

L. Gortner
S. Meyer

Die bronchopulmonale Dysplasie Frühgeborener

Pathophysiologie, Klinik, Diagnostik und Therapie

Bronchopulmonary dysplasia in preterm neonates – pathophysiology, clinical diagnosis and therapy

Eingegangen: 13. März 2007
Akzeptiert: 10. April 2007
Online publiziert: 13. August 2007

Serie:
Respiratorisches Versagen im Früh- und Neugeborenenalter
Herausgegeben von
L. Gortner (Homburg/Saar)

Prof. Dr. L. Gortner (✉)
Kliniken für Kinder- und Jugendmedizin
Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie
66424 Homburg, Germany
Tel.: 06841/1628300,
E-Mail:
L.Gortner@uniklinikum-saarland.de

Dr. S. Meyer
Centre of New Born Care (CNC)
Canberra Hospital,
Australian National University
Canberra, Australia

► **Abstract** In very preterm neonates, bronchopulmonary dysplasia (BPD) complicates the course of respiratory distress syndrome, i.e., primary surfactant deficiency in a structural immature lung. In Germany, about 11 000 preterms having a gestational age below 32 weeks are born and treated in neonatal intensive care units per year. Within this high risk group, the rate of BPD is about 15%. Relevant prenatal risk factors include intrauterine inflammatory fetal reaction as a consequence of ascending maternal infections, intrauterine growth retardation apart from the main risk factor immaturity. Postnatal risk factors include genetic predisposition, mechanical ventilation, infections and hemodynamically relevant patent ductus arteriosus.

Preventive measures include intratracheal surfactant administration; new studies indicate preventive effects of caffeine, vitamin A and hydrocortisone in a subgroup of neonates with prenatal fetal inflammatory response.

Due to long-term detrimental effects of BPD on lung function and psychomotor development, further experimental and clinical studies are mandatory in order to continue to reduce the BPD rate.

► **Key words** bronchopulmonary dysplasia prematurity – intrauterine growth retardation – mechanical ventilation – surfactant therapy

► **Zusammenfassung** Die bronchopulmonale Dysplasie Frühgeborener ist eine chronische Lungenerkrankung, die häufig als Folgeerkrankung eines Atemnotsyndroms bei sehr unreifen Frühgeborenen, d.h. eines primären Surfactant-Mangels in einer strukturell unreifen Lunge, auftritt. In der Bundesrepublik Deutschland werden derzeit pro Jahr rund 11 000 Frühgeborene eines Gestationsalters von <32 Wochen geboren, innerhalb dieser Gruppe liegt die Rate der BPD bei rund 15%. Wesentliche pränatale Risikofaktoren sind die intrauterine inflammatorische Reaktion als Folge aufsteigender Infektionen sowie die intrauterine Wachstumsretardierung neben dem Hauptrisikofaktor der Unreife. Die postnatalen Risikofaktoren sind neben genetischen Komponenten die der maschinellen Beatmung, postnatale Infektionen sowie ein behandlungsbedürftiger Ductus arteriosus.

Wesentliche präventive Maßnahmen sind die rechtzeitige intratracheale Surfactant-Applikation, neuere Studien belegen den Wert der intravenösen Gabe von

Koffeinzitrat, Vitamin A sowie von Hydrocortison in einer Subgruppe von Frühgeborenen nach intrauterinen ascendierenden Infektionen.

Aufgrund der langfristigen Effekte der BPD auf die Lungen sowie die Gesamtentwicklung, sind weitere experimentelle und klinische Studien nötig, um die Häufigkeit der BPD noch weiter zu reduzieren.

► **Schlüsselwörter**

Bronchopulmonale Dysplasie – Unreife – intrauterine Wachstumsstörung – Beatmung – postnatale Surfactant-Therapie

Einleitung

Die stetig wachsende Zahl überlebender sehr unreifer Frühgeborener, d.h. Kinder eines Gestationsalters <32 Wochen, macht die Auseinandersetzung mit den langfristigen Auswirkungen der Residualschädigungen nach der postnatal nötigen intensivmedizinischen Betreuung zwingend notwendig [1]. Die bronchopulmonale Dysplasie (BPD) ist die häufigste pulmonale Folgeerkrankung nach einer Geburt mit einem Gestationsalter von <32 Wochen und hat Konsequenzen, z.T. bis in das Erwachsenenalter hinein, in Form von Störungen der Lungenfunktion, hierbei sind überwiegend obstruktive Ventilationsstörungen bei Überlebenden aus den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts beschrieben [2]. Dies wird durch aktuelle Studien belegt [3].

Die Erstbeschreibung der BPD erfolgte im Jahre 1967 durch Northway und Mitarbeiter [4] und wurde unter den damals geltenden Bedingungen der intensivmedizinischen Behandlung charakterisiert:

Die dort beschriebenen Frühgeborenen hatten ein mittleres Gestationsalter von rund 33,5 Schwangerschaftswochen und ein korrespondierendes Geburtsgewicht von mehr als 1600 g, in dieser Gruppe werden aktuell chronische Störungen des Gasaustauschs nur noch in Ausnahmefällen beschrieben. Die radiologischen und pathologisch-anatomischen Charakteristika der Störung waren die einer ausgeprägten interstitiellen Fibrose, lokalen Überblähungen mit Ausbildung von ausgeprägt zystischen, überblähten Lungenarealen, begleitet von atelektatisch-dystelektatischen Veränderungen [5, 6].

Als klinisches Korrelat wurde die Definition von Sauerstoffbedürftigkeit und graduierten radiologischen Veränderungen der o. g. Kriterien mit Sauerstoffbedürftigkeit am 28. Lebenstag in den 80er Jahren gefasst [7].

Entsprechend dem Wandel der klinischen Charakteristika der von einer BPD-Betroffenen [1], mit Verschiebung des Krankheitsbildes zu immer tieferen Gestationsaltersklassen, hat sich auch das radiologische und klinische Erscheinungsbild der Erkrankung verändert [5, 8]. Desgleichen sind die Ansätze zum

Verständnis der Mechanismen, die der BPD zugrunde liegen, diesem Wandel angepasst und beziehen neben experimentellen auch Erkenntnisse aus molekularbiologischen Forschungsansätzen mit ein [5].

Diese sollen nachstehend unter Zugrundelegung der aktuellen Literatur beschrieben werden.

Definition und Diagnostik der bronchopulmonalen Dysplasie (BPD)

Die BPD ist definiert als chronische Lungenerkrankung sehr unreifer Frühgeborener (Gestationsalter <32 Wochen), die sich mit 36 Wochen postmenstruellen Alters bzw. bei früherer Entlassung zum Zeitpunkt der Entlassung mit Sauerstoffbedarf über Raumluft zur Aufrechterhaltung einer adäquaten arteriellen Sauerstoffsättigung zeigt (in der Regel definiert als $\text{SaO}_2 > 90\%$). Die schwere BPD ist als Therapienotwendigkeit mit >30% Sauerstoff und/oder Applikation eines positiven Atemwegsdrucks im Alter von 36 Wochen postmenstruell in der genannten Gruppe Frühgeborener zur Erreichung einer adäquaten Sauerstoffsättigung charakterisiert [9]. Eine entsprechende radiologische Definition wurde in dieser Konsensuskonferenz nicht gewählt, neben der klinischen Untersuchung und Definition sind jedoch weiterhin die Radiologie [10], sowie begleitende bildgebende und laborchemische Untersuchungen die wesentlichen Säulen der Diagnostik der BPD, auf die nachstehend noch eingegangen werden wird.

