

Redaktion

G. Hansen, Hannover

E. Herting

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)

Die bronchopulmonale Dysplasie ist eher eine Multisystem-, denn eine isolierte Lungenerkrankung kleiner Frühgeborener. Bei schweren Erkrankungsformen ist mit Auswirkungen bis in das Erwachsenenalter hinein zu rechnen. Aufgrund der verbesserten Überlebenschancen sehr kleiner und unreifer Frühgeborener ist die Erkrankung inzwischen eine der häufigsten chronischen Lungenerkrankungen im Kindesalter, mit deren Verlauf und Therapie sich sowohl Neonatologen und Pädiater in Klinik und Praxis als auch Kinder- und Erwachsenenpneumologen in Zukunft beschäftigen müssen.

Geschichte und Definitionen

Bis in die 1960er Jahre war ein Atemnotsyndrom (RDS: „respiratory distress syndrome“) auch für Kinder mit einem Gewicht oberhalb von 2000 g und einem Gestationsalter zwischen 32 und 35 Wochen eine bedrohliche Erkrankung mit häufig tödlichem Ausgang. Nach Einführung der mechanischen Beatmung beschrieben Northway et al. [23] 1967 die bronchopulmonale Dysplasie (BPD) erstmals als Folge von Barotrauma und Sauerstofftherapie.

Eine milde BPD kann nach heutiger Definition [17] angenommen werden, wenn ein Frühgeborenes in den ersten 28 Tagen Sauerstoff benötigt und der Sauerstoffbedarf in einem Alter von 36 Wochen postmenstruell nicht mehr besteht. Die Einteilung in eine mittelschwere bzw. schwere BPD erfolgt im Alter von 36 Wochen anhand des Sauerstoffbedarfs und der noch benötigten techni-

schen Atemunterstützung [CPAP („continuous positive airway pressure“) oder mechanischen Beatmung (■ **Tab. 1**)].

Um den Sauerstoffbedarf exakter zu definieren, führten Walsh et al. [30] 2004 die physiologische Definition der BPD ein. Mittels Raumlufftest wird im Alter von 36 Wochen postmenstruell überprüft, ob sich die Sättigung eines ehemaligen Frühgeborenen über 30 min unter 21% O₂ bei Werten über 90% hält. Anderenfalls wird ein Sauerstoffbedarf angenommen und die Diagnose einer moderaten bzw. schweren BPD gestellt.

Häufigkeit der BPD

Da die BPD eine stark unreifeassoziierte Erkrankung ist, findet sich die Mehrzahl der BPD-Fälle bei Kindern mit Geburtsgewichten unter 1000 g [und unter 28 Schwangerschaftswochen (SSW)]. In der Literatur werden für diese Gruppe von Kindern BPD-Raten zwischen 15 und 30% angegeben [16–19].

» BPD ist eine der Hauptkomplikationen von Frühgeborenen an der Grenze der Lebensfähigkeit

■ **Abb. 1** zeigt die aktuelle BPD-Rate von bis zur Entlassung überlebenden Frühgeborenen in Deutschland. Sie basiert auf Daten von 5562 VLBW-Frühgeborenen (VLBW: „very low birthweight“: d. h. Geburtsgewicht <1500 g) im deutschen Frühgeborenenetzwerk (GNN: „German Neonatal Network“; ■ **Infobox 1**, [8]). Während eine BPD bei Kindern mit einem

Schwangerschaftsalter über 29 Wochen und Geburtsgewichten über 1000 g mittlerweile selten ist, ist sie eine der Hauptkomplikationen von Frühgeborenen an der Grenze der Lebensfähigkeit. Aufgrund der hohen Mortalität in dieser Altersgruppe sollte die kombinierte Inzidenz von BPD und Überleben beachtet werden.

Für die Eltern ist wesentlich, ob ihr Kind eine Heimsauerstoffbehandlung benötigt, was bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter ≤26 SSW in 10–20% der Fälle erforderlich ist (■ **Abb. 1**).

Die BPD-Inzidenz schwankt stark zwischen verschiedenen Ländern, zeigt aber auch in verschiedenen Zentren einer Region deutliche Unterschiede, die nicht allein durch den variierenden Anteil von unreifen Kindern zu erklären sind. So fiel bereits Avery et al. [2] im Jahr 1987 eine besonders niedrige BPD-Inzidenz an einem Zentrum auf, das hohe CO₂-Wer-

Infobox 1 Internetlinks

- American Academy of Pediatrics (AAP): <http://www.aap.org>
- Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK): <http://www.kinderkardiologie.org>
- Food and Drug Administration (FDA): <http://www.fda.gov>
- German Neonatal Network (GNN): <http://www.vlbw.de>
- Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI): <http://www.gnpi.de>
- Online-Embryologiekurs für Studierende der Medizin, entwickelt von den Universitäten Freiburg, Lausanne und Bern mit Unterstützung des Swiss Virtual Campus: <http://www.embryology.ch>

Gestationsalter	<32 SSW	≥32 SSW
Untersuchungszeitpunkt	36 Wochen postmenstruell ^a	>28 Tage, aber <56 Tage ^b
Behandlung mit O ₂ >21% für mindestens 28 Tage		
Leichte BPD	Raumluft mit 36 Wochen postmenstruell ^a	Raumluft im Alter von 56 Tagen ^b
Mittelgradige BPD	O ₂ -Bedarf <30% mit 36 Wochen postmenstruell ^a	O ₂ -Bedarf <30% mit 56 Tagen ^b
Schwere BPD	O ₂ -Bedarf ≥30% oder CPAP/Beatmung mit 36 Wochen postmens-truell ^a	O ₂ -Bedarf ≥30% oder CPAP/Be-atmung mit 56 Tagen ^b

BPD bronchopulmonale Dysplasie, *CPAP* „continuous positive airway pressure“, *SSW* Schwangerschaftswochen
^aOder bei Entlassung, falls vor 36 Wochen. ^bOder bei Entlassung, falls vor 56 Tagen

