

Aus der  
Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr.-von-Haunerschen Kinderspital  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
(komm. Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dietrich von Schweinitz)

Pilotstudie zur intravenösen Salbutamol-Therapie bei Extrem-  
Frühgeborenen und Evaluation der Elektroimpedanztomographie  
zum Monitoring der Lungenfunktion

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von  
Moritz Kuscha  
aus  
München  
2011

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Flemmer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Matthias Griese

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Mathias Klemme

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 24.02.2011

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>5</b>
1.1	Entwicklung und Physiologie der Lunge	5
1.1.1	Überblick über die Lungenentwicklung	5
1.1.2	Flüssigkeitstransport über das Alveolarepithel	7
1.1.3	Lungenphysiologie	8
1.2	Frühgeburtlichkeit und ihre pulmonalen Folgeerkrankungen	10
1.2.1	Definition	10
1.2.2	<i>Respiratory distress syndrom</i> (RDS)	11
1.2.3	Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)	13
1.3	Salbutamol	15
1.4	Elektroimpedanztomographie	16
<b>2</b>	<b>Zielsetzung</b>	<b>19</b>
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>20</b>
3.1	Studienformalia	20
3.2	Studiendesign	20
3.2.1	Infusionsprotokoll	20
3.2.2	Klinische Befunde	20
3.2.3	Apparative Befunde	20
3.2.4	Elektroimpedanztomographie	21
3.3	Patientenkollektiv	24
3.3.1	Ein- und Ausschlusskriterien	24
3.3.2	Struktureller Gruppenvergleich	25
3.4	Statistik	27
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>28</b>
4.1	Dosisfindung	28
4.2	Lungenfunktionsparameter	29
4.2.1	Parameter der Lungenmechanik	29
4.2.2	Ventilationsparameter	31
4.2.3	Diffusionsparameter	33
4.3	Klinischer Verlauf während des neonatologischen Intensivaufenthalts	34
4.3.1	Verweildauer	34
4.3.2	Beatmungsdauer	34
4.3.3	Neurologischer Status bei Entlassung	35
4.3.4	Schweregrad der BPD bei Entlassung	35

---






4.3.5	Auftreten und Schwere extrapulmonaler Krankheitsereignisse	36
4.4	Elektroimpedanztomographie	37
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>39</b>
5.1	Erste Ergebnisse zur intravenösen Dosierung von Salbutamol	39
5.2	Verbesserung der Lungenfunktion durch die intravenöse Salbutamolgabe	40
5.3	Auswirkungen der intravenösen Salbutamoltherapie auf den klinischen Verlauf	41
5.4	Elektroimpedanztomographie als Methode zum Monitoring der Lungenfunktion	43
5.5	Ausblick	44
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>46</b>
<b>7</b>	<b>Abbildungs- und Tabellenverzeichnis</b>	<b>47</b>
7.1	Abbildungen	47
7.2	Tabellen	48
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>49</b>
<b>9</b>	<b>Publikationen</b>	<b>57</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung</b>	<b>58</b>
<b>11</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>60</b>