Eine weitere Präzisierung und Eingrenzung der obigen Definition von Jobe und Bancalari [9] erfolgte durch das National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, das die Validität und Reliabilität der genannten Kriterien anhand in der Zwischenzeit publizierter Daten nochmals bekräftigte. Ebenso waren die langfristigen pulmonalen Konsequenzen dieser Komplikation sowie die Begleiterkrankungen, wie in der initialen Publikation antizipiert, proportional dem Schweregrad der BPD [11].

Pathophysiologie der BPD

Zeitgemäße pathophysiologische Konzepte der BPD sehen die Unreife der Lunge weiterhin als zentrales Moment der Störung an. Die Rolle der maschinellen Beatmung im Rahmen eines Atemnotsyndroms/Surfactant-Mangelsyndroms (RDS) ist hierbei nicht mehr obligat wie bei der historischen Definition der BPD [12]. Daraus leitet sich das Konzept der BPD als Störung der *Entwicklung* einer sehr unreifen Lunge ab, die durch pränatale Faktoren, wie eine inflammatorische, fetale Reaktion bei vorzeitigem Blasensprung und Chorioamnionitis [13, 14] sowie durch intrauterine Wachstumsstörungen pränatal [15–18] getriggert wird. In der postnatalen Phase ist die Primärversorgung mit Induktion einer ventilatorinduzierten, entzündlichen Lungenreaktion der erste Punkt in der Pathogenese der BPD, in der Zeitabfolge danach sind schwere Formen des RDS, inadäquate Applikation von Surfactant, postnatale Infektionen, ein hämodynamisch wirksamer Ductus arteriosus und Flüssigkeitsüberladung der Lunge, z.B. durch einen persistierenden Ductus arteriosus, wesentliche pathogenetische Faktoren [12].

Somit tritt zusammenfassend die Konzeption einer schon optional pränatal beginnenden inflammatorischen Läsion der Lunge in den Mittelpunkt des Konzepts, die postnatal durch die genannten Ereignisse noch akzentuiert und chronifiziert wird [13, 19]. Eine schematische Darstellung siehe Abbildung 1.

Diese inflammatorische Aktivierung mündet in tiefgreifende Modifikationen der physiologischerweise in utero ablaufenden Lungenentwicklung, die besonders bei extrem unreifen Frühgeborenen durch zweierlei Muster geprägt ist: Zum einen ist eine verminderte Alveolarisierung mit gestörter Kollagen- und Elastinbindung, sowohl tierexperimentell [6, 20] als auch an verstorbenen, humanen Frühgeborenen

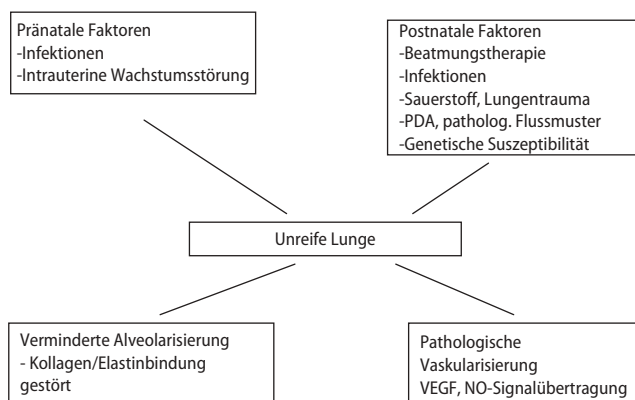


Abb. 1 Pathogenese der BPD

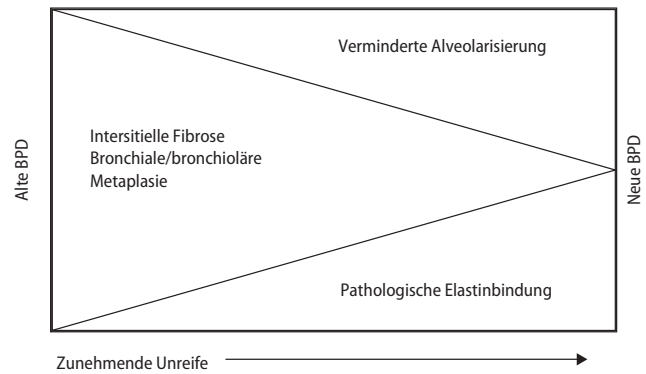


Abb. 2 Schematische Darstellung der Pathogenese: Alte vs. neue Form der BPD

histologisch charakterisiert worden. Dem gegenüber steht zum zweiten eine pathologische Vaskularisierung, die mit einer Rarifizierung des Lungengefäßbettes einhergeht [8, 21, 22]. Aus den genannten tierexperimentell und klinisch erarbeiteten Grundlagen zur Pathogenese und Pathophysiologie der BPD lässt sich zusammenfassen, dass eine tiefgreifende Störung der Lungenentwicklung, die auch nach Wegfall einwirkender Noxen, wie z.B. Infektion, Sauerstofftherapie mit oder ohne maschinelle Beatmung, die weitere Lungendifferenzierung noch nachhaltig zu beeinflussen vermag. Abbildung 2 zeigt eine schematische Darstellung der zeitlichen und gestationsaltersabhängigen Zusammenhänge. Lungenfunktionsstudien an überlebenden, sehr unreifen Frühgeborenen zeigen dementsprechend erwartungsgemäß ein Muster von sowohl Obstruktion als auch – und dies steht häufig im Vordergrund – einer restriktiven Ventilationsstörung [18].

Darüber hinaus sind in mehreren Assoziationsstudien genetische Risikofaktoren der BPD beschrieben worden, die einerseits auf spezifische Polymorphismen, in den kodierenden Genen der Surfactant-

Tab. 1 Genetische Risikofaktoren – Suszeptibilitätsfaktoren der BPD

Kodierende Gene der Surfactantproteine (SP)

SP-A-Polymorphismen als Risikofaktor:

Weber B et al. (2000) [83]

Martilla R et al. (2002) [84]

SP-B-Polymorphismen als Risikofaktor:

Makri V et al. (2002) [85]

SP-C-Polymorphismen

Lahti M et al. (2004) [86]

Gen: Mannose bindendes Lectin-Gen

Hilgendorff A et al. (2007) [88]

Sonstige Gene:

G-Protein-gekoppelter Rezeptor

Pulkinnen V et al. (2000) [87]

assozierten Proteine A, B, C und D identifiziert werden konnten, als auch in Gengruppen, die die inflammatorische Aktivität regulierend beeinflussen sowie im G-Protein gebundenen Rezeptor für die Asthma-Suszeptibilität. Einen Überblick über die bislang identifizierten, meist in kleineren Assoziationsstudien nachgewiesenen genetischen Risikofaktoren gibt Tabelle 1.