	Sog. alte BPD	Sog. neue BPD
Geschichte	Vor Einführung von Surfactant	Nach Einführung von Surfactant
Patienten	Frühgeborene >1000 g mit schwerem RDS und Beatmung	Unreife Frühgeborene <1000 g
Atemnotsyndrom	Schwer	Leicht, z.T. fehlend, surfactant-behandelt
Sauerstoffbedarf	Schon initial hoch	Initial niedrig (21–25%) – im Verlauf steigend
Ursachen	O ₂ -Toxizität, Beatmung (VILI)	Stopp/Vereinfachung der Lungen-entwicklung in sehr frühem Stadium
Pathophysiologie	Inflammation, Überblähung, fibrotischer Umbau	Gestörte pulmonale Gefäßent-wicklung und Alveolarisierung (Rarefizierung)
Radiologie	Streifig-fleckige Verdichtungen und überblähte Bezirke	Untypisches Bild mit milchiger Trü-bung des Lungenparenchyms
Pathologie	Epithelläsionen, Fibroproliferation	Wenig Läsionen, kaum entwickelte Organstrukturen
Lungengefäße	Teilweise Mediahypertrophie im Verlauf	Eher wenig, dysmorphe Gefäße

BPD bronchopulmonale Dysplasie, *RDS* „respiratory distress syndrome“, *VILI* „ventilator induced lung injury“

Behandlungs- maßnahmen	Kontrolle		Intervention		RR (95%-CI)
	Anzahl/Ge- samtanzahl	%	Anzahl/Ge- samtanzahl	%	
Koffein	447/954	46,9	350/963	36,3	0,63 (0,52–0,76)
Vitamin A	193/347	55,6	163/346	47,1	0,89 (0,80–0,99)
Frühe Kortikosteroide, <8. Lebenstag	535/1638	32,7	423/1648	25,7	0,79 (0,71–0,88)
Späte Kortikosteroide, >7. Lebenstag	146/230	63,5	108/241	44,8	0,72 (0,61–0,85)
Superoxiddismutase	36/154	23,4	37/148	25,0	1,02 (0,89–1,16)
Azithromycin	10/16	83,3	9/19	64,3	0,71 (0,33–1,53)
CPAP	533/1172	45,4	495/1193	41,5	0,91 (0,83–1,00)

BPD bronchopulmonale Dysplasie, *CPAP* „continuous positive airway pressure“, *CI* Konfidenzintervall, *RR* relatives Risiko

te zuließ (permissive Hyperkapnie) und häufiger CPAP als konventionelle Beatmung einsetzte. Die sich schon damals aus dieser Arbeit ergebende Hypothese, dass sich durch Vermeidung von Beatmung relativ einfach auch die BPD vermeiden ließe, konnte allerdings durch randomisier- te kontrollierte Studien zunächst nicht be- stätigt werden (s. unten).

Pathophysiologie

Die ursprünglich 1967 beschriebene Form der BPD, die sog. alte BPD [23], unterscheidet sich grundlegend von dem Krankheits- bild, das heute beobachtet wird (sog. neue BPD).

Alte Form

Die sog. alte BPD wurde überwiegend durch ein Beatmungstrauma und/oder Sauerstofftoxizität ausgelöst und betraf Kinder – Frühgeborene über 30 SSW – in einer relativ späten Phase der Lungen- entwicklung, dem Übergang von der sak- kulären in die alveoläre Phase (▣ **Abb. 2**). Bei dieser BPD-Form standen entzündli- che und regenerative Vorgänge (Fibro- proliferation) im Vordergrund. Sie führ- te im Verlauf zu einer erheblichen Ent- zündungsreaktion und anschließend zu einem fibrotischen Umbau der Lunge.

Neue Form

Die sog. neue BPD betrifft sehr unreife Frühgeborene, bei denen speziell nach Einsatz von Surfactant in den ersten Le- benstagen nur noch ein geringer Sauer- stoffbedarf besteht [12].

Genetische (z. B. männliches Ge- schlecht) und mütterliche Risikofaktoren (z. B. Chorioamnionitis) wirken bereits pränatal [17] auf die fetale Lunge ein (sog. „first hit“), die sich dann bei der Geburt an die extrauterine Umgebung [17] anpas- sen muss („second hit“). So steigt z. B. das Sauerstoffangebot sowohl von vaskulärer als auch von alveolärer Seite mit dem Ge- burtszeitpunkt sprunghaft an. Die Lunge von Frühgeborenen mit späterer BPD, die häufig in einem Gestationsalter <26 SSW geboren werden, befindet sich in einer kritischen Phase der Entwicklung, da erst zu diesem Zeitpunkt aus den sog. Alveo- larsäcken durch weitergehende Septie- rung funktionelle Einheiten gebildet wer- den, die letztlich einen effizienten Gasaus- tausch ermöglichen (▣ **Abb. 2**).

» Pathophysiologisch stellen alte und neue Form der BPD unterschiedliche Erkrankungen dar

Primatenmodelle sowie Obduktionsbe- funde von ehemaligen Frühgeborenen, die an der sog. neuen BPD verstarben, belegten, dass es bei dieser Erkrankung zu einem Stopp bzw. einer Verzögerung/ Vereinfachung der weiteren Lungenent- wicklung kommt [4], sowohl bezüglich

der Alveolarisierung als auch der Kapillarisation [1]. Pathophysiologisch gesehen ist daher die neue Form der BPD grundsätzlich anders zu betrachten als die klassische, alte Form (■ Tab. 2; typische radiologische Befunde der alten und neuen BPD, s. auch [12,18, 19]).

Therapie und Prävention der BPD

Unter Berücksichtigung der Pathophysiologie und des Verlaufs der BPD erscheint eine frühe Prävention wesentlich sinnvoller als eine Therapie bei bereits manifester BPD.

Über Trachealsekretanalysen, Röntgenbilder und eine Analyse der Erkrankungs-schwere in der ersten Lebenswoche wurde in verschiedensten Arbeiten versucht, prädiktive Marker für die Entwicklung einer BPD zu charakterisieren. Ziel dieser Untersuchungen war es, nur Kinder mit hohem Erkrankungsrisiko zu therapieren.

Laughon et al. [20] untersuchten, ob der Sauerstoffbedarf in den ersten 14 Tagen prädiktiv für die Entwicklung einer BPD ist. Selbst die Kinder, bei welchen in den ersten 14 Lebenstagen nie ein Sauerstoffbedarf über 25% bestand, zeigten in 17% der Fälle eine BPD im Alter von 36 Wochen. Andererseits entwickelte eine Gruppe von Kindern mit hohem Sauerstoffbedarf [$F_iO_2 > 0,4$ (Fraktion des Sauerstoffs im Einatemungsgasgemisch) im Alter von 14 Tagen] in 33% der Fälle keine BPD mit 36 Wochen postmenstruell. Der wesentliche Risikofaktor bleibt somit das frühe Gestationsalter, häufig in Verbindung mit niedrigen Geburtsgewichten bei intrauteriner Wachstumsrestriktion (■ Abb. 1).

