neonatalperiode wurde mit Bekannten der Untersucher und deren Geschwister sowie Schulkameraden der Geburtsjahre 1997 bis 2001 besetzt.

Somit ergab sich letztendlich folgendes Probandenkollektiv:

Tabelle 2.3: Charakteristika der 40 Probanden der drei Gruppen (Frühgeborene mit BPD (BPD), Frühgeborene ohne BPD (FG) und Reifgeborene (RG))

	Frühgeborene mit BPD (BPD)	Frühgeborene ohne BPD (FG)	Reifgeborene (RG)	Irrtumswahr- scheinlichkeit
Anzahl n	10	15	15	
Geschlecht (m/w)	4 / 6	7 / 8	8 / 7	p > 0,05
Alter (in Jahren)	10,8 +/- 1,6	10,4 +/- 1,5	9,9 +/- 1,3	p > 0,05
Größe (in cm)	140,2 +/- 11,0	144,6 +/- 10,8	140,2 +/- 9,5	p > 0,05
Gewicht (in kg)	32,6 +/- 11,9	34,4 +/- 7,4	31,7 +/- 6,6	p > 0,05

2.2 Ablauf der Untersuchungen

Die Probanden und deren Eltern, die sich bereit erklärt hatten, an der Studie teilzunehmen, wurden zunächst schriftlich gebeten, einen Fragebogen zur allgemeinen Krankengeschichte, zur Schulausbildung und zur körperlichen Aktivität des Probanden auszufüllen und zurückzusenden (siehe Anlage Elternfragebogen). Der Fragebogen diente einerseits der Beschreibung des Probandenkollektivs, aber auch dem Erkennen von Erkrankungen und schweren Behinderungen, die einer Teilnahme an den apparativen Untersuchungen zuwidergelaufen wären, weil das Kind entweder körperlich oder geistig zu den Untersuchungen nicht in der Lage gewesen wäre oder durch die körperliche Belastung im Rahmen der Ergometrie gefährdet worden wäre. Hierzu gehörten Kinder, die an einer einschränkenden spastischen Zerebralparese leiden, die einer regelmäßigen Physiotherapie bedürfen, sowie Kinder mit Blindheit, Taubheit oder schweren Herzerkrankungen. Da eine

deutliche Einschränkung der geistigen Entwicklung durch erschwerte Kommunikation mit den Ergebnissen der Ergometrie und der Lungenfunktionsuntersuchungen interferieren kann, wären auch Kinder, die keine Regel- oder Förderschule besuchten, ausgeschlossen worden. Dies war jedoch bei allen 40 Studienteilnehmern nicht der Fall.

Mit jedem der Studienteilnehmer wurde telefonisch ein etwa vierstündiger Untersuchungstermin in der Universitäts-Kinderklinik vereinbart, zu dem zusätzlich schriftlich eingeladen wurde (siehe Anlage Einladungsschreiben). Die Untersuchungstermine lagen im Zeitraum Oktober 2009 bis März 2010.

Im Rahmen des Untersuchungstermins wurden die Kinder und Eltern ausführlich über die geplanten Untersuchungen aufgeklärt und mit den Testverfahren vertraut gemacht. Es folgte eine gründliche Anamnese und die Kinder wurden eingehend untersucht sowie deskriptive Daten erhoben. Anschließend schlossen sich folgende Untersuchungen an:

1. Lungenfunktionsuntersuchungen:
 - a. Spirometrie
 - b. Bodyplethysmographie
 - c. Messung der Diffusionskapazität
2. Weiterführende pulmonologische Untersuchungen:
 - a. Messung der exhalativen Konzentration von Stickstoffmonoxid (eNO)
 - b. Beurteilung der Lungenmorphologie und -funktion mittels kernspintomographischer Untersuchung am offenen Niederfeld (0,2 Tesla) Gerät (Gegenstand einer weiteren Dissertation)
3. Ein 12-Kanal-EKG und eine Echokardiographie
4. Bestimmung der maximalen aeroben Leistungsfähigkeit auf dem Fahrradergometer

Die Probanden und deren Eltern, die Ihren Untersuchungstermin in der ersten Hälfte des Untersuchungszeitraums hatten, wurden anschließend in den Einsatz eines Akzelerometers zur Erfassung der körperlichen Aktivität der

Kinder in den folgenden neun Tagen eingewiesen. Im Anschluss dieser Periode konnte das Akzelerometer in einem mitgegebenen frankierten Briefumschlag zur Auswertung an die Untersucher zurückgesandt werden. Da eine Abhängigkeit der körperlichen Aktivität von der Jahreszeit besteht, wurde die Aktivitätsmessung durch Akzelerometrie nach mündlicher, zum Teil telefonischer und schriftlicher Einweisung in den Bewegungssensor bei allen Probanden im Zeitraum von Oktober bis Dezember 2009 durchgeführt.⁴⁷

Die apparativen Voraussetzungen für die Untersuchungen waren alle in der Universitäts-Kinderklinik und dem Institut für Röntgendiagnostik des Universitätsklinikum Würzburg vorhanden. Die Untersuchungen wurden durch die Studienärzte und zwei Doktoranden durchgeführt.

2.3 Untersuchungsmethoden

Nach eingehender Aufklärung von Probanden und Erziehungsberechtigten sowie einer Einführung in die Untersuchungsmethoden wurden sie erneut gefragt, ob sie bereit seien, an der Studie teilzunehmen und gebeten, dies auf einer Einverständniserklärung (siehe Anlage Einverständniserklärung) zu dokumentieren. Anschließend wurde der zu Hause ausgefüllte Fragebogen nochmals durchgesprochen und eventuelle Lücken ergänzt.

2.3.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

In der Anamnese wurden akute Erkrankungen, die eine Studienteilnahme zum aktuellen Zeitpunkt ausgeschlossen hätten, Vorerkrankungen mit besonderem Augenmerk auf das respiratorische System, Medikamenteneinnahmen, Schulstatus sowie Anzahl der Raucher in der Familie durch Befragung der Probanden und dessen Eltern erfasst. Des Weiteren wurden nach Durchsicht des gelben Kindervorsorgeuntersuchungshefts die Größen- und Gewichtsentwicklung und eventuelle Auffälligkeiten bei den Vorsorgeuntersuchungen der Probanden dokumentiert (siehe Anlage Anamneseprotokoll).

Anschließend wurde eine ausführliche körperliche Untersuchung durchgeführt, um kardiale, pulmonale und neurologische Auffälligkeiten zu erkennen und gesundheitliche Risiken durch die apparativen Untersuchungen zu minimieren (siehe Anlage Protokoll der körperlichen Untersuchung). Im Rahmen der körperlichen Untersuchung wurden bei den Probanden ohne Schuhe und nur in Unterwäsche bekleidet die Körpergröße (Seca216, Seca, Hamburg, Deutschland), das Gewicht (Seca701, Seca, Hamburg, Deutschland) und der Kopfumfang auf 0,1 cm bzw. kg genau bestimmt sowie der Body Mass Index (BMI in $\text{kg/m}^2 = \text{Körpergewicht}/(\text{Körpergröße})^2$) daraus berechnet. Außerdem wurde die Hautfaltendicke als Maß für den Körperfettanteil ermittelt, um daraus die fettfreie Körpermasse jedes Probanden zu errechnen. Dabei wurde jeweils dreimal die Hautfaltendicke über der Mitte des Biceps brachii, des Triceps brachii, unterhalb des Schulterblatts und oberhalb der Crista iliaca superior anterior mit dem Hautfaltencaliper (Holtain LTD., Crosswell, Crymych, Dyfed SA41 3UF, England) gemessen, der Mittelwert aus den drei Messwerten gebildet und daraus der Körperfettanteil durch Berechnungsformeln von Slaughter abgeschätzt.⁴⁸

2.3.2 Lungenfunktionsuntersuchung

Der Ermittlung von restriktiven und obstruktiven Ventilationsstörungen diene die ausführliche Diagnostik der Probanden im Lungenfunktionslabor der Universitäts-Kinderklinik Würzburg. Hierbei diene die Spirometrie der Bestimmung der Lungenvolumina Tidalvolumen (V_T), Vitalkapazität (VC), expiratorisches Reservevolumen (ERV), inspiratorische Kapazität (IC), sowie der Flusswerte in der forcierten Expiration (FEV_1 , MEF_{25} , MEF_{50} , MEF_{75} , PEF) mit dem MasterScope Spirometer (Firma Jaeger, Höchberg). Die Erhebung des Atemwegwiderstandes (SR), des Residualvolumens (RV) und der totalen Lungenskapazität (TLC) erfolgte durch die Untersuchung im volumenkonstanten Bodyplethysmografen MasterScreen Body (Firma Jaeger, Höchberg). Der Transferfaktor für Kohlenmonoxid (DL_{CO}) und der für das errechnete Alveolarvolumen korrigierte Wert K_{CO} eignen sich als Maß für die

Diffusionskapazität der Lunge und wurden in der Single-Breath Methode mit dem MasterScreen Diffusion (Firma Jaeger, Höchberg) gemessen, wobei der bessere von zwei Versuchen gewertet wurde. Es wurde hierbei von einem mittleren Hämoglobingehalt von 13,5 g/dl bei den Probanden ausgegangen.

Vor jeder Untersuchung wurden die aktuellen Umgebungsbedingungen (Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Luftdruck) eingegeben, das Messaufnahmesystem volumengeeicht und es erfolgte eine automatische Kabinen- und Gasanalytoreneichung.

Alle Lungenfunktionsmessungen wurden gemäß der Standards der European Respiratory Society (ERS)/American Thoracic Society (ATS) durchgeführt.⁴⁹⁻⁵¹

Zur Korrektur von Lebensalter, Geschlecht sowie Gewicht und Länge der Probanden wurden alle Lungenfunktionsdaten als Prozentwerte der Vorhersagewerte angegeben.

Sämtliche Hard- und Software zur Lungenfunktionsdiagnostik stammen von Cardinal HealthCare aus Höchberg.

2.3.3 Messung des exhalativen Stickstoffmonoxids (eNO)

Die Messung von eNO erfolgte über das portable Gerät NioxMino (Aerocrine, Solna, Schweden). Der Proband atmete zunächst bis auf das RV aus und anschließend durch ein Mundstück mit integriertem Filter durch das Gerät bis zur TLC ein. Durch diese Prozedur wurden die Atemwege weitgehend von kumuliertem NO befreit und eine Kontamination durch NO in der Umgebungsluft verhindert. Anschließend atmete der Proband langsam und gleichmäßig durch das Gerät bis zum RV aus. Ein zu schneller oder zu langsamer Atemgasfluss bei der Ausatmung wurde durch ein visuelles und akustisches Signal angezeigt. Die Nasenatmung wurde während der Prozedur mittels Nasenklemme verhindert. Die in der exhalierten Luft gemessenen NO-Konzentrationen wurden kurz nach Ende der Ausatmung angezeigt. NO-Konzentrationen unter der Nachweisgrenze (< 5 ppb) wurden mit dem Wert Null in der Statistik angesetzt. Die Messung der eNO-Konzentration mit dem portablen Gerät ist gegenüber dem Goldstandard der Messung mittels Chemolumineszenz validiert.⁵²

2.3.4 Kernspintomographische Untersuchung

In Kooperation mit dem Institut für Röntgendiagnostik wurde eine kernspintomographische Untersuchung am offenen Niederfeldgerät (0,2 Tesla) durchgeführt.

Die Auswertung dieser Untersuchung ist Gegenstand einer anderen Promotionsarbeit.

2.3.5 Echokardiografie

Die farbkodierte Duplexechokardiografie mit dem VIVID 7-System (General Electric Healthcare, Milwaukee, WI, USA) diente dem Ausschluss eines relevanten Vitium cordis sowie der Erkennung einer pulmonalen Gefäßwiderstandserhöhung, welche Einfluss auf die Bestimmung der Diffusionskapazität und der maximalen aeroben Leistungsfähigkeit haben kann. Über die Messung der Flussgeschwindigkeit über eine Trikuspidalregurgitation sowie der dopplersonographisch gemessenen herzfrequenzadaptierten Akzelerationszeit im Stamm der Arteria pulmonalis kann der pulmonalarterielle Blutdruck als Maß für den pulmonalvaskulären Widerstand abgeschätzt werden.⁵³ Die Messung der linksventrikulären Parameter enddiastolischer und endsystolischer Diameter, Dicke des Myokards von Ventrikelseptum und Hinterwand, Verkürzungs- und Ejektionsfraktion sowie das Mitraleinflussprofil eigneten sich zur Abschätzung der Herzfunktion in Ruhe.

2.3.6 12-Kanal-EKG

Vor und während des Belastungstests auf dem Ergometer wurden ein 12-Kanal-EKG (Custo card m, custo med, München) abgeleitet.

Dies erfolgte zur Beurteilung der kardialen Erregungsbildung, -ausbreitung und -rückbildung. Die Herzfrequenz, Dauer der P-Welle, die PQ-, QRS- und korrigierte QT-Zeit sowie der Sokolow-Lyon-Index als Maß für eine

rechtsventrikuläre Hypertrophie als Zeichen einer pulmonalen Hypertonie wurden ermittelt.

Zur Gewährleistung einer möglichst großen Bewegungsfreiheit für die Ergometrie wurden die Elektroden für die Extremitätenableitungen supraclaviculär und oberhalb der Crista iliaca anterior superior angebracht.

Hätten sich im EKG bei einem Probanden zu irgendeinem Zeitpunkt kardiale Auffälligkeiten gezeigt, wären bei diesem zur Minimierung gesundheitlicher Risiken die Untersuchungen abgebrochen worden.

2.3.7 Bestimmung der maximalen aeroben Leistungsfähigkeit auf dem Fahrradergometer

Die Bestimmung der maximalen aeroben Leistungsfähigkeit erfolgte gemäß eines Stufenprotokolls (siehe Tabelle 2.5) auf dem Fahrradergometer (Ergoselect 200OK, Ergoline, Bitz, Deutschland). Das Untersuchungsprotokoll ist für ein vergleichbares Probandenkollektiv in der Universitäts-Kinderklinik erprobt.⁵⁴

Tabelle 2.5: Stufenprotokoll der Ergometrie

Zeitspanne (in min)	Leistung
0 – 2	7 Watt (entspricht dem minimalen Widerstand des Fahrradergometers)
2 – 4	1 Watt/kg Körpergewicht
4 – 6	2 Watt/kg Körpergewicht
6 – 7	2,5 Watt/kg Körpergewicht
Jede weitere Minute	Steigerung um 0,5 Watt/kg Körpergewicht
Abbruch bei	<ul style="list-style-type: none"> • Trittfrequenz unter 40 Umdrehungen/Minute • Bei Zeichen der maximalen Belastung (HF > 195/min, RQ > 1,03)⁵⁵

Die Sattelposition des Ergometers wurde sowohl in vertikaler als auch in horizontaler Richtung für jeden Probanden optimiert. Die Schuhe wurden auf den Pedalen mit größenvariablen Schlaufen fixiert, sodass sie auch bei

maximaler Belastung nicht herausrutschen konnten. Die Handgriffposition wurde für jeden Probanden bestmöglich eingestellt. Ein Pulsoxymeter zur Messung der Sauerstoffsättigung (SpO_2) wurde mittels Stirnband über der rechten Augenbraue der Probanden angebracht.

Die Probanden wurden vor der Untersuchung ausführlich in die Methodik eingewiesen. Sie mussten während des Belastungstest durch ein Mundstück mit Speichelfalle und einem leichtgewichtigen Pneumotachografen mit einem Totraumvolumen von 85 ml (Pneumotach, MedGraphics, St. Paul, MN, USA) atmen.⁵⁶ Ein Atemgassensor wurde am Pneumotachografen befestigt. Die Nasenatmung wurde durch das Tragen einer Nasenklemme verhindert. Sowohl in- und expiratorische Atemgaskonzentrationen als auch ventilatorische Parameter konnten damit für jeden Atemzug gemessen, auf einem Laptop graphisch dargestellt und gemittelt über 15 s gespeichert werden. So konnten die Sauerstoffaufnahme (VO_2) und Kohlendioxidabgabe (VCO_2) sowie die Ventilation erfasst und der respiratorische Quotient ($RQ = VCO_2/VO_2$) errechnet werden (CPX/D-System, MedGraphics, St. Paul, Minnesota, USA). Der Atemgassensor wurde vor und nach jeder Untersuchung mit Gasen mit bekannter Konzentration geeicht (Gaskonzentration des Referenzgases: O_2 21%, N_2 79%, und des Kalibrationsgases: O_2 12%, CO_2 5%, N_2 83%). Des Weiteren erfolgte vor jeder Untersuchung eine Volumenkalibration des Pneumotachografen mit Hilfe einer 3l-Pumpe.

Nach einer anfänglichen zweiminütigen Belastung mit 7 Watt, welche dem minimalen Widerstand des Fahrradergometers entsprach, wurde die Belastung zunächst zweimal jeweils nach zwei Minuten um 1 Watt/kg Körpergewicht gesteigert. Anschließend wurde die Belastung jede Minute um 0,5 Watt/kg Körpergewicht erhöht. Die Trittfrequenz sollte hierbei durchgehend bei 50 bis 60 Umdrehungen pro Minute gehalten werden.

Während des Belastungstests wurden die Herzfrequenz sowie die Sauerstoffsättigung mittels eines 12-Kanal-EKGs (custo card m, custo med, München) und einer Pulsoxymetrie (NPB-290, Nellcor Puritan Bennett, s'Hertogenbosch, Niederlande) kontinuierlich überwacht und minütlich dokumentiert. Hätten sich während des Tests pathologische Auffälligkeiten im

Belastungs-EKG oder Sättigungsabfälle unter 80% gezeigt, wäre die Untersuchung zum Schutz des Probanden abgebrochen worden.

Der Proband wurde angehalten, bis zur totalen Erschöpfung zu treten. Dabei erfolgte eine verbale Unterstützung durch die Angehörigen und die Untersucher. Der Belastungstest wurde abgebrochen, sobald der Proband eine Trittfrequenz von minimal 40 Umdrehungen pro Minute nicht mehr zu leisten in der Lage war oder der Proband Zeichen der maximalen Belastung (Herzfrequenz > 195/Minute, RQ > 1,03) zeigte.⁵⁵

Die Maximalwerte aller aufgezeichneten Parameter ergaben sich zum Zeitpunkt der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_2max). Dazu wurden jeweils die Werte jener zwei 15-Sekunden-Abschnitte, bei denen gleichzeitig die höchsten VO_2 -Werte gemessen wurden, ermittelt und aus diesen anschließend der Mittelwert gebildet.

Zur Auswertung der Ergometriedaten wurden folgende Bestimmungen vorgenommen:

1. Die maximal mögliche Ventilation (MVV) wurde mit $35 \times FEV_1$ abgeschätzt.⁵⁷
2. Da bei den Probanden während des Leistungstests keine Blutgasanalyse vorgenommen wurde, musste der arterielle Kohlendioxidpartialdruck ($paCO_2$) gemäß einer Regressionsgleichung von Jones während der steady-state-Phase der Ergometrie abgeschätzt werden:⁵⁸

$$paCO_2 = 5,5 + 0,9 \times 863 \times VCO_2 \times V_E^{-1} - 0,0021 \times V_T$$

Daraus wurde die maximale physiologische Totraumventilation pro Minute (V_{Dmax}) wie folgt berechnet:⁵⁹

$$V_D = ([paCO_2 - 863 \times VCO_2 \times V_E^{-1}] \times paCO_2^{-1} - V_{DM} \times V_T^{-1}) \times V_T \times \text{Atemfrequenz} \times V_E \text{ (l/min)}$$

mit V_{DM} = Totraumvolumen des Mundstücks und des Pneumotach mit Speichelfalle (85 ml), VCO_2 = Kohlendioxidproduktion (ml/min), V_E = Atemminutenvolumen (l/min) und V_T = Atemzugvolumen (ml).

Die alveoläre Ventilation pro Minute (V_A) wurde aus der Differenz zwischen V_E und V_D berechnet.

3. Die ventilatorische anaerobe Schwelle (VAT), welche ein Punkt bei steigender Belastungsintensität ist, an dem es im Vergleich zur Sauerstoffaufnahme zu einem überproportionalen Anstieg der Ventilation und der Kohlendioxidabgabe kommt,⁶⁰ wurde nach folgenden Kriterien bestimmt:

1. Anstieg von $V_{E\max}/VO_{2\max}$ ohne einen gleichzeitigen Anstieg von $V_{E\max}/VCO_{2\max}$ ⁶¹
2. Anstieg des RQ⁶²
3. nicht-linearer Anstieg der $VCO_{2\max}$ ⁶³

Zwei erfahrene Untersucher bestimmten unabhängig voneinander die VAT und es wurde der Mittelwert aus den beiden bestimmten Werten gebildet.

4. Im Rahmen der Auswertung der Spiroergometrie wurde ein Regressionsmodell erstellt, in welches Faktoren mit möglichem Einfluss auf die maximale Sauerstoffaufnahme ($VO_{2\max}$) und damit auf die Leistungsfähigkeit der Kinder einbezogen wurden.

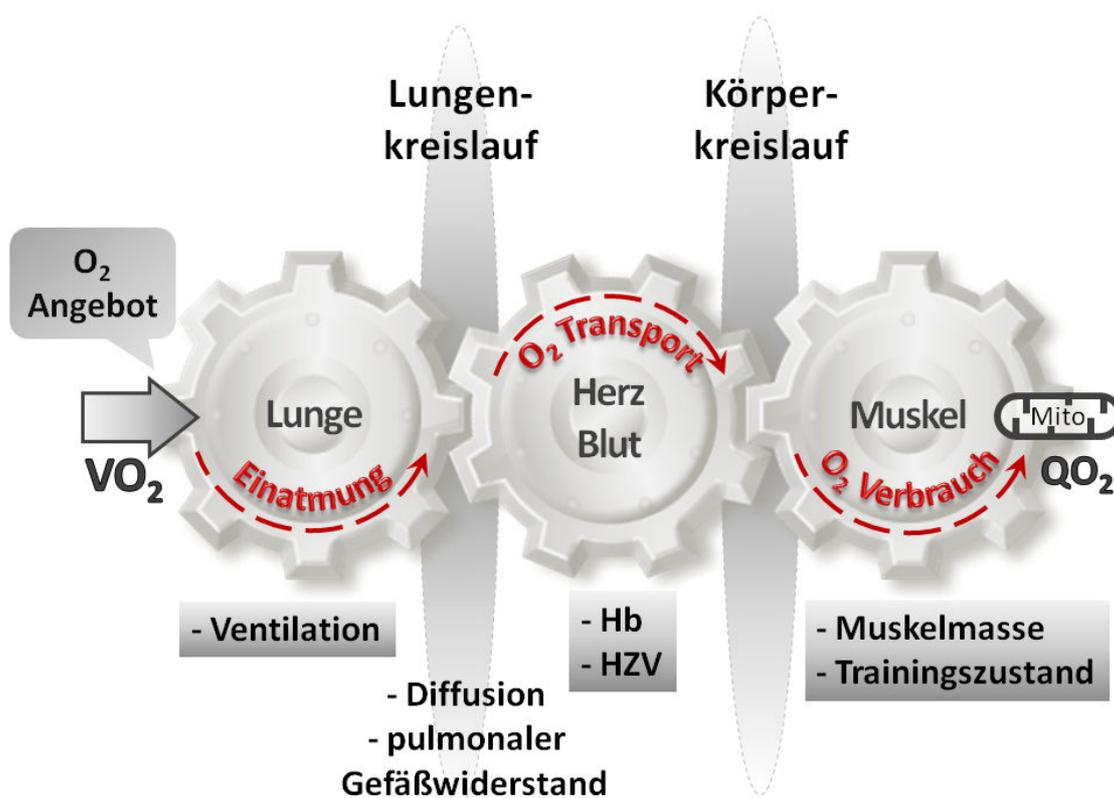


Abbildung 2.2: Vereinfachtes Schema zur Kopplung der externen Atmung und der Zellatmung, VO_2 = O_2 -Aufnahme, Hb = Hämoglobin, HZV = Herzzeitvolumen, Mito = Mitochondrium, QO_2 = O_2 -Verbrauch, nach Wasserman⁶⁴

Abbildung 2.2 zeigt dazu die Kopplung von externer Atmung und Zellatmung und verdeutlicht die Interaktionen der verschiedenen physiologischen Komponenten, die zur Durchführung von Belastungen notwendig sind.⁶⁴ Eine geringere maximale Sauerstoffaufnahme bei Belastung ($VO_2\text{max}$) als Zeichen einer verminderten Leistungsfähigkeit ist Ausdruck einer Störung der in Abbildung 2.2 dargestellten Kette von externer Atmung bis zur Zellatmung. Eine Störung kann dabei durch die Beeinträchtigung jedes einzelnen Teilschritts dieser Kette bedingt sein. Im Einzelnen sind die Teilschritte und damit möglichen Einflussfaktoren der Leistungsfähigkeit die Ventilation, die Diffusion, die Perfusion, die Muskelaktivität sowie der Trainingseffekt. Somit wurden Messwerte, die die einzelnen Teilschritte der Atmungskette möglichst aussagekräftig widerspiegeln, in das Regressionsmodell aufgenommen, um den entscheidenden Faktor einer verminderten Sauerstoffaufnahme bei Belastung ($VO_2\text{max}$) identifizieren zu können.