Diagnostik der BPD

Die typische klinische Diagnostik bei BPD wurde bereits im einleitend-definitiven Teil angeführt. Darüber hinaus sind radiologische Untersuchungen des Thorax Betroffener anzuführen. Aktuelle Untersuchungen mittels Spiral-CT zeigen eine Persistenz radiologisch fassbarer Veränderungen über einen Zeitraum von zwei Dekaden postnatal in einer Größenordnung von rund 80–90% [10]. Weitere bildgebende Diagnostik zum Ausschluss eines persistierenden Ductus arteriosus mittels Echokardiographie sowie bakteriologische Untersuchung zur Diagnostik auslösender bzw. begleitender Infektionen ergänzen obige Untersuchungen [23]. Dies beinhaltet den gezielten Untersuchungsansatz zum Nachweis von *Ureaplasma urealyticum* (Metaanalyse), und allgemeine Serummarker der BPD, wie z. B. das CC10-Protein, das in Clara-Zellen produziert wird [18], sowie Surfactant-assoziiertes Protein D [18] wurden als Marker für eine beginnende und akute pulmonale Inflammation im Rahmen einer BPD diskutiert. Bislang ist aber kein zuverlässiger Serummarker der BPD etabliert, hingegen sind die Messungen verschiedener Zytokine aus Tracheal aspiraten im wissenschaftlichen Kontext als prädiktiv beschrieben worden [24].

In der klinischen Routine sind proteinchemische Analysen des Trachealsekrets bzw. von Serum nicht als Standard in der Diagnostik anzusehen.

Therapie der BPD

■ Präventive Konzepte

Die Vermeidung jeglicher Frühgeburtlichkeit wäre das primär-präventive Konzept zur Vermeidung der BPD par excellence, faktisch jedoch ist die Häufigkeit der Frühgeburtlichkeit, d. h. der Geburt vor 37 Wochen tendenziell eher zunehmend [25]. Hingegen ist die Rate Frühgeborener <32 Wochen mit rund 1,2–1,5% Anteil an der Gesamtgeburtenrate europaweit relativ konstant [26]. Daher treten sekundär

präventive Konzepte in den Vordergrund, die sich einerseits in pränatale Interventionen und postnatale präventive Therapien gliedern lassen.

■ Pränatale präventive Therapieansätze

In der pränatalen Therapie ist die Applikation von plazentagängigen Kortikosteroiden, hier wird in aller Regel Betamethason eingesetzt, seit mehreren Jahrzehnten Standard in der perinatalen Medizin. Entsprechend jüngst publizierten Daten einer Metaanalyse zur Effektivität pränataler Steroide wurde eine Reduktion des schweren Atemnotsyndroms auf ein relatives Risiko von 0,66 sowie des neonatalen Todes auf 0,69 (95% Konfidenzintervall) berechnet [27]. Das Risiko der BPD wurde in der Mehrzahl der hier analysierten Studien nicht systematisch mitgeteilt, im Wesentlichen, weil beim primären Zielkriterium Atemnotsyndrom die BPD als verbundene Variable nicht analysiert wurde. Inwieweit ein einmaliger Zyklus mit Betamethason oder zwei Zyklen bei weiter laufender Schwangerschaft appliziert werden sollen, ist weiterhin Gegenstand von Studien, eine jüngst publizierte randomisierte multizentrische Studie zeigte eine Reduktion schwerer Atemstörungen nach Applikation von zwei Zyklen mit Betamethason im Abstand von mindestens 7–10 Tagen [28].

Andere pränatale pharmakologische Interventionen waren in kontrollierten Studien bislang nicht mit einer Reduktion der Häufigkeit schwerer Atemstörungen bzw. der BPD systematisch untersucht und belegt worden.

■ Postnatale präventive Therapieansätze

Die intratracheale Gabe von natürlichen bovinen oder porcinen Surfactant-Präparationen ist mit einer deutlichen Reduktion des Risikos der BPD bzw. des Auftretens des Merkmals Tod oder bronchopulmonaler Dysplasie belegt [29]. Je nach Studienansatz, d. h. prophylaktische, frühe Applikation während der ersten Lebensminuten bzw. frühe Applikation innerhalb der ersten Lebensstunde, ist in der Mehrzahl der Studien im Vergleich zur Applikation bei manifestem Atemnotsyndrom jenseits der zweiten Lebensstunde die früher als die effektivere Therapie belegt worden. Metaanalysen zeigen eine Reduktion der mittelschweren bis schweren BPD auf ein relatives Risiko von 0,5–0,6 in Abhängigkeit der eingesetzten Surfactant-Präparation [30]. Der Vergleich von natürlichen, aus Rinder- oder Schweinelungen Surfactant-Präparationen zu proteinfreien synthetischen Präparationen zeigt eine Überlegenheit der Therapie mit Surfactant-Präparationen aus Tierlungen hinsichtlich des Merkmals Überleben bei sehr unreifen Frühgeborenen [31].

Jüngste Analysen aus dem Vermont Oxford Network, einer Vereinigung von 111 neonatalen Intensivstationen, konnten belegen, dass die Teilnahme an qualitätssichernden Maßnahmen zu einem früheren Zeitpunkt der Surfactant-Applikation und damit zu einer verbesserten Effizienz der Therapie bei Frühgeborenen eines Gestationsalters von 23–29 Schwangerschaftswochen führt [32]. Es ist daher zu schlussfolgern, dass klare Protokolle zur Dosierung und zum Applikationszeitpunkt sinnvoll zur Therapieoptimierung sind [33].

Koffein-Citrat

In einer prospektiven randomisierten multizentrischen klinischen Studie sollte die Wirksamkeit und die Langzeiteffekte von Koffein-Citrat im Vergleich zu Placebo bei Frühgeborenen mit dem Risiko von Apnoen untersucht werden. Hierbei wurden 5 mg pro kg Körpergewicht als Erhaltungsdosis nach initial 10 mg pro Kilogramm Körpergewicht intravenös appliziert an 2000 Frühgeborenen untersucht. Im Rahmen einer Interimsanalyse der Studie konnte eine signifikante Verminderung der Häufigkeit der BPD um absolut 10% nachgewiesen werden, weshalb die Autoren dieses Zwischenergebnis als deskriptives Studienresultat im vergangenen Jahr publizierten [34]. Über den Mechanismus der präventiven Wirksamkeit von Koffein als Vertreter der Methylxantine kann derzeit nur spekuliert werden, ein früheres Entwöhnen von der maschinellen Beatmung, anti-inflammatorische Effekte sowie eine verminderte Häufigkeit von Bradykardien/Apnoen mit konsekutiver Schwankung der Sauerstoffsättigung und pulmonalvasokonstriktiven Episoden sind zu diskutieren. Diese Therapieform sollte jedoch, bevor ein Routineeinsatz erfolgt, im Rahmen klinisch kontrollierter Studien mit dem genannten primären Endpunkt weiter untersucht werden. Aufgrund der jahrzehntelangen Anwendung von Koffein zur Prävention von Apnoen sind schwerwiegende unerwünschte Effekte der Substanz eher unwahrscheinlich.