## 1 Einleitung

### 1.1 Entwicklung und Physiologie der Lunge

#### 1.1.1 Überblick über die Lungenentwicklung

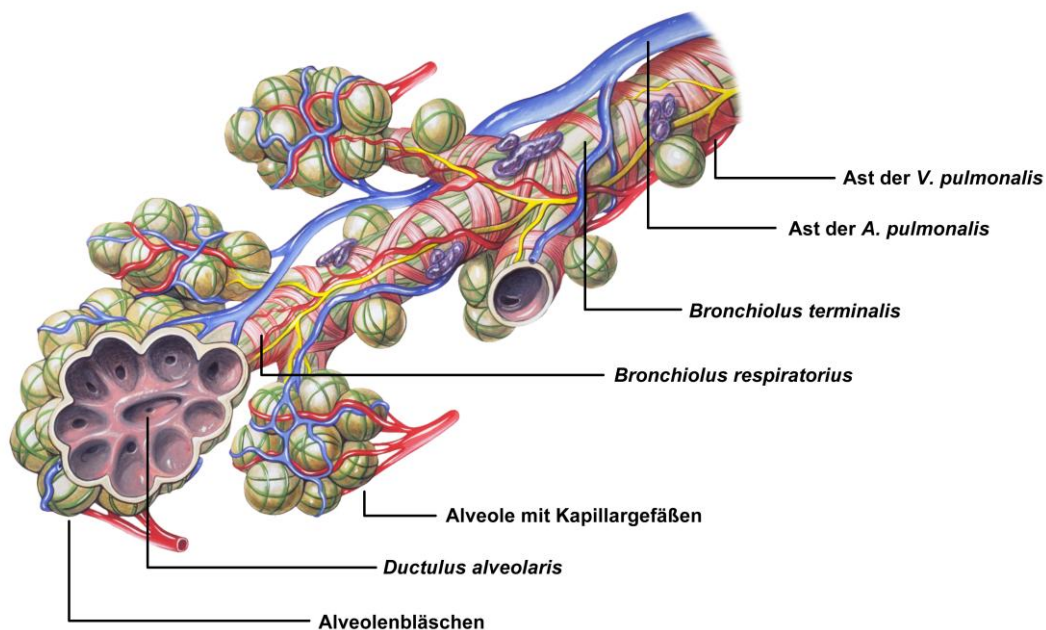
Die Entwicklung der menschlichen Lunge beginnt ungefähr 26 Tage postkonzeptionell und verläuft kontinuierlich bis in die frühe Kindheit (Peterson, 2009). Hierbei lassen sich fünf Stadien unterscheiden (Tab. 1), wobei es interindividuelle Schwankungen und inhomogene Entwicklungsfortschritte in verschiedenen Lungenarealen gibt (Laudy *et al.*, 2000).

Phase	Zeitraum	Schematische Darstellung
Embryonale Phase	4. bis 6. SSW	
Pseudoglanduläre Phase	7. bis 16. SSW	
Kanalikuläre Phase	17. bis 28. SSW	
Sakkuläre Phase	29. bis 36. SSW	
Alveoläre Phase	37. SSW bis zum 8. Lebensjahr	

**Tabelle 1: Phasen der menschlichen Lungenentwicklung** (modifiziert nach Behrman *et al.*, 2000, und Laudy *et al.*, 2000).

Die sich am Ende der 4. Schwangerschaftswoche (SSW) entwickelnde primitive Anlage des Atemtrakts wächst in den nächsten Wochen nach kaudal aus, bildet die primitive Trachea und teilt sich schließlich in die Knospen für die beiden Lungenflügel auf. Diese beiden Knospen entwickeln sich zunächst zu Lappen- und dann zu Segmentknospen. In der Folge sprossen diese weiter dichotom zu einem aus Tubuli bestehenden Tracheobronchialbaum aus, welcher der Lunge ein glanduläres Erscheinungsbild verleiht. In der 16. SSW sind die *Bronchioli terminales* ausgebildet. Neue Äste können nach der 16. SSW nicht mehr gebildet werden. In der nun folgenden kanalikulären Phase bilden sich die *Bronchioli respiratorii* aus. Zudem werden die *Ductuli alveolares* ausgebildet und

vaskularisiert, so dass die grundlegenden Strukturen des gasaustauschenden Apparates der Lunge angelegt sind. Die Ausdifferenzierung der Alveolarbläschen zu Alveolartyp-II- und Alveolartyp-I-Zellen beginnt mit der 22. bis 24. SSW. In der sakkulären Phase kommt es dann zu einer rapiden Zunahme der gasaustauschenden Oberfläche der Lunge und einer Verdünnung des Interstitiums. Ab der 28. SSW sind die Alveolen mit flachen Alveolartyp-I-Zellen und einem dichten Kapillarnetz entwickelt. Alveolartyp-I-Zellen sind sehr flache Zellen, die 80 % der Alveolaroberfläche ausmachen und durch ihre dünne Morphologie und ihre große Oberfläche einen effektiven Gasaustausch ermöglichen. Die kuboidalen Alveolartyp-II-Zellen haben zudem mit der Produktion von Surfactant begonnen, dessen Hauptfunktionen die Reduktion der Oberflächenspannung und die Stabilisierung der Alveolen für den Gasaustausch sind (Rodriguez, 2003; Weibel, 2009). Zudem ermöglicht Surfactant die Senkung der Atemarbeit durch einen Anstieg der pulmonalen *compliance* (Verma, 1995). Somit kann sich die Lunge erst ab diesem Zeitpunkt ohne Substitution von Surfactant und ohne exogene Unterstützung der Lungenreifung entfalten und einen rudimentären Gasaustausch übernehmen. Im alveolären Stadium differenzieren sich die Alveolarbläschen kontinuierlich weiter aus, bis die Lungenentwicklung im Alter von 8 Jahren abgeschlossen ist. (Cardoso et al., 2006; DiFiore et al., 1994; Laundy et al., 2000) (Abb. 1).