2.3.8 Erfassung der körperlichen Aktivität durch Akzelerometrie

Zur objektiven Bestimmung der körperlichen Aktivität wurden die Probanden und deren Eltern im Rahmen des Untersuchungstermins in der Universitäts-Kinderklinik in die Verwendung des Akzelerometers Actigraph GT1M (Actigraph, Fort Walton Beach, Florida, USA) eingewiesen. Zusätzlich erhielten alle Probanden eine schriftliche Anleitung mit nach Hause. Der Actigraph GT1M ist ein kleiner (3,8 x 3,7 x 1,8cm) leichter (27g) Bewegungssensor, der die Summe der Beschleunigungen in vertikaler Ebene in der Einheit „counts“ aufzeichnet. Dabei gingen sowohl die Intensität als auch die Häufigkeit der Bewegung in die Messung ein. Die Bewegungscounts wurden über einen 15-Sekunden-Zeitraum gesammelt und gespeichert. Die Probanden sollten das Gerät über einen Zeitraum von neun aufeinander folgenden Tage in den Wachphasen (mindestens zehn Stunden pro Tag) mit Hilfe eines elastischen Bauchgurts möglichst direkt auf der Haut und eng auf dem rechten Hüftknochen aufliegend tragen. Zusätzlich sollten Aktivitäten im Wasser (Schwimmen, Baden, etc.), bei denen der nur wasserabweisende Akzelerometer nicht getragen werden kann,

und Besonderheiten im Tagesablauf (Krankheit, vergessen Sensor zu tragen, etc.) von den Probanden bzw. deren Eltern auf einem mitgegebenen Protokoll (siehe Anlage Aktivitätsprotokoll) dokumentiert werden. Nach Abschluss dieser Periode konnten die Probanden den Akzelerometer und das Protokoll in einem vorfrankierten und adressierten Päckchen an die Universitäts-Kinderklinik zurückschicken.

Die getragenen Sensoren wurden schließlich mittels einer speziell dafür geschriebenen Software nach den Kriterien der European Youth Heart Study (EYHS) ausgewertet.⁶⁵

1. Intervalle von mehr als zehn Minuten bzw. 40 Countsabschnitten ohne jegliche aufgezeichnete Bewegungscouts wurden als nicht getragen gewertet, da angenommen wurde, dass Kinder im Alter unserer Probanden nicht zehn Minuten ohne jegliche Bewegung verbringen.

2. Jeder Proband musste den Akzelerometer mindestens vier Tage mit mindestens zehn Stunden pro Tag getragen haben. Dabei mussten mindestens zwei Wochentage und ein Wochenendtag eingeschlossen sein. Ansonsten wurde das Tragen des Bewegungssensors noch einmal wiederholt.

3. Die Grenzen für die Aktivitätsniveaus wurden gemäß einer Kalibrationsstudie mit kaukasischen Kindern ähnlichen Alters festgelegt und daraus die Aktivitäten der Probanden errechnet.⁶⁶

Somit ergaben sich folgende Kategorien mit den Grenzen:

1. Ruhe: ≤ 100 counts/min
2. Geringe Aktivität: > 100 und ≤ 1000 counts/min
3. Leichte Aktivität: > 1000 und ≤ 3600 counts/min
4. Moderate Aktivität (MPA): > 3600 und ≤ 6200 counts/min
5. Starke Aktivität (VPA): > 6200 counts/min

Die Kategorien vier und fünf ergaben zusammen die Kategorie der moderaten und starken Aktivität (Moderate and Vigorous Physical Activity (MVPA)) mit einer unteren Grenze von 3600 counts/min.

Somit konnten die durchschnittlichen counts/min sowie die durchschnittlichen Minuten in den jeweiligen Kategorien bestimmt werden. Vor zwölf Uhr mittags

aufgezeichnete counts wurden als vormittags, danach aufgezeichnete counts als nachmittags gewertet. Die durchschnittlichen counts/min insgesamt wurden auf eine Woche korrigiert mittels folgender Formel berechnet:⁴⁷

Durchschnittliche counts/min korrigiert auf eine Woche = (durchschnittliche counts/min an Wochentagen x 5 + durchschnittliche counts/min an Wochenendtagen x 2) / 7

Die Validität und Reliabilität der Messung der körperlichen Aktivität mittels Akzelerometrie wurde im Vergleich zu anderen Methoden bewiesen.⁶⁷

2.4 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung der erhobenen Daten wurde das Statistikprogramm SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) verwendet. Die Darstellung der metrischen Daten erfolgte, wenn nicht anders erläutert, als Mittelwerte +/- Standardabweichung der Mittelwerte. Der Vergleich unter den drei Gruppen (Frühgeborene mit BPD, Frühgeborene ohne BPD und Reifgeborene) erfolgte bei metrischen, normalverteilten Variablen mit homogenen Varianzen mit der Varianzanalyse (Analysis of Variance, ANOVA). Dabei wurde eine post hoc Korrektur nach Bonferroni durchgeführt. Gemäß des primären Ziels der Studie, wurden Faktoren mit möglichem Einfluss auf die maximale Sauerstoffaufnahme ($VO_2\max$)^{60, 64} in ein lineares, allometrisch skaliertes Regressionsmodell einzeln eingeschlossen.⁶⁸⁻⁶⁹ Hierbei waren die maximale Sauerstoffaufnahme abhängige und Größe und Geschlecht fixe Variablen. Zu diesem Zweck wurden metrische Daten in den Logarithmus naturalis (ln) gesetzt. Bei allen weiteren metrischen Daten wurde der Gruppenvergleich mittels nicht-parametrischer Tests, dem Kruskal-Wallis-Test bzw. dem Mann-Whitney-Test, vorgenommen. Bei nicht-metrischen Daten erfolgte die Auswertung mit Kreuztabellen und dem Chi-Quadrat-Test. Eine statistische Signifikanz wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ angenommen. Für den paarweisen Vergleich der drei Gruppen mit dem Mann-Whitney-Test und dem Chi-Quadrat-Test wurde das Ergebnis gemäß der Korrektur nach Bonferroni mit drei multipliziert.

3 Ergebnisse

3.1 Das Kollektiv sehr kleiner Frühgeborener der Geburtsjahrgänge 1997 bis 2001

Die Durchsicht der Patientenakten von 248 sehr kleinen Frühgeborenen (Gestationsalter < 32 SSW und Geburtsgewicht unter 1500g), die in den Jahren 1997 bis 2001 während ihrer Neonatalperiode in der Universitäts-Kinderklinik Würzburg behandelt wurden, ergab folgende Auswertung:

3.1.1 Perinatale Charakteristika der Frühgeborenen

Die Mortalität im genannten Kollektiv lag bei 14,9%. Dabei sank die Mortalität mit steigendem Geburtsgewicht von 33,3% bei den Frühgeborenen unter 501 g auf 7,7% bei denen zwischen 1251 und 1500 g (siehe Abbildung 3.1).

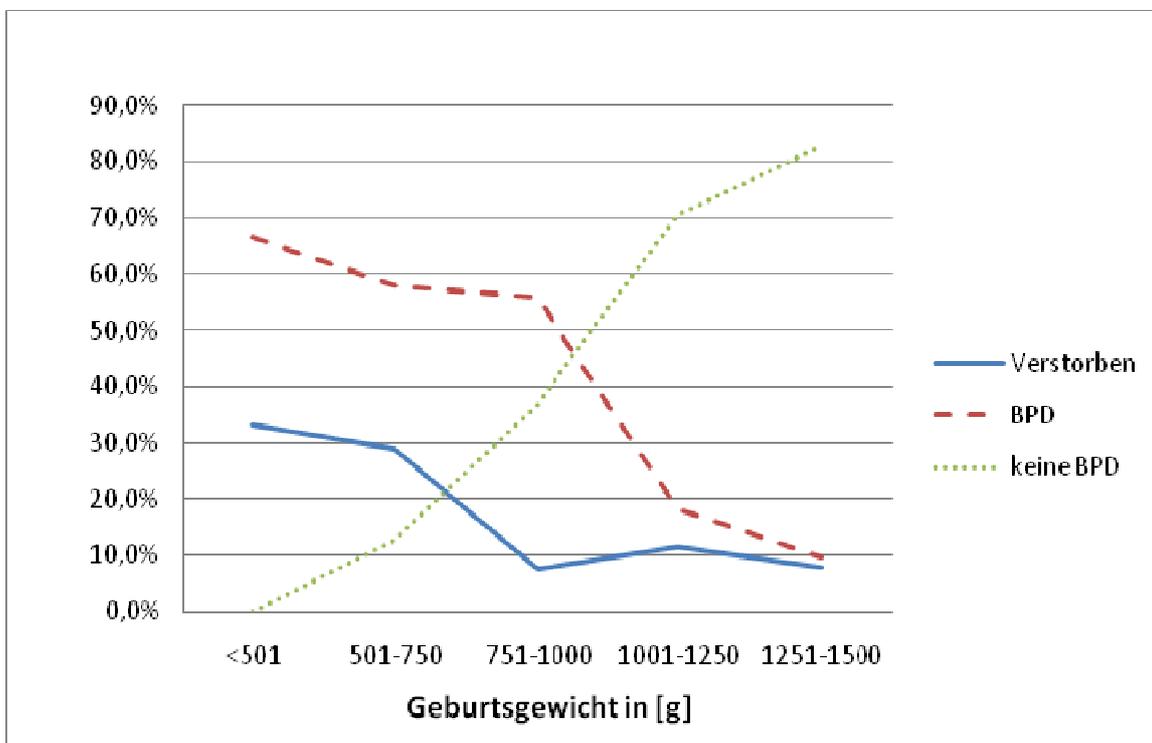


Abbildung 3.1: Mortalität und Häufigkeit der BPD bei 248 sehr kleinen Frühgeborenen der Geburtsjahrgänge 1997 bis 2001

3 ERGEBNISSE

Die Inzidenz der bronchopulmonalen Dysplasie betrug unter den überlebenden 211 lebenden Kindern 48,8%. Davon hatten 39,8% eine milde, 22,3% eine moderate und 22,3% eine schwere BPD gemäß der Definition der NIH-Konsensus-Konferenz.¹ Bei 15,5% der Kinder war aufgrund ungenauer Angaben bezüglich der Sauerstofftherapie eine Schweregradeinteilung der BPD nicht möglich. Der Anteil der überlebenden Kinder, die eine BPD entwickelten, nahm mit sinkendem Geburtsgewicht zu (siehe Abbildung 3.1).

Tabelle 3.1 fasst perinatale Daten der überlebenden Kinder mit und ohne BPD zusammen.

Tabelle 3.1: Perinatale Daten der Frühgeborenen mit und ohne BPD (*geringere Anzahl aufgrund fehlender Daten)

	Frühgeborene mit BPD (BPD)	Frühgeborene ohne BPD (FG)	BPD – FG
Anzahl n	103 (48,8%)	108 (51,2%)	
Geschlecht (m/w)	50 / 53	52 / 56	p = 1,00
Schwangerschaftsdauer (Wochen)	26,26 +/- 1,74	29,66 +/- 1,69	p < 0,01
Geburtsgewicht (g)	792 +/- 238	1144 +/- 249	p < 0,01
Länge bei Geburt (cm)	33,6 +/- 3,1	38,1 +/- 3,1	p < 0,01
Kopfumfang bei Geburt (cm)	23,4 +/- 1,9	26,6 +/- 1,9	p < 0,01
Apgar-Wert nach 1 Minute	5,87 +/- 2,32	7,01 +/- 2,07	p < 0,01
Apgar-Wert nach 5 Minuten	7,64 +/- 1,43	8,45 +/- 1,27	p < 0,01
Apgar-Wert nach 10 Minuten	8,43 +/- 0,97	8,86 +/- 0,91	p < 0,01
Nabelschnur-pH	7,26 +/- 0,10	7,26 +/- 0,11	p = 0,95
RDS-Prophylaxe	56 / 90* (62,2%)	54 / 98* (55,1%)	p = 0,48
Surfactant-Therapie	73 / 90* (81,1%)	31 / 102* (30,4%)	p < 0,01
Mehrlinge	30 / 99* (30,3%)	38 / 108 (35,2%)	p = 0,88

Neben der Schwangerschaftsdauer unterschieden sich die beiden Gruppen auch in Geburtsgewicht sowie Kopfumfang und Körperlänge bei Geburt.

Darüber hinaus hatten Kinder mit BPD niedrigere Apgar-Werte nach ein, fünf und zehn Minuten und benötigten häufiger eine exogene Surfactant-Therapie zur Behandlung eines Atemnotsyndroms (RDS) (81,1% gegenüber 30,4%, 35,6% der Kinder mit BPD mit mehr als einer Surfactant-Gabe gegenüber 4,9% der Kinder ohne BPD). Kein Unterschied fand sich zwischen den beiden Gruppen bezüglich des Nabelschnur-pHs, der Gabe einer RDS-Prophylaxe und der Anzahl an Mehrlingen.

3.1.2 Beatmungs- und Sauerstofftherapie überlebender Frühgeborener

In unserem Kollektiv wurden Kinder, die eine BPD entwickelten, signifikant länger beatmet (26,7 Tage gegenüber 4,3 Tage) und benötigten länger eine Atemunterstützung mittels Continuous positive airway pressure (CPAP) (25,4 Tage gegenüber 7,3 Tage). 22 Kinder mit BPD wurden mit zusätzlichem Sauerstoff nach Hause entlassen (siehe Tabelle 3.2).

Tabelle 3.2: Atemhilfe und Sauerstofftherapie der Frühgeborenen mit und ohne BPD (HFOV = High Frequency Oscillation Ventilation, CPAP = Continuous Positive Airway Pressure) (*geringere Anzahl aufgrund fehlender Daten)

	Frühgeborene mit BPD (BPD)	Frühgeborene ohne BPD (FG)	BPD – FG
Beatmungsdauer gesamt (Tage)	26,7 +/- 8,5	4,3 +/- 6,0	p < 0,01
• Konventionelle Beatmung (Tage)	22,8 +/- 15,7 (85,4%)	4,2 +/- 5,8 (97,7%)	p < 0,01
• HFOV (Tage)	3,9 +/- 6,8 (14,6%)	0,1 +/- 0,6 (2,3%)	p < 0,01
CPAP (Tage)	25,4 +/- 13,1	7,3 +/- 8,5	p < 0,01
Zusätzlicher Sauerstoffbedarf bei Entlassung	22 / 97* (22,7%)	0 / 104* (0,0%)	p < 0,01

3.1.3 Frühkindliche Komorbiditäten überlebender Frühgeborener

Frühgeborene mit BPD zeigten häufiger für Frühgeborene typische Komorbiditäten (Tabelle 3.3). Kinder mit BPD hatten signifikant häufiger höhergradige intraventrikuläre Hämorrhagien (IVH Grad III und IV) (13,1% gegenüber 3,8%), einen therapiebedürftigen persistierenden Ductus arteriosus (PDA) (42,0% gegenüber 8,6%) sowie eine Retinopathia praematurorum (ROP) (85,6% gegenüber 44,7%) und wurden zudem häufiger operiert (60,0% gegenüber 28,7%). Keine Unterschiede ergaben sich zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens eines posthämorrhagischen Hydrozephalus, einer periventrikulären Leukomalazie, eines Apnoe-Bradykardie-Syndroms und einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEC).

Tabelle 3.3: Komorbiditäten von Frühgeborenen mit und ohne BPD (*geringere Anzahl aufgrund fehlender Daten)

	Frühgeborene mit BPD (BPD)	Frühgeborene ohne BPD (FG)	BPD – FG
IVH (einseits oder beidseits)	43 / 99* (43,4%)	28 / 104* (26,9%)	p < 0,05
• IVH Grad III/IV	13 / 99* (13,1%)	4 / 104* (3,8%)	p < 0,05
Posthämorrhagischer Hydrozephalus	7 / 99* (7,1%)	6 / 104* (5,8%)	p = 0,71
Periventrikuläre Leukomalazie	6 / 97* (6,2%)	3 / 104* (2,9%)	p = 0,26
Apnoe-Bradykardie-Syndrom	73 / 98* (74,5%)	72 / 103* (69,9%)	p = 0,47
PDA-Therapie	42 / 100* (42,0%)	9 / 105* (8,6%)	p < 0,01
• Medikamentös	25 / 100* (59,5%)	7 / 105* (77,8%)	p < 0,01
• OP (Ligatur)	17 / 100* (40,5%)	2 / 105* (22,2%)	p < 0,01
Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)	9 / 98* (9,2%)	8 / 105* (7,6%)	p = 0,69
ROP gesamt	83 / 97* (85,6%)	46 / 103* (44,7%)	p < 0,01
• ROP Grad III/IV	18 / 97* (18,6%)	6 / 103* (5,8%)	p < 0,01
Operation	60 / 100* (60,0%)	31 / 108 (28,7%)	p < 0,01

3.1.4 Peripartale Daten der Mütter überlebender Frühgeborener

Sowohl beim Alter der Mütter als auch bei der Anzahl der Schwangerschaften und Geburten konnten zwischen den zwei Gruppen keine Unterschiede festgestellt werden. Die Mütter der Kinder ohne BPD hatten in unserem Kollektiv während ihrer Schwangerschaft häufiger schwangerschaftsassoziierte Erkrankungen. Beim Auftreten eines Amnioninfektionssyndroms unterschieden sich die beiden Gruppen nicht (Kinder mit BPD 13,7% gegenüber Kindern ohne BPD 9,7%). Frühgeborene ohne BPD kamen häufiger per Sectio caesarea auf die Welt (85,7% im Vergleich zu 67,4% bei den Frühgeborenen mit BPD). Die häufigsten Gründe für die Frühgeburtlichkeit der Kinder waren ein vorzeitiger Blasensprung (26,4%), vorzeitige Wehen (25,4%) und ein pathologisches Cardiotokogramm (CTG) oder eine pathologische Dopplersonographie (16,8%).

Tabelle 3.4: Peripartale Daten der Mütter von Frühgeborenen mit und ohne BPD (*geringere Anzahl aufgrund fehlender Daten)

	Frühgeborene mit BPD (BPD)	Frühgeborene ohne BPD (FG)	BPD – FG
Alter der Mutter	28,6 +/- 5,4	29,5 +/- 5,5	p = 0,29
Per Sectio caesarea geboren	62 / 92* (67,4%)	90 / 105* (85,7%)	p < 0,01
Mütterliche Schwangerschafts-erkrankung	42 / 95* (44,2%)	52 / 103* (50,5%)	p < 0,05
Amnioninfektions-syndrom	13 / 95* (13,7%)	10 / 103* (9,7%)	p = 0,51
Gravida	2,3 +/- 1,8	2,0 +/- 1,3	p = 0,10
Para	1,7 +/- 1,1	1,5 +/- 0,9	p = 0,29

3.2 Ergebnisse der Probandenstudie

Insgesamt nahmen 40 Kinder als Probanden an den Untersuchungen unserer Studie teil. Die Gruppe der Frühgeborenen mit BPD (BPD) umfasste zehn Probanden, bei den beiden anderen Gruppen Frühgeborene ohne BPD (FG) und Reifgeborene (RG) konnte die jeweils angestrebte Anzahl von 15 Kindern erreicht werden. Die 25 teilnehmenden frühgeborenen Kinder mit und ohne BPD unterschieden sich dabei hinsichtlich perinataler Daten nicht von den restlichen überlebenden sehr kleinen Frühgeborenen der Geburtsjahrgänge 1997 bis 2001 ihrer Gruppe.