Antenatale Prävention der BPD

Bei den Maßnahmen, die pränatal ergriffen werden können, handelt es sich um Maßnahmen zur Verhinderung/Verzögerung einer zu frühen Geburt und um die pränatale Antibiotikatherapie der Schwangeren mit oder ohne Blasensprung. Der pränatale Einsatz von Kortikosteroiden zur Lungenreifung bei drohender Frühgeburt ist in Bezug auf RDS-Inzidenz, Hirnblutungsrate und Mortalität unumstritten. Bezüglich der BPD liegen widersprüchliche Daten vor [18]. Speziell bei der früher üblichen mehrfachen

Monatsschr Kinderheilkd 2013 · 161:417–424 DOI 10.1007/s00112-012-2800-8
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

E. Herting

Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)

Zusammenfassung

Alte vs. neue BPD. Die bronchopulmonale Dysplasie (BPD) wurde vor knapp 50 Jahren zunächst als Folgeerkrankung der Beatmungs-/Sauerstofftherapie bei aus heutiger Sicht relativ reifen Frühgeborenen mit schwerem Atemnotsyndrom beschrieben (sog. alte BPD). Der Einsatz von Surfactant und das Überleben immer kleinerer Frühgeborener führten zum Wandel der chronischen Lungenerkrankung. Die sog. neue BPD ist eine unreifeassoziierte Multisystemerkrankung, die durch einen Stopp bzw. eine Verzögerung/Vereinfachung der Lungenentwicklung in einer sehr frühen Phase charakterisiert ist.

Therapie. Bis heute kommt bei BPD eine überwiegend symptomatische Therapie

zum Einsatz. Wachstumsfaktoren und auch Stammzellen wurden in Tierversuchen erfolgreich eingesetzt.

Outcome. Langzeitauswirkungen der BPD sind in Bezug auf die Lungenfunktion, das Wachstum, das Herz-Kreislauf-System sowie die statomotorische und kognitive Entwicklung bis in das Erwachsenenalter hinein zu erwarten.

Schlüsselwörter

Frühgeborene · Lunge · Lungenerkrankung · Lungenfunktion · Langzeitergebnisse

Bronchopulmonary dysplasia (BPD)

Abstract

Old vs. new BPD. Bronchopulmonary dysplasia (BPD) was described about 50 years ago as a fibroproliferative chronic lung disease in consequence of mechanical ventilation/oxygen exposure in premature infants with respiratory distress syndrome (*old BPD*). Surfactant therapy with increased survival of extremely premature infants identified a new type of an immaturity-related multisystem disorder that is characterized by a stop/simplification of alveolarisation and lung capillary development (*new BPD*).

Therapy. To date, mainly symptomatic treatment exists. However, growth factors and stem cell therapy have recently been tested with some success in animal experiments.

Outcome. Survivors of *new BPD* may have problems in adult life concerning lung and cardiovascular function, growth and neurosensory and/or motor development.

Keywords

Premature infants · Lung · Lung diseases · Respiratory function · Long-term outcome

Durchführung der Lungenreifungsbehandlung wurde die Sorge geäußert, dass pränatale Steroide auch die Differenzierung und das Wachstum der Lunge bereits intrauterin verzögern könnten [5].

Postnatale Therapie

Sauerstoff

Sein Einsatz in der Therapie der BPD hat Vor- und Nachteile. Sowohl für die Behandlung einer pulmonalen Hypertension als auch für das Gedeihen der Kinder ist die Gabe von zusätzlichem Sauerstoff hilfreich.

► **Im Kreißsaal und in den ersten Lebensstunden jedoch wird der Sauerstoffeinsatz zunehmend kritisch gesehen.**

Denn bei einem unreifen Frühgeborenen liegt noch eine fetale Lunge vor, die an arterielle Sauerstoffpartialdrücke unter 30 mmHg und nicht an extraterine Werte von über 70 mmHg adaptiert ist. Welche Sauerstoffsättigungsgrenzen (S_aO_2) in den ersten Lebenswochen für Frühgeborene ideal sind, ist nach wie vor Gegenstand der Diskussion [26].

Die antioxidativen Abwehrmechanismen der unreifen Lunge sind noch defizient. Der Einsatz von Superoxiddismutase (rhSOD) zur Verhinderung einer BPD blieb jedoch ohne überzeugenden Erfolg (■ Tab. 3).

Kortikosteroide

Entzündungsvorgänge wurden über viele Jahre als bedeutsamster Faktor der Pathogenese der BPD angesehen [31]. Kortiko-

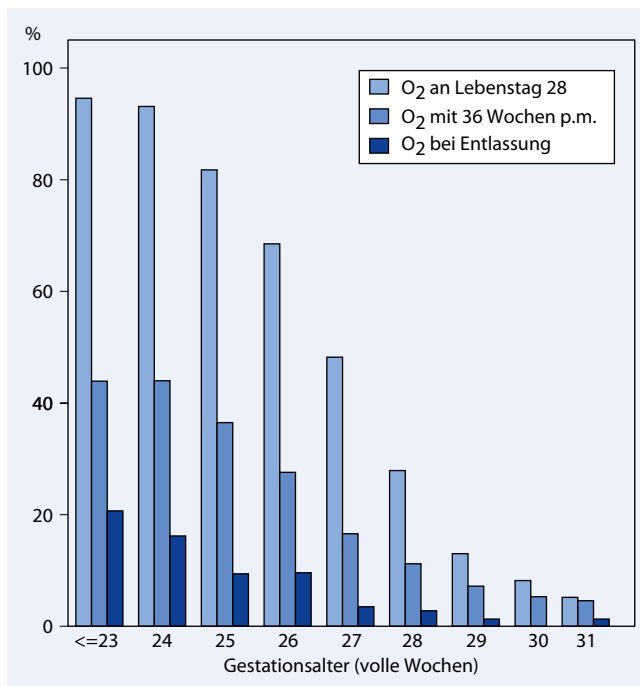


Abb. 1 ◀ Häufigkeit der BPD in Deutschland in Abhängigkeit vom Gestationsalter, *hellblau* leichte (zusätzlicher O₂-Bedarf mit 28 Tagen), *mittelblau* mittelschwere/schwere [O₂-Bedarf noch mit 36 Wochen postmenstruell (p.m.)], *dunkelblau* schwerste Form (O₂-Bedarf bei Entlassung), weitere Erläuterungen s. Text. (Nach [8])

steroiden wurden v. a. ab Mitte der 1990er Jahre in relativ hohen Dosierungen über längere Zeiträume ab der 3. Lebenswoche eingesetzt. Die damit einhergehende Möglichkeit, die Kinder rascher extubieren zu können, schien die Kliniker zu überzeugen. Das Nebenwirkungsspektrum dieser Form der Therapie, insbesondere das vermehrte Auftreten von Zerebralpareesen, führte nach Warnhinweisen, u. a. der American Academy of Pediatrics (■ **Infobox 1**), dazu, dass Kortikosteroide vor etwa 10 Jahren fast schlagartig aus der BPD-Therapie verbannt wurden und erst langsam wieder ihren Stellenwert finden.