**Abbildung 1: Aufbau der Lungenazini** (modifiziert nach Lynch, 2006). Dargestellt ist eine Illustration des gasaustauschenden Apparats der Lunge, bestehend aus *Bronchioli respiratorii*, *Ductuli alveolares* und in ein Kapillarnetz eingebetteten Alveolarbläschen.

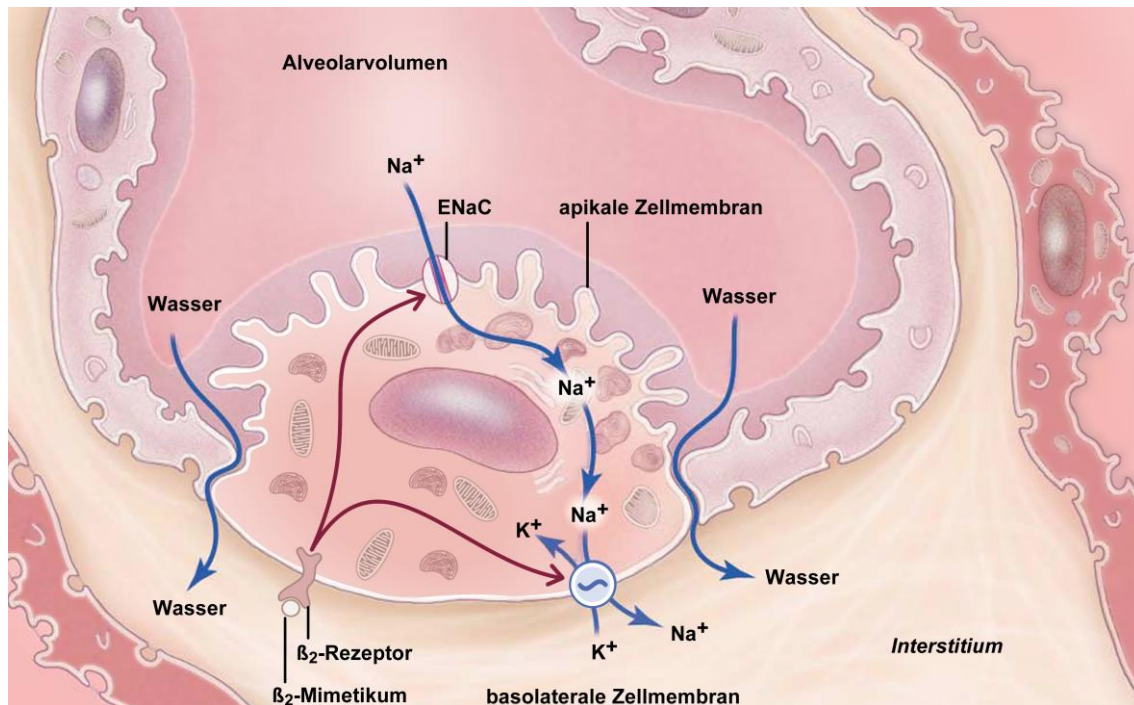
### 1.1.2 Flüssigkeitstransport über das Alveolarepithel