3.2.1 Allgemeine Charakteristika

Es nahmen 19 (47,5%) weibliche und 21 (52,5%) männliche Probanden mit einem mittleren Alter von 10,3 Jahren (Spanne 7,9 bis 12,9 Jahre) an der Studie teil. Zwischen den drei Gruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Geschlechterverteilung (männlich/weiblich: BPD 4/6, FG 7/8, RG 8/7). Signifikante Unterschiede ergaben sich jeweils zwischen den Gruppen für die Schwangerschaftsdauer sowie das Gewicht, die Länge und den Kopfumfang bei Geburt (siehe Tabelle 3.5). Am Untersuchungstag jedoch unterschieden sich die drei Gruppen hinsichtlich Alter, Gewicht, Größe und Kopfumfang nicht (siehe Abbildung 3.2). Ebenfalls keine Unterschiede ergaben sich beim Body Mass Index und dem nach Slaughter aus Hautfaltendicken berechneten Körperfettanteil.⁴⁸

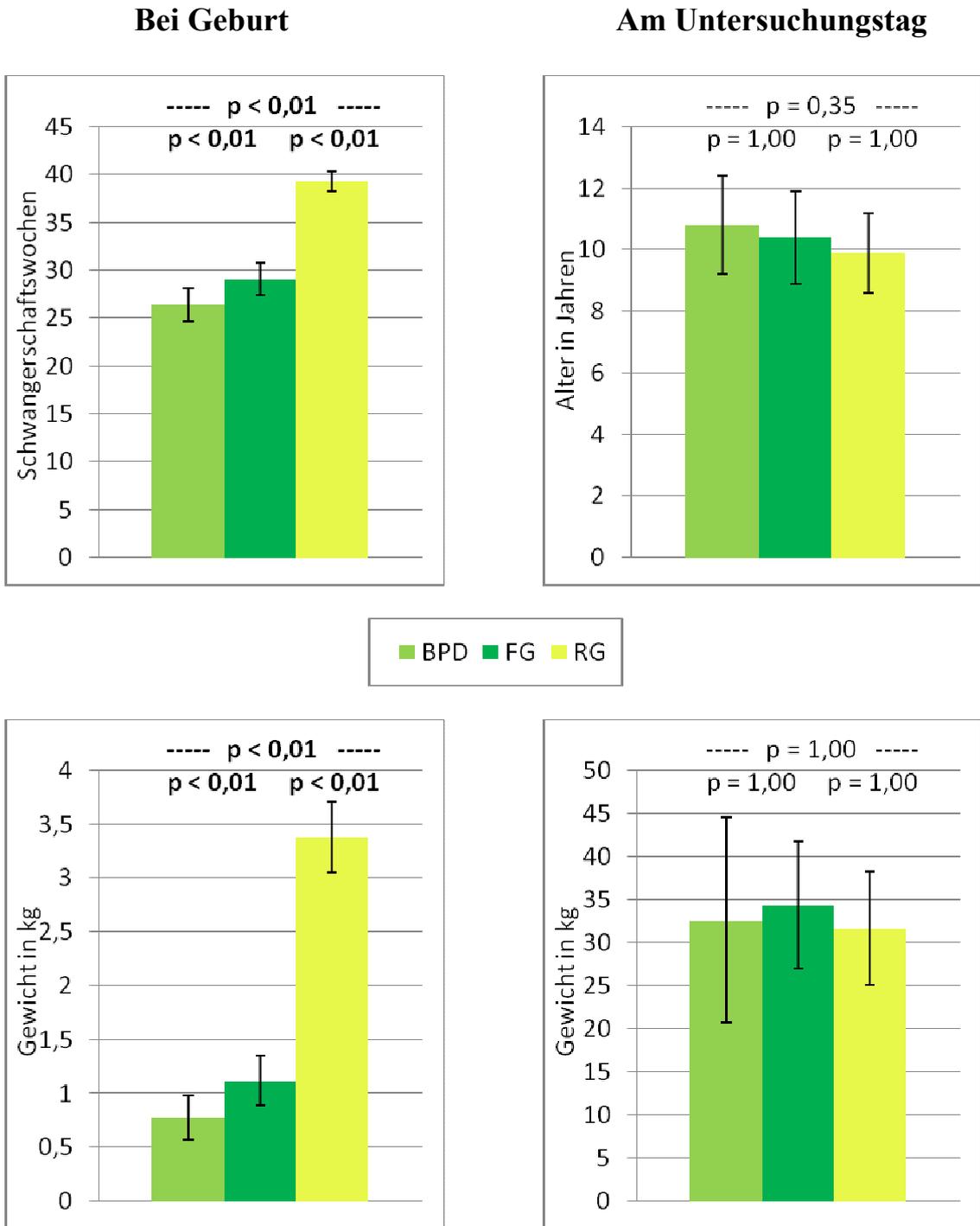


Abbildung 3.2: Alter und Gewicht bei Geburt und am Untersuchungstag bei Frühgeborenen mit BPD (BPD), bei Frühgeborenen ohne BPD (FG) und bei Reifgeborenen (RG)

3 ERGEBNISSE

Tabelle 3.5: Charakteristika der drei Gruppen Frühgeborene mit BPD (BPD), Frühgeborene ohne BPD (FG) und Reifgeborene (RG)

	BPD (N = 10)	FG (N = 15)	RG (N = 15)	Signifikanz		
				RG-FG	RG-BPD	FG-BPD
Geschlecht (m/w)	4 / 6	7 / 8	8 / 7	p = 1,00	p = 1,00	p = 1,00
Gestationsalter (SSW)	26,4 +/- 1,7	29,1 +/- 1,7	39,3 +/- 1,0	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,01
Geburtsgewicht (g)	778 +/- 204	1121 +/- 233	3382 +/- 328	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,01
Geburtslänge (cm)	32,8 +/- 3,0	38,2 +/- 3,0	50,4 +/- 1,9	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,01
Kopfumfang bei Geburt (cm)	23,5 +/- 1,4	26,4 +/- 1,8	34,5 +/- 1,0	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,01
Alter (a)	10,8 +/- 1,6	10,4 +/- 1,5	9,9 +/- 1,3	p = 1,00	p = 0,35	p = 1,00
Pubertätsstadium (präpubertär / pubertär / postpubertär)	8 / 2 / 0 (80%/20%/0%)	11 / 3 / 1 (63%/20%/7%)	15 / 0 / 0 (100%/0%/0%)			
Gewicht (kg)	32,6 +/- 11,9	34,4 +/- 7,4	31,7 +/- 6,6	p = 1,00	p = 1,00	p = 1,00
Größe (cm)	140 +/- 11	145 +/- 11	140 +/- 10	p = 0,74	p = 1,00	p = 1,00
Kopfumfang (cm)	52,7 +/- 2,4	52,8 +/- 1,5	52,4 +/- 1,0	p = 1,00	p = 1,00	p = 1,00
Körperbau (athletisch / leptosom / pyknisch)	0 / 7 / 3 (0%/70%/30%)	6 / 7 / 2 (40%/47%/13%)	5 / 10 / 0 (33%/67%/0%)			
Body Mass Index (kg/m²)	16,2 +/- 4,1	16,3 +/- 1,7	16,0 +/- 1,8	p = 1,00	p = 1,00	p = 0,71
Summe der Faltdicken Trizeps und Subscapular (mm)	21,3 +/- 12,9	20,0 +/- 10,0	17,5 +/- 5,7	p = 1,00	p = 1,00	p = 1,00
Körperfettanteil (%)	19,0 +/- 9,8	18,0 +/- 6,9	16,6 +/- 4,9	p = 1,00	p = 1,00	p = 1,00

3.2.2. Psychomotorische Entwicklung und schulische Leistungen

24 der 40 Probanden (60,0%) besuchten die Grundschule, des Weiteren jeweils fünf (12,5%) die Hauptschule und das Gymnasium, vier (10,0%) die Realschule und zwei (5,0%) eine Förderschule (siehe Tabelle 3.6). Die Kinder befanden sich in der 2. bis 7. Klasse. Im Elternfragebogen gaben die Eltern der Reifgeborenen die schulische Leistung ihrer Kinder mit einer durchschnittlichen Note von 1,8 als am besten an, gefolgt von den Frühgeborenen ohne BPD mit einer Durchschnittsnote von 2,1 und den Frühgeborenen mit BPD mit 2,5 (siehe Tabelle 3.6).

Zudem gaben Kinder mit BPD und deren Eltern an, gegenüber der Kontrollgruppe signifikant häufiger Entwicklungsprobleme motorischer, sprachlicher oder sonstiger Art in der bisherigen Kindheit gehabt zu haben. Frühgeborene mit und ohne BPD haben signifikant häufiger eine fördernde Therapie (Krankengymnastik, Physiotherapie, Logopädie oder Frühförderung) erhalten (siehe Tabelle 3.6). Bei der körperlichen Untersuchung zeigten 30,0% der Kinder mit BPD Mängel in der Koordination. Bei Frühgeborenen ohne BPD waren es lediglich 13,3%, bei den Reifgeborenen keiner.

Im Kopfumfang unterschieden sich die drei Probandengruppen nicht.

3 ERGEBNISSE

Tabelle 3.6: Psychomotorische Entwicklung und schulische Leistungen der drei Probandengruppen (Frühgeborenen mit BPD (BPD), Frühgeborenen ohne BPD (FG) und Reifgeborenen (RG)) (*geringere Anzahl aufgrund fehlender Daten)

				Signifikanz		
	BPD (N = 10)	FG (N = 15)	RG (N = 15)	RG-FG	RG-BPD	FG-BPD
Kopfumfang (cm)	52,7 +/- 2,4	52,8 +/- 1,5	52,4 +/- 1,0	p = 1,00	p = 1,00	p = 1,00
Schulform (Grund- / Förder- / Haupt- / Realschule / Gymnasium)	5 / 2 / 2 / 0 / 1	7 / 0 / 3 / 3 / 2	12 / 0 / 0 / 1 / 2			
Schulklasse mit (Minimum / Maximum)	4,2 +/- 1,2 (2 / 6)	4,5 +/- 1,6 (3 / 7)	4,1 +/- 1,1 (3 / 6)	p = 1,00	p = 1,00	p = 1,00
Schulische Leistung (Note)	2,5 +/- 0,7	2,1 +/- 0,8	1,8 +/- 0,5	p = 0,68	p = 0,05	p = 1,00
Entwicklungsprobleme	8 / 10 (80,0%)	7 / 15 (46,7%)	1 / 15 (6,7%)	p = 0,11	p < 0,01	p = 0,63
Koordinationsmängel in der körperlichen Untersuchung	3 / 10 (30,0%)	2 / 15 (13,3%)	0 / 15 (0,0%)	p = 1,00	p = 0,16	p = 1,00
Fördernde Therapie erhalten	10 / 10 (100%)	12 / 15 (80,0%)	3 / 14* (21,4%)	p < 0,01	p < 0,01	p = 0,75

3.2.3 Herz- und Kreislaufdaten

Alle drei Probandengruppen zeigten eine normofrequente Herzfrequenz in Ruhe sowie einen sowohl systolisch als auch diastolisch normotonen Blutdruck (siehe Tabelle 3.7).

3.2.3.1 12-Kanal-EKG

Die Herzachse lag bei allen drei Gruppen durchschnittlich im Bereich des Steiltyps ($60^\circ - 90^\circ$) (siehe Tabelle 3.7). Alle weiteren Werte (P-Welle, PQ-Zeit, QRS-Zeit, QT-Zeit) waren unauffällig und unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen. Es ergaben sich bei keinem Probanden Hinweise für eine rechtsventrikuläre Belastung als Zeichen eines pulmonalen Hochdrucks. Der Sokolow-Lyon-Index für den rechten Ventrikel war bei allen drei Gruppen im Normalbereich.

3.2.3.2 Echokardiographie

Es zeigten sich bei keinem Probanden pathologische Auffälligkeiten in der Echokardiographie. Die diastolischen und systolischen Wanddicken von Septum und Hinterwand, der Durchmesser des linken Ventrikels sowie Ejektionsfraktion und Verkürzungsfraktion waren bei allen Kindern im Normbereich und unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 3.7). Bei keinem der Probanden wurde ein erhöhter pulmonalarterieller Druck festgestellt.

3 ERGEBNISSE

Tabelle 3.7: Herz- und Kreislaufdaten aus Blutdruckmessung, EKG und Echokardiographie bei Frühgeborenen mit BPD (BPD), Frühgeborenen ohne BPD (FG) und Reifgeborenen (RG)

				Signifikanz		
	BPD (N = 10)	FG (N = 15)	RG (N = 15)	RG-FG	RG-BPD	FG-BPD
Herzfrequenz in Ruhe (/min)	83,9 +/- 8,4	76,5 +/- 13,5	82,7 +/- 14,7	p = 0,59	p = 1,00	p = 0,50
Systolischer Blutdruck (mmHg)	118,3 +/- 15,2	117,8 +/- 13,7	115,9 +/- 6,4	p = 1,00	p = 1,00	p = 1,00
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	68,3 +/- 7,8	67,5 +/- 12,2	65,7 +/- 5,1	p = 1,00	p = 1,00	p = 1,00
Lagetyp (°)	81 +/- 20	77 +/- 10	78 +/- 23	p = 0,79	p = 0,91	p = 1,00
Sokolow-Lyon-Index für den rechten Ventrikel (mV)	0,63 +/- 0,29	0,60 +/- 0,36	0,67 +/- 0,28	p = 1,00	p = 1,00	p = 1,00
Ejektionsfraktion (%)	68,3 +/- 3,9	70,6 +/- 4,9	68,3 +/- 3,8	p = 0,49	p = 1,00	p = 0,59
Verkürzungsfraktion (%)	37,5 +/- 3,0	39,6 +/- 4,0	37,8 +/- 3,0	p = 0,45	p = 1,00	p = 0,39
PDA als Neugeborener	6 / 10 (60%)	0 / 15 (0%)				p < 0,01

3.2.4 Lungenfunktion und Diffusionskapazität

Anamnestisch gaben die Eltern für 70,0% der Kinder mit BPD an, dass diese in der Kindheit an Atemwegserkrankungen (gehäuft Bronchitiden, Pneumonien) gelitten haben oder leiden. Damit waren es signifikant mehr als in den beiden anderen Gruppen (Frühgeborene ohne BPD 26,7% und Reifgeborene 13,3%). Zwei Frühgeborene ohne BPD gaben an, an Asthma bronchiale zu leiden. Die Zahl der Kinder mit Rauchern in der Familie war bei den Frühgeborenen ohne BPD am höchsten (53,3%) und in der Kontrollgruppe am niedrigsten (8,3%).

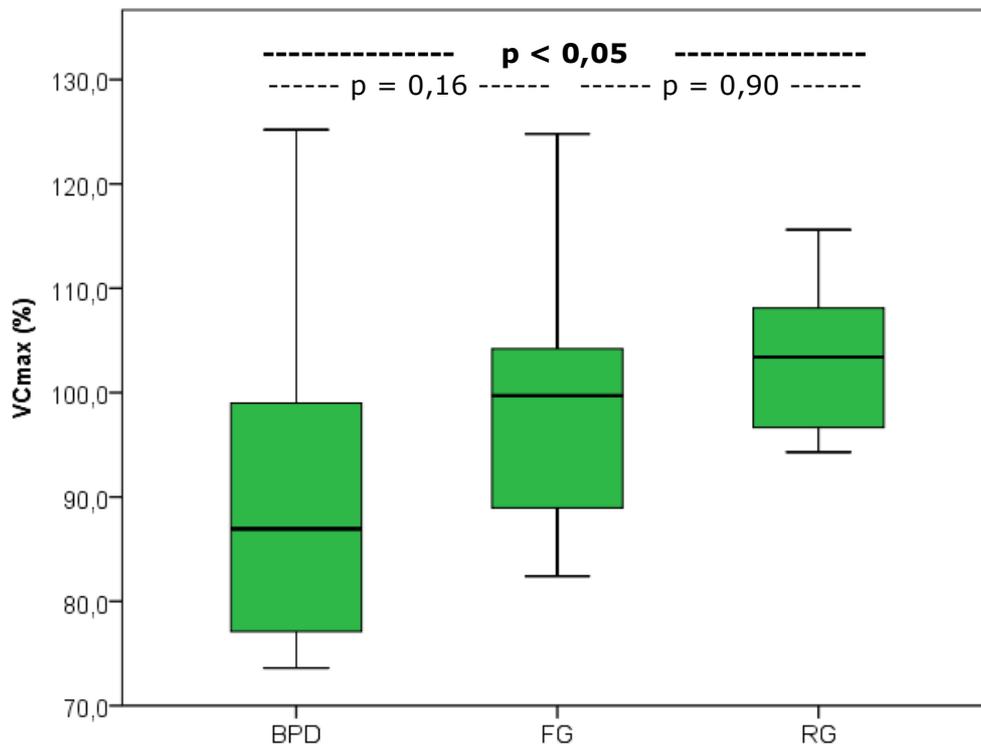


Abbildung 3.3: Maximale Vitalkapazität (VC_{max}) in Prozent der Norm von Frühgeborenen mit BPD (BPD), Frühgeborenen ohne BPD (FG) und Reifgeborenen (RG), der Boxplot zeigt für jede Gruppe den Median (dicke Linie in der grünen Box), das untere und obere Quantil (unterer und oberer Rand der grünen Box) und das Minimum und Maximum der Datenwerte (Ende des unteren und oberen Whiskers) sowie die Signifikanzwerte zwischen den einzelnen Gruppen

In der Spirometrie zeigten sich folgende Unterschiede zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 3.8): Frühgeborene mit BPD hatten gegenüber der

3 ERGEBNISSE

Kontrollgruppe eine signifikant erniedrigte maximale Vitalkapazität (VC_{max}) (89,7% gegenüber 103,3%). Die Gruppe der Frühgeborenen ohne BPD lag mit 99,0% dazwischen und unterschied sich nicht signifikant von den beiden anderen Gruppen (siehe Abbildung 3.3).

Bei der Einsekundenkapazität (FEV_1) zeigten die Frühgeborenen mit und ohne BPD signifikant niedrigere Werte als die Reifgeborenen (84,6% und 98,9% gegenüber 109,4%) (siehe Abbildung 3.4). 40% der Kinder mit BPD hatten sogar FEV_1 -Werte von unter 80%. Diese Grenze wurde von Probanden der beiden anderen Gruppen nicht unterschritten. Zudem unterschieden sich die Werte PEF (Peak Expiratory Flow), MEF_{75} , MEF_{50} , MEF_{25} (Maximal Expiratory Flow bei 75/50/25% der forcierten Vitalkapazität) bei den Kindern mit BPD von denen der Kontrollgruppe.

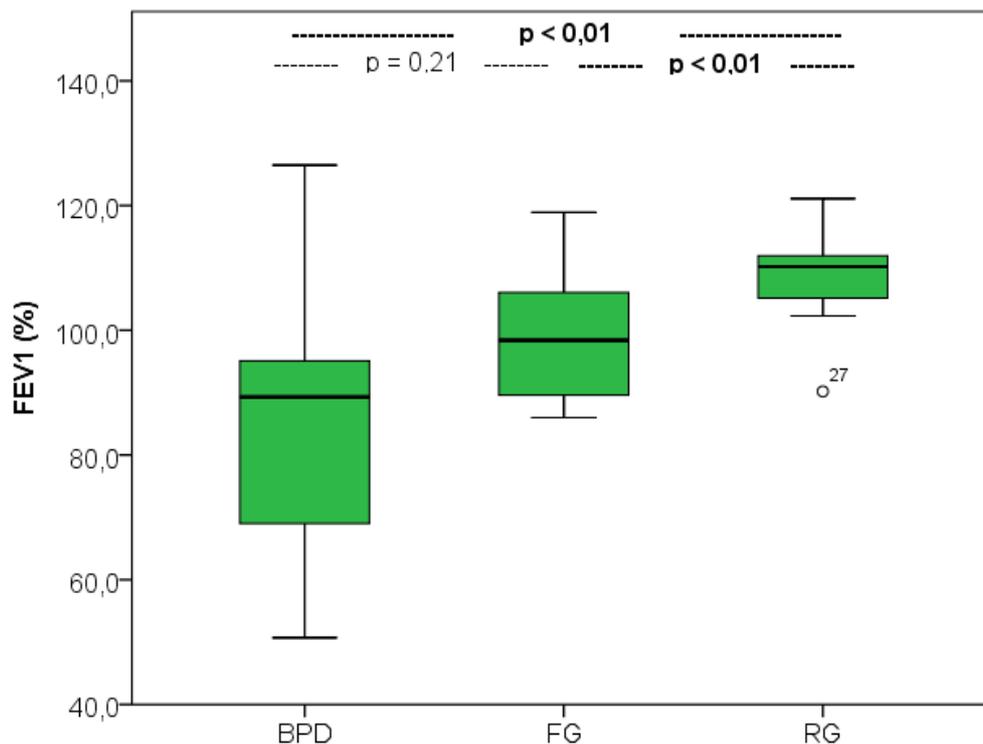


Abbildung 3.4: Einsekundenkapazität (FEV_1) in Prozent der Norm von Frühgeborenen mit BPD (BPD), Frühgeborenen ohne BPD (FG) und Reifgeborenen (RG) als Boxplot (Erklärung des Boxplots siehe Abbildung 3.3)

3 ERGEBNISSE

Die bodyplethysmographisch bestimmten Werte ITGV (intrathorakales Gasvolumen), TLC (totale Lungenkapazität) und RV (Residualvolumen) ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Probandengruppen. Einzig der effektive Atemwegswiderstand (R_{eff}) erwies sich bei den Kindern mit BPD (158,6%) gegenüber der Kontrollgruppe (87,5%) als signifikant erhöht.

Bei der Bestimmung der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (CO) mit der single-breath-Methode hatten die Frühgeborenen mit BPD gegenüber den beiden anderen Gruppen eine signifikant niedrigere durchschnittliche Diffusionskapazität (TLCO SB bzw. DL_{CO}) (66,2% gegenüber 86,0% und 92,7%) (siehe Abbildung 3.5). Das Gleiche galt für den für das Alveolarvolumen korrigierten Wert K_{CO} . Damit waren die Diffusionskapazität (DL_{CO}) sowie der K_{CO} -Wert die einzigen Werte in der Lungenfunktionsuntersuchung, bei dem sich ein Unterschied zwischen den beiden Frühgeborenengruppen darstellte.

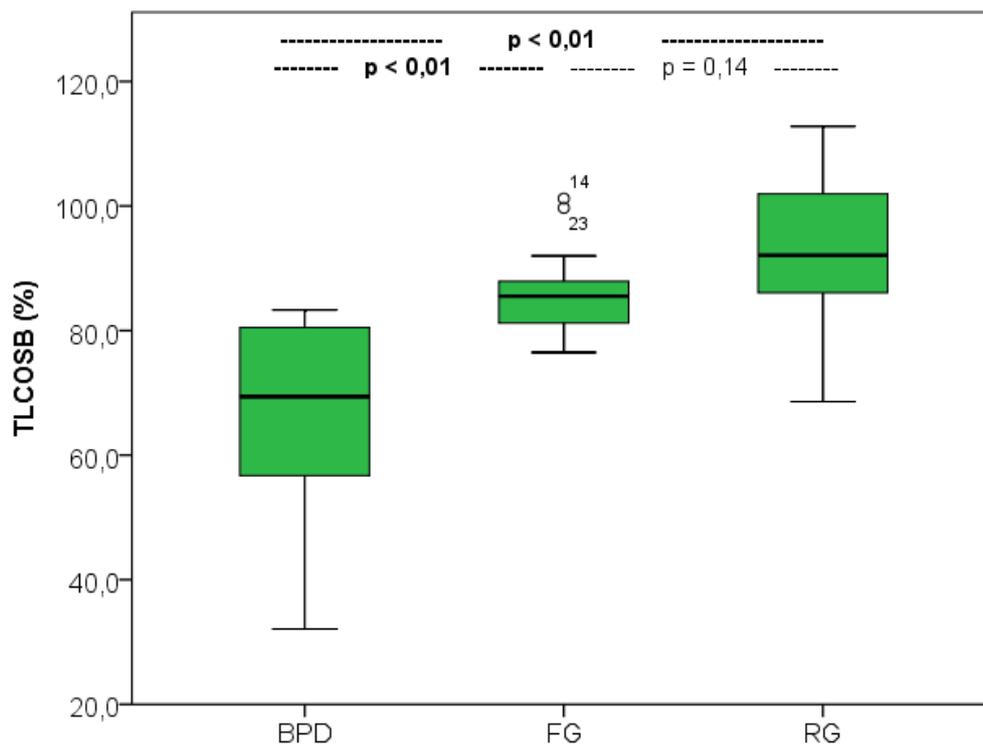


Abbildung 3.5: Diffusionskapazität für CO (TLCO SB) in Prozent der Norm von Frühgeborenen mit BPD (BPD), Frühgeborenen ohne BPD (FG) und Reifgeborenen (RG) als Boxplot (Erklärung des Boxplots siehe Abbildung 3.3)

3 ERGEBNISSE

Tabelle 3.8: Lungenfunktions- und Diffusionskapazitätsdaten bei Frühgeborenen mit BPD (BPD), Frühgeborenen ohne BPD (FG) und Reifgeborenen (RG)

				Signifikanz		
	BPD (N = 10)	FG (N = 15)	RG (N = 15)	RG-FG	RG-BPD	FG-BPD
VC_{max} (%)	89,7 +/- 15,8	99,0 +/- 11,4	103,3 +/- 7,0	p = 0,90	p < 0,05	p = 0,16
VC_{in} (%)	84,6 +/- 13,1	93,1 +/- 11,8	97,7 +/- 7,0	p = 0,53	p < 0,05	p = 0,21
IC (%)	80,4 +/- 13,6	93,2 +/- 11,4	96,0 +/- 10,0	p = 1,00	p < 0,01	p < 0,05
FEV₁ (%)	84,6 +/- 21,0	98,9 +/- 10,5	109,4 +/- 7,6	p < 0,01	p < 0,01	p = 0,21
Kinder mit FEV₁ unter 80%	4 (40%)	0 (0%)	0 (0%)		p = 0,05	p = 0,05
FVC (%)	92,9 +/- 16,1	100,9 +/- 11,3	106,2 +/- 7,0	p = 0,59	p < 0,05	p = 0,19
FEV₁ / FVC (%)	90,8 +/- 14,7	98,3 +/- 6,4	103,1 +/- 8,3	p < 0,05	p < 0,05	p = 0,38
PEF (%)	77,3 +/- 20,0	90,2 +/- 12,6	93,8 +/- 15,0	p = 1,00	p < 0,05	p = 0,15
MEF₇₅ (%)	74,4 +/- 26,0	90,6 +/- 15,8	98,9 +/- 14,2	p = 0,35	p < 0,05	p = 0,78
MEF₅₀ (%)	64,6 +/- 28,4	80,1 +/- 16,7	98,6 +/- 23,0	p = 0,09	p < 0,01	p = 0,30
MEF₂₅ (%)	48,5 +/- 21,8	67,5 +/- 18,6	89,4 +/- 24,8	p < 0,05	p < 0,01	p = 0,12
MMEF (%)	61,9 +/- 27,1	80,0 +/- 16,1	98,8 +/- 21,3	p = 0,06	p < 0,01	p = 0,13
SR_{tot} (%)	220,6 +/- 93,3	170,6 +/- 34,4	155,5 +/- 40,8	p = 0,96	p = 0,23	p = 1,00
SR_{eff} (%)	196,2 +/- 96,3	141,1 +/- 34,6	120,0 +/- 43,2	p = 0,32	p = 0,09	p = 1,00
ITGV (%)	111,6 +/- 35,7	114,8 +/- 19,4	120,8 +/- 27,1	p = 1,00	p = 1,00	p = 1,00
R_{eff} (%)	158,6 +/- 82,6	108,1 +/- 30,0	87,5 +/- 26,2	p = 0,22	p < 0,05	p = 0,31

3 ERGEBNISSE

ERV (%)	101,7 +/- 35,5	110,7 +/- 26,5	118,2 +/- 23,5	p = 1,00	p = 0,47	p = 1,00
RV (%)	118,6 +/- 67,6	117,8 +/- 39,3	122,0 +/- 49,9	p = 1,00	p = 1,00	p = 1,00
TLC (%)	96,1 +/- 16,4	103,4 +/- 10,3	107,6 +/- 14,7	p = 1,00	p = 0,16	P = 0,39
RV / TLC (%)	116,6 +/- 52,6	112,5 +/- 31,3	109,2 +/- 28,6	p = 1,00	p = 1,00	P = 1,00
TLCOSB (%)	66,2 +/- 16,2	86,0 +/- 7,3	92,7 +/- 11,8	p = 0,14	p < 0,01	p < 0,01
K_{CO}	1,5 +/- 0,2	1,8 +/- 0,2	2,0 +/- 0,2	p = 0,68	p < 0,01	p < 0,05

3.2.5 Exhalatives Stickstoffmonoxid

Die Messung des exhalativen Stickstoffmonoxids (eNO) ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den Frühgeborenen ohne BPD und den Reifgeborenen (5,4 +/- 5,2 parts per billion (ppb) gegenüber 14,0 +/- 6,3 ppb). Die Gruppe der Frühgeborenen mit BPD (9,4 +/- 6,2 ppb) unterschied sich nicht von den beiden anderen Gruppen (siehe Abbildung 3.6).