Kortikosteroide sollten nur nach Einzelfallentscheidung und Aufklärung der Eltern eingesetzt werden. Nach derzeitiger Datenlage scheint neben dem späten Einsatz –im Hinblick auf das Nebenwirkungsspektrum – auch die frühe Anwendung in der 1. Lebenswoche problematisch. Inwieweit die beschriebenen Nebenwirkungen mit dem damals zu meist in sehr hoher Dosis eingesetzten Dexamethason zusammenhängen, ist noch unklar. Aber auch nach Hydrokortisongabe wurden akute Nebenwirkungen wie Darmperforationen beobachtet. Derzeit laufen erneut randomisierte Studien zum Einsatz von Hydrokortison zur BPD-Prävention.

In der Mehrzahl der deutschen Neonatologiestationen werden Kortikosteroide heute nur noch kurzzeitig eingesetzt, um z. B. eine Extubation in der 2. oder 3. Lebenswoche zu ermöglichen [13, 18].

Die inhalative Verabreichung von Steroiden in den ersten Lebenswochen hat nach bisheriger Datenlage keinen Einfluss auf die Inzidenz der BPD. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass sie zu einem verminderten Einsatz systemischer Steroide im späteren Verlauf führt. Laufende Studien sollen klären, ob mit verbesserter Inhalationstechnik bzw. höheren Dosierungen eine bessere Effektivität erreicht werden kann. In der Spätphase der Erkrankung werden inhalative Steroide häufig in Kombination mit Bronchodilatoren eingesetzt [18].

Ernährung und Flüssigkeitsversorgung

Ein rascher Aufbau der oralen Ernährung scheint für Frühgeborene generell günstig und ist z. B. mit einer reduzierten Infektionshäufigkeit assoziiert. Kinder mit manifester BPD haben im Verlauf einen erhöhten Kalorienbedarf. Speziell bei pulmonaler Hypertonie besteht jedoch z. T. die Notwendigkeit einer Flüssigkeitsrestriktion, sodass häufig mit Nahrungssupplementen gearbeitet wird.

Die Durchführung einer Flüssigkeitsrestriktion zur Prävention der BPD in den ersten Lebenswochen ist umstritten. Im Hinblick auf eine pulmonale Überflutung scheint jedoch der frühzeitige (medikamentöse) Duktusverschluss bedeutsam [18].

Auf die ausreichende Zufuhr von Kalzium, Phosphat und Vitamin D ist zu achten, da viele Kinder im Verlauf eine Frühgeborenenosteopenie entwickeln.

» Ein rascher Aufbau einer adäquaten oralen Ernährung ist anzustreben

Störungen der Nahrungsaufnahme und des Gedeihens stellen leider ein häufiges Problem bei Kindern mit BPD dar.

Diuretika

Ihr Einsatz führt lediglich zu einer vorübergehenden Reduktion des Lungengewässers. Längerfristige Effekte im Hinblick auf eine Reduktion der BPD-Inzidenz scheinen nicht vorhanden zu sein [16–18]. Relativ häufig wird eine Kombination von Thiaziden und Spironolacton angewandt, ohne dass es Hinweise für einen längerfristigen Nutzen dieser Maßnahme gibt. Die Nebenwirkungen dieser Therapie (z. B. Kalziurie, Nephrokalzinoze, Elektrolyt-, pH-Verschiebungen) sind zu beachten. Auslassversuche sollten erfolgen, um nicht eine unnötig lange Dauerbehandlung durchzuführen.

Vitamine

Vitamin A (Retinol) ist sowohl in die Regulation der Lungenentwicklung als auch in reparative Vorgänge involviert. Die prophylaktische Gabe von Vitamin A führte zu einer signifikanten Erhöhung der Überlebensrate ohne BPD [29]. Wohl v. a. aufgrund der in dem Studiendesign vorgesehenen wiederholten intramuskulären Injektionen setzte sich diese Therapieoption jedoch bisher nicht durch. Theoretisch betrachtet haben allerdings Faktoren wie das Vitamin A, die eher in die Regulation der Lungenentwicklung als in entzündliche Prozesse eingreifen, sicher ein gewisses therapeutisches Potenzial bei der sog. neu-