Während der Embryonalentwicklung wird kontinuierlich Flüssigkeit durch das Alveolarepithel sezerniert. Dies stellt einerseits eine bedeutende Quelle an Amnionflüssigkeit dar (Modena et al., 2004), andererseits fungieren flüssigkeitsgefüllte Alveolarlumina als

Wachstums- und Entwicklungsstimulus für die sich entwickelnde Lunge (Olver *et al.*, 2004). Um bereits unmittelbar postnatal einen effizienten Gasaustausch zu ermöglichen, ist es unerlässlich, dass die während der Embryonalzeit sezernierte Flüssigkeit aus den Atemwegen entfernt wird. Aus diesem Grunde kommt es perinatal zu einer Umstellung von der sekretorischen auf eine resorptive Aktivität des Alveolarepithels (Olver *et al.*, 2004), indem das pulmonale Epithel von vorwiegender  $\text{Cl}^-$  und  $\text{K}^+$ -Sekretion zur  $\text{Na}^+$ -Absorption mit einem daraus resultierenden Wechsel der Flüssigkeitsstroms aus dem Alveolarlumen heraus wechselt (Smith *et al.*, 2000). Das bisher gültige Paradigma, dass hauptsächlich Alveolartyp-II-Zellen durch die Steuerung des  $\text{Na}^+$ -Transports von der apikalen zur basolateralen Zelloberfläche entscheidend an dieser alveolären Flüssigkeitsclearance beteiligt (Matthay *et al.*, 2005) sind, hat sich in der letzten Dekade durch neuere elektronenmikroskopische Untersuchungen an Alveolartyp-I-Zellen weiterentwickelt. Mittlerweile ergeben sich deutlich Hinweise darauf, dass die Alveolartyp-I-Zellen, auf Grund ihrer zellulären Ausstattung, die der der Alveolartyp-II-Zellen ähnlich ist, höchstwahrscheinlich die entscheidende Struktur beim  $\text{Na}^+$  Transport darstellt, auch weil dieser Zelltyp zusätzlich fast ausschließlich die inneren Lungenoberfläche auskleidet und damit direkten Kontakt zum Alveolarraum hat (Dobbs *et al.* 2010). Die in der Alveolarflüssigkeit befindlichen  $\text{Na}^+$ -Ionen strömen dabei über an der apikalen Seite gelegene Amilorid-sensitive Kationenkanäle wie den *epithelial sodium channel* (ENaC) in die Zelle ein. Dieser Einstrom wird durch die an der basolateralen Zellmembran lokalisierte  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPase getriggert, welche aktiv  $\text{Na}^+$ -Ionen ins Interstitium transportiert. Hierdurch entsteht ein osmotischer Konzentrationsgradient, der letztlich einen trans- und parazellulären Wassereinstrom aus dem Alveolarlumen nach sich zieht (Sartori *et al.*, 2002b). Die Stimulation der pulmonalen ENaC-Expression und -Aktivierung und damit die Induktion der alveolären Flüssigkeitsclearance erfolgt im Wesentlichen unter dem Einfluss von Hormonen wie Katecholaminen, Glucocorticoiden und Schilddrüsenhormonen (Helve *et al.*, 2009), wobei bereits *in utero* ein progredienter Expressionsanstieg zu verzeichnen ist (Jain *et al.*, 2006b).

In Studien an Mäusen, die keinen ENaC exprimierten, kam es zu einer Beeinträchtigung der Flüssigkeitsclearance der Lunge, die unter Ausbildung eines schweren alveolären Lungenödems den neonatalen Tod der Tiere zur Folge hatte (Hummler *et al.*, 1996). Die ENaC-Substitution mittels Gentransfers konnte den pulmonalen  $\text{Na}^+$ -Transport partiell wiederherstellen und so den Tod dieser Mäuse verhindern (Hummler *et al.*, 1997). Beim Menschen korreliert eine verminderte ENaC-Expression in der Lunge mit dem Entstehen respiratorischer Insuffizienzen (Helve *et al.*, 2004). Da die ENaC-Expression bei Frühgeborenen wesentlich niedriger ist als bei Reifgeborenen (Helve *et al.*, 2007), kommt es bei diesem Patientenkollektiv regelhaft zu einer unzureichenden Alveolarclearance (Helve *et al.*, 2006). Diese wiederum trägt neben dem Mangel an Surfactant, entscheidend zur