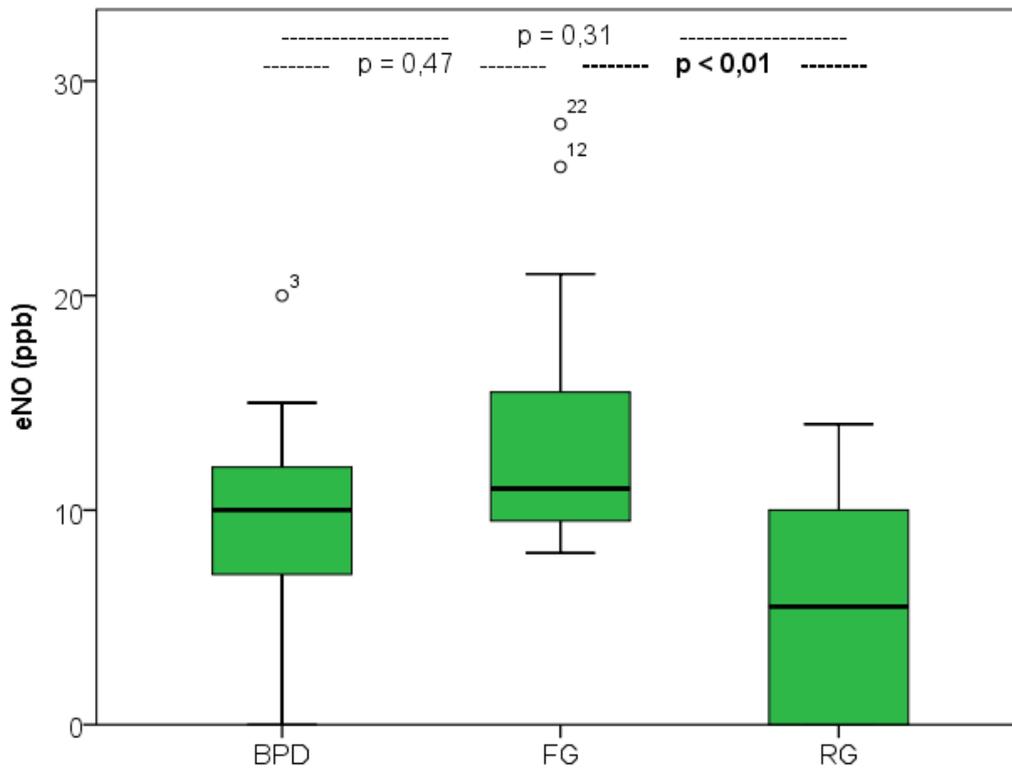


Abbildung 3.6: Stickstoffmonoxid in der Ausatemluft (eNO in ppb) von Reifgeborenen (RG), Frühgeborenen ohne BPD (FG) und Frühgeborenen mit BPD (BPD) als Boxplot (Erklärung des Boxplots siehe Abbildung 3.3)

3.2.6 Körperliche Aktivität

3.2.6.1 Angaben zur Aktivität im Elternfragebogen

Nach Angaben der Eltern betreibt die Gruppe der Reifgeborenen signifikant häufiger sportliche Aktivitäten (im Verein oder in der Freizeit) pro Woche als die Gruppe der Frühgeborenen mit BPD (4,8 Stunden/Woche gegenüber 2,0 Stunden/Woche). Bei den Frühgeborenen ohne BPD sind es 3,8 Stunden Sport pro Woche (siehe Abbildung 3.7). Bei Kindern mit BPD fällt die Beurteilung von sportlicher Aktivität signifikant schlechter aus (durchschnittliche Note von 2,4 gegenüber 1,4 bei den Frühgeborenen ohne BPD und 1,5 bei den Reifgeborenen) (siehe Abbildung 3.7).

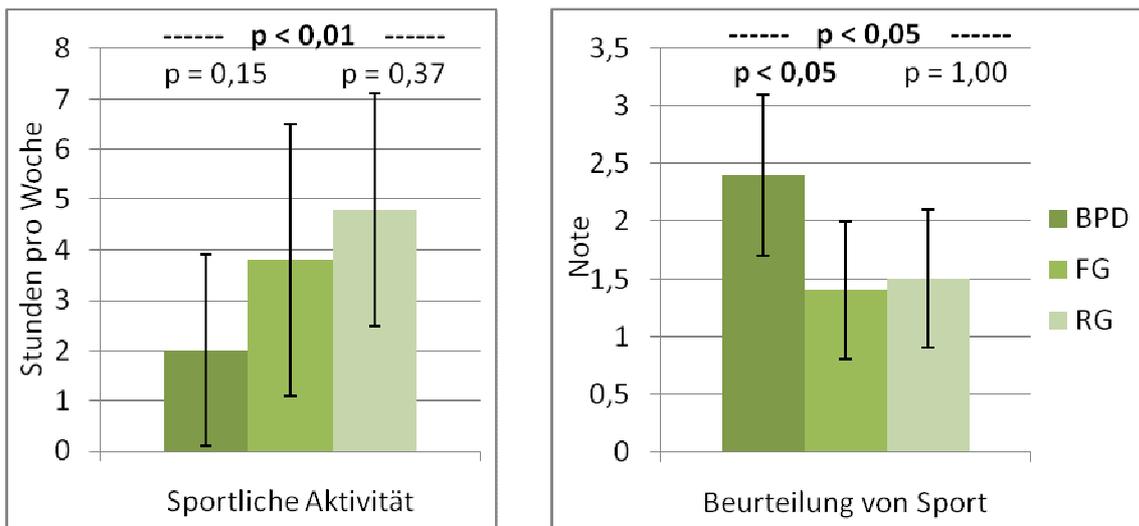


Abbildung 3.7: Sportliche Aktivitäten pro Woche in Stunden und Beurteilung von Sport (von 1 = sehr gerne bis 5 = sehr ungern) bei Frühgeborenen mit BPD (BPD), Frühgeborenen ohne BPD (FG) und Reifgeborenen (RG)

3.2.6.2 Akzelerometrie

Bei der Akzelerometrie konnten bei den Reifgeborenen lediglich 13 Datensätze eingeholt werden, da zwei Kinder trotz einmaliger Wiederholung des Tragens des Sensors eine zu geringe Tragezeit aufgebracht hatten.

Die durchschnittliche Tragezeit unter den eingebrachten Datensätzen betrug mindestens sieben Tage pro Gruppe mit jeweils mehr als zwölf Stunden pro Tag.

3 ERGEBNISSE

Das Minimum an getragenen Tagen betrug vier, das Maximum zehn Tage (siehe Tabelle 3.9).

Die Auswertung der Aktivitätssensoren zeigte, dass Reifgeborene aktiver als Frühgeborene mit und ohne BPD sind. Die durchschnittlichen gesamten Aktivitätscounts bei den Reifgeborenen lagen mit 691 counts pro Minute signifikant über denen der Frühgeborenen ohne BPD (481 counts/min) und mit BPD (412 counts/min). Dies war sowohl vormittags als auch nachmittags der Fall, wobei in allen Gruppen nachmittags eine höhere Aktivität bestand (siehe Abbildung 3.8).

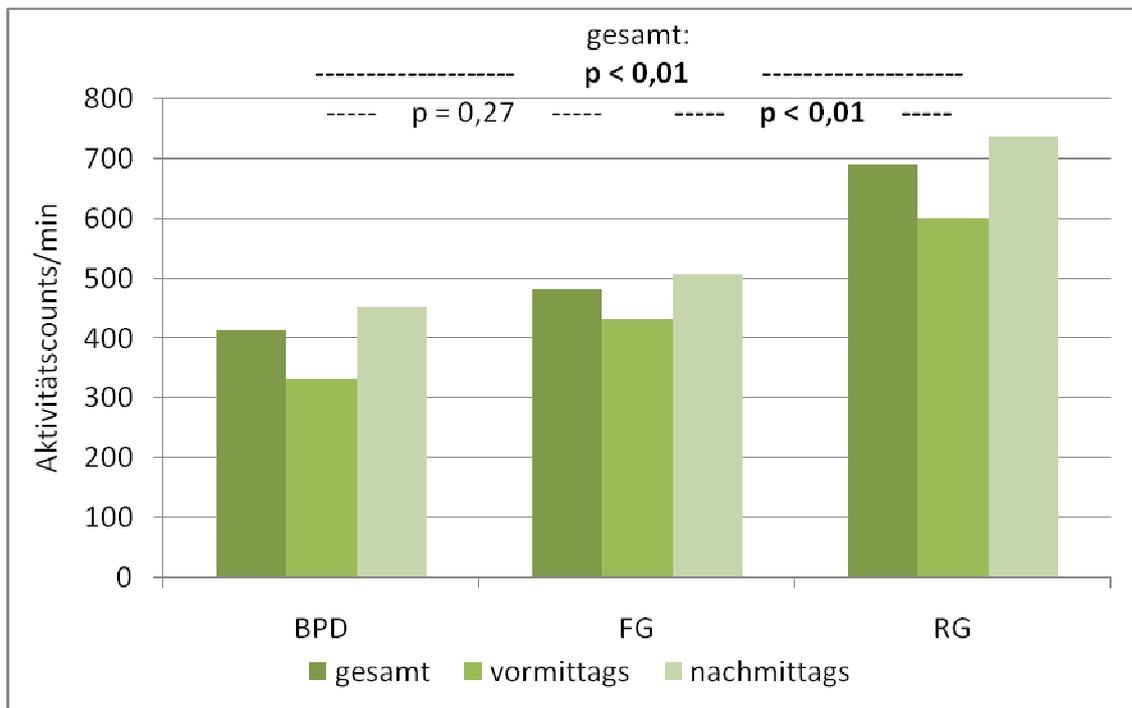


Abbildung 3.8: Aktivitätscounts pro Minute gesamt, vormittags und nachmittags bei Frühgeborenen mit BPD (BPD), Frühgeborenen ohne BPD (FG) und Reifgeborenen (RG)

Tabelle 3.9 zeigt für die drei Probandengruppen die Anzahl der Minuten am Tag, die in den einzelnen Kategorien Ruhe, geringe, leichte, moderate und starke Aktivität verbracht wurde. Es bestanden ein signifikant höherer Zeitanteil der Reifgeborenen gegenüber den Frühgeborenen mit und ohne BPD in den letzten beiden Kategorien (MVPA) (siehe Abbildung 3.9) und ein signifikant niedrigerer Anteil der Kontrollgruppe gegenüber der Gruppe mit BPD bei der Zeit in Ruhe.

3 ERGEBNISSE

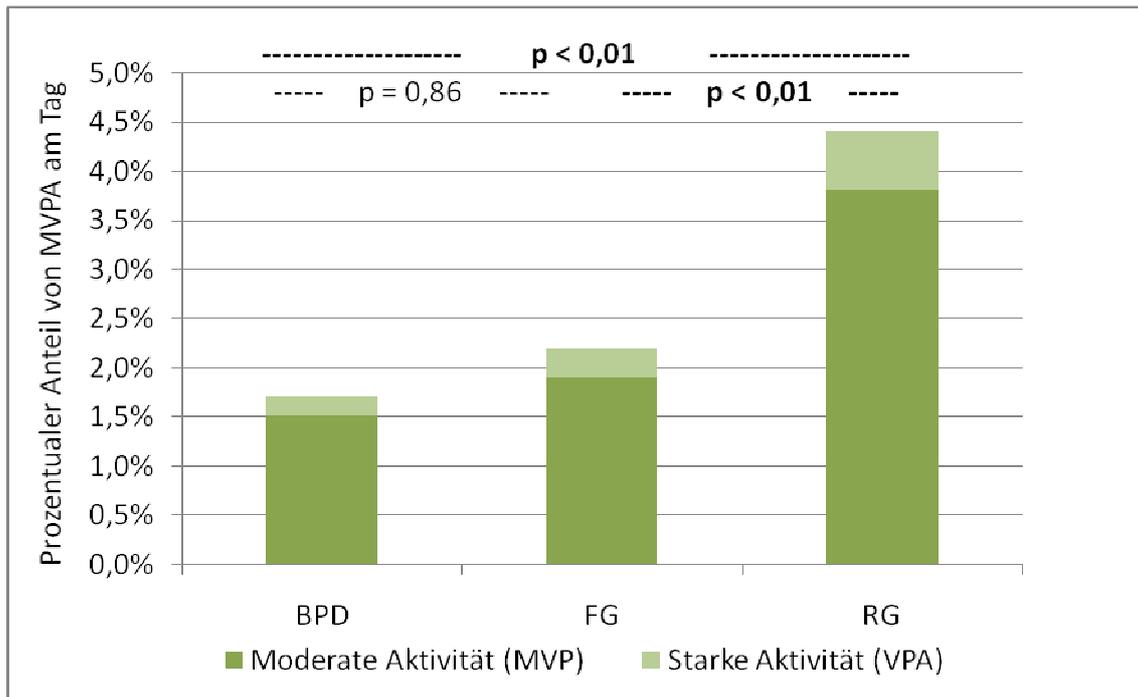


Abbildung 3.9: Moderate und starke Aktivität (MVPA) in Prozent bei Frühgeborenen mit BPD (BPD), Frühgeborenen ohne BPD (FG) und Reifgeborenen (RG)

Des Weiteren konnte festgestellt werden, dass alle drei Gruppen unter der Woche eine höhere Aktivität aufwiesen als am Wochenende (siehe Tabelle 3.9).

Generell war unabhängig von den Gruppenzugehörigkeit zu beobachten, dass Jungen eine höhere Aktivität als Mädchen (610 counts/min gegenüber 476 counts/min) aufwiesen, dass die höchste Aktivität mit einem BMI zwischen 16 und 20 kg/m² erreicht wird und die Aktivität zu beiden Seiten der BMI-Skala hin abnimmt und dass das Aktivitätsniveau mit steigendem Pubertätsstadium nach Tanner abnimmt (579 counts/min in Pubertätsstadium 1, 451 counts/min in Stadium 2 und 438 counts/min in Stadium 3).

3 ERGEBNISSE

Tabelle 3.9: Daten der Aktivitätsmessung bei Frühgeborenen mit BPD (BPD), Frühgeborenen ohne BPD (FG) und Reifgeborenen (RG)

				Signifikanz		
	BPD (N = 10)	FG (N = 15)	RG (N = 13)	RG-FG	RG-BPD	FG-BPD
Zahl der Tage mit Actigraphaufzeichnung	7,3 +/- 1,6	7,0 +/- 1,5	8,1 +/- 1,2	p = 0,15	p = 0,59	p = 1,00
Minimum/Maximum der getragenen Tage	4 / 9	4 / 9	6 / 10			
Durchschnittliche Tragezeit pro Tag (min/d)	749 +/- 51	733 +/- 48	746 +/- 40	p = 1,00	p = 1,00	p = 1,00
Durchschnittl. Aktivitätscounts gesamt (counts/min)	412 +/- 112	481 +/- 85	691 +/- 179	p < 0,01	p < 0,01	p = 0,27
Ruhe (min/d)	478 +/- 47 (63,7 +/- 3,9%)	446 +/- 49 (60,8 +/- 4,7%)	398 +/- 56 (53,4 +/- 6,7%)	p = 0,07	p < 0,01	p = 0,65
Geringe Aktivität (min/d)	172 +/- 15 (23,0 +/- 1,4%)	172 +/- 22 (23,4 +/- 2,8%)	186 +/- 18 (25,0 +/- 2,0%)	p = 0,17	p = 0,31	p = 1,00
Leichte Aktivität (min/d)	87 +/- 22 (11,6 +/- 2,9%)	99 +/- 16 (13,5 +/- 2,4%)	128 +/- 33 (17,2 +/- 4,9%)	p < 0,05	p < 0,01	p = 0,70
Moderate Aktivität (MPA) (min/d)	11 +/- 8 (1,5 +/- 1,0%)	14 +/- 6 (1,9 +/- 0,8%)	28 +/- 13 (3,8 +/- 1,8%)	p < 0,01	p < 0,01	p = 1,00
Starke Aktivität (VPA) (min/d)	1 +/- 1 (0,2 +/- 0,2%)	2 +/- 2 (0,3 +/- 0,3%)	5 +/- 3 (0,6 +/- 0,3%)	p < 0,05	p < 0,01	p = 0,24

3 ERGEBNISSE

MVPA (min/d)	13 +/- 8 (1,7 +/- 1,1%)	16 +/- 7 (2,2 +/- 0,9%)	33 +/- 14 (4,4 +/- 1,9%)	p < 0,01	p < 0,01	p = 0,86
Durchschnittl. Aktivitätscounts an Wochentagen (counts/min)	407 +/- 119	480 +/- 94	693 +/- 196	p < 0,01	p < 0,01	p = 0,19
MVPA an Wochentagen (min/d)	14,0 +/- 9,7 (1,8 +/- 1,3%)	17,2 +/- 7,4 (2,3 +/- 1,0%)	35,6 +/- 15,8 (4,6 +/- 2,1%)	p < 0,01	p < 0,01	p = 0,93
Durchschnittl. Aktivitätscounts an Wochenendtagen (counts/min)	412 +/- 119	468 +/- 123	656 +/- 181	p < 0,01	p < 0,01	p = 1,00
MVPA an Wochenendtagen (min /d)	9,5 +/- 6,6 (1,3 +/- 1,0%)	13,3 +/- 9,5 (1,9 +/- 1,3%)	26,3 +/- 13,7 (3,8 +/- 2,0%)	p < 0,05	p < 0,01	p = 1,00

3.2.7 Spiroergometrie

Tabelle 3.10 zeigt die Ergebnisse der Spiroergometrie der 40 Probanden bei maximaler Belastung. Es konnten keine Unterschiede bezüglich der nicht für Geschlecht und Größe korrigierten Werte der Sauerstoffaufnahme ($VO_2\max$), der Kohlendioxidabgabe ($VCO_2\max$), des Atemminutenvolumen ($V_E\max$), des Alveolarvolumens ($V_A\max$), des Totraumvolumens ($V_D\max$), des Tidalvolumen ($V_T\max$), dem respiratorischen Quotienten ($RQ\max$), der Herzfrequenz ($HF\max$) und der Sauerstoffsättigung ($SpO_2\max$) jeweils bei maximaler Belastung festgestellt werden (siehe Tabelle 3.10). Der respiratorische Quotient lag bei den drei Gruppen durchschnittlich zwischen 1,06 (Frühgeborene mit BPD) und 1,12 (Frühgeborene ohne BPD) und die Herzfrequenz bei maximaler Belastung war im Durchschnitt größer oder gleich 195 Schläge pro Minute. Subjektiv konnte bei allen Probanden während des Belastungstests das Einsetzen der vollkommenen Erschöpfung festgestellt werden. Kinder mit BPD neigten dazu, ihre ventilatorischen Reserven ($V_E\max/MVV$) mehr auszunutzen und zeigten einen Trend zu einer verminderten respiratorischen Tiefe ($V_T\max/FVC$). Die maximal aufgebrauchte Leistung sowie die ventilatorische anaerobe Schwelle (VAT) unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht.

Im multivariablen linearen Regressionsmodell mit $\ln(VO_2\max)$ als abhängige Variable und Geschlecht sowie Körpergröße als fixe Variablen war der Mittelwert von $\ln(VO_2\max)$ bei der Gruppe der Kinder mit BPD signifikant geringer als bei den Frühgeborenen ohne BPD sowie den Reifgeborenen (siehe Tabelle 3.11). Durch einzelnen Einschluss weiterer Parameter in das Modell, welche die Ventilation, Diffusion, Perfusion, Muskelmasse und Aktivität widerspiegeln und damit Einfluss auf die $VO_2\max$ haben könnten (siehe Abbildung 2.2), konnte gezeigt werden, dass nur der Einschluss der Diffusionskapazität (DL_{CO}) sowie der für das Alveolarvolumen korrigierten Diffusionskapazität (K_{CO}) in das Modell den signifikanten Unterschied zwischen den Kindern mit BPD und den beiden anderen Gruppen hinsichtlich des Mittelwerts von $\ln(VO_2\max)$ aufheben konnte (siehe Tabelle 3.11).