Vitamin A

Retinol (Vitamin A) wurde als gen-regulierende Substanz in der Differenzierung und Maturation der Lunge besonders hinsichtlich der Alveolisierung beschrieben [35–37]. Die Studienlage unter dem Aspekt einer Therapie der BPD hierzu ist bislang nicht einheitlich, die zuletzt publizierten Studien aus den Jahren 1999 und 2001 [38–40] zeigen einen signifikanten Effekt der Applikation zur Verminderung der BPD, des Gleichen ist die Metaanalyse [41] mit einem geringgradigen jedoch signifikanten Effekt der Risikoreduktion der BPD nach parenteraler Vitamin-

A-Applikation berechnet worden. Ältere Studien konnten diesen Effekt nur teilweise belegen [42].

Die Langzeiteffekte besonders auf die psychomotorische Entwicklung sowohl nach der Applikation von Koffein-Citrat als auch von Vitamin A [43] bleiben weiteren Studien vorbehalten, um über den primären Endpunkt hinaus die Sicherheit der Therapie unter den Aspekten der neurologischen Entwicklung und des somatischen Wachstums Behandler bis ins Schulkindalter zu belegen.

Inhalativ appliziertes Stickstoffmonoxyd

Stickstoffmonoxyd wurde in die neonatologische intensivmedizinische Therapie zur Behandlung der persistierenden pulmonalen Hypertension bei reifen Neugeborenen mit schwerem hypoxischen Lungenversagen eingeführt [44]. Der wesentliche Mechanismus beruht auf einer selektiven pulmonalen Vasodilatation, d. h. einer pulmonalen Gefäßerweiterung in belüfteten Gasaustauscheinheiten [44]. Dies führt zu einer konstanten Verbesserung des pathologisch veränderten Ventilations-Perfusions-Missverhältnisses und damit zu einer Verbesserung der Oxygenierung. Die Therapie ist als Standard, z. B. im Rahmen der Therapie des schweren respiratorischen Versagens bei einer Mekoniumaspiration zugelassen, die hierfür wirksamen Dosen liegen zwischen 10 und 20 ppm bei reifen Neugeborenen [44]. Der Effekt der Therapie bei Frühgeborenen auf den Gasaustausch beim schweren respiratorischen Versagen ist hingegen nicht belegt [45].

Der präventive Effekt auf eine drohende BPD von inhalativem Stickstoffmonoxyd wurde in den vergangenen Jahren in vier großen kontrollierten randomisierten klinischen Studien untersucht [46–49]. Die hierbei gewählte Dosis lag zwischen 5 und 10 ppm, die in die Studien einbezogenen Frühgeborenen hatten in der Regel ein Gestationsalter von unter 32 Schwangerschaftswochen, die Therapiedauer lag zwischen zwei und drei Wochen. Auch hier wurden uneinheitliche Therapieeffekte beschrieben: von Meurs und Mitarbeiter konnten in einer 2005 publizierten Studie [48] nach der initialen Beschreibung präventiver Effekte von Schreiber und Mitarbeitern [49] keinen präventiven Effekt der inhalativen Therapie mit Stickstoffmonoxyd nachweisen, die Studien von Ballard [46] und Kinsella [49] konnten keinen bzw. nur einen Effekt in einer Subgruppe von Kindern eines Geburtsgewichts von über 1000 g im Vergleich zur Kontrollgruppe nachweisen. Die beiden zuvor zitierten Studien gehen von einer Häufigkeit der BPD in der Kontrollgruppe, jeweils definiert als Sauerstoffbedürftigkeit mit 36 Wochen postmenstruellem Alter von rund 20–30% aus. Aktuelle Daten aus einer multizentrischen europäischen Studien hingegen belegen

Raten der BPD zwischen 9 und 22%, im Mittel 15%. Daher ist die Übertragung der genannten Daten auf europäische therapeutische Standardsituationen nur mit großer Vorsicht vorzunehmen.

Der aus tierexperimentellen Studien abgeleitete putative Wirkmechanismus von inhalativ verabfolgtem Stickstoffmonoxyd wird durch die Förderung der pulmonalen endothelialen Angiogenese durch die Substanz angesehen [50]. Dieser Mechanismus könnte u. a. durch die Wirkung von Stickstoffmonoxyd über den Vascular-endothelialen Wachstumsfaktor als Signaltransduktionsweg ablaufen [51].

Eine derzeit in mehreren europäischen Ländern laufende multizentrische Studie zum präventiven Effekt der inhalativ verabfolgten Therapie mit Stickstoffmonoxyd bei Frühgeborenen <32 Wochen Gestationsalter sowie die Nachsorgestudien der zuvor zitierten Untersuchungen sollten abgewartet werden, um neben der kurzfristigen Wirkung des inhalativ verabfolgten Stickstoffmonoxyds auf die Häufigkeit der BPD auch deren langfristige Effekte auf die psychomotorische Entwicklung und das Wachstum behandelter Kinder zu beurteilen [52]. Eine erste Studie in diesem Rahmen ließ keine nachteiligen Folgen der genannten Therapie auf die langfristige Entwicklung bis in das Vorschulkindesalter erkennen [53].

Präventive postnatale Kortikosteroidapplikation

Die Applikation von Kortikosteroiden bei Frühgeborenen mit BPD, z. B. Dexamethason und Hydrocortison, wurden seit dem Beginn der 80er Jahre in Studien beschrieben. Dem Effekt einer kürzeren Beatmungsdauer als gewünschte Wirkung standen bei der Analyse der kurzfristigen unerwünschten Effekte die der gestörten Glukosetoleranz, erhöhten Infektionsrate und der arteriellen Hypertension gegenüber [54]. Die wesentlichen langfristigen unerwünschten Effekte bestanden in einer verminderten psychomotorischen Entwicklung einhergehend mit vermindertem Schädelwachstum sowie Längenentwicklung [55]. Da diese Effekte als äußerst schwerwiegende Therapiekomplicationen anzusehen sind, ist die präventive Gabe von Dexamethason innerhalb der ersten Lebenswoche zur Prophylaxe als obsolet anzusehen [24]. Dies wird durch eine Reduktion der Häufigkeit der frühen postnatalen Steroidgabe als Resultat einer Observationsstudie reflektiert [32].

Der therapeutische Einsatz von Kortikosteroiden bei beginnender bzw. schon klinisch und radiologisch nachweisbarer BPD ist differenzierter zu sehen und wird nachstehend kritisch gewertet werden.