Entwicklung des Atemnotsyndrom bei Frühgeborenen bei (Jain *et al.*, 2006b), welches in schweren Fällen bis zum Tod durch Lungenversagen führen kann (Wyncoll *et al.*, 1999). Die Stimulation der pulmonalen ENaC-Expression über Corticosteroide (Bolt *et al.*, 2001; Venkatesh *et al.*, 1997) oder  $\beta_2$ -Sympathomimetika (Perkins *et al.*, 2006) hingegen fördert die alveoläre *clearance* und erhöht die Lungendehnbarkeit (Helve *et al.*, 2006).



**Abbildung 2: ENaC-vermittelter Wassertransport in einer Alveolartyp-II-Zelle** (modifiziert nach Sartori *et al.*, 2002a). Über den durch die basolaterale  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  erzeugten osmotischen Gradienten strömen über den apikal lokalisierten ENaC  $\text{Na}^+$ -Ionen in die Alveolartyp-II-Zelle ein, aus der sie anschließend ins Interstitium und in der Folge in den Blutstrom weitertransportiert werden. Dem Konzentrationsgradienten folgend, strömt para- und transzellulär Wasser nach, so dass es zu einer Entfernung des Wassers aus dem Alveolarlumen kommt.

### 1.1.3 Lungenphysiologie

Die Atmung gewährleistet den für den Körper lebensnotwendigen Gasaustausch, die Aufnahme von Sauerstoff und die Abgabe des im Stoffwechsel gebildeten Kohlendioxids. Hierbei können vier Teilfunktionen unterschieden werden (Tab. 2).

Teilfunktion	Beschreibung
Ventilation	Belüftung der Alveolen mit Umgebungsluft und ihre Entlüftung während der Expiration
Diffusion	Übertritt von $\text{O}_2$ aus den Alveolen in das Lungenkapillarblut und von $\text{CO}_2$ aus dem Lungenkapillarblut in die Alveole
Perfusion	Transport von $\text{O}_2$ zu den Geweben und von $\text{CO}_2$ zur Lunge mit dem zirkulierenden Blut
Innere Atmung	Verbrauch von $\text{O}_2$ und Bildung von $\text{CO}_2$ im Stoffwechsel

**Tabelle 2: Teilprozesse der Atmung** (modifiziert nach Finch *et al.*, 1972).



Ventilation und Diffusion werden als äußere Atmung bezeichnet, der Verbrauch von O<sub>2</sub> und die Bildung von CO<sub>2</sub> im Stoffwechsel als innere Atmung. Äußere und innere Atmung sind durch die Perfusion miteinander verknüpft (Finch *et al.*, 1972).

Der Grundantrieb der äußeren Atmung erfolgt durch die zentrale Rhythmogenese des respiratorischen Netzwerks der *Medulla oblongata* (Bajić *et al.*, 1994). Durch afferente Zuströme aus höheren zentralnervösen Strukturen und der Körperperipherie kommt es zu einer Modulation des Atemgrundrhythmus. Hierbei spielen v. a. die chemische Kontrolle durch zentrale und periphere Chemorezeptoren (Ainslie *et al.*, 2009; Lahiri *et al.*, 2003; Ogoh *et al.*, 2008) sowie die mechanische Regulation über Lungendehnungsreflexe (Kubin *et al.*, 2006; Mörschel, *et al.*, 2009) eine wesentliche Rolle.