3 ERGEBNISSE

Tabelle 3.10: Absolutwerte der Spiroergometriedaten bei maximaler Belastung bei Frühgeborenen mit BPD (BPD), Frühgeborenen ohne BPD (FG) und Reifgeborenen (RG), die Werte sind nicht für Geschlecht und Körpermasse korrigiert

	Signifikanz					
	BPD (N = 10)	FG (N = 15)	RG (N = 15)	RG-FG	RG-BPD	FG-BPD
VO₂max (ml/min)	1330 +/- 345	1608 +/- 342	1508 +/- 243	p = 1,00	p = 0,53	p = 0,11
VCO₂max (ml/min)	1416 +/- 402	1815 +/- 499	1642 +/- 323	p = 1,00	p = 0,71	p = 0,53
RQmax (VCO₂/VO₂)	1,06 +/- 0,04	1,12 +/- 0,09	1,09 +/- 0,09	p = 1,00	p = 1,00	p = 0,13
V_Emax (l/min)	47,0 +/- 11,9	56,0 +/- 14,4	52,0 +/- 9,0	p = 1,00	p = 0,97	p = 0,23
V_Emax / MVV (%)	83 +/- 16	76 +/- 11	71 +/- 12	p = 0,83	p = 0,08	p = 0,54
V_Dmax (l/min)	9,1 +/- 2,8	10,4 +/- 2,8	9,6 +/- 1,9	p = 1,00	p = 1,00	p = 0,64
V_Amax (l/min)	38,0 +/- 9,2	45,6 +/- 11,7	42,4 +/- 7,3	p = 1,00	p = 0,82	p = 0,18
V_Tmax (ml)	811 +/- 208	1065 +/- 263	981 +/- 313	p = 1,00	p = 0,41	p = 0,08
V_Tmax / FVC	0,37 +/- 0,05	0,42 +/- 0,03	0,39 +/- 0,06	p = 0,56	p = 1,00	p = 0,10
Atemfrequenz (Atemzüge/min)	59,5 +/- 11,8	52,9 +/- 7,3	56,0 +/- 13,6	p = 1,00	p = 1,00	p = 0,47
HF in Ruhe (Schläge/min)	101,9 +/- 6,9	89,6 +/- 12,1	93,7 +/- 12,8	p = 1,00	p = 0,17	p < 0,05
HFmax (Schläge/min)	195,0 +/- 9,0	197,6 +/- 7,4	197,9 +/- 6,7	p = 1,00	p = 1,00	p = 1,00
SpO₂ in Ruhe (%)	99,7 +/- 0,5	99,6 +/- 0,8	99,3 +/- 1,3	p = 1,00	p = 1,00	p = 1,00
SpO₂max (%)	97,9 +/- 1,5	98,1 +/- 2,4	99,0 +/- 1,2	p = 0,78	p = 0,20	p = 1,00
Sättigungsabfall (%)	1,8 +/- 1,6	1,5 +/- 2,7	0,3 +/- 1,8	p = 0,61	p = 0,16	p = 1,00
Max. Leistung (W)	97,5 +/- 28,8	124,5 +/- 35,4	112,6 +/- 23,2	p = 1,00	p = 0,63	p = 0,38

3 ERGEBNISSE

VO₂max / Leistung (ml/min/W)	13,9 +/- 2,0	13,1 +/- 1,1	13,5 +/- 1,3	p = 1,00	p = 1,00	p = 1,00
Anaerobe Schwelle (VAT) (ml/min)	762 +/- 286	846 +/- 151	847 +/- 150	p = 1,00	p = 0,95	p = 0,98

3 ERGEBNISSE

Tabelle 3.11: Mittelwerte von $\ln(\text{VO}_2\text{max})$ bei Frühgeborenen mit BPD (BPD), Frühgeborenen ohne BPD (FG) und Reifgeborenen (RG) in einem linearem Regressionsmodell mit den fixen Kovariaten $\ln(\text{Gewicht})$ und Geschlecht. Zusätzliche Kovariaten mit potentiell Einfluss auf VO_2max wurden \ln -transformiert und einzeln in das Modell miteinbezogen.

		Mittelwerte von $\ln(\text{VO}_2\text{max})$ +/- Standardabweichung			Signifikanz		
		BPD	FG	RG	RG-FG	RG-BPD	FG-BPD
Primäres Modell		7,21 +/- 0,027	7,32 +/- 0,022	7,34 +/- 0,023	p = 1,000	p = 0,003	p = 0,011
Kovariaten (ln-transformiert)							
Ventilation	$V_{E\text{max}}$ (l/min)	7,24 +/- 0,019	7,31 +/- 0,015	7,32 +/- 0,015	p = 1,000	p = 0,007	p = 0,019
	$V_{D\text{max}}$ (l/min)	7,22 +/- 0,023	7,32 +/- 0,018	7,33 +/- 0,019	p = 1,000	p = 0,002	p = 0,007
	$V_{A\text{max}}$ (l/min)	7,25 +/- 0,019	7,31 +/- 0,014	7,32 +/- 0,015	p = 1,000	p = 0,011	p = 0,030
	$V_{E\text{max}}/\text{MVV}$	7,19 +/- 0,026	7,32 +/- 0,021	7,35 +/- 0,022	p = 0,680	p = 0,000	p = 0,002
	Max. Atemfrequenz (Atemzüge/min)	7,19 +/- 0,024	7,33 +/- 0,020	7,34 +/- 0,020	p = 1,000	p = 0,000	p = 0,001
	$V_{T\text{max}}$ (ml)	7,22 +/- 0,031	7,32 +/- 0,023	7,34 +/- 0,024	p = 1,000	p = 0,028	p = 0,077
	$V_{T\text{max}}$ in % FVC	7,20 +/- 0,029	7,32 +/- 0,023	7,34 +/- 0,023	p = 1,000	p = 0,002	p = 0,010
Diffusion	AV (l)	7,22 +/- 0,028	7,32 +/- 0,022	7,33 +/- 0,023	p = 1,000	p = 0,012	p = 0,031
	DL_{CO} (ml/min/mmHg)	7,28 +/- 0,036	7,32 +/- 0,021	7,32 +/- 0,026	p = 1,000	p = 1,000	p = 0,976
	K_{CO}	7,22 +/- 0,034	7,32 +/- 0,023	7,33 +/- 0,027	p = 1,000	p = 0,087	p = 0,080
Perfusion	Max. Herzfrequenz (Schläge/min)	7,21 +/- 0,028	7,32 +/- 0,023	7,34 +/- 0,023	p = 1,000	p = 0,014	p = 0,016
	Geschätztes Schlagvolumen (ml)	7,23 +/- 0,026	7,32 +/- 0,020	7,32 +/- 0,022	p = 1,000	p = 0,052	p = 0,028
Muskel	Fettfreies Körpergewicht (kg)	7,22 +/- 0,024	7,32 +/- 0,020	7,33 +/- 0,021	p = 1,000	p = 0,007	p = 0,010
Training	Zeit in MVPA (%)	7,21 +/- 0,031	7,32 +/- 0,023	7,32 +/- 0,030	p = 1,000	p = 0,068	p = 0,022

4 Diskussion

4.1 Ausgangskollektiv

Die Beobachtungen im Ausgangskollektiv zu unserer Probandenuntersuchung, das insgesamt 248 sehr kleine Frühgeborene (Gestationsalter < 32 SSW und Geburtsgewicht unter 1500g), geboren in den Jahre 1997 bis 2001, umfasste, entsprachen überwiegend den bisherigen Erkenntnissen der Literatur zu Frühgeburtlichkeit und bronchopulmonaler Dysplasie (BPD).

Extrem unreife Frühgeborene stellen den Großteil der von der „neuen“ BPD betroffenen Kinder dar.^{1, 70-71} Mit einem mittleren Gestationsalter von 26,3 Wochen und einem mittleren Geburtsgewicht von 792 Gramm bei den Frühgeborenen mit BPD und damit signifikant geringeren Werten gegenüber den Frühgeborenen ohne BPD war dies auch in unserem Kollektiv der Fall. Je unreifer die Frühgeborenen sind, desto häufiger und schwerer sind sie von der bronchopulmonalen Dysplasie betroffen.⁷² Das durchschnittliche Gestationsalter der Gruppe mit schwerer BPD (Grad III) war in unserem Kollektiv noch einmal geringer als das der Gruppe mit milder BPD (Grad I) (26,1 Wochen gegenüber 26,6 Wochen). Dies zeigt zusätzlich das sehr hohe Risiko für die Entwicklung einer schweren BPD in frühesten Gestationsaltern.

Die Inzidenz der bronchopulmonalen Dysplasie war mit 48,8% gemäß der Definition der NIH-Konsensus-Konferenz¹ beziehungsweise 21,8% gemäß der Definition nach Shennan²⁴ in unseren Erhebungen vergleichbar mit Werten bisheriger Studien bei sehr kleinen Frühgeborenen und bewegte sich zwischen 9,6% bei den Frühgeborenen mit Geburtsgewicht zwischen 1251 bis 1500 g und 66,7% bei denen unter 501 g. Lemons et al. berichten bei 23% (von 4438 Patienten im Zeitraum 1995 und 1996), Bancalari et al. bei 25% (Zeitraum 1995 bis 2000) und Fanaroff et al. bei 22% der Frühgeborenen mit Geburtsgewicht unter 1500 g (von 18153 Patienten im Zeitraum 1997 bis 2002) über einen zusätzlichen Sauerstoffbedarf im Alter von 36 Gestationswochen.^{15, 27-28} Gemäß

4 DISKUSSION

der neuen Definition wird von Bancalari eine BPD-Rate von 47,1% angegeben.²⁷ Ebenso war die Mortalität in unserem Kollektiv (14,9%) ähnlich zur aktuellen Datenlage (16,1%²⁸, 15%¹⁵). Auch die Mortalität stieg mit zunehmender Unreife an (siehe Abbildung 3.1).

Neben der extremen Unreife wiesen die betroffenen Kinder weitere bereits in der Literatur identifizierte Risikofaktoren auf. Sie hatten geringere Apgar-Werte nach ein, fünf und zehn Minuten,⁷³ häufiger einen persistierenden Ductus arteriosus (PDA),⁷³⁻⁷⁴ sowie häufiger ein RDS-Syndrom^{5, 74} und erhielten im Rahmen dessen häufiger eine Surfactant-Therapie. Insgesamt wurden 53,9% der Frühgeborenen mit Surfactant therapiert. Dieser Wert passt zu den für vergleichbare Kollektive angegebenen Werten (58%¹⁵, 52%²⁸).

Der hohe Stellenwert der initialen Intensität der Atemstörung und damit des inspiratorischen Sauerstoffbedarfs und der Beatmungsdrücke wurde in unserer Studie erneut bestätigt. Kinder mit BPD wurden länger beatmet und erhielten länger zusätzlichen Sauerstoff. Dies steht im Einklang mit bisherigen Studien.^{30, 33, 71, 73, 75} Fast jedes vierte Kind mit BPD (22,7%) benötigte bei Entlassung aus der Klinik weiterhin Sauerstoff (15% bei Lemons et al.²⁸, 11% bei Fanaroff¹⁵).

Des Weiteren bestätigte sich in unserem Kollektiv die Assoziation zwischen vaginaler Entbindung und BPD.⁷⁶ Das Vorhandensein einer mütterlichen Chorioamnionitis war in unserer Untersuchung entgegen der Ergebnisse früherer Studien³⁶ nicht mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer BPD assoziiert. Dies spiegelt die gegenwärtige Debatte wider. Aktuell wird die Rolle der Chorioamnionitis bei der Entstehung der BPD neu bewertet.⁷⁷ Durch den regelmäßigen Gebrauch von vorgeburtlichen Steroiden und exogenem Surfactant ist der Effekt der Chorioamnionitis auf die BPD nicht mehr so offenkundig.⁷⁷ Männliches Geschlecht und Mehrlingsgeburten waren in unserer Studie nicht, wie teilweise beschrieben,^{15, 78} mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer BPD vergesellschaftet. Genauso verhielt es sich mit dem Fehlen einer RDS-Prophylaxe. Frühgeborene, deren Mütter pränatal keine Steroide erhalten hatten, zeigten ebenso kein erhöhtes Risiko für BPD. Diese Ergebnisse stimmen mit einer aktuellen Studie überein.⁷⁰ Allerdings war die

Anzahl der Mehrlingsgeburten unter allen sehr kleinen Frühgeborenen mit 32,9% stark gegenüber der Quote aller Geburten von 1,7% erhöht.⁷⁹ Dies verdeutlicht das erhöhte Risiko für Frühgeburtlichkeit bei Mehrlingen.

Darüber hinaus zeigten die Frühgeborenen in unserem Kollektiv typische Komorbiditäten. Am häufigsten wurde ein Apnoe-Bradykardie-Syndrom diagnostiziert (72,1% aller Frühgeborenen). Weiter wurden bei 64,5% der Frühgeborenen eine Frühgeborenenretinopathie (ROP), bei 35% eine intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH), bei 24,9% ein persistierender Ductus arteriosus (PDA), bei 8,4% eine nekrotisierende Enterokolitis (NEC), bei 6,4% ein posthämorrhagischer Hydrozephalus und bei 4,5% eine periventrikuläre Leukomalzie festgestellt. Diese Häufigkeiten decken sich mit geringen Abweichungen mit denen aus zwei großen US-Studien.^{15, 28} ROP, PDA und IVH wurden bei Frühgeborenen mit BPD signifikant häufiger vorgefunden. Sowohl bei der höhergradigen Frühgeborenenretinopathie (ROP > Grad 3) als auch der höhergradigen intraventrikulären Hämorrhagie (IVH Grad III/IV) konnten Zusammenhänge zur BPD sowohl in unserem Kollektiv als auch in der Literatur dargelegt werden.⁸⁰ Vermutete Erklärungen dieser Assoziationen sind, dass eine gesteigerte Vulnerabilität aufgrund der extremen Unreife der Kinder besteht,⁸⁰ diese Erkrankungen ähnliche Belastungen wie beispielsweise die Sauerstofftoxizität teilen⁸¹ oder aber aufgrund genetischer Ursachen gemeinsam auftreten.⁸² Die ebenfalls beschriebene Assoziation mit einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) konnte in unserem Kollektiv nicht bekräftigt werden.⁸⁰

4.2 Probandenkollektiv

Die als Probanden rekrutierten frühgeborenen Kinder unterschieden sich nicht ausschlaggebend vom Ausgangskollektiv. Da zum Untersuchungszeitpunkt hinsichtlich der Geschlechterverteilung, des Alters, der Größe, des Gewichts und des Body Mass Indexes zwischen den drei Probandengruppen keine

wesentlichen Unterschiede vorhanden waren, konnten diesbezügliche Beeinflussungen minimiert werden.

Allerdings können die Ergebnisse der Untersuchungen dahin gehend beeinflusst sein, dass Kinder mit schweren körperlichen oder geistigen Behinderungen von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen wurden und auch generell Kinder mit bestehenden Einschränkungen häufig aus Angst, dass ihre Defizite näher beleuchtet werden könnten, nicht zur Teilnahme an Studien bereit sind.

Aufgrund von stetigen Weiterentwicklungen der Behandlungsmethoden im Bereich der BPD und auch vieler existierender Therapieoptionen ohne ausreichende Evidenz ³⁸ können sich die Behandlungskonzepte zwischen einzelnen Kliniken durchaus unterscheiden. Eine Stärke dieser Studie besteht darin, dass alle rekrutierten frühgeborenen Probanden in ihrer Neonatalperiode in der Universitäts-Kinderklinik in Würzburg und damit in ein und derselben Klinik behandelt wurden. Dadurch konnten Beeinflussungen durch abweichende Behandlungsmodalitäten vermindert werden. Andererseits führte genau dies dazu, dass vor allem die Gruppe der Frühgeborenen mit BPD nur eine geringe Probandenanzahl aufwies.

4.3 Psychomotorischer Entwicklungsstand von Frühgeborenen mit BPD im Schulalter

Studien haben gezeigt, dass Frühgeborene mit BPD neben der gestörten Lungenreifung ebenso Verzögerungen in der psychomotorischen Entwicklung aufweisen.⁸³⁻⁸⁵ Diese Beobachtung konnte von unserer Studie bekräftigt werden. Die Eltern von Kindern mit BPD gaben anamnestisch häufiger als die der Kontrollgruppe sowohl motorische als auch kognitive und sprachliche Schwächen bei Ihren Kindern an. Kinder mit BPD erhielten folglich häufiger spezielle Förderungen wie Physiotherapie oder Logopädie. Ein bevorzugt betroffenes Geschlecht konnte dabei nicht bestimmt werden. Die körperliche Untersuchung bestätigte bei drei Kindern mit BPD leichte anhaltende

Koordinationsmängel, wohingegen diese in der Gruppe der Reifgeborenen bei keinem festgestellt wurden. Allerdings finden sich in der Literatur auch Hinweise, dass eine BPD nicht zwangsläufig mit einer Entwicklungsverzögerung einhergeht.⁸⁶ Hinzu kamen, nach Angabe der Eltern der Probanden, bei Kindern mit BPD schlechtere durchschnittliche Noten in der Schule (2,5 gegenüber 1,8 bei der Kontrollgruppe). In Studien konnte gezeigt werden, dass der Kopfumfang mit dem Gewicht und Volumen des Gehirns⁸⁷ und mit dem IQ assoziiert ist.⁸⁸ Zwischen den drei Probandengruppen konnten jedoch zum Untersuchungszeitpunkt keine Unterschiede beim Kopfumfang ermittelt werden.

4.4. Die Bedeutung des exhalativen Stickstoffmonoxids bei BPD

Stickstoffmonoxid (NO) ist ein in vielen Prozessen des menschlichen Organismus vorkommender regulatorischer Mediator. Unter anderem vermittelt NO eine Hemmung der Thrombozytenaktivierung, eine Modulation des Tonus der Bronchialmuskulatur und eine Vasodilatation. NO wird von dem Enzym NO-Synthase (NOS) aus L-Arginin gebildet. In der menschlichen Lunge kommen NOS-Isoformen in Gefäßen, in den Atemwegen und im Parenchym vor.⁸⁹ Inflammatorische Prozesse induzieren die NO-Bildung durch Aktivierung der NO-Synthasen und können bei entzündlichen Atemwegserkrankungen wie allergischem Asthma bronchiale oder Atemwegsinfektionen erhöhte NO-Werte in der Ausatemluft hervorrufen.⁹⁰ Genauso finden sich bei Kindern mit einer Atopie erhöhte NO-Konzentrationen. Bei Asthma bronchiale findet die Messung des exhalativen Stickstoffmonoxids zum Voraussagen von Exazerbationen und zur Verlaufskontrolle Anwendung. Aber auch bei anderen Herz-Lungenerkrankungen sind veränderte Werte beobachtet worden.⁹¹ Sowohl Kinder mit Mukoviszidose als auch mit Ziliendyskinesiesyndrom weisen beispielsweise verminderte NO-Konzentrationen in der Ausatemluft auf. Bei Kindern mit bronchopulmonaler Dysplasie haben Studien ergeben, dass das exhalative Stickstoffmonoxid anfangs nach der Geburt (gemessen sowohl am 28. Lebenstag als auch im Alter von 36 Gestationswochen) erhöht ist,⁹²⁻⁹³ im Säuglings- und Kleinkindalter kein Unterschied zu reifgeborenen Kindern zeigt

⁹⁴⁻⁹⁵ und schließlich im Schulalter erniedrigte Werte aufweist.⁹⁶ Eine neuere Studie konnte diese Minderung der eNO-Konzentrationen im Schulalter nicht bestätigen und allerdings bei einem deutlich geringeren Kollektiv (neun Kinder mit BPD gegenüber 31 Kindern mit BPD bei Baraldi) keinen Unterschied von Kindern mit BPD zu Früh- und Reifgeborenen ohne BPD ermitteln.⁹⁷ Die postnatal erhöhten Werte spiegeln die fortlaufende Inflammation in der Lunge der Kinder mit BPD wider.⁹² Die erniedrigten eNO-Werte im weiteren Verlauf werden als Folge der epithelialen Schäden und des verminderten und dysmorphen vaskulären Netzwerk durch die gestörte Vaskularisierung¹⁷ im Rahmen der BPD gesehen.⁹⁶

Unsere Messungen konnten die von Baraldi et al. gezeigten verminderten eNO-Konzentrationen bei Kindern mit BPD im Schulalter nicht bestätigen und ergaben den höchsten durchschnittlichen eNO-Wert in der Gruppe der Frühgeborenen ohne BPD (14,0 ppb) und den niedrigsten in der Kontrollgruppe (5,4 ppb). Der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen war signifikant. Der durchschnittliche eNO-Wert der Gruppe der Frühgeborenen mit BPD lag dazwischen (9,4 ppb) und unterschied sich nicht signifikant von den beiden anderen Gruppen.

Damit lag der eNO-Wert der Kontrollgruppe deutlich unter denen von gesunden Kindern im vergleichbaren Alter. Bei Baraldi et al. konnte ein Wert von 10,7 ppb bei Kindern mit durchschnittlich 8,4 Jahren festgestellt werden.⁹⁶ Eine Studie, die Referenzwerte für gesunde Kinder bestimmte, ermittelte einen Wert von 7,8 ppb bei Kindern zwischen sieben und neun Jahren sowie einen Wert von 9,8 ppb bei Kindern zwischen zehn und 13 Jahren.⁹⁸ Diese Abweichung könnte durch eine Messungenauigkeit mitbedingt sein. Das in der Studie verwendete Messgerät NioxMino konnte im unteren Bereich der NO-Konzentration (< 5 ppb) keine exakten Werte bestimmen. Daher gingen die Messergebnisse unter dieser Messgrenze mit dem Wert null in die statistische Auswertung ein. In der Gruppe der Reifgeborenen wurde fünf Mal ein Wert kleiner 5 ppb gemessen, wodurch die Werte der Reifgeborenen somit unterschätzt worden sein könnten.

Im Gegensatz dazu waren die eNO-Werte der beiden Frühgeborenenengruppen in unseren Messungen im Vergleich zu Baraldi et al. erhöht. Bei den Kindern mit BPD war der Unterschied allerdings nur gering (bei Baraldi 7,7 ppb). Bei den Frühgeborenen ohne BPD bestand eine deutlichere Abweichung (bei Baraldi 9,9 ppb). Diese könnte dadurch zustande gekommen sein, dass sich unter dieser Gruppe zwei Kinder mit Asthma bronchiale (mit den Werten 26 und 21 ppb) sowie ein Kind mit Atopie (28 ppb) mit deutlich erhöhten Werten befanden, die damit den Durchschnitt stark erhöhten. Bei Ausschluss dieser drei Probanden blieb der durchschnittliche eNO-Wert dieser Gruppe (11,3 ppb) jedoch trotzdem höher als die Durchschnittswerte der anderen Gruppen und auch der signifikante Unterschied zur Kontrollgruppe blieb vorhanden. Zudem gibt es in der Literatur Hinweise, dass die Exposition gegenüber Tabakrauch in der häuslichen Umgebung mit einem erhöhten eNO einhergeht.⁹⁹ Es ergaben sich zwar keine signifikanten Unterschiede bei der Anzahl der Probanden mit Rauchern in der familiären Umgebung, aber mit acht Kindern (53,3%) stellte die Gruppe der Frühgeborenen ohne BPD die am häufigsten betroffene Gruppe dar. Bei den Kindern mit BPD waren es drei Probanden (30%) und bei der Kontrollgruppe lediglich einer (8,3%).

Allgemein können fehlerhafte Angaben der Probanden und deren Eltern zu Vorerkrankungen und auch zum Untersuchungszeitpunkt bestehende Inflammationsreaktionen der Probanden (bestehende oder kurz zurückliegende Atemwegsinfektionen) zu Beeinflussungen der Ergebnisse der Messung des exhalativen Stickstoffmonoxids geführt haben.