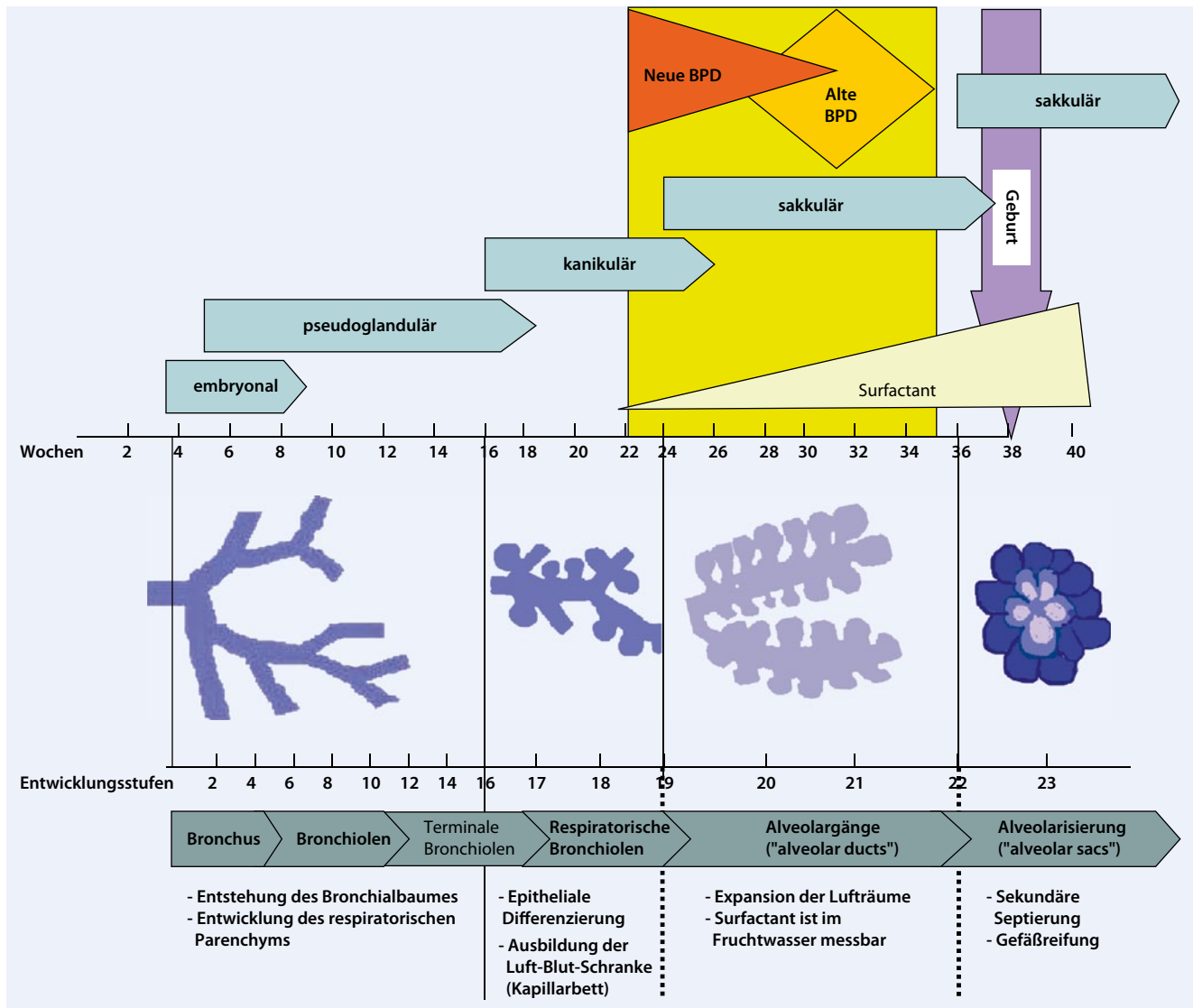


Abb. 2 ▲ Schematische Darstellung der Phasen der Lungenentwicklung, Alveolarisierung und Gefäßreifung („microvascular maturation“) setzen sich bis ins Kleinkindesalter fort, BPD bronchopulmonale Dysplasie, weitere Erläuterungen s. Text. [Mod. nach [5] und Online-Embryologiekurs (**Infobox 1**)]

en BPD, sodass derzeit weitere Studien zur Vitamin-A-Supplementierung laufen.

Vitamin E als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Selen führte nicht zu einer Reduktion des BPD-Risikos.

Koffein

Es wird in der Neonatologie zur Therapie/Prophylaxe von Apnoen eingesetzt. In einer großen Multicenterstudie [25] konnte gezeigt werden, dass durch Koffein sowohl das motorische/neurokognitive Outcome verbessert als auch die BPD-Inzidenz deutlich gesenkt werden (■ **Tab. 3**). Die genauen Wirkmechanismen sind unklar. Koffein scheint auf jeden Fall einen gewissen diuretischen Ef-

fekt mit einer etwas ausgeprägteren postnatalen Gewichtsabnahme zu haben.

Surfactant

Sein Einsatz stellte den bedeutendsten Fortschritt in der Neonatologie Anfang der 1990er Jahre dar. Er führte zu einer deutlichen Reduktion der Mortalität und zu einem Absinken der Pneumothoraxrate. Ein deutlicher Effekt auf die BPD-Rate fand sich allerdings nicht, zumal durch die Surfactanttherapie vermehrt kleine Frühgeborene überlebten – mit erhöhtem Risiko, später eine BPD zu entwickeln.

Bis vor kurzer Zeit war die Surfactantgabe mit der Notwendigkeit einer endotrachealen Intubation verknüpft. Neue

Möglichkeiten einer Kombination der Surfactanttherapie [9] mit der CPAP-Behandlung (Insure-Methode, Surfactant über dünne Sonde, Verneblung) könnten in Zukunft ein weniger invasives Vorgehen ermöglichen.

Beatmung

Bereits eine kurzfristige Beatmung mit (zu) hohen Tidalvolumina im Kreißsaal kann zu einer Schädigung der empfindlichen Lunge kleiner Frühgeborener führen. Generell werden in der Neonatologie – in Analogie zu den ARDS-Studien („acute respiratory distress syndrome“) – mittlerweile geringere Tidalvolumina eingesetzt. Die Begrenzung des Volumen-

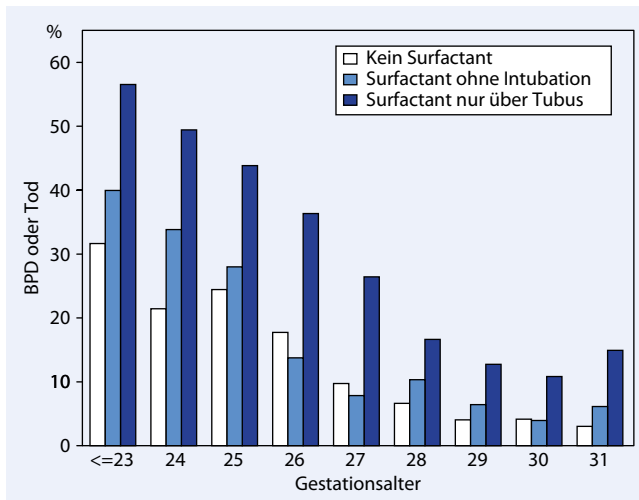


Abb. 3 ◀ Abhängigkeit der kombinierten Inzidenz von BPD (bronchopulmonale Dysplasie) oder Tod von der Art der Surfactantapplikation, weitere Erläuterungen s. Text. [Daten aus GNN (Info-box 1), s. auch Abb. 1]

traumas durch den Einsatz einer besonderen Beatmungstechnologie („volume guarantee“) scheint laut Kombination der Einzelstudien in einer Metaanalyse Vorteile zu bringen [18].