<i>Compliance</i> (C)	Quotient aus der Änderung des Volumens und der Änderung des transpulmonalen Drucks ( $C := \Delta V / \Delta P$ ), gemessen zwischen dem Ende der Inspiration und dem Ende der Expiration.
<i>Resistance</i> (R)	Kehrwert der <i>compliance</i> ( $R := \Delta P / \Delta V$ )
Atemzugvolumen (AZV)	Luftvolumen, das pro Atemzug in die Lunge eines spontan atmenden Menschen gelangt
Tidalvolumen (TV)	Luftvolumen, das pro Beatmungszyklus in die Lunge eines maschinell beatmeten Patienten gelangt
Atemfrequenz (AF)	Anzahl der Atemzüge pro Minute eines spontan atmenden Menschen
Beatmungsfrequenz (BF)	Anzahl der Beatmungszyklen pro Minute eines maschinell beatmeten Menschen
Atemminutenvolumen (AMV)	Atemzug- bzw. Tidalvolumen, das pro Minute in die Lunge gelangt ( $AMV := AZV \cdot AF$ bzw. $AMV := TV \cdot BF$ )
<i>Mean airway pressure</i> (MAP)	Mittlerer Druck in den Atemwegen während der (Be)atmung, welcher indirekt proportional zur <i>compliance</i> ist
Fraktionelle Sauerstoffkonzentration (F <sub>I</sub> O <sub>2</sub> )	Prozentualer Anteil von Sauerstoff an der Einatemluft (21 % (v/v)) bzw. der maschinell zugeführten Luft (bis zu 100 % (v/v))
Alveolärer Sauerstoffpartialdruck (P <sub>alv</sub> O <sub>2</sub> )	Auf der Erde durch Sauerstoff in den Alveolen ausgelöster Gasdruck
Arterieller Sauerstoffpartialdruck (P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> )	Auf der Erde durch Sauerstoff im arteriellen Blut ausgelöster Gasdruck
Alveolär-arterielle Sauerstoffdifferenz (AaDO <sub>2</sub> )	Maß für den aus den Alveolen in das Blut aufgenommenen Sauerstoff ( $AaDO_2 := P_{alv}O_2 - P_aO_2$ )
Oxygenationsindex (OI)	Maß für den in Abhängigkeit vom Atemwegsdruck aus den Alveolen in das Blut aufgenommenen Sauerstoff ( $OI := F_I O_2 \cdot MAP / P_a O_2$ )

**Tabelle 3: Ausgewählte diagnostische Parameter** (modifiziert nach Davis, 2003, und Sorichter, 2009).

Grundvoraussetzung für die Ventilation ist die Exkursion des Thorax während der Inspiration sowie seine Rückstellung während der Expiration, vermittelt über die Atemmuskulatur, den pleuralen Unterdruck und die Dehnbarkeit des Lungenparenchyms. Durch Messungen von Lungenvolumina können nicht nur die Größe und Entwicklung der Lunge abgeschätzt werden, sondern auch Rückschlüsse auf die Parameter der Lungenmechanik wie die dynamische *compliance* und *resistance* und somit auch die Ventilationssituation erfolgen (Gappa *et al.*, 2006) (Tab. 3). Diffusionsparameter wie die Alveolär-arterielle Sauerstoffdifferenz (AaDO<sub>2</sub>) spiegeln hingegen die Effektivität des Gasaustausches wider (Tab. 3).

## 1.2 Frühgeburtlichkeit und ihre pulmonalen Folgeerkrankungen

### 1.2.1 Definition

Die Behandlung der Frühgeburtlichkeit stellt einen zentralen Überschneidungsbereich zwischen Geburtshilfe und Kinderheilkunde dar (Friese *et al.*, 2003). Die Einteilung der Frühgeburtlichkeit kann dabei sowohl nach Schwangerschaftswoche (SSW) als auch nach Geburtsgewicht erfolgen (Tab. 4 und 5). Beide Kategorisierungen sind nicht gegeneinander austauschbar, jedoch bestehen erhebliche Schnittmengen zwischen ihnen. So sind etwa zwei Drittel der Kinder, die in die Kategorie *low birth-weight infant* fallen, auch Frühgeborene (Tucker *et al.*, 2004).

Untergruppe	Geburt
Abort	vor der vollendeten 22. SSW
Extrem Frühgeborene	23. bis vollendete 27. SSW
Sehr Frühgeborenen	28. bis vollendete 31. SSW
Frühgeborene	32. bis vollendete 36. SSW
Termingerechte Geborene	37. bis vollendete 42. SSW
Übertragung	Ab 43. SSW

**Tabelle 4: Definitionen der Frühgeburtlichkeit eingeteilt nach vollendeten SSW** (modifiziert nach Tucker *et al.*, 2004).