In der Gesamtheit sind die NO-Konzentrationen von Frühgeborenen mit und ohne BPD nach Ausschluss von Kindern mit Asthma bronchiale oder Atopie gegenüber der aussagekräftigsten und vergleichbarsten Studie von Baraldi et al.⁹⁶ leicht erhöht, aber im Verhältnis zueinander stimmig. Die niedrigeren Werte der Frühgeborenen mit BPD lassen sich gut durch die Epithelschäden und die gestörte Vaskularisierung in frühester Kindheit durch die BPD-Erkrankung erklären. Der niedrige, stark abweichende durchschnittliche eNO-Wert der Reifgeborenen bleibt unklar.

4.5 Pulmonale Folgen von Frühgeburtlichkeit und BPD im Schulalter

Die Durchführung der Lungenfunktionsuntersuchungen fand stets vor den spiroergometrischen Belastungstests statt, um Beeinflussungen der Lungenfunktionsmessungen durch die stattgefundene Belastung zu vermeiden. Ebenso wurde kontrolliert, dass keiner der Probanden Medikamente nahm, die mit den Ergebnissen der Lungenfunktion interagieren könnten. Somit wurden Beeinflussungen durch äußere Einflüsse minimiert.

Die Ergebnisse der Lungenfunktionsuntersuchungen in unserem Kollektiv haben gezeigt, dass die Lungenfunktion von Frühgeborenen mit und ohne BPD im Schulalter beeinträchtigt ist. Die frühgeborenen Kinder mit BPD wiesen restriktive (verminderte Vitalkapazität) aber vor allem obstruktive (verminderte FEV₁ sowie PEF, MEF₇₅₋₂₅ und erhöhter Atemwegwiderstand R_{eff}) Einschränkungen gegenüber der Kontrollgruppe auf. Bei den Frühgeborenen ohne BPD bestand lediglich eine Obstruktion (FEV₁ und MEF₂₅ gegenüber Kontrollgruppe erniedrigt). Im Vergleich der Frühgeborenenengruppen zeigten die Kinder mit BPD einen Trend zu schlechteren Lungenfunktionswerten, jedoch ohne signifikanten Unterschied. Somit erwies sich die Frühgeburtlichkeit als wichtiger Faktor für eine eingeschränkte Lungenfunktion. Trotz dieser signifikanten Beeinträchtigungen der kleinen wie großen Atemwege, waren alle Probanden klinisch asymptomatisch.

Bisherige Studien haben ähnliche Ergebnisse im Sinne einer Atemwegobstruktion bei Frühgeborenen im Schul- und Erwachsenenalter dargelegt.^{8, 100-101} Aktuelle Studien, die sich auf die „neue“ Form der BPD beziehen, ergeben gleichfalls für alle Frühgeborenen unabhängig ob mit oder ohne BPD eine Obstruktion der großen (FEV₁) wie kleinen (MEF₇₅₋₂₅) Atemwege im Schulalter.^{41, 43-44, 97} Unsere Studie unterstützt damit die bisherigen Berichte. Demnach lässt sich in Übereinstimmung mit anderen Autoren vermuten, dass Frühgeburtlichkeit ohne BPD langfristige

Veränderungen der Lungenfunktion mit sich bringt, auch wenn diese weniger ausgeprägt als bei zusätzlichem Bestehen einer BPD sind.^{43, 102}

Abweichungen zu den beschriebenen Studien bestehen dahingehend, dass in unserem Kollektiv kein erhöhtes Residualvolumen (RV) und keine erhöhte RV/TLC-Ratio als Zeichen der Überblähung und Obstruktion ausfindig gemacht werden konnte.^{10, 44-45} Des Weiteren konnte unter den Frühgeborenen in unserer Studie keine erhöhte Prävalenz für Asthma bronchiale ermittelt werden.¹⁰³

Zudem bestand bei der Gruppe mit BPD eine signifikant geringere Diffusionskapazität (DL_{CO}) als Zeichen eines gestörten Gastransfers. Im Gegensatz dazu wiesen Frühgeborene ohne BPD hinsichtlich der Diffusionskapazität keine Einschränkungen auf, was die Vermutung nahe bringt, dass die bronchopulmonale Dysplasie und nicht die Frühgeburtlichkeit entscheidend für den eingeschränkten Gastransfer ist.

Der Prozess der Kohlenmonoxid (CO)–Aufnahme kann vereinfacht auf zwei Bestandteile bzw. Teilschritte reduziert werden: zum einen auf die alveolo-kapilläre Einheit (mit der Oberfläche der Alveolen, der Anzahl der an die Alveolen angrenzenden pulmonalen Kapillaren, dem pulmonalen Blutfluss und der Entfernung zwischen den Alveolen und dem Kapillarlumen) und zum anderen auf die Bindung von CO an Hämoglobin.⁴⁹ Die „neue“ BPD ist histopathologisch durch eine verminderte Anzahl an erweiterten Alveolen, die zu einer verminderten Gasaustauschfläche führen, verbunden mit einer Rarefizierung des pulmonalen Gefäßnetzwerks und weit weniger als bei der „klassischen“ Form mit interstitieller Fibrose und Narbenbildung gekennzeichnet.^{6, 16-17, 22} All diese Veränderungen beeinflussen die alveolo-kapilläre Einheit und stellen damit die wahrscheinlichste Ursache für die verminderte Diffusionskapazität (DL_{CO}) der Kinder mit BPD dar.

Da in unserer Studie angesichts ethischer Gründe und zur Reduktion von Rekrutierungsproblemen keine Blutabnahmen stattfanden, wurden die gemessenen Diffusionskapazitäten (DL_{CO}) nicht auf die

Hämoglobinkonzentrationen der Probanden korrigiert. Dieses Vorgehen entspricht dem zweier aktueller Studien, die ebenfalls Diffusionswerte bei sehr kleinen Frühgeborenen gemessen haben.⁴⁴⁻⁴⁵ Die Annahme, dass sich die Hämoglobinkonzentrationen unter den drei Gruppen nicht wesentlich unterscheiden, erscheint sinnvoll, da sowohl die Herzfrequenz als auch der Blutdruck in Ruhe bei allen Probanden keine signifikanten Unterschiede zeigten.

Diese Beobachtung steht im Einklang mit der Studie von Mitchell et al., die ebenfalls nur bei Kindern mit BPD eine reduzierte Diffusionskapazität feststellen konnten.¹² Im Gegensatz dazu zeigen andere Studien sowohl bei Frühgeborenen mit BPD als auch bei denen ohne BPD einen verminderten Gastransfer.^{44, 104} Sowohl die Studie von Mitchell et al. als auch die von Vrijlandt et al. beziehen sich jedoch auf Untersuchungen mit Kindern mit „klassischer“ BPD. Einzig die EPICure-Studie hat Kinder mit „neuer“ BPD untersucht. Im Vergleich mit den frühgeborenen Probanden ohne BPD in unserem Kollektiv und bei der Untersuchung von Mitchell waren die Teilnehmer der EPICure-Studie bei Geburt deutlich unreifer (durchschnittlich 25,0 SSW gegenüber 29,7 SSW in unserer Studie bzw. 31 SSW bei Mitchell et al.). Damit stimmt die Gruppe der Frühgeborenen ohne BPD bei EPICure hinsichtlich des Gestationsalters und des Geburtsgewichts eher mit der Gruppe der Frühgeborenen mit BPD in unseren Untersuchungen überein und besitzt somit auch eher vergleichbare Risikofaktoren (fehlende Lungenentwicklung in utero,¹⁰⁵ frühere Exposition und unreifere Schutzmechanismen gegenüber exogenen Noxen) bezüglich Einschränkungen der Diffusionskapazität zu den Kindern mit BPD aus unserem Kollektiv. Dadurch könnten die unterschiedlichen Ergebnisse bei der Diffusionskapazitätsmessung zustande gekommen sein.

Zwei wichtige Einflussgrößen auf die Lungenfunktionsuntersuchungen sind zum einen Passivrauchen und zum anderen das Bestehen von Asthma bronchiale. Beide Faktoren können eine Obstruktion verursachen¹⁰⁵ und damit die Ergebnisse der Untersuchungen beeinflussen. In unserem Kollektiv konnten jedoch in allen drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede zwischen den

Werten der Probanden mit und ohne Rauchen in der häuslichen Umgebung beziehungsweise mit und ohne Asthma bronchiale festgestellt werden.

Insgesamt zeigten in unserer Studie frühgeborene Kinder mit und ohne BPD vornehmlich obstruktive Einschränkungen der Lungenfunktion, zudem Kinder mit BPD einen beeinträchtigten Gastransfer. Damit passend zur bisherigen Datenlage festigen die Daten die Vermutung, dass Lungenfunktions-einschränkungen Ausdruck der aufgrund der zu frühen Geburt fehlenden Lungenentwicklung in utero sind, wodurch die Atemwege nicht ihr gesamtes Wachstumspotential ausschöpfen können.¹⁰⁶ Die eingeschränkte Diffusionskapazität reflektiert die gestörte Entwicklung von Alveolen und Lungengefäßen in frühester Kindheit im Rahmen der BPD und zeigt, dass die Reparatur dieser Veränderungen bei schwer betroffenen Kindern im Schulalter unvollständig ist.

4.6 Aktivität von Frühgeborenen mit und ohne BPD im Schulalter

Die tägliche körperliche Aktivität wurde durch Akzelerometrie objektiviert. Frühgeborene mit und ohne BPD zeigten in unserem Kollektiv im Vergleich zu den Reifgeborenen ein signifikant vermindertes Level an körperlicher Aktivität. Sowohl die durchschnittlichen counts pro Minute als auch die verbrachte Zeit mit moderater und starker Aktivität (MVPA) waren bei den beiden Frühgeborenengruppen signifikant verringert. Dies war in der EPICure-Studie nicht der Fall.⁴⁴ Da Kinder mit neuromotorischen und kognitiven Behinderungen von der Teilnahme an unserer Studie ausgeschlossen wurden, kann dies die unterschiedlichen Beobachtungen nicht erklären. Im Vergleich mit der EPICure-Studie verbrachten die frühgeborenen Probanden mit und ohne BPD in unserer Studie eine vergleichbare Menge an Zeit im Bereich der moderaten und starken Aktivität (MVPA) wie die Kontrollgruppe der EPICure-Studie,⁴⁴ die damit weit unter der empfohlenen täglichen körperlichen Aktivität lagen.¹⁰⁷ Im Gegensatz dazu erreichte die Kontrollgruppe unseres Kollektivs nahezu das empfohlene Level. Eine mögliche Erklärung dafür könnten interregionale Differenzen sein.

Es wurde eine Abhängigkeit der Aktivität von Umweltfaktoren beschrieben. Eine Studie konnte Unterschiede bezüglich der Aktivität in vier verschiedenen europäischen Ländern zeigen.⁶⁵

Der Vergleich mit weiteren Studien zur Aktivität von Frühgeborenen wird dadurch erschwert, dass entweder unterschiedliche Grenzen für die Aktivitätslevels gewählt wurden¹⁰⁸ oder unterschiedliche Akzelerometer verwendet wurden, deren Aufzeichnungen jeweils leicht differieren.¹⁰⁹

Riddoch et al. beschreiben mögliche Abweichungen bezüglich der exakten Messung der körperlichen Aktivität von Kindern durch die Akzelerometrie.⁶⁵ Diese können erstens darin liegen, dass Kinder mit Akzelerometer reaktiv ihre gewöhnlichen Aktivitäten verändern und beispielsweise vermehrt Sport treiben. Zweitens können Aktivitäten im Wasser, wie Schwimmen und Baden, nicht aufgezeichnet werden, was zu einer zu niedrigen Einschätzung der Aktivität führen kann. Drittens werden die aufgezeichneten Aktivitätscounts jeweils auf 15 Sekunden gemittelt, um genügend Speicher für die komplette Tragezeit zu haben. Dadurch werden starke Aktivitäten unterschätzt, da diese oftmals nicht über 15 Sekunden durchgehalten werden. Und viertens können durch Vergessen des Tragens des Akzelerometers Aktivitäten in der Aufzeichnung fehlen.

Um Abweichungen möglichst gering zu halten, wurden Aktivitäten im Wasser mittels eines Protokolls erfasst. Saisonale Einflüsse⁴⁷ konnten durch eine einheitliche Durchführung der Aktivitätsaufzeichnungen von Oktober bis Dezember 2009 vermieden werden. Außerdem zeigten die Probanden in unserer Studie eine hervorragende Compliance. Die durchschnittliche Tragezeit des Akzelerometers betrug in allen Gruppen mindestens sieben Tage mit über zwölf Stunden pro Tag. Dadurch sollten aussagekräftige Daten entstanden sein.

Unabhängig von der Gruppeneinteilung bestätigten die Aktivitätsaufzeichnungen in unserer Studie, dass Jungen im Schulalter eine höhere Aktivität als Mädchen aufweisen, dass die Aktivität von Kindern nachmittags

höher als vormittags sowie an Wochentagen höher als an Wochenendtagen ist und mit steigendem Pubertätsstadium und bei zunehmenden Übergewicht abnimmt.⁴⁷

4.6 Leistungsfähigkeit von Frühgeborenen mit und ohne BPD im Schulalter

92,3% der Probanden wiesen während der Spiroergometrie bei maximaler Belastung einen respiratorischen Quotient (RQ) über 1,03 oder eine Herzfrequenz über 195 Schläge/min oder beides auf. Zudem bestand bei allen Kindern der subjektive Eindruck der totalen Erschöpfung. Dies stellt die exzellente Mitarbeit aller Probanden unter Beweis und verspricht aussagekräftige Messwerte.⁵⁵

Wie schon in vielen vorherigen Studien gezeigt, ergaben sich auch in unserem Kollektiv keine direkten Unterschiede bezüglich der spiroergometrisch bestimmten Daten, speziell der Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung (VO_2max).^{8, 43, 110} Ausnahmen davon bilden die Studien von Santuz et al.,¹⁰ die eine verminderte maximale Sauerstoffaufnahme (VO_2max) von Kindern mit BPD gegenüber der Reifgeborenen berichteten, sowie die Studien von Kilbride et al.¹⁰² und von Welsh et al.⁴⁴, die bei allen Frühgeborenen unabhängig von bronchopulmonaler Dysplasie gegenüber der Kontrollgruppe eine reduzierte Sauerstoffaufnahme am Belastungsmaximum (VO_2max) feststellten. Einzig die Studie von Welsh et al. bezieht sich rein auf Kinder mit „neuer“ BPD und stellt damit die mit unserem Kollektiv am besten vergleichbare Untersuchung dar. Die Probandengruppe mit BPD bei Kriemler et al. beinhaltet Kinder teils mit „neuer“ teils mit „klassischer“ bronchopulmonaler Dysplasie. Alle weiteren angegebenen Studien wurden mit Frühgeborenen mit BPD der „Vor-Surfactant-Ära“ durchgeführt.

Jedoch ergab sich für die bezüglich Geschlecht und Körpergröße, welche besser als das Körpergewicht zur Korrektur von Körpermaßen geeignet ist, korrigierte maximale Sauerstoffaufnahme $\ln(VO_2max)$ im linearen

Regressionsmodell ein signifikant niedrigerer Wert bei den Kindern mit BPD gegenüber den anderen beiden Gruppen (siehe Tabelle 3.10). Somit konnte die „neue“ BPD als entscheidende signifikante Determinante für eine gestörte Sauerstoffaufnahme bei maximaler Leistung (VO_2max) bei Kindern im Schulalter identifiziert werden. Um zu eruieren, welche Einflussgrößen für diese Verbindung zwischen der Zugehörigkeit zur Gruppe BPD und der verminderten maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_2max) verantwortlich sind, wurden verschiedene Parameter einzeln in das lineare Regressionsmodell eingeführt und deren Relevanz bei der Wechselbeziehung zwischen BPD und Sauerstoffaufnahme (VO_2max) beobachtet. Unter den Einflussfaktoren für VO_2max konnten nur die Diffusionskapazität DL_{CO} und die für das Alveolarvolumen korrigierte Diffusion K_{CO} den Zusammenhang zwischen bronchopulmonaler Dysplasie und reduzierter Sauerstoffkapazität bei maximaler Leistung aufheben.^{60, 64} Damit konnte gezeigt werden, dass bei Kindern mit BPD die gestörte Diffusionskapazität das entscheidende Kriterium dafür darstellt, dass die Sauerstoffaufnahme (VO_2max) bei maximaler Belastung und damit generell die Leistungsfähigkeit bei Kindern mit BPD vermindert ist. Diese Beobachtungen unterstreichen die Relevanz der frühen histologischen Veränderungen im Rahmen der BPD auf die funktionalen Einschränkungen im Schulalter.⁶

Wie schon beschrieben scheint die in frühester Kindheit im Rahmen der BPD stattfindende Entwicklungsstörung die wahrscheinlichste Ursache für die eingeschränkte Diffusionskapazität bei den Kindern mit BPD zu sein. Außerdem ist es gerechtfertigt, zu vermuten, dass der Einfluss der Diffusionskapazität (DL_{CO}) auf den Zusammenhang zwischen Frühgeborenen mit BPD und der verminderten Sauerstoffaufnahme (VO_2max) bei maximaler Belastung die langfristigen funktionalen Konsequenzen des histologischen Bildes für die Leistungsfähigkeit im Schulalter widerspiegeln.

Neben der Funktion der alveolo-kapillären Einheit beeinflussen auch die Effizienz der Atmung, Adaptionvorgänge des Herzens und der peripheren

Gefäße und muskuläre Faktoren die Kopplung zwischen externer und zellulärer Atmung bei Belastung.^{60, 64} Deshalb wurden auch Parameter, die nicht-invasiv gemessen oder aus bestehenden Daten abgeschätzt werden konnten und verschiedene Funktionen des Sauerstofftransports von der Lunge zu den Muskelzellen repräsentieren, in das lineare Regressionsmodell mit aufgenommen, um feststellen zu können, ob einer von ihnen den Zusammenhang zwischen der reduzierten Sauerstoffaufnahme ($VO_2\max$) bei maximaler Belastung und bronchopulmonaler Dysplasie erklären kann.

Die EPICure-Studie konnte eine reduzierte Anpassung der Atmung auf die Energieanforderungen bei Belastung bei Kindern nachweisen, die am Rande der Überlebensfähigkeit geboren wurden. Diese Kinder hatten ein geringeres Atemminutenvolumen ($V_{E\max}$) sowie eine geringere Atemfrequenz bei maximaler Belastung und benötigten gegenüber den Reifgeborenen mehr von ihrer ventilatorischen Reserve ($V_{E\max}/MVV$).⁴⁴ In einer weiteren Studie zeigten die Kinder mit BPD eine flachere Atmung als Frühgeborene ohne BPD.⁴³ Kinder mit BPD aus unserem Kollektiv neigten auch zu einem stärkeren Gebrauch ihrer ventilatorischen Reserve und zu einer verminderten Atemtiefe, was ebenfalls auf eine gestörte Anpassung der Atmung auf die Belastung hindeutet. Jedoch waren bei Ihnen weder das Atemminutenvolumen ($V_{E\max}$) noch das Atemtotraumvolumen ($V_{D\max}$) oder das Alveolarvolumen ($V_{A\max}$) bei maximaler Belastung erniedrigt. Zudem konnte keiner dieser ventilatorischen Parameter die Unterschiede bei der maximalen Sauerstoffaufnahme ($VO_2\max$) in unserem multivariaten Regressionsmodell erklären.

Es konnten keine offensichtlichen Störungen der kardiovaskulären Anpassung beim Belastungstest entdeckt werden, die den Unterschied der maximalen Sauerstoffaufnahme ($VO_2\max$) erklären würden. Dieses Ergebnis entspricht denen früherer Studien.^{43-45, 111} Die Möglichkeit, ohne invasive Messungen verfügbare Parameter, die sich mit der kardiovaskulären Anpassung befassen, zu finden, sind sehr eingeschränkt, so dass nur die Herzfrequenz bei maximaler

Belastung und das abgeschätzte Schlagvolumen in Ruhe in unser statistisches Modell eingeschlossen wurden.

Während der Belastung findet der Großteil des zellulären Sauerstoffverbrauchs im Muskel einschließlich des Myokards statt.⁶⁰ Die Muskelmasse wurde in bisherigen Studien noch nicht als Determinante für die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_2max) bei Frühgeborenen bewertet. Es wurde als Näherung der ganzen Muskelmasse des Körpers die fettfreie Körpermasse aus Hautfaltenmessungen berechnet.⁴⁸ Die ähnliche Verteilung der fettfreien Körpermasse unter den drei Gruppen ließ vermuten, dass sich der Körperaufbau der Kinder in unserer Studie nicht signifikant unterschied. Außerdem konnte der Einschluss der fettfreien Körpermasse in unser Modell nicht die geringere maximale Sauerstoffaufnahme (VO_2max) der Frühgeborenen mit BPD erklären.

Unterschiede in der tägliche Aktivität können durch einen Trainingseffekt auch für Unterschiede im Belastungstest verantwortlich sein.^{67, 107} Die Unterschiede bei der moderaten und starken körperlichen Aktivität (MVPA) konnten in unserem Regressionsmodell die Abweichung der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_2max) zwischen den Kindern mit BPD und der Kontrollgruppe, aber nicht zwischen den Kindern mit BPD und den Frühgeborenen ohne BPD aufheben. Im Einklang der EPICure-Studie konnten somit die Niveaus der körperlichen Aktivität die Unterschiede bei der Sauerstoffaufnahme (VO_2max) bei maximaler Belastung nicht erklären.⁴⁴

Die Abweichungen zu anderen Studien, die ebenso die körperliche Leistungsfähigkeit und Lungenfunktion bei Frühgeborenen bestimmt haben, liegen größtenteils an Unterschieden bei den Protokollen der Belastungstests und bei den Einschlusskriterien der Probanden sowie den abweichenden Verwendungen der Definition von bronchopulmonaler Dysplasie (BPD).^{9-10, 43-45, 110-113} Dies erschwerte das Urteilsvermögen bezüglich Effekte der BPD und Effekte der Frühgeburtlichkeit.

Weitere Studien sind notwendig, die den Einfluss der Diffusionskapazität auf die Leistungsfähigkeit von Kindern mit BPD im Schulalter belegen.

5 Zusammenfassung

Die bronchopulmonale Dysplasie (BPD) ist immer noch die häufigste schwere Komplikation von Frühgeburtlichkeit. Fortschritte in der Therapie, speziell die Einführung von Surfactant in den 1990er Jahren zur Behandlung eines Atemnotsyndroms (RDS), das einen der Hauptrisikofaktoren für die Entstehung einer BPD darstellt, haben Veränderungen der BPD mit sich gebracht. Diese „neue“ BPD unterscheidet sich vor allem hinsichtlich Pathophysiologie und Therapie enorm von der BPD der „Vor-Surfactant-Ära“. Die Datenlage zu langfristigen Einschränkungen der Lungenfunktion und Belastbarkeit von ehemaligen Frühgeborenen, die an der „neuen“ Form der BPD erkrankt sind, ist noch spärlich und uneinheitlich.

Ziel dieser Studie war, die Bedeutung der „neuen“ BPD für die langfristige pulmonale Morbidität und die körperliche Leistungsfähigkeit von ehemaligen Extrem-Frühgeborenen zu beleuchten. Mögliche Konsequenzen für die Kinder mit „neuer“ BPD könnten frühe Interventionsmaßnahmen (Trainingsprogramme, medikamentöse Kontrolle einer subklinischen Inflammation) zur Verbesserung der pulmonalen Funktion und der körperlichen Aktivität und Belastbarkeit sein. Der Einschluss der eNO-Messung sollte gleichzeitig der Bewertung dieser nicht-invasiven Untersuchungsmethode zur Einschätzung der pulmonalen Morbidität von ehemaligen Frühgeborenen dienen.