Des Gleichen waren inhalative Therapien mit Beclomethason bzw. Budesonid in klinisch kontrollierten Studien innerhalb der ersten Lebenstage unter-

sucht worden. Die Rationale hierbei war, wie die der systemisch verabfolgten Steroide, die der Herabregulation der inflammatorischen Kaskade, die wie oben dargestellt ein Hauptpfeiler der Pathophysiologie der BPD sind. Schwerwiegende Langzeiteffekte der Therapie konnten bislang nicht belegt werden, eine kurzfristige Wirksamkeit im Sinne der Verminderung der BPD bei frühem Therapiebeginn, d. h. in der ersten bzw. zweiten Lebenswoche konnte nicht nachgewiesen werden [56]. Da bei topischer Applikation ausgeprägte Effekte auf die Lungenentwicklung durch hohe Steroidkonzentrationen befürchtet werden müssen, ist auch hier große Zurückhaltung angebracht.

Therapie der sich entwickelnden bzw. manifesten BPD

Bronchodilatoren

Die bronchiale Obstruktion ist eines der typischen klinischen Zeichen der BPD und geht mit Hypoxämien einher, die ihrerseits eine pulmonale hypoxische Vasokonstriktion und damit eine weitere Verschlechterung des Gasaustauschs mit bedingen. Daher waren schon in den 80er Jahren erste klinische Studien zur Wirkung von Beta-2-Sympathomimetika als Bronchodilatoren publiziert worden [57, 58]. Mehrere Studien untersuchten den Effekt von inhalativ verabfolgten Beta-2-Sympathomimetika auf die Lungenfunktion [59, 60] und wiesen eine Verbesserung der Compliance und eine Reduktion der Resistance nach, ähnliche Befunde konnten für die systemische Applikation von Salbutamol beschrieben werden [61]. Es ist zu beachten, dass hierbei ein Symptom der BPD behandelt wird, das gerade jenseits des 1. Lebensmonats bei betroffenen Kindern erhebliche intensivmedizinische Probleme bereiten kann. Es fehlen hierzu allerdings Langzeitbeobachtungen, da meist eine multimodale Therapie wie oben dargestellt, verfolgt wird.

Diuretika

Histologische Befunde sowie tierexperimentelle Studien belegen, dass im Rahmen einer BPD – bedingt durch eine vaskuläre Permeabilitätssteigerung – ein interstitielles Ödem besteht [6]. Daher war die Rationale des Einsatzes von Diuretika verschiedenen Typus, u. a. von Schleifendiuretika (Furosemid) sowie tubulär wirksamen Diuretik (z. B. Hydrochlorothiazid, meist kombiniert mit Spironolakton) ebenfalls in der vergangenen Dekade beschrieben worden [62]. Sowohl die Gabe von Furosemid als auch die Gabe von Hydrochlorothiazid, in der Regel kombiniert mit Spironolakton, verbessert akut die Lun-

genfunktion und den Sauerstoffbedarf bei manifester BPD [24].

Aufgrund erheblicher unerwünschter Wirkungen bei der Gabe von Furosemid in Form einer Nephrokalzinose und Osteopenie als Folge der kalziuretischen Wirkung des Furosemids sollte letztere Therapie nur vorübergehend Anwendung finden [63], schwerwiegende langfristige unerwünschte Nebenwirkung der Kombination von Hydrochlorotiazid und Spironolaktone sind bislang noch nicht systematisch beschrieben worden.

Jedoch ist bei manifester Erkrankung auch hier keine Beeinflussung der Mortalität von Frühgeborenen mit BPD bzw. hinsichtlich der Gesamtdauer der Sauerstofftherapie beschrieben worden [64].

Die inhalative Applikation von Furosemid ist aufgrund der ungewissen Effektivität und fehlender Langzeitstudien derzeit nicht als Standard anzusehen [65].

Postnatale Steroidtherapie

Die postnatale, systemische Behandlung mit Kortikosteroiden, im Wesentlichen Dexamethason und Hydrocortison bei manifester BPD jenseits der ersten Lebenswoche ist weiterhin Gegenstand klinisch kontrollierter Studien. Während die frühe, d.h. innerhalb der ersten Lebenswoche verabfolgte Therapie mit systemischen Kortikosteroiden wie oben dargestellt keinen Platz in der intensivmedizinischen Therapie bei Frühgeborenen mehr haben sollte, ist die Analyse von Nutzen und Risiko, besonders bei Frühgeborenen deren Entwöhnung von der maschinellen Beatmung nicht innerhalb der zweiten bis vierten Lebenswoche gelingt, weiterhin Gegenstand kontroverser Diskussionen [66, 67].

Einerseits stehen einem Einsatz postnataler Steroide nach sieben bis 28 Tagen postnatalen Alters in klinisch kontrollierten Studien eine erleichterte Entwöhnbarkeit von der maschinellen Beatmung, sowie tendenziell eine Reduktion der Mortalitätsrate den oben erwähnten unerwünschten Effekten in einer klinischen Studie gegenüber [68]. Als kurzfristige Probleme traten im Rahmen kontrollierter Studien eine erhöhte Häufigkeit von arterieller Hypertension, Glukoseutilisationsstörung, hypertrophe Kardiomyopathien und Infektionen auf. Die bisher publizierten Nachsorgestudien zeigen keinen signifikanten Effekt auf die Entwicklung behandelter Kinder im Vorschulkindesalter [69].

Eine aktuelle Studie mit dem Einsatz von Dexamethason in dem genannten Zeitfenster zeigte eine raschere Entwöhnbarkeit der mit Dexamethason mit einer tieferen Dosis als in den Studien aus den 90er Jahren behandelten Frühgeborenen und eine Verminderung des kombinierten Merkmals Tod ohne

BPD, ohne dass dabei schwerwiegende unerwünschte Wirkungen auftraten [68]. Eine Nachsorgestudie dieser Untersuchung ist im Gange, um die langfristigen Effekte einer Dexamethasontherapie im Zeitfenster zwei bis vier Wochen postnatal noch klarer eingrenzen zu können. Bis zu diesem Zeitpunkt kann bei fehlender Entwöhnbarkeit in Abwägung von Nutzen und Risiko die Dexamethasontherapie unter besonderer Überwachung behandelte Frühgeborene unter dem Aspekt der o.g. unerwünschten Effekte erfolgen [69].

Die Behandlung mit Dexamethason jenseits drei bis vier Wochen, d.h. die Therapie einer dann schon weiter fortgeschrittenen chronischen Lungenerkrankung wurde ebenfalls in klinisch kontrollierten Studien untersucht. Eine Metaanalyse von neun bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt veröffentlichten Studien ergab keinen erwünschten Effekt hinsichtlich einer erhöhten Überlebensrate oder Reduktion der BPD im Alter von 36 Wochen postmenstruellen Alters [70].

Der fehlende erwünschte Effekt der genannten therapeutischen Intervention unter dem Aspekt der aktuellen Metaanalysen belegt, dass jenseits der dritten Lebenswoche möglicherweise das ideale Zeitfenster für eine kurz dauernde, niedrig dosierte Dexamethasontherapie vergangen ist. Langzeituntersuchungen von in o.g. Studien eingeschlossenen Frühgeborenen zeigten keinerlei Unterschiede in der psychomotorischen Entwicklung.