Der Einsatz der Hochfrequenzoszillation (HFOV) zeigte im Vergleich zur konventionellen Beatmung in mehreren Studien keine BPD-präventiven Effekte.

CPAP

Bereits sehr frühe, nicht kontrollierte Studien sprachen dafür, dass die Anwendung von CPAP mit einer geringeren BPD-Inzidenz assoziiert sein könnte als die kontrollierte Beatmung [2]. In einzelnen randomisierten Studien zeigte sich dann allerdings nur, dass der Einsatz von CPAP im Kreißsaal einer Beatmung nicht unterlegen ist, wenn die BPD primäre Outcomevariable war [22, 26]. Nach Zusammenführen der Ergebnisse dieser Studien in einer Metaanalyse ([31], **Tab. 3**) und Inklusion der Resultate der AMV-Studie (AMV: „avoid mechanical ventilation“) [9] ließ sich ein protektiver Effekt von CPAP auch im Hinblick auf die Entwicklung einer BPD postulieren.

Nach Einsatz von CPAP bereits im Kreißsaal kommt es bei knapp der Hälfte der unreifen Frühgeborenen <28 SSW [22] dennoch zu einem Anstieg des Sauerstoffbedarfs und der Notwendigkeit einer Surfactantbehandlung (sog. CPAP-Versagen). Die Beatmung und Surfactantgabe über einen Tubus scheinen mit einer deutlich höheren BPD-Inzidenz assoziiert zu sein als die Surfactantgabe über eine dünne Sonde unter Spontanatmung mit der

AMV-Methode ([9], **Tab. 3**). Bei Kindern oberhalb von 24 SSW wird mit dieser Methode fast die BPD-Rate von Kindern erreicht, bei denen aufgrund eines geringen Sauerstoff-/Beatmungsbedarfs kein Surfactant verabreicht wurde (**Tab. 3**). Die Ergebnisse derzeit laufender randomisierten Studien [z. B. NINSAPP („non invasive surfactant application“)] hierzu sind abzuwarten.

Weitere Methoden der nichtinvasiven Beatmung [nasale Beatmung, NIPPV: „nasal (non-invasive) positive pressure ventilation“] befinden sich in der Erprobung.

Wahrscheinlich kann bereits die Erstversorgung im Kreißsaal Weichen bezüglich der möglichen Entwicklung einer späten BPD stellen. Zurzeit laufen Studien, in welchen versucht wird, ein initiales *Blähen* der Lunge und eine Etablierung der funktionellen Residualkapazität (FRC) über höhere PEEP-Niveaus (PEEP: „positive endexpiratory pressure“), die über Zeiträume von 10–20 s angewandt werden, zu erreichen [24].

Stickstoffmonoxid (NO)

Aufgrund der vaskulären Komponente in der Pathophysiologie der BPD [1] wurde dem Einsatz von NO zur BPD-Prophylaxe ein Potenzial zugesprochen. Nach dem derzeitigen Stand mehrerer US-amerikanischer und einer europäischen Studie kann sein Einsatz aber nicht empfohlen werden [14].

Azithromycin

Azithromycin und andere Makrolide werden sowohl aufgrund ihrer antibakteriel-

len als auch ihrer antiinflammatorischen Eigenschaften zur BPD-Prophylaxe eingesetzt. Dies gilt speziell im Hinblick auf Infektionen durch *Ureaplasma*. Die Ergebnisse sind widersprüchlich; es laufen aktuelle Untersuchungen (**Tab. 3**).

Impfungen

Die laut STIKO (Ständige Impfkommision am Robert Koch-Institut) empfohlenen Impfungen sollten zeitgerecht durchgeführt werden.

Für Kinder mit BPD ist eine Influenzaimpfung ab dem 6. Monat (geteilte Dosis) zugelassen und sinnvoll. Bei den erwachsenen Kontaktpersonen (Eltern, Großeltern) ist v. a. an die Influenza- und Pertussisimpfung zu denken.

Die initialen Impfungen sollten bereits während des stationären Aufenthalts unter Monitorüberwachung erfolgen.

Für Hochrisikopatienten wird eine RSV-Prophylaxe (RSV: „respiratory syncytial virus“) mit dem monoklonalen Antikörper Palivizumab empfohlen [7].

Regenerative Therapien

Die Pathophysiologie der sog. neuen BPD mit einem Stopp der Lungenentwicklung auch bezüglich der Vaskularisation führte zum Einsatz verschiedenster Wachstumsfaktoren, v. a. in Tiermodellen der BPD [27]. Die Substanz, die hier am häufigsten Verwendung fand, ist der VEGF („vascular endothelial growth factor“). Die Lungenentwicklung ist jedoch über so viele unterschiedliche Einzelfaktoren reguliert, dass es derzeit unwahrscheinlich erscheint, mit einer Einzelsubstanz („magic bullet“) das Problem grundlegend beherrschen zu können.

Neben dem Einsatz von Wachstumsfaktoren scheint auch der Einsatz von Stammzellen mit ihrem regenerativen Potenzial eine mögliche Therapieoption bei BPD zu sein. Hier ist erneut der Zeitpunkt des Einsatzes zu bedenken. Die Wirksamkeit dürfte bei bereits manifester BPD deutlich schlechter sein als bei früher Anwendung [11].