Es nahmen insgesamt 40 Kinder zwischen sieben und zwölf Jahren an dieser Studie teil, die in drei Gruppen – Frühgeborene mit BPD, Frühgeborene ohne BPD und Reifgeborene – aufgeteilt wurden. Die Probanden absolvierten Lungen-funktionsuntersuchungen, eine eNO-Messung, kardiale Untersuchungen, einen Belastungstest auf einem Spiroergometer sowie eine Aktivitätsmessung mittels Akzelerometrie. Anschließend wurden die Ergebnisse der Untersuchungen ausgewertet und unter den drei Gruppen verglichen.

Frühgeborene mit neuer BPD zeigten auch im Schulalter bleibende Defizite. Diese betrafen neben der psychomotorischen Entwicklung vor allem die pulmonale Funktion, die Aktivität und die Leistungsfähigkeit dieser Kinder. Bei der Lungenfunktionsuntersuchung konnte festgestellt werden, dass frühgeborene Kinder im Schulalter unter anhaltender Atemwegsobstruktion sowie Kinder mit BPD zusätzlich unter einem gestörten Gastransfer leiden. In der Spiroergometrie ergab sich zudem eine für das Geschlecht und die Körpergröße korrigierte verminderte Sauerstoffaufnahme (VO_2max) bei maximaler Belastung für Kinder mit BPD. Mit Hilfe einer Regressionsanalyse konnte die gestörte Diffusionskapazität als entscheidendes Kriterium für die Leistungseinschränkung der Kinder mit BPD identifiziert werden. Die Vermutung liegt nahe, dass all diese Einschränkungen auf die in frühester Kindheit entstandenen histologischen Veränderungen im Rahmen der „neuen“ BPD zurückgehen. Außerdem stellte sich heraus, dass frühgeborene Kinder, unabhängig ob mit oder ohne BPD, eine geringere Aktivität aufwiesen. Ob diese funktionalen Einschränkungen auch noch im Heranwachsenden- und Erwachsenenalter bestehen, muss durch weitere Studien bewiesen werden. Die eNO-Messung erbrachte in diesem Zusammenhang keine konsistenten Ergebnisse.

Zusammenfassend konnte unsere Studie Anhaltspunkte für langfristige funktionale Konsequenzen der „neuen“ BPD für Lungenfunktion und körperliche Belastbarkeit im Schulalter abbilden. Die verminderte Sauerstoffaufnahme (VO_2max) bei maximaler Belastung bei Kindern mit BPD spiegelt die Beeinträchtigung der alveolokapillären Einheit wider.

6 Literaturverzeichnis

1. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
2. Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: a continuing story. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:354-62.
3. Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet* 2006;367:1421-31.
4. Thomas W, Speer CP. Bronchopulmonale Dysplasie Frühgeborener. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2005;153:211-9.
5. Northway WH, Jr., Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967;276:357-68.
6. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med* 2007;357:1946-55.
7. Northway WH, Jr., Moss RB, Carlisle KB, et al. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1990;323:1793-9.
8. Bader D, Ramos AD, Lew CD, Platzker AC, Stabile MW, Keens TG. Childhood sequelae of infant lung disease: exercise and pulmonary function abnormalities after bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1987;110:693-9.
9. Baraldi E, Zanconato S, Zorzi C, Santuz P, Benini F, Zacchello F. Exercise performance in very low birth weight children at the age of 7-12 years. *Eur J Pediatr* 1991;150:713-6.
10. Santuz P, Baraldi E, Zaramella P, Filippone M, Zacchello F. Factors limiting exercise performance in long-term survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1284-9.
11. Koumbourlis AC, Motoyama EK, Mutich RL, Mallory GB, Walczak SA, Fernald K. Longitudinal follow-up of lung function from childhood to adolescence in prematurely born patients with neonatal chronic lung disease. *Pediatr Pulmonol* 1996;21:28-34.
12. Mitchell SH, Teague WG. Reduced gas transfer at rest and during exercise in school-age survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1406-12.

13. Hebestreit H. Ergometrische Untersuchungen im Kindes- und Jugendalter: Grundlage und Anwendung bei chronisch Kranken. In: Habilitationsschrift. Würzburg; 1998.
14. Walsh MC, Szeffler S, Davis J, et al. Summary proceedings from the bronchopulmonary dysplasia group. *Pediatrics* 2006;117:S52-6.
15. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:147 e1-8.
16. Husain AN, Siddiqui NH, Stocker JT. Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia. *Hum Pathol* 1998;29:710-7.
17. Thebaud B. Angiogenesis in lung development, injury and repair: implications for chronic lung disease of prematurity. *Neonatology* 2007;91:291-7.
18. Jobe AH. Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003;8:9-17.
19. Schmidt B, Roberts RS, Fanaroff A, et al. Indomethacin prophylaxis, patent ductus arteriosus, and the risk of bronchopulmonary dysplasia: further analyses from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms (TIPP). *J Pediatr* 2006;148:730-4.
20. Bancalari E, Claure N. Definitions and diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006;30:164-70.
21. Bhandari V, Bizzarro MJ, Shetty A, et al. Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins. *Pediatrics* 2006;117:1901-6.
22. Coalson JJ. Pathology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006;30:179-84.
23. Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr* 1979;95:819-23.
24. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988;82:527-32.
25. Sahni R, Ammari A, Suri MS, et al. Is the new definition of bronchopulmonary dysplasia more useful? *J Perinatol* 2005;25:41-6.
26. Thomas W, Speer CP. Management of infants with bronchopulmonary dysplasia in Germany. *Early Hum Dev* 2005;81:155-63.

27. Bancalari E, Claure N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol* 2003;8:63-71.
28. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2001;107:E1.
29. Gortner L, Misselwitz B, Milligan D, et al. Rates of bronchopulmonary dysplasia in very preterm neonates in Europe: results from the MOSAIC cohort. *Neonatology* 2011;99:112-7.
30. Young TE, Kruyer LS, Marshall DD, Bose CL. Population-based study of chronic lung disease in very low birth weight infants in North Carolina in 1994 with comparisons with 1984. The North Carolina Neonatologists Association. *Pediatrics* 1999;104:e17.
31. Stroustrup A, Trasande L. Epidemiological characteristics and resource use in neonates with bronchopulmonary dysplasia: 1993-2006. *Pediatrics* 2010;126:291-7.
32. Van Marter LJ. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:358-66.
33. Saugstad OD. Oxygen and oxidative stress in bronchopulmonary dysplasia. *J Perinat Med* 2010;38:571-7.
34. Solberg R, Perrone S, Saugstad OD, Buonocore G. Risks and benefits of oxygen in the delivery room. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25 Suppl 1:41-4.
35. Speer CP. New insights into the pathogenesis of pulmonary inflammation in preterm infants. *Biol Neonate* 2001;79:205-9.
36. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics* 1996;97:210-5.
37. Groneck P, Speer CP. Chronische Lungenkrankheit oder bronchopulmonale Dysplasie Frühgeborener. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2002;150:344-53.
38. Thomas W, Speer CP. Nonventilatory strategies for prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia--what is the evidence? *Neonatology* 2008;94:150-9.
39. Poets C. Prävention und Therapie der bronchopulmonalen Dysplasie. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2005;153:1140-7.

40. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2006;354:2112-21.
41. Filippone M, Sartor M, Zacchello F, Baraldi E. Flow limitation in infants with bronchopulmonary dysplasia and respiratory function at school age. *Lancet* 2003;361:753-4.
42. Doyle LW, Faber B, Callanan C, Freezer N, Ford GW, Davis NM. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence. *Pediatrics* 2006;118:108-13.
43. Kriemler S, Keller H, Saigal S, Bar-Or O. Aerobic and lung performance in premature children with and without chronic lung disease of prematurity. *Clin J Sport Med* 2005;15:349-55.
44. Welsh L, Kirkby J, Lum S, et al. The EPICure study: maximal exercise and physical activity in school children born extremely preterm. *Thorax* 2010;65:165-72.
45. Smith LJ, van Asperen PP, McKay KO, Selvadurai H, Fitzgerald DA. Reduced exercise capacity in children born very preterm. *Pediatrics* 2008;122:e287-93.
46. Speer CP, Gahr, M. Pädiatrie: Springer Verlag; 2009.
47. Riddoch CJ, Mattocks C, Deere K, et al. Objective measurement of levels and patterns of physical activity. *Arch Dis Child* 2007;92:963-9.
48. Slaughter MH LT, Boileau RA, Horswill CA, Stillman RJ, Van Loan MD, Bembien DA. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth *Hum Biol* 1988;60:709-23.
49. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005;26:720-35.
50. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
51. Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005;26:511-22.
52. Khalili B, Boggs PB, Bahna SL. Reliability of a new hand-held device for the measurement of exhaled nitric oxide. *Allergy* 2007;62:1171-4.
53. Paditz E. Echokardiographische Diagnostik der pulmonalen Hypertension bei chronischen Lungenerkrankungen. *Pneumonologie* 1992;46:131-40.

54. Hebestreit H, Schrank W, Schrod L, Strassburg HM, Kriemler S. Head size and motor performance in children born prematurely. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:914-22.
55. Rowland T. Exercise testing. In: Rowland T, ed. *Developmental exercise physiology*. Champaign, IL; 1996:pp 27-48.
56. Hebestreit H, Staschen B, Hebestreit A. Ventilatory threshold: a useful method to determine aerobic fitness in children? *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:1964-9.
57. Clinical exercise testing with reference to lung diseases: indications, standardization and interpretation strategies. ERS Task Force on Standardization of Clinical Exercise Testing. European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1997;10:2662-89.
58. Jones NL, Robertson DG, Kane JW. Difference between end-tidal and arterial PCO₂ in exercise. *J Appl Physiol* 1979;47:954-60.
59. Zimmerman MI, Miller A, Brown LK, Bhuptani A, Sloane MF, Teirstein AS. Estimated vs actual values for dead space/tidal volume ratios during incremental exercise in patients evaluated for dyspnea. *Chest* 1994;106:131-6.
60. Wasserman K. Physiology of exercise. In: Wasserman K HJ, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ, ed. *Principles of exercise testing & interpretation including pathophysiology and clinical applications*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
61. Davis JA, Frank MH, Whipp BJ, Wasserman K. Anaerobic threshold alterations caused by endurance training in middle-aged men. *J Appl Physiol* 1979;46:1039-46.
62. Davis JA, Vodak P, Wilmore JH, Vodak J, Kurtz P. Anaerobic threshold and maximal aerobic power for three modes of exercise. *J Appl Physiol* 1976;41:544-50.
63. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* 1986;60:2020-7.
64. Wasserman K. Diagnosing cardiovascular and lung pathophysiology from exercise gas exchange. *Chest* 1997;112:1091-101.
65. Riddoch CJ, Bo Andersen L, Wedderkopp N, et al. Physical activity levels and patterns of 9- and 15-yr-old European children. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:86-92.
66. Mattocks C, Leary S, Ness A, et al. Calibration of an accelerometer during free-living activities in children. *Int J Pediatr Obes* 2007;2:218-26.

67. Reilly JJ, Penpraze V, Hislop J, Davies G, Grant S, Paton JY. Objective measurement of physical activity and sedentary behaviour: review with new data. *Arch Dis Child* 2008;93:614-9.
68. Nevill AM, Ramsbottom R, Williams C. Scaling physiological measurements for individuals of different body size. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1992;65:110-7.
69. Welsman JR, Armstrong N, Nevill AM, Winter EM, Kirby BJ. Scaling peak VO₂ for differences in body size. *Med Sci Sports Exerc* 1996;28:259-65.
70. Laughon M, Allred EN, Bose C, et al. Patterns of respiratory disease during the first 2 postnatal weeks in extremely premature infants. *Pediatrics* 2009;123:1124-31.
71. Ambalavanan N, Van Meurs KP, Perritt R, et al. Predictors of death or bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory failure. *J Perinatol* 2008;28:420-6.
72. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010;126:443-56.
73. Palta M, Gabbert D, Weinstein MR, Peters ME. Multivariate assessment of traditional risk factors for chronic lung disease in very low birth weight neonates. The Newborn Lung Project. *J Pediatr* 1991;119:285-92.
74. Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, Claure N, Poole C, Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr* 1995;126:605-10.
75. Van Marter LJ, Allred EN, Pagano M, et al. Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease? The Neonatology Committee for the Developmental Network. *Pediatrics* 2000;105:1194-201.
76. Gortner L, Schroeder P, Schaible T, Möller J, Teichert H. Steigende Inzidenz der bronchopulmonalen Dysplasie? *Monatsschrift Kinderheilkunde* 1996;144:895-900.
77. Thomas W, Speer CP. Chorioamnionitis: important risk factor or innocent bystander for neonatal outcome? *Neonatology* 2011;99:177-87.
78. Avery ME, Tooley WH, Keller JB, et al. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics* 1987;79:26-30.
79. Statistisches Bundesamt
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/Geburten.html>. 2010.

80. Leviton A, Dammann O, Engelke S, et al. The clustering of disorders in infants born before the 28th week of gestation. *Acta Paediatr* 2010;99:1795-800.
81. Saugstad OD. Update on oxygen radical disease in neonatology. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001;13:147-53.
82. Hallman M. Premature birth and diseases in premature infants: common genetic background? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012.
83. Lewis BA, Singer LT, Fulton S, et al. Speech and language outcomes of children with bronchopulmonary dysplasia. *J Commun Disord* 2002;35:393-406.
84. Short EJ, Klein NK, Lewis BA, et al. Cognitive and academic consequences of bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight: 8-year-old outcomes. *Pediatrics* 2003;112:e359.
85. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2005;116:1353-60.
86. Kilbride HW, Thorstad K, Daily DK. Preschool outcome of less than 801-gram preterm infants compared with full-term siblings. *Pediatrics* 2004;113:742-7.
87. Epstein HT, Epstein EB. The relationship between brain weight and head circumference from birth to age 18 years. *Am J Phys Anthropol* 1978;48:471-3.
88. Kitchen WH, Doyle LW, Ford GW, Callanan C, Rickards AL, Kelly E. Very low birth weight and growth to age 8 years. II: Head dimensions and intelligence. *Am J Dis Child* 1992;146:46-50.
89. Baur Xaver BL. Messung von exhalierem Stickstoffmonoxid. *Deutsches Ärzteblatt* 2007;104:A 790-96
90. Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993;6:1368-70.
91. Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled markers of pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1693-722.
92. May C, Williams O, Milner AD, et al. Relation of exhaled nitric oxide levels to development of bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:F205-9.
93. Leipala JA, Williams O, Sreekumar S, et al. Exhaled nitric oxide levels in infants with chronic lung disease. *Eur J Pediatr* 2004;163:555-8.

94. Gabriele C, Nieuwhof EM, Van Der Wiel EC, et al. Exhaled nitric oxide differentiates airway diseases in the first two years of life. *Pediatr Res* 2006;60:461-5.
95. Roiha HL, Kuehni CE, Zanolari M, et al. Alterations of exhaled nitric oxide in pre-term infants with chronic lung disease. *Eur Respir J* 2007;29:251-8.
96. Baraldi E, Bonetto G, Zacchello F, Filippone M. Low exhaled nitric oxide in school-age children with bronchopulmonary dysplasia and airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:68-72.
97. Praprotnik M. S-GI. Pulmonary Function and Exercise Capacity in 7-9 year old children with Bronchopulmonary Dysplasia. *Neonatology* 2009;95:377.
98. Buchvald F, Baraldi E, Carraro S, et al. Measurements of exhaled nitric oxide in healthy subjects age 4 to 17 years. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1130-6.
99. Franklin PJ, Turner S, Mutch R, Stick SM. Parental smoking increases exhaled nitric oxide in young children. *Eur Respir J* 2006;28:730-3.
100. Northway WH, Jr. Bronchopulmonary dysplasia: twenty-five years later. *Pediatrics* 1992;89:969-73.
101. Bertrand JM, Riley SP, Popkin J, Coates AL. The long-term pulmonary sequelae of prematurity: the role of familial airway hyperreactivity and the respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1985;312:742-5.
102. Kilbride HW, Gelatt MC, Sabath RJ. Pulmonary function and exercise capacity for ELBW survivors in preadolescence: effect of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr* 2003;143:488-93.
103. Kitchen WH, Olinsky A, Doyle LW, et al. Respiratory health and lung function in 8-year-old children of very low birth weight: a cohort study. *Pediatrics* 1992;89:1151-8.
104. Vrijlandt EJ, Gerritsen J, Boezen HM, Grevink RG, Duiverman EJ. Lung function and exercise capacity in young adults born prematurely. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:890-6.
105. Moshhammer H, Hoek G, Luttmann-Gibson H, et al. Parental smoking and lung function in children: an international study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1255-63.
106. Hislop AA, Wigglesworth JS, Desai R. Alveolar development in the human fetus and infant. *Early Hum Dev* 1986;13:1-11.
107. Strong WB, Malina RM, Blimkie CJ, et al. Evidence based physical activity for school-age youth. *J Pediatr* 2005;146:732-7.

108. Trost SG, Loprinzi PD, Moore R, Pfeiffer KA. Comparison of accelerometer cut points for predicting activity intensity in youth. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:1360-8.
109. Rothney MP, Apker GA, Song Y, Chen KY. Comparing the performance of three generations of ActiGraph accelerometers. *J Appl Physiol* 2008;105:1091-7.
110. Jacob SV, Lands LC, Coates AL, et al. Exercise ability in survivors of severe bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1925-9.
111. Nixon PA, Washburn LK, Mudd LM, Webb HH, O'Shea TM. Aerobic fitness and physical activity levels of children born prematurely following randomization to postnatal dexamethasone. *J Pediatr* 2011;158:65-70.
112. Hebestreit H, Bar-Or O. Exercise and the child born prematurely. *Sports Med* 2001;31:591-9.
113. Baraldi E, Carraro S. Exercise testing and chronic lung diseases in children. *Paediatr Respir Rev* 2006;7 Suppl 1:S196-8.

7 Anhang

7.1 Aktenanamneseprotokoll

Aktenanamnese

Name: _____

Geburtsdatum: _____

Adresse: _____

Telefonnummer: _____

Mutter

Alter der Mutter: _____

Gravida: _____ Para: _____ Schwangerschaftsdauer: _____

Grund der Frühgeburt: _____

RDS-Prophylaxe: nein komplett inkomplett

Mütterliche Erkrankungen:

- Präeklampsie
- HELLP
- Gestationsdiabetes / vorbestehender Diabetes
- Amnioninfektion / Chorioamnionitis
- Sonstige: _____

Kind

Geschlecht: männlich weiblich

Einling Mehrling

Geburtsrang: _____

Apgar: _____ Nabelschnur – pH: _____

Geburtsgewicht: _____g

Körperlänge: _____cm Kopfumfang: _____cm

Surfactant – Gabe: nein ja: _____

Sauerstoffgabe: _____

Am 28. Lebenstag: _____ Mit Reifealter 36 Wo.: _____

Bei Entlassung: nein ja: _____

Beatmung: konventionell: von _____ bis _____
 von _____ bis _____
 von _____ bis _____
 HFOV: von _____ bis _____
 von _____ bis _____
 von _____ bis _____
 CPAP: von _____ bis _____
 von _____ bis _____
 von _____ bis _____

Zerebrale Anfälle: nein ja

Intraventrikuläre Blutung: rechts: 1.° 1.°
 2.° 2.°
 3.° 3.°
 4.° 4.°
 links: 1.° 1.°
 2.° 2.°
 3.° 3.°
 4.° 4.°

Posthämorrhagischer Hydrozephalus: nein ja

Periventrikuläre Leukomalazie: nein ja:

• Lokalisation: _____

Apnoe-Bradykardie-Syndrom: nein ja

hämodyn. relevanter persistierender Ductus arteriosus (PDA): nein ja

• Therapie: Indomethacin / Ibuprofen Ligatur

Nekrotisierende Enterocolitis (NEC): nein ja

Retinopathia praematurorum (ROP): nein ja:

• Stadium: re: _____ li: _____

Operationen: nein ja:

welche: _____

Dauer des Krankenhausaufenthalts: _____

Bei Entlassung:

Reifealter: _____ SSW

Gewicht: _____ g

Länge: _____ cm

Kopfumfang: _____ cm

7.2 Erstes Anschreiben

Universitätsklinikum Würzburg
 Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität

 Kinderklinik und Poliklinik
 Direktor: Prof. Dr. Ch. P. Speer

 Pädiatrische Pneumologie & Mukoviszidose
 Prof. Dr. H. Hebestreit

Kinderklinik und Poliklinik · Josef-Schneider-Str. 2 · 97080 Würzburg

1 / 2

 Ihre Nachricht vom:
 Ihr Zeichen:

 Bitte bei Antwort angeben:
 Unser Zeichen:

 Telefon: (0931) 201 – 27844
 Telefax: (0931) 201 – 27798
 Hebestreit_H@klinik.uni-wuerzburg.de

Würzburg, 04.05.2009

**Lungenfunktion, körperliche Aktivität und Leistungsfähigkeit im
 Schulalter bei ehemaligen sehr kleinen Frühgeborenen mit
 bronchopulmonaler Dysplasie**

Liebe Eltern!

In diesem Schreiben wenden wir uns an Sie, weil Ihre Tochter/Ihr Sohn als Frühgeborenes in der Universitäts-Kinderklinik Würzburg versorgt wurde. Wir führen eine Studie durch, in der wir den Einfluss von Frühgeburtlichkeit und einer speziellen Lungenerkrankung von Frühgeborenen (der sogenannten bronchopulmonalen Dysplasie, kurz: BPD) auf die Lungenfunktion und körperliche Leistungsfähigkeit im Schulalter beurteilen wollen. Wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, mit Ihrem Kind an dieser Untersuchung teilzunehmen.

Die Studie beansprucht für Sie lediglich Zeit und beinhaltet für Ihr Kind einige Untersuchungen, z.T. mit körperlicher Anstrengung, aber keinerlei Blutentnahmen oder Röntgenbilder. Während eines etwa vierstündigen Termins in der Universitäts-Kinderklinik, den wir nach Ihren Wünschen legen, werden neben einer ausführlichen körperlichen Untersuchung inklusive Wiegen und Messen verschiedener Körpemaße des Kindes folgende Untersuchungen durchgeführt:

1. Ein EKG und eine Ultraschalluntersuchung des Herzens
2. Lungenfunktionsmessungen mit verschiedenen Geräten. Hierzu muss das Kind verschiedene Atemmanöver durchführen, die ihm vorher ausführlich erläutert werden. Ihre Tochter/Ihr Sohn muss hierbei teilweise durch ein schnorchelartiges Mundstück bei durch eine Klammer geschlossener Nase oder durch eine Maske über Mund und Nase atmen. Für eine Untersuchung muss sie/er außerdem mit der normalen Atemluft ein ungefähliches Gas in niedriger Konzentration

 Pädiatrische Pneumologie,
 Allergologie, Sportmedizin
 Prof. Dr. H. Hebestreit
 Tel.: (0931) 201 – 27889
 Tel.: (0931) 201 – 27728
 Fax: (0931) 201 – 27242
 Hebestreit_H@klinik.uni-wuerzburg.de

 Mukoviszidose
 Fr. Dr. A. Hebestreit
 Fr. Dr. A. Holt-Wieden
 Tel.: (0931) 201 – 27844
 Tel.: (0931) 201 – 27728
 Fax: (0931) 201 – 27798
 Hebestreit_A@klinik.uni-wuerzburg.de

 Lungenfunktion
 Tel.: (0931) 201 – 27840

 Ergometrie
 Tel.: (0931) 201 – 27101

 Ernährungsberatung
 Tel.: (0931) 201 – 27129

 Pneumologisch-
 allergologische Ambulanz
 montags 13⁰⁰-15⁰⁰
 mittwochs 13⁰⁰-16⁰⁰
 Anmeldung:
 Tel.: (0931) 201 – 27840

 Mukoviszidoseambulanz
 Telefonsprechzeit:
 Mo-Do 08⁰⁰-09⁰⁰
 Ambulanz:
 montags 08⁰⁰-12⁰⁰
 dienstags 14⁰⁰-16⁰⁰
 mittwochs 08⁰⁰-12⁰⁰
 donnerstags 08⁰⁰-16⁰⁰
 Anmeldung:
 Tel.: (0931) 201 – 27844

 Sportmedizinische Ambulanz
 freitags 14⁰⁰-16⁰⁰
 Anmeldung:
 Prof. Dr. H. Hebestreit

 Kinderklinik und Poliklinik
 Josef-Schneider-Straße 2
 97080 Würzburg

 Pforte Tel.: (0931) 201 – 27728
 Fax.: (0931) 201 – 27242
 www.kinderklinik.uni-wuerzburg.de/


Das Klinikum ist mit der Straßenbahn, Linie 1 und 5 (Richtung Grombühl), Haltestelle Luitpoldkrankenhaus, zu erreichen.