Untergruppe	Gewicht
Abort	< 500 g
<i>Extremely low birth-weight infant</i>	500 g bis 999 g
<i>Very low birth-weight infant</i>	1000 g bis 1499 g
<i>Low birth-weight infant</i>	1500 g bis 2499 g
Normalgewichtiges Neugeborenes	≥ 2500 g

**Tabelle 5: Einteilung der Neugeborenen nach dem Geburtsgewicht** (modifiziert nach Tucker *et al.*, 2004).

Seit den 90er Jahren zeigt die Frühgeborenenrate eine steigende Tendenz. Als Ursache hierfür wird insb. das höhere Alter von Erstgebärenden gesehen (Goldenberg *et al.*, 2008). Zudem kommt es durch den zunehmenden Einsatz reproduktionsmedizinischer Maßnahmen

zu einer erhöhten Inzidenz von Mehrlingsschwangerschaften und dadurch auch zu einer gesteigerten Anzahl an Frühgeburten (Allen *et al.*, 2006). Auch psychosoziale Faktoren, mütterliche Adipositas, Nikotinabusus und Infektionen unter der Schwangerschaft scheinen die Frühgeburtslichkeit zu begünstigen (Ancel *et al.*, 2000; Lumley, 2003; Moutquin, 2003).

Eine Frühgeburt stellt *per se* ein erhöhtes Risiko für eine Vielzahl von Komplikationen dar, welche häufig mehrere Organsysteme betreffen (Ward *et al.*, 2003). So korreliert die Frühgeburtslichkeit mit einer erhöhten Inzidenz der Frühgeborenenenzephalopathie (Ertan *et al.*, 2006; Volpe, 2009) und der *retinopathy of prematurity* (ROP), die in Industrieländern eine der Hauptursachen für die Erblindung darstellt (Askin *et al.*, 2009; Chen *et al.*, 2007). Ein drittes Hauptmanifestationsorgan Frühgeburts-assoziiierter Erkrankungen ist die Lunge, auf die der Fokus dieser Arbeit wegen im Folgenden detaillierter eingegangen werden wird.

Die Frühgeburtslichkeit ist zwar nach wie vor ursächlich für mehr als 70 % der Neugeborenen-Todesfälle (Williamson *et al.*, 2008), jedoch konnte durch verbesserte Therapieformen wie die pränatale Gabe von Corticosteroiden an diejenigen Mütter, welche eine Frühgeburt erwarten, der Surfactantsubstitution oder dem Einsatz optimierter Beatmungsmethoden und neuer antibiotischer Therapieregime auch die Überlebensrate Extrem-Frühgeborener deutlich verbessert werden (Friedrich *et al.*, 2005), ohne die neonatale Morbidität zu erhöhen (Herber-Jonat *et al.*, 2006; Welsh *et al.*, 2010). In Deutschland wird das medizinische Vorgehen bei Extrem-Frühgeborenen durch Empfehlungen der Fachgesellschaften vorgezeichnet, die eine aktive Therapie mit kurativer Zielsetzung ab der 24. + 0. SSW vorsehen und die im Zeitraum zwischen 22. + 0. und 23. + 6. SSW der individuellen Entscheidung überlassen (AWMF, 2007). Zusammengenommen führt dies dazu, dass die überwiegende Mehrheit der aktiv behandelten Extrem-Frühgeborenen heutzutage überlebt und auch als Erwachsene ein eigenständiges Leben führen kann (Lindström *et al.*, 2007).