Somit bleibt festzuhalten, dass die postnatale Dexamethasontherapie zwischen dem siebten und 28. Lebensstag bei fehlender Entwöhnbarkeit unter kritischer Indikation erwogen werden kann, weitere Studien sind jedoch notwendig, um die optimale Dosis, Zeitraum sowie ggf. eingesetzte additive Therapieformen zu beschreiben [66].

Allgemeine intensivmedizinische Maßnahmen mit dem Ziel der Verminderung der Rate der BPD

Bereits in den 80er Jahren des vergangenen Jahrhunderts konnte gezeigt werden, dass die Rate der BPD von der Indikationsstellung und Durchführung der maschinellen Beatmung abhängt [71]. Anschließend an diese Studie und nach Einführung der Hochfrequenzbeatmung folgten zahlreiche klinisch kontrollierte Studien zum Einsatz der Hochfrequenzbeatmung mit dem primären Studienziel, die Überlebensrate ohne BPD zu erhöhen. Trotz der Euphorie, die initial aus kleineren Fallstudien abgeleitet wurde, konnte keine Studie durchgängig reproduzierbar eine Reduktion der BPD ohne eine Erhöhung des Risikos schwerwiegender zerebraler Komplikationen nachweisen [72]. Eine aktuelle Metaanalyse des Vorgehens der konventionellen zur Hochfrequenzbeatmung unter dem Aspekt der „High-Volume-Strat-

ategie“ sowie der optimalen konventionellen Beatmung unterstreicht deren Wert als Standard in der Beatmungstherapie Frühgeborener mit RDS [73].

Auf dem Boden unseres bisherigen Wissens lässt sich zusammenfassen, dass eine optimierte konventionelle Beatmung mit Beatmungsfrequenzen initial um 60 Atemzüge pro Minute und einem drucklimitierten, zeitgesteuerten Modus immer noch die Basis der Beatmung beim Atemnotsyndrom Frühgeborener darstellt [73]. Die Rolle des persistierenden Ductus arteriosus für die Pathogenese des BPD ist unstrittig [74, 75]. Dies wird im Zusammenhang mit einem, die pulmonale Funktion beeinträchtigenden zunehmenden Rezirkulationsvolumen im kleinen Kreislauf bedingt durch einen Abfall des Widerstands in der Lungenfunktion und resultierender pulmonaler Hyperämie interpretiert [76]. Daher ist die Behandlungsindikation entweder mittels Inhibitoren der Prostaglandinsynthese (Indomethazin oder Ibuprofen) oder durch eine chirurgische Ligatur besonders bei extrem unreifen Kindern eines Gestationsalters von <28 Wochen gegeben [77, 78]

In wieweit eine restriktive Flüssigkeitstherapie die Häufigkeit eines hämodynamisch relevanten Ductus arteriosus beeinflussen kann, bleibt weiter kontrovers, tendenziell lässt sich ein solcher Zusammenhang in Metaanalysen nachweisen [79]. Die Rate der BPD kann durch die restriktive Flüssigkeitstherapie in der ersten Lebenswoche vermindert werden [80].

Auf die Rolle von Infektionen im Rahmen des Persistierens einer schon antenatal beginnenden inflammatorischen Reaktion der Lunge wurde bereits eingegangen, die Datenlage zur Rolle von Ureaplasma-

Urealytikum ist jedoch nicht eindeutig [81]. Sorgfältig durchgeführte monozentrische Studien legen jedoch einen Zusammenhang zwischen der Kolonisierung des Respirationstraktes mit Ureaplasma-Urealytikum und einem prolongierten Sauerstoffbedarf nahe [82]. Es ist daher sinnvoll, bei fehlender Entwöhnbarkeit von der maschinellen Beatmung eine mikrobiologische Diagnostik zum Nachweis von Ureaplasma-Urealytikum zu führen, um eine ggf. notwendige gezielte antimikrobielle Behandlung einzuleiten.

Zusammenfassung

Die vorstehenden Ausführungen machen es zwanglos nachvollziehbar, dass die BPD, besonders in der neuen Form, bei extrem unreifen Frühgeborenen eine andauernde intensivmedizinische Herausforderung darstellt. Neben dem gezielten und kritischen Einsatz der maschinellen Beatmung und präventiven medikamentösen Strategien müssen die Effekte therapeutischer Neuerungen auch unter dem Aspekt der Spätfolgen bis ins Schulkindalter hinein untersucht werden. Kurzfristige erwünschte Effekte können hierbei durchaus von langfristigen, die Entwicklung behandelter Kinder beeinträchtigenden Wirkungen, aufgehoben oder relativiert werden. Daher besteht neben der Untersuchung der erwähnten konventionellen medikamentösen Therapieformen eine zunehmende Fokussierung auf experimentelle Ansätze z. B. mit vaskulären Wachstumsfaktoren sowie Stammzellen als Gegenstand zukünftiger Studien.

Literatur

1. Ward RM, Beachy JC (2003) Neonatal complications following preterm birth. *BJOG* 110 Suppl 20:8–16
2. Northway WH, Jr, Moss RB, Carlisle KB, Parker BR, Popp RL, Pitlick PT, Eichler I, Lamm RL, Brown BW, Jr (1990) Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 323:1793–1799
3. Korhonen P, Hyodynmaa E, Lenko HL, Tammela O (2004) Growth and adrenal androgen status at 7 years in very low birth weight survivors with and without bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child* 89:320–324
4. 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
5. Bancalari E, Claure N (2006) Definitions and diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 30:164–170
6. Coalson JJ (2003) Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 8:73–81
7. Toce SS, Farrell PM, Leavitt LA, Samuels DP, Edwards DK (1984) Clinical and roentgenographic scoring systems for assessing bronchopulmonary dysplasia. *Am J Dis Child* 138:581–585
8. Bland RD, Albertine KH, Pierce RA, Starcher BC, Carlton DP (2003) Impaired alveolar development and abnormal lung elastin in preterm lambs with chronic lung injury: potential benefits of retinol treatment. *Biol Neonate* 84:101–102
9. Jobe AH, Bancalari E (2001) Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1723–1729
10. Aukland SM, Halvorsen T, Fosse KR, Daltveit AK, Rosendahl K (2006) High-resolution CT of the chest in children and young adults who were born prematurely: findings in a population-based study. *AJR Am J Roentgenol* 187:1012–1018
11. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, Wraga LA, Poole K (2005) Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 116:1353–1360
12. Bland RD (2005) Neonatal chronic lung disease in the post-surfactant era. *Biol Neonate* 88:181–191