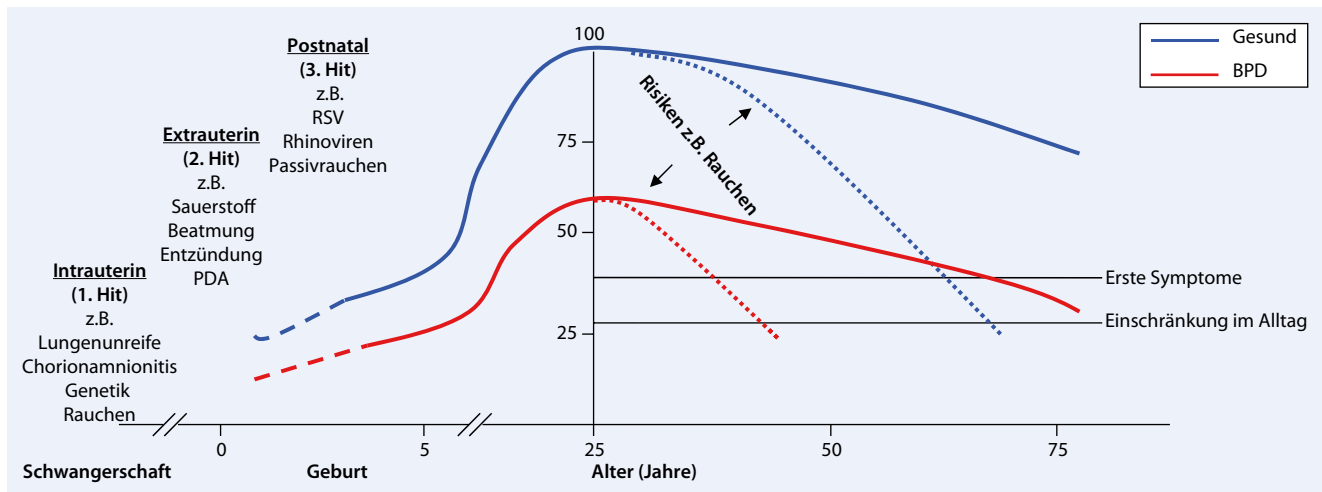


Abb. 4 Schematische Entwicklung der Lungenfunktion [FEV₁% (forcierte 1-s-Kapazität)] bei gesunden Erwachsenen und ehemaligen Frühgeborenen mit schwerer bronchopulmonaler Dysplasie, BPD bronchopulmonale Dysplasie, PDA persistierender Ductus arteriosus, RSV „respiratory syncytial virus“, weitere Erläuterungen s. Text. (Mod. nach [3])

Langzeitoutcome bei bronchopulmonaler Dysplasie

Kindesalter

Ein erheblicher Anteil der sehr unreifen Frühgeborenen mit BPD (Abb. 1) wird mit Heimsauerstoffversorgung aus der Klinik entlassen. Falls der Sauerstoffbedarf über die ersten Monate nach der Entlassung hinaus andauert, stellt häufig eine pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) das führende klinische Problem dar. Sie ist auch eine Haupttodesursache der Kinder mit BPD nach der Entlassung. Zum einen ist dies durch die chronischen Probleme der zunehmenden Herzinsuffizienz bei PAH, zum anderen aber auch durch die pulmonal hypertensiven Krisen im Rahmen von viralen Infekten bedingt. Die therapeutischen Möglichkeiten bei PAH sind begrenzt. Neben dem akuten Einsatz von inhalativem NO oder Prosta-zyklin findet mittlerweile Sildenafil eine relativ breite Anwendung. Die Evidenz für letztere Medikation ist jedoch begrenzt [21], ein Warnhinweis bezüglich der Sildenafiltherapie der FDA („Food and Drug Administration“) für Kinder aus dem Jahr 2012 ist zu beachten (Infobox 1).

Das pulmonale Langzeitoutcome wurde in vielen kleineren Nachuntersuchungen von Patienten mit der alten Form der BPD verfolgt, die sämtlich gewisse Einschränkungen der Lungenfunktion zeigen [3, 6], die aber im Alltag für die Kin-

der, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (noch) wenig relevant waren. Radiologische Kontrollen zeigen z. T. erhebliche fibrotische und auch emphysematöse Veränderungen [3, 6].

» Die neue BPD erhöht die Infektanfälligkeit und prädisponiert für eine Atemwegshyperreagibilität

Bei der neuen Form der BPD ist bekannt, dass Frühgeborene mit BPD im ersten Jahr nach der Geburt 2- bis 3-mal häufiger erneut stationär aufgenommen werden müssen als Frühgeborene ohne BPD [3, 18]. Besonders hervorzuheben ist die Infektanfälligkeit gegenüber diversen viral bedingten Atemwegsinfektionen. Die BPD scheint auch für eine Hyperreagibilität der Luftwege zu prädisponieren. Bei vielen dieser Kinder wird daher auch das breite Spektrum von Bronchodilatoren, inhalativen Steroiden (Cromoglicinsäure) und/oder auch Montelukast eingesetzt; mit dem gleichen Gedankenansatz wie bei der Asthmatherapie [15], aber ohne wirkliche Evidenz [28] bei der BPD.

Neurologisches Outcome. Ehemalige Frühgeborene mit schwerer BPD zeigen eine vermehrte Inzidenz von schweren neurologischen Defiziten (z. B. Zerebralparenese), eine verzögerte statomotorische Entwicklung und vermehrt kognitive Ein-

schränkungen. Diese negativen Auswirkungen der BPD scheinen nicht nur über die reine Frühgeburtlichkeit als gemeinsamen Risikofaktor bedingt [18, 25, 31].

Erwachsenenalter

Zum Langzeitverlauf der neuen Form der BPD bis in das Erwachsenenalter kann zum bisherigen Zeitpunkt mangels Daten wenig gesagt werden. Eine Alveolarisierung und auch eine weitere Ausbildung des Lungengefäßbetts erfolgt noch bis in das Kleinkindesalter hinein. Die Gasaustauschfläche von Kindern mit schwerer Form der sog. neuen BPD ist aber bereits primär deutlich reduziert. Es ist zu vermuten, dass betroffene Kinder, gerade wenn zusätzliche Risiken hinzutreten, auch bereits früh im Erwachsenenalter Symptome einer respiratorischen Insuffizienz entwickeln könnten. Zwar kommt es auch bei gesunden Erwachsenen im Lauf des Lebens zu einer Abnahme der Lungenfunktion [z. B. FEV₁% (forcierte 1-s-Kapazität)], die Reserven sind jedoch ausreichend, sodass auch im Alter weder signifikante Symptome noch Einschränkungen im Alltag (oder Sauerstoffbedarf) auftreten. Kommen zusätzliche Faktoren wie Rauchen/die Entwicklung einer COPD („chronic obstructive pulmonary disease“) hinzu, können Erwachsene auch im früheren Alter symptomatisch werden. Aufgrund theoretischer Überlegungen ist eine ähnliche Entwicklung besonders

für Frühgeborene mit schwerer Form der neuen BPD zu erwarten. Neben pränatalen Risikofaktoren („first hit“) spielen die zu frühe Geburt mit der Exposition einer noch fetalen Lunge an die extrauterine Umgebung („second hit“) sowie weitere Risikofaktoren (z. B. virale Infektionen), v. a. in der frühen Kindheit („third hit“), eine wesentliche Rolle für den Krankheitsverlauf (■ **Abb. 4**). Hier gibt es gewisse Parallelen zum Krankheitsbild der COPD im Erwachsenenalter [3].