Kinderklinik und Poliklinik
Direktor: Prof. Dr. Ch. P. Speer



1 / 2

1. einatmen
2. Ein Belastungstest auf dem Standfahrrad (Ergometer), bei dem Ihr Kind gegen einen steigenden Widerstand treten muss. Sie/Er fährt sozusagen einen zunehmend steileren Berg hinauf. Der Belastungstest dauert etwa 10-15 Minuten. Dabei atmet das Kind durch ein schnorchelähnliches Mundstück, das mit einem Computer verbunden ist.
3. Eine Untersuchung der Lunge mittels Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt. Dies ist völlig schmerzfrei und ohne bekannte Nebenwirkungen. Hierbei muss das Kind für einige Minuten über eine Maske mit Sauerstoff angereicherte Atemluft einatmen.
4. Zur Aufzeichnung der körperlichen Aktivität Ihres Kindes soll es anschließend tagsüber für insgesamt acht Tage ein kleines Gerät am Körper tragen, das Sie uns anschließend in einem frankierten Rückumschlag zurücksenden können.

Sollten sich bei Ihrem Kind im Rahmen der Studie Besonderheiten herausstellen, können wir Ihnen anhand der Untersuchungsergebnisse Vorschläge zur gezielten Förderung oder zu notwendigen medizinischen Behandlungen machen.

Wir versichern Ihnen, dass alle Angaben, die Sie über sich und Ihr Kind machen, sowie alle Testergebnisse streng vertraulich behandelt und anonymisiert ausgewertet werden. Alle Bestimmungen des Datenschutzes werden eingehalten.

Wir hoffen, Ihnen mit diesen Ausführungen einen kurzen Überblick über unsere Studie gegeben zu haben. Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung. Wenn Sie Interesse an der Studie haben, senden Sie uns bitte das Rückschreiben im beiliegenden Briefumschlag zurück. Wir werden uns dann mit Ihnen in Verbindung setzen.

Für Kinder, die nach einer erneuten Einladung durch uns an den oben genannten Untersuchungen in der Universitäts-Kinderklinik teilnehmen, werden wir eine Aufwandsentschädigung von 50 Euro und eine Fahrtkostenerstattung in Höhe von 0,30 Euro pro Kilometer leisten.

Wir möchten betonen, dass die Teilnahme an dieser Untersuchung völlig freiwillig ist und dass Sie jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für Sie oder Ihr Kind das Einverständnis zur Teilnahme widerrufen und die Mitarbeit beenden können.

Wir bedanken uns im voraus

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. H. Hebestreit

Dr. W. Thomas

Kinderklinik und Poliklinik
Josef-Schneider-Straße 2
97080 Würzburg

Porte Tel.: (0931) 201 – 27728
Fax.: (0931) 201 – 27242
www.kinderklinik.uni-wuerzburg.de/



Das Klinikum ist mit der Straßenbahn, Linie 1 und 5 (Richtung Grombühl), Haltestelle Luitpoldkrankenhaus, zu erreichen.

7.3 Elternfragebogen

Elternfragebogen zur Studie:
Lungenfunktion, körperliche Aktivität und Leistungsfähigkeit im Schulalter bei ehemaligen sehr kleinen
Frühgeborenen mit bronchopulmonaler Dysplasie

Seite 1 von 5

Elternfragebogen

Name des Kindes: _____ Geburtsdatum: _____

Aktuell besuchte Schulform: _____ Klasse: _____

Name der Mutter: _____ Geburtsdatum: _____

Beruf: _____

Name des Vaters: _____ Geburtsdatum: _____

Beruf: _____

Geschwisterkinder:

Name	Alter (Jahre)

Wann konnte Ihre Tochter/Ihr Sohn alleine:

	Alter in Jahren
Sitzen	
Gehen	
Dreirad fahren	
Fahrrad fahren	
Sich selbständig anziehen	
Schuhe binden	

Elternfragebogen zur Studie:
Lungenfunktion, körperliche Aktivität und Leistungsfähigkeit im Schulalter bei ehemaligen sehr kleinen
Frühgeborenen mit bronchopulmonaler Dysplasie

Seite 2 von 5

Wann konnte Ihre Tochter/Ihr Sohn e

	Alter in Jahren
Erste Worte sprechen	
Sätze sprechen	
Farben benennen	
Körperteile benennen	

Bitte machen Sie Angaben zu weiteren Krankenhausaufenthalten Ihres Kindes nach der ersten Entlassung aus der Universitäts-Kinderklinik Würzburg.

- Unser/Mein Kind war seitdem nicht mehr stationär im Krankenhaus
- Unser Kind wurde zu folgenden Gelegenheiten im Krankenhaus behandelt:

Wann	Warum	Wie lange

Ist Ihr Kind in ständiger ärztlicher Behandlung?

- Nein Ja

Wenn Sie diese Frage mit Ja beantwortet haben, geben Sie bitte an, warum:

Elternfragebogen zur Studie:
Lungenfunktion, körperliche Aktivität und Leistungsfähigkeit im Schulkalter bei ehemaligen sehr kleinen
Frühgeborenen mit bronchopulmonaler Dysplasie

Seite 3 von 5

Leidet Ihre Tochter/Ihr Sohn an einer der folgenden Erkrankungen?

- | | | |
|--------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| Herzfehler | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja |
| Asthma | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja |
| Zerebralparese (Spastik) | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja |
| Lähmungen | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja |
| Starke Sehbehinderung | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja |
| Starke Hörbehinderung | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja |

Erhielt Ihr Kind in den zurückliegenden Jahr spezielle Therapie oder Förderungen?

- Nein Ja

Wenn Sie diese Frage mit Ja beantwortet haben, sagen Sie uns bitte, welche Art der Therapie angewandt wurde und in welchem Zeitraum.

- | | Zeitraum |
|---|----------|
| <input type="checkbox"/> Krankengymnastik | _____ |
| <input type="checkbox"/> Ergotherapie | _____ |
| <input type="checkbox"/> Logopädie | _____ |
| <input type="checkbox"/> Frühförderung | _____ |

Wie sind die schulischen Leistungen Ihrer Tochter/Ihres Sohnes?

- Sehr gut
 Gut
 Durchschnittlich
 Unter dem Durchschnitt
 Schlecht

Nimmt Ihre Tochter/Ihr Sohn am Schulsport teil?

- Immer und ohne Einschränkungen
 Mit Einschränkungen
 Ist vom Schulsport befreit

Elternfragebogen zur Studie:
Lungenfunktion, körperliche Aktivität und Leistungsfähigkeit im Schulalter bei ehemaligen sehr kleinen
Frühgeborenen mit bronchopulmonaler Dysplasie

Seite 4 von 5

Hat Ihre Tochter/Ihr Sohn Probleme bei körperlicher Anstrengung (z.B. Kurzatmigkeit, Schmerzen, Schwindel)?

Nein Ja

Wenn Ja, beschreiben Sie die Beschwerden:

Ist Ihr Kind in einem Sportverein aktiv?

Nein Ja

Wenn Ja, geben Sie die Sportart und die Dauer der wöchentlichen Betätigung an:

Sportart	Anzahl der Stunden pro Woche
<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>

Treibt Ihr Kind Sport, der nicht im Verein organisiert ist?

Nein Ja

Wenn Ja, geben Sie die Sportart und die Dauer der wöchentlichen Betätigung an:

Sportart	Anzahl der Stunden pro Woche
<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>

Elternfragebogen zur Studie:
Lungenfunktion, körperliche Aktivität und Leistungsfähigkeit im Schulalter bei ehemaligen sehr kleinen
Frühgeborenen mit bronchopulmonaler Dysplasie

Seite 5 von 5

Mag Ihre Tochter/Ihr Sohn Sport und Spiele, die mit körperlicher Anstrengung verbunden sind?

- Sehr gern
- Gern
- Manchmal
- Eigentlich nicht
- Überhaupt nicht

Wie aktiv ist Ihre Tochter/Ihr Sohn im Vergleich mit anderen Kindern?

- Viel aktiver
- aktiver
- Genauso aktiv
- Weniger aktiv
- Viel weniger aktiv

Wie oft fährt Ihre Tochter/Ihr Sohn in der Woche mit dem Fahrrad?

- täglich mehr als 30 Minuten
- Fast täglich oder täglich weniger als 30 Minuten
- mehrmals pro Woche
- Gelegentlich
- Sie/Er kann kein Fahrrad fahren

Platz für Anmerkungen:

7.4 Einladungsschreiben

Universitätsklinikum Würzburg
 Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität

 Kinderklinik und Poliklinik
 Direktor: Prof. Dr. Ch. P. Speer

 Pädiatrische Pneumologie & Mukoviszidose
 Prof. Dr. H. Hebestreit

Kinderklinik und Poliklinik, Josef-Schneider-Str. 2 · 97080 Würzburg

 Ihre Nachricht vom:
 Ihr Zeichen:

 Bitte bei Antwort angeben:
 Unser Zeichen:

 Telefon: (0931) 201 – 27844
 Telefax: (0931) 201 – 27798
 E-Brunner_M@klinik.uni-wuerzburg.de

Würzburg, 25.11.2009

**Lungenfunktion, körperliche Aktivität und Leistungsfähigkeit im
 Schulalter bei ehemaligen sehr kleinen Frühgeborenen mit
 bronchopulmonaler Dysplasie**

Liebe Familie xxx,

 Wir freuen uns, dass Sie zu folgendem Termin für die Untersuchung Ihres Kindes
 zugesagt haben:

xx, der xx.xx.20xx um xx Uhr

 Sie werden an der Pforte des Hauptgebäudes (Gebäude D31) der Universitäts-
 Kinderklinik Würzburg abgeholt.

 Bitte bringen Sie zu dem Termin das gelbe Untersuchungsheft Ihres Kindes mit. Falls
 Ihr Kind zum vereinbarten Termin krank werden sollte, können die Untersuchungen
 nicht stattfinden. Geben Sie uns bitte in diesem Fall baldmöglichst Bescheid. Wir
 werden dann einen neuen Termin für die Untersuchungen vereinbaren.

 Wie telefonisch besprochen, erhalten Sie mit diesem Schreiben schon vorab einen
 Bewegungssensor und ein Sensorprotokoll.

 Die Anwendung des Bewegungssensors ist in einer beiliegenden Beschreibung kurz
 erklärt. Bitte starten Sie gleich am Tag nach Erhalt dieses Schreibens mit dem
 Anlegen des Bewegungssensors. Bitte füllen Sie das Sensorprotokoll für jeden Tag
 aus. Wichtig sind die Angabe, ob Ihr Kind einen normalen Tag verbracht hat und die
 Angabe von Gründen, falls der Sensor an einem oder mehreren Tagen nicht
 getragen werden konnte.

 Nachdem Ihr Kind den Bewegungssensor für neun volle Tage getragen hat, schicken
 Sie bitte den Sensor und das Sensorprotokoll möglichst bald in dem beiliegenden
 frankierten Rückumschlag an uns zurück.

 Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung! (Tel.: 0931/20127274)
 Wir bedanken uns im Voraus.

Mit freundlichen Grüßen,

M. Brunner, Doktorand

 Kinderklinik und Poliklinik
 Josef-Schneider-Straße 2
 97080 Würzburg

 Pforte Tel.: (0931) 201 – 27728
 Fax.: (0931) 201 – 27242
 www.kinderklinik.uni-wuerzburg.de/

**Pädiatrische Pneumologie,
 Allergologie, Sportmedizin**
 Prof. Dr. H. Hebestreit
 Tel.: (0931) 201 - 27889
 Tel.: (0931) 201 - 27728
 Fax: (0931) 201 - 27242
 Hebestreit_H@klinik.uni-
 wuerzburg.de

Mukoviszidose
 Fr. Dr. A. Hebestreit
 Fr. Dr. A. Holl-Wieden
 Tel.: (0931) 201 - 27844
 Tel.: (0931) 201 - 27728
 Fax: (0931) 201 - 27798
 Hebestreit_A@klinik.uni-
 wuerzburg.de

Lungenfunktion
 Tel.: (0931) 201 – 27840

Ergometrie
 Tel.: (0931) 201 – 27101

Ernährungsberatung
 Tel.: (0931) 201 – 27129

**Pneumologische
 allergologische Ambulanz**
 montags 13³⁰-15³⁰
 mittwochs 13³⁰-16³⁰
 Anmeldung:
 Tel.: (0931) 201 – 27840

Mukoviszidoseambulanz
 Telefonsprechzeit:
 Mo-Do 08¹⁵-08³⁰
 Ambulanz:
 montags 08¹⁵-12⁰⁰
 dienstags 14⁰⁰-16⁰⁰
 mittwochs 08¹⁵-12⁰⁰
 donnerstags 08¹⁵-16⁰⁰
 Anmeldung:
 Tel.: (0931) 201 – 27844

Sportmedizinische Ambulanz
 freitags 14⁰⁰-16⁰⁰
 Anmeldung:
 Prof. Dr. H. Hebestreit

Das Klinikum ist mit der Straßenbahn, Linie 1 und 5 (Richtung Grombühl), Haltestelle Luitpoldkrankenhaus, zu erreichen.



7.5 Einverständniserklärung

Lungenfunktion, körperliche Aktivität und Leistungsfähigkeit im Schulalter bei ehemaligen sehr kleinen Frühgeborenen mit bronchopulmonaler Dysplasie

Einverständniserklärung

Ich/Wir, _____ bin/sind damit einverstanden, dass meine/unsere Tochter/ mein/unsere Sohn _____, geb. am _____, an der oben genannten Studie in der Universitäts-Kinderklinik Würzburg teilnimmt.

Ich/Wir wurde/n durch Informationsschreiben und im persönlichen Gespräch mit _____ ausführlich über den Zweck der Studie und die geplanten Untersuchungen aufgeklärt. Ich/Wir habe/n verstanden, dass im Rahmen der geplanten Untersuchungen auch eine einmalige körperliche Belastung hoher Intensität verlangen.

Ich/wir bin/sind darüber im Klaren, dass durch die geplanten Untersuchungen kein Risiko für mein/unsere Kind zu erwarten ist. Zum Ausschluss von Herz- und Lungenerkrankungen, die bei starker körperlicher Belastung gefährlich werden könnten, werden entsprechende Untersuchungen vor der Belastung durchgeführt. In jedem Fall ist jedoch mit stärkerer Müdigkeit nach Abschluss aller Untersuchungen zu rechnen.

Ich weiß/Wir wissen, dass meine Tochter/mein Sohn durch die Teilnahme an der Studie keine unmittelbaren Vorteile zu erwarten hat. Auffällige Untersuchungsergebnisse werden aber ausführlich mit mir/uns besprochen, und ich/wir werden, wenn nötig und möglich, Empfehlungen zu gezielten Fördermaßnahmen oder medizinischen Therapien erhalten.

Ich bin/Wir sind darüber informiert, dass ich/wir auch nach Unterschrift dieser Erklärung jederzeit mein/unsere Einverständnis zur Teilnahme meiner/unsere Tochter/meines/unsere Sohns ohne Angabe von Gründen zurückziehen kann/können.

Alle persönlichen Daten werden vertraulich behandelt. Die einzelne Versuchsperson wird in Veröffentlichungen der Studienergebnisse nicht zu identifizieren sein.

Ich bin/Wir sind mit der Teilnahme meiner/unsere Tochter/meines/unsere Sohns an der Studie einverstanden und habe/n derzeit keine weiteren Fragen.

Ort, Datum, Unterschrift(en)

7.6 Anamneseprotokoll

Anamnese - Protokoll

Name: _____

Geb.-Datum: _____ Alter: _____

Aktuelle Erkrankungen / Beeinträchtigungen: _____

Vorerkrankungen:

Augen: _____

Ohren: _____

Atemwege: _____

Herz: _____

Allergien: _____

Entwicklungsprobleme: _____

Sonstiges: _____

Medikamente: _____

Schule:

Einschulungstermin: _____ Klasse: _____

Hobbies: _____

Untersuchungsheft:

Zahl der Vorsorgeuntersuchungen: _____ letzte U.: _____

Entwicklung: siehe Perzentilenvordruck

Auffälligkeiten bei den Vorsorgeuntersuchungen: _____

Anzahl der Raucher im Haushalt _____

7.7 Protokoll der körperlichen Untersuchung

Körperliche Untersuchung - Protokoll

Name: _____

Geb.-Datum: _____ Alter: _____

Augen und Ohren:

Sehstörung: nein ja, _____Brille / Kontaktlinsen: nein jaHörminderung: nein ja, _____Auxiologische Daten:

Körperlänge: _____ cm Kopfumfang: _____ cm

Gewicht: _____ kg Body-Mass-Index (BMI): _____

Körperbautyp: sportlich leptosom pyknisch

Körperfältendicke: am Bizeps _____ mm

am Trizeps _____ mm

Subskapular _____ mm

an der Flanke _____ mm

Herz-Kreislauf:

Herzfrequenz: _____ /min Blutdruck: _____ mmHg

Auskultation: normal auffällig: _____

Pulsqualität an allen vier Extremitäten: _____

Lunge:

Auskultation: _____

Exspirium: normal verlängert Stridor: ex- inspiratorisch

Hände:

Uhrglasnägel: nein ja

Trommelschlegelfinger: nein ja

Nervensystem:

Motorik: Paresen: nein ja, _____

Tonusanomalien: nein ja, _____

Sensibilitätsstörung: nein ja, _____

Koordination: Einbein-Stehen: sehr gut gut plump nein

Gangauffälligkeiten: nein ja, _____

Sprachstörungen: nein ja, _____

Sprachverständnis: sehr gut eingeschränkt mäßig

Sonstiges:

Pubertätsstadium: Ph 1 Ph 2 Ph 3 Ph 4 Ph 5 Ph 6

B 1 B 2 B 3 B 4 B 5

Sonstige Auffälligkeiten:

Am Ende des Untersuchungstages:

Aufmerksamkeit / Aufnahmefähigkeit: sehr gut gut mäßig

Mitmachen: sehr gut mittel schlecht

Aktivität / Verhalten: hyperaktiv normal ruhig

7.8 Aktivitätsprotokoll

Sensorprotokoll

Bewegungssensornummer: _____ Probanden ID: _____

Bewegungssensor getragen ab (bitte Datum des ersten Tages angeben):

Bitte kreuze/kreuzen Sie/Sie in der Tabelle für **jeden Tag** an, ob Du den Sensor getragen hast/haben und wie Dein/Ihr Gesundheitszustand war.

	Sensor getragen	normaler Alltag	krank (Bettruhe)	im Krankenhaus
1.Tag				
2. Tag				
3. Tag				
4. Tag				
5. Tag				
6. Tag				
7. Tag				
8. Tag				
9. Tag				

Bitte trage/tragen Sie die Nummer des Bewegungssensors auf dem Fragebogen und auf dem Sensorprotokoll ein!

Solltest Du/Sollten Sie noch Fragen haben, melden Sie sich bei Katharina Ruf oder Miriam Opoku-Pare unter 0931-201-27105 bzw. unter ruf_k@klinik.uni-wuerzburg.de oder miriam.opoku-pare@stud-mail.uni-wuerzburg.de

Kurz noch einige Anmerkungen zur Handhabung des Bewegungssensors:

- Bitte **möglichst gleich** nach Erhalten des Päckchens mit dem **Tragen** des Bewegungssensors für **beginnen**, da der **Akku nur 10 Tage** hält und dann keine weitere Aktivität aufgezeichnet werden kann. Nachts muss das Gerät nicht getragen werden.
- Bitte den Hüftgurt **enganliegend** auf der Haut oder über dem Unterhemd tragen, so dass der Bewegungssensor nicht **wackelt**.
- Den Bewegungssensor an der **Taille seitlich** so tragen, dass er auf dem **rechten Hüftknochen** aufliegt (*siehe Abbildung unten*)
- Der Bewegungssensor kann eine schwarze große runde Taste haben, die nichts zu bedeuten hat. Es passiert nichts, wenn man sie berührt.
- Der Bewegungssensor ist **wasserabweisend**. Zum Duschen, Baden und Schwimmen sollte er abgelegt werden.
- Bitte den Stopfen auf der Öffnung an der Seite geschlossen halten, da diese als Zugang zum Laden und zur Auswertung des Gerätes dient.
- Es könnte passieren, dass der Bewegungssensor beginnt zu blinken. Wenn dies auftritt, bitte **nichts** am Bewegungssensor machen – einfach ignorieren.



Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Wolfgang Thomas für seine vorbildliche und konstruktive Betreuung der gesamten Arbeit, sein stetiges Interesse an ihrem Fortgang sowie seine ständige Erreichbarkeit. Mit seiner Fachkenntnis und seinem Engagement hat er mich allzeit hervorragend unterstützt.

Ich bedanke mich bei Herrn Professor Dr. med. Helge Hebestreit sehr herzlich für die vielfältige fachkundige Beratung und die stetige Bereitschaft zu Hilfestellungen rund um die Untersuchungsmethoden, -durchführungen und -auswertungen.

Den Mitarbeitern der Abteilung für Lungenfunktionsdiagnostik Frau Astrid Langhirt, Frau Monika Warta und Frau Elisabeth Voit, den Mitarbeitern der pneumologischen Abteilung Frau Katharina Ruf und Frau Christina Roth und den Kinderkardiologen Herr Dr. med. Johannes Wirbelauer und Frau Dr. med. Celine Siauw möchte ich für Ihre freundliche Unterstützung bei der Einarbeitung in die Untersuchungsmethoden und der Durchführung der Untersuchungen danken.

Zudem möchte ich allen Probanden und deren Eltern für die Teilnahme an der Studie danken, ohne die diese Studie nicht möglich gewesen wäre.

Mein herzlichster Dank für den großen Rückhalt und die liebevolle Unterstützung gilt meiner Familie und meiner Freundin.

Lebenslauf

■ Persönliche Daten

Name: Maximilian Brunner
Geburtsdatum: 29.04.1986
Geburtsort: Ingolstadt

■ Schulbildung

1992 – 1996 Grundschole „Auf der Schanz“ in Ingolstadt
1996 – 2005 Reuchlin-Gymnasium Ingolstadt
Abschluss Abitur

■ Hochschulstudium

2005 – 2011 Studium der Humanmedizin an der Julius-
Maximilians-Universität Würzburg
August 2007 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Oktober/November 2011 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
November 2011 Approbation als Arzt

■ Berufstätigkeit

Seit September 2012 Chirurgische Klinik der Friedrich-Alexander-
Universität Erlangen

Würzburg, den 03. Dezember 2012