13. Dammann O, Leviton A, Bartels DB, Dammann CE (2004) Lung and brain damage in preterm newborns. Are they related? How? Why? *Biol Neonate* 85:305–313
14. Jobe AH (2005) Antenatal associations with lung maturation and infection. *J Perinatol* 25 Suppl 2:S31–S35
15. Reiss I, Landmann E, Heckmann M, Misselwitz B, Gortner L (2003) Increased risk of bronchopulmonary dysplasia and increased mortality in very preterm infants being small for gestational age. *Arch Gynecol Obstet* 269:40–44
16. Gortner L, 2dorff A, Bahner T, Ebsen M, Reiss I, Rudloff S (2005) Hypoxia-induced intrauterine growth retardation: effects on pulmonary development and surfactant protein transcription. *Biol Neonate* 88:129–135
17. Gortner L, Reiss I, Hilgendorff A (2006) Bronchopulmonary dysplasia and intrauterine growth restriction. *Lancet* 368:28
18. Kinsella JP, Greenough A, Abman SH (2006) Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet* 367:1421–1431
19. Jobe AJ (1999) The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res* 46:641–643
20. Coalson JJ, Winter V, deLemos RA (1995) Decreased alveolarization in baboon survivors with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 152:640–646
21. Coalson JJ, Kuehl TJ, Escobedo MB, Hilliard JL, Smith F, Meredith K, Null DM, Jr., Walsh W, Johnson D, Robotham JL (1982) A baboon model of bronchopulmonary dysplasia. II. Pathologic features. *Exp Mol Pathol* 37:335–350
22. Thebaud B, Ladha F, Michelakis ED, Sawicka M, Thurston G, Eaton F, Hashimoto K, Harry G, Haromy A, Korbitt G, Archer SL (2005) Vascular endothelial growth factor gene therapy increases survival, promotes lung angiogenesis, and prevents alveolar damage in hyperoxia-induced lung injury: evidence that angiogenesis participates in alveolarization. *Circulation* 112:2477–2486
23. Van Marter LJ (2005) Strategies for preventing bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr* 17:174–180
24. Groneck P, Speer CP (2005) Pharmacological prophylaxis and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Z Geburtshilfe Neonatol* 209:119–127
25. Ananth CV, Joseph KS, Oyelese Y, Demissie K, Vintzileos AM (2005) Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000. *Obstet Gynecol* 105:1084–1091
26. Hoyert DL, Mathews TJ, Menacker F, Strobino DM, Guyer B (2006) Annual summary of vital statistics: 2004. *Pediatrics* 117:168–183
27. Roberts D, Dalziel S (2006) Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD004454
28. Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, Doyle LW, Robinson JS (2006) Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial. *Lancet* 367:1913–1919
29. Soll RF (2000) Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* CD000511
30. Soll RF, Morley CJ (2001) Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* CD000510
31. Soll RF, Blanco F (2001) Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* CD000144
32. Walsh MC, Yao Q, Horbar JD, Carpenter JH, Lee SK, Ohlsson A (2006) Changes in the use of postnatal steroids for bronchopulmonary dysplasia in 3 large neonatal networks. *Pediatrics* 118:e1328–e1335
33. Payne NR, Lacorte M, Karna P, Chen S, Finkelstein M, Goldsmith JB, Carpenter JH (2006) Reduction of bronchopulmonary dysplasia after participation in the breathsavers group of the vermont oxford network neonatal intensive care quality improvement collaborative. *Pediatrics* 118 Suppl 2:S73–S77
34. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, Solimano A, Tin W (2006) Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 354:2112–2121
35. Couroucli XI, Liang YW, Jiang W, Barrios R, Moorthy B (2006) Attenuation of oxygen-induced abnormal lung maturation in rats by retinoic acid: possible role of cytochrome P4501A enzymes. *J Pharmacol Exp Ther* 317:946–954
36. Ozer EA, Kumral A, Ozer E, Duman N, Yilmaz O, Ozkal S, Ozkan H (2005) Effect of retinoic acid on oxygen-induced lung injury in the newborn rat. *Pediatr Pulmonol* 39:35–40
37. Cho SJ, George CL, Snyder JM, Acarregui MJ (2005) Retinoic acid and erythropoietin maintain alveolar development in mice treated with an angiogenesis inhibitor. *Am J Respir Cell Mol Biol* 33:622–628
38. Ambalavanan N, Wu TJ, Tyson JE, Kennedy KA, Roane C, Carlo WA (2003) A comparison of three vitamin A dosing regimens in extremely-low-birth-weight infants. *J Pediatr* 142:656–661
39. Tyson JE, Wright LL, Oh W, Kennedy KA, Mele L, Ehrenkranz RA, Stoll BJ, Lemons JA, Stevenson DK, Bauer CR, Korones SB, Fanaroff AA (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
40. Wardle SP, Hughes A, Chen S, Shaw NJ (2001) Randomised controlled trial of oral vitamin A supplementation in preterm infants to prevent chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 84:F9–F13
41. Darlow BA, Graham PJ (2002) Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev* CD000501
42. Pearson E, Bose C, Snidow T, Ransom L, Young T, Bose G, Stiles A (1992) Trial of vitamin A supplementation in very low birth weight infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 121:420–427
43. Ambalavanan N, Tyson JE, Kennedy KA, Hansen NI, Vohr BR, Wright LL, Carlo WA (2005) Vitamin A supplementation for extremely low birth weight infants: outcome at 18 to 22 months. *Pediatrics* 115:e249–e254
44. Finer NN, Barrington KJ (2006) Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev* CD000399
45. Barrington KJ, Finer NN (2006) Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* CD000509
46. Ballard RA, Truog WE, Cnaan A, Martin RJ, Ballard PL, Merrill JD, Walsh MC, Durand DJ, Mayock DE, Eichenwald EC, Null DR, Hudak ML, Puri AR, Golombek SG, Courtney SE, Stewart DL, Welty SE, Phibbs RH, Hibbs AM, Luan X, Wadlinger SR, Asselin JM, Coburn CE (2006) Inhaled nitric oxide in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 355:343–353
47. Schreiber MD, Gin-Mestan K, Marks JD, Huo D, Lee G, Srisuparp P (2003) Inhaled nitric oxide in premature infants with the respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 349:2099–2107