Besonders unreife Frühgeborene mit einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (IUGR) zeigen ein verzögertes somatisches Aufholwachstum. Gerade bei ihnen sind (selbst ohne BPD) eine verkürzte Lebenserwartung, ein Trend zu höheren Blutdruckwerten und eine erhöhte Inzidenz des metabolischen Syndroms im Erwachsenenalter zu erwarten.

Diskussion

In einem durchschnittlichen Level-I-Perinatalzentrum in Deutschland, das etwa 5000 Neugeborene betreut, sind jährlich etwa 2 Kinder mit der Neudiagnose einer Mukoviszidose und 3 bis 5 Kinder mit schwerer BPD zu erwarten. Durch das vermehrte Überleben kleiner Frühgeborener werden sich daher in Zukunft nicht nur Neonatologen, Pädiater in Klinik und Praxis, sondern auch pädiatrische und Erwachsenenpneumologen mit dem Krankheitsbild der bronchopulmonalen Dysplasie beschäftigen müssen.

Fazit für die Praxis

- Die Möglichkeiten zur Prophylaxe und Therapie der BPD sind derzeit begrenzt [7, 10].
- Die Generation der jetzt überlebenden kleinen Frühgeborenen sollte engmaschig auch im Erwachsenenalter hinsichtlich des weiteren Verlaufes betreut werden. Es ist zu erwarten, dass der Abfall der Lungenfunktion bei Kindern mit BPD rascher erfolgt als es dem physiologischen Alterungsprozess in der Normalbevölkerung entspricht [3].
- Familien mit betroffenen Kindern benötigen v. a. auch nach der Entlas-

sung noch eine professionelle Betreuung (z. B. „case management“; u. a. durch Bunte Kreise) und eine kompetente Langzeitbehandlung durch ein multiprofessionelles Team (u. a. spezialisierte ärztliche, psychologische, therapeutische und pflegerische Betreuung), welches auch die zusätzlich zur Lungenpathologie vorhandenen Belange berücksichtigt.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. E. Herting
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
Ratzburger Allee 160,
23538 Lübeck
egbert.herting@uksh.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Der korrespondierende Autor war als Berater/Vortragender für den Medizinproduktehersteller Dräger Medical sowie die Surfactanthersteller Chiesi/Nycomed/Takeda tätig.

Literatur

1. Abman SH (2001) Bronchopulmonary dysplasia: „a vascular hypothesis“. *Am J Respir Crit Care Med* 164:1755–1756
2. Avery ME, Tooley WH, Keller JB et al (1987) Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics* 79:26–30
3. Baraldi E, Filippone M (2007) Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med* 357:1946–1955
4. Bland RD, Coalson J (2000) Chronic lung disease in early infancy. Dekker, New York, S 237–256
5. Burri P (1999) Lung development and pulmonary angiogenesis. In: Gaultier C, Bourbon JR, Post M (Hrsg) Lung development. Oxford University Press, New York, S 122–151
6. Eber E, Zach MS (2001) Long term sequelae of bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy). *Thorax* 56:317–323
7. Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (2010) Prävention und Therapie der bronchopulmonalen Dysplasie Frühgeborener. AWMF-Leitlinien-Register-Nr. 024/014. AWMF, Düsseldorf. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-014_S2_Praevention_und_Therapie_der_bronchopulmonalen_Dysplasie_Fruehgeborener_06-2009_06-2014_01.pdf. Zugriffen: 14.10.2010
8. Göpel W, Herting E (2010) Was macht das Deutsche Frühgeborenen-Netzwerk? *Geburtshilfe Frauenheilkd* 70:328–329
9. Göpel W, Kribs A, Ziegler A et al (2011) Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 378:1627–1634
10. Gortner L (2012) Handlungsempfehlung nach der Leitlinie Prävention und Therapie der bronchopulmonalen Dysplasie Frühgeborener. *Monatsschr Kinderheilkd* 160:898–899
11. Haase R, Körholz D, Herting E et al (2012) Rationale for regenerative treatment in neonatology. *Klin Padiatr* 224:230–232
12. Härtel C, Herting E (2010) Nachsorge von Frühgeborenen. *Padiatr Prax* 75:3–20
13. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW (2010) Early (<8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD001146
14. Herting E (2007) NO bei Frühgeborenen – Zu früh für eine klare Empfehlung. *Pneumonologie* 4:39–41
15. Herting E (2008) Asthma in children – is it different. *Internist* 49:1326–1330, 1332–1334
16. Herting E (2010) Bronchopulmonary dysplasia – Pathogenesis, risk factors and early prevention strategies. *Chin Med J* 123:2955–2957
17. Jobe AH, Bancalari E (2001) Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1723–1729
18. Kair LR, Leonard DT, Anderson JM (2012) Bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Rev* 33:255–263
19. Kinsella JP, Greenough A, Abman SH (2006) Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet* 367:1421–1431
20. Laughon M, Allred EN, Bose C et al (2009) Patterns of respiratory disease during the first 2 postnatal weeks in extremely premature infants. *Pediatrics* 123:1124–1131
21. Mebus S, Apitz C, Diller GP et al (2012) Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) im Kindes- und Jugendalter. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK), Düsseldorf
22. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW et al (2008) Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med* 358:700–708
23. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY (1967) Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. *Bronchopulmonary dysplasia*. *N Engl J Med* 276:357–368
24. Pas te AB, Walther FJ (2007) A randomized, controlled trial of delivery-room respiratory management in very preterm infants. *Pediatrics* 120:322–329
25. Schmidt B, Roberts RS, Davis P et al (2007) Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 357:1893–1902
26. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network (2010) Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 362:1970–1979
27. Thébaud B, Abman SH (2007) Bronchopulmonary dysplasia: where have all the vessels gone? Roles of angiogenic growth factors in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 175:978–985
28. Thomas W, Speer CP (2005) Management of infants with bronchopulmonary dysplasia in Germany. *Early Hum Dev* 81:155–163
29. Tyson JE, Wright LL, Oh W et al (1999) Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med* 340:1962–1968
30. Walsh MC, Yao Q, Gettner P et al (2004) Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics* 114:1305–1311
31. Wright CJ, Kirpalani H (2011) Targeting inflammation to prevent bronchopulmonary dysplasia: can new insights be translated into therapies? *Pediatrics* 128:111–126