48. Van Meurs KP, Wright LL, Ehrenkranz RA, Lemons JA, Ball MB, Poole WK, Perritt R, Higgins RD, Oh W, Hudak ML, Laptook AR, Shankaran S, Finer NN, Carlo WA, Kennedy KA, Fridriksson JH, Steinhorn RH, Sokol GM, Konduri GG, Aschner JL, Stoll BJ, D'Angio CT, Stevenson DK (2005) Inhaled nitric oxide for premature infants with severe respiratory failure. *N Engl J Med* 353:13–22
49. Kinsella JP, Cutter GR, Walsh WF, Gerstmann DR, Bose CL, Hart C, Sekar KC, Auten RL, Bhutani VK, Gerdes JS, George TN, Southgate WM, Carriedo H, Couser RJ, Mammel MC, Hall DC, Pappagallo M, Sardesai S, Strain JD, Baier M, Abman SH (2006) Early inhaled nitric oxide therapy in premature newborns with respiratory failure. *N Engl J Med* 355:354–364
50. Balasubramaniam V, Maxey AM, Fouty BW, Abman SH (2006) Nitric oxide augments fetal pulmonary artery endothelial cell angiogenesis in vitro. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 290:L1111–L1116
51. Tang JR, Markham NE, Lin YJ, McMurtry IF, Maxey A, Kinsella JP, Abman SH (2004) Inhaled nitric oxide attenuates pulmonary hypertension and improves lung growth in infant rats after neonatal treatment with a VEGF receptor inhibitor. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 287:L344–L351
52. Stark AR (2006) Inhaled NO for preterm infants – getting to yes? *N Engl J Med* 355:404–406
53. Mestan KK, Marks JD, Hecox K, Huo D, Schreiber MD (2005) Neurodevelopmental outcomes of premature infants treated with inhaled nitric oxide. *N Engl J Med* 353:23–32
54. Halliday HL (2004) Postnatal steroids and chronic lung disease in the newborn. *Paediatr Respir Rev* 5 Suppl A:S245–S248
55. Yeh TF, Lin YJ, Lin HC, Huang CC, Hsieh WS, Lin CH, Tsai CH (2004) Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity. *N Engl J Med* 350:1304–1313
56. Shah SS, Ohlsson A, Halliday H, Shah VS (2003) Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* CD002057
57. Gomez-Del Rio M, Gerhardt T, Hehre D, Feller R, Bancalari E (1986) Effect of a beta-agonist nebulization on lung function in neonates with increased pulmonary resistance. *Pediatr Pulmonol* 2:287–291
58. Kao LC, Durand DJ, McCrea RC, Birch M, Powers RJ, Nickerson BG (1994) Randomized trial of long-term diuretic therapy for infants with oxygen-dependent bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 124:772–781
59. Fok TF, Monkman S, Dolovich M, Gray S, Coates G, Paes B, Rashid F, Newhouse M, Kirpalani H (1996) Efficiency of aerosol medication delivery from a metered dose inhaler versus jet nebulizer in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 21:301–309
60. Gappa M, Gartner M, Poets CF, von der HH (1997) Effects of salbutamol delivery from a metered dose inhaler versus jet nebulizer on dynamic lung mechanics in very preterm infants with chronic lung disease. *Pediatr Pulmonol* 23:442–448
61. Pfenninger J, Aebi C (1993) Respiratory response to salbutamol (albuterol) in ventilator-dependent infants with chronic lung disease: pressurized aerosol delivery versus intravenous injection. *Intensive Care Med* 19:251–255
62. Rush MG, Engelhardt B, Parker RA, Hazinski TA (1990) Double-blind, placebo-controlled trial of alternate-day furosemide therapy in infants with chronic bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 117:112–118
63. Kenney IJ, Aiken CG, Lenney W (1988) Furosemide-induced nephrocalcinosis in very low birth weight infants. *Pediatr Radiol* 18:323–325
64. Brion LP, Primhak RA, Ambrosio-Perez I (2002) Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* CD001817
65. Brion LP, Primhak RA, Yong W (2006) Aerosolized diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD001694
66. Hallman M, Peltoniemi O, Saarela T (2006) Early neonatal hydrocortisone: study rather than treat. *Pediatrics* 118:2540–2542
67. Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH, Aucott SW, Thilo EH, Mammel MC, Couser RJ, Garland JS, Rozycki HJ, Leach CL, Backstrom C, Shaffer ML (2004) Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial. *Pediatrics* 114:1649–1657
68. Doyle LW, Davis PG, Morley CJ, McPhee A, Carlin JB (2006) Low-dose dexamethasone facilitates extubation among chronically ventilator-dependent infants: a multicenter, international, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 117:75–83
69. Shinwell ES, Lerner-Geva L, Lusky A, Reichman B (2007) Less postnatal steroids, more bronchopulmonary dysplasia: a population-based study in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 92:F30–F33
70. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW (2003) Delayed (>3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* CD001145
71. Avery ME, Tooley WH, Keller JB, Hurd SS, Bryan MH, Cotton RB, Epstein MF, Fitzhardinge PM, Hansen CB, Hansen TN (1987) Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics* 79:26–30
72. Wunsch H, Mapstone J, Takala J (2005) High-frequency ventilation versus conventional ventilation for the treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and cochrane analysis. *Anesth Analg* 100:1765–1772
73. Thome UH, Carlo WA, Pohlandt F (2005) Ventilation strategies and outcome in randomised trials of high frequency ventilation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 90:F466–F473
74. Akram KM, Kuzma-O'Reilly B, Brodsky NL, Bhandari V (2006) Site-specific characteristics of infants developing bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* 26:428–435
75. Watterberg KL, Scott SM, Backstrom C, Gifford KL, Cook KL (2000) Links between early adrenal function and respiratory outcome in preterm infants: airway inflammation and patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 105:320–324
76. Bancalari E, Claire N, Gonzalez A (2005) Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants. *Biol Neonate* 88:192–201
77. Aranda JV, Thomas R (2006) Systematic review: intravenous ibuprofen in preterm newborns. *Semin Perinatol* 30:114–120
78. Malviya M, Ohlsson A, Shah S (2003) Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* CD003951
79. Bell EF, Acarregui MJ (2001) Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* CD000503

80. Oh W, Poindexter BB, Perritt R, Lemons JA, Bauer CR, Ehrenkranz RA, Stoll BJ, Poole K, Wright LL (2005) Association between fluid intake and weight loss during the first ten days of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 147:786–790
81. Aaltonen R, Vahlberg T, Lehtonen L, Alanen A (2006) *Ureaplasma urealyticum*: no independent role in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 85:1354–1359
82. Ruf B, Klauwer D, Reiss I, Schiefer HG, Gortner L (2002) Colonisation of the airways with *ureaplasma urealyticum* as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia in VLBW infants? *Z Geburtshilfe Neonatol* 206:187–192
83. Weber B, Borkhardt A, Stoll-Becker S, Reiss I, Gortner L (2000) Polymorphisms of surfactant protein A genes and the risk of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Turk J Pediatr* 42:181–185
84. Marttila R, Haataja R, Ramet M, Pokela ML, Tammela O, Hallman M (2003) Surfactant protein A gene locus and respiratory distress syndrome in Finnish premature twin pairs. *Ann Med* 35:344–352
85. Makri V, Hospes B, Stoll-Becker S, Borkhardt A, Gortner L (2002) Polymorphisms of surfactant protein B encoding gene: modifiers of the course of neonatal respiratory distress syndrome? *Eur J Pediatr* 161:604–608
86. Lahti M, Marttila R, Hallman M (2004) Surfactant protein C gene variation in the Finnish population – association with perinatal respiratory disease. *Eur J Hum Genet* 12:312–320
87. Pulkkinen V, Haataja R, Hannelius U, Helve O, Pitkanen OM, Karikoski R, Rehn M, Marttila R, Lindgren CM, Hastbacka J, Andersson S, Kere J, Hallman M, Laitinen T (2006) G protein-coupled receptor for asthma susceptibility associates with respiratory distress syndrome. *Ann Med* 38:357–366
88. Hilgendorff A, Heidinger K, Bohnert A, Koenig I, Frey G, Gortner L, Bein G (2007) Association of polymorphisms in the mannose binding lectin gene and pulmonary morbidity in preterm infants. *Pediatr Res* 61:A736