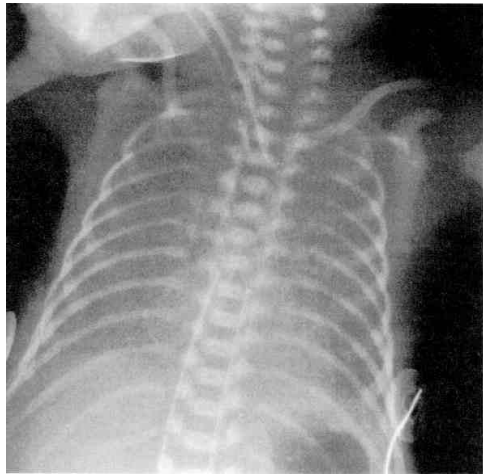
## 1.2.2 Respiratory distress syndrome (RDS)

Betrachtet man den Verlauf der Lungenentwicklung, so wird klar, dass sich die Lunge Extrem-Frühgeborener bei der Geburt noch im Übergang vom kanalikulären zum sakkulären Stadium befindet, wo es noch zu keiner Vaskularisierung des Mesenchyms und keiner Ausdifferenzierung des Alveolarepithels gekommen ist. Somit sind diese Kinder noch zu keinem Gasaustausch und keiner eigenen Surfactantproduktion in der Lage und benötigen sowohl eine Substitution von Surfactant und von Corticosteroiden zur Beschleunigung der Lungenreifung (Moss, 2006). Viele benötigen zudem eine maschinelle Beatmungsunterstützung, in deren Folge sich wegen der dabei oftmals anzuwendenden hohen inspiratorischen Spitzenbeatmungsdrücke und großen -volumina das Risiko eines

Beatmungstraumas der Lunge bzw. eines beatmungsbedingten Lungenschadens erhöht (Friedrich *et al.*, 2005), welches bis ins Erwachsenenalter verfolgbare Lungenschäden hervorrufen kann. Es bestehen somit direkte Zusammenhänge zwischen pränataler Lungenentwicklung, Frühgeburtlichkeit, geringem Geburtsgewicht, respiratorischen Symptomen und der Lungenfunktion im Lebensverlauf (Stick, 2000).

Das *respiratory distress syndrome* (RDS) ist definiert als eine respiratorische Globalinsuffizienz, die bei Neugeborenen in den ersten Lebensstunden nach dem Beginn der Spontanatmung eintritt (Verma, 1995). Ihre Inzidenz ist indirekt proportional zum Gestationsalter (Gilbert *et al.*, 2003). Weitere Risikofaktoren stellen die Geburt durch *Sectio caesarea* (Jain *et al.*, 2006a), Zwillingschwangerschaften, perinatale Komplikationen wie Infektionen, Asphyxie und vorzeitiger Blasensprung sowie mütterlicher *Diabetes mellitus* dar (Verma, 1995).

Die dem RDS zu Grunde liegenden pathophysiologischen Phänomene sind der Surfactantmangel, die strukturellen Lungenunreife und die unzureichende Resorption der im Alveolarraum befindlichen fetalen Flüssigkeit (Moss, 2006; Ware *et al.*, 2001). Ist in Folge dessen ein effizienter Gasaustausch unmöglich kommt es zu Hypoxämie und Hyperkapnie in Kombination mit einer respiratorischen Azidose (Rodriguez, 2003). Die noch nicht entfaltete und noch flüssigkeitsgefüllte Lunge begünstigt zudem einen pulmonalen Hypertonus, welcher seinerseits zu einer Persistenz des fetalen Kreislaufes mit offenem *Ductus arteriosus* und offenem *Foramen ovale* führt (Laudy *et al.*, 2000). Hierdurch kommt es unter Umständen zu einem Rechts-Links-Shunt, der den Sauerstoffmangel noch verstärkt (Rodriguez, 2003). Da Hyperkapnie und Hypoxämie die fundamentalen Atemstimuli sind (Lahiri *et al.*, 2003), imponiert der typischerweise zyanotische RDS-Patient mit Tachypnoe, inter- und subkostalen Einziehungen, Nasenflügeln und expiratorischem Stöhnen und dies bei Unterbleiben einer effektiven Therapie in der Regel mit progredientem Verlauf (Rodriguez, 2003). Neben diesen klinischen Zeichen dient v. a. die konventionelle Bildgebung zur Sicherung der Diagnose eines RDS (Abb. 3). Laboruntersuchungen wie die Blutgasanalyse, sowie Beatmungsparameter dienen im Wesentlichen zum Monitoring des Therapieerfolgs (Verma, 1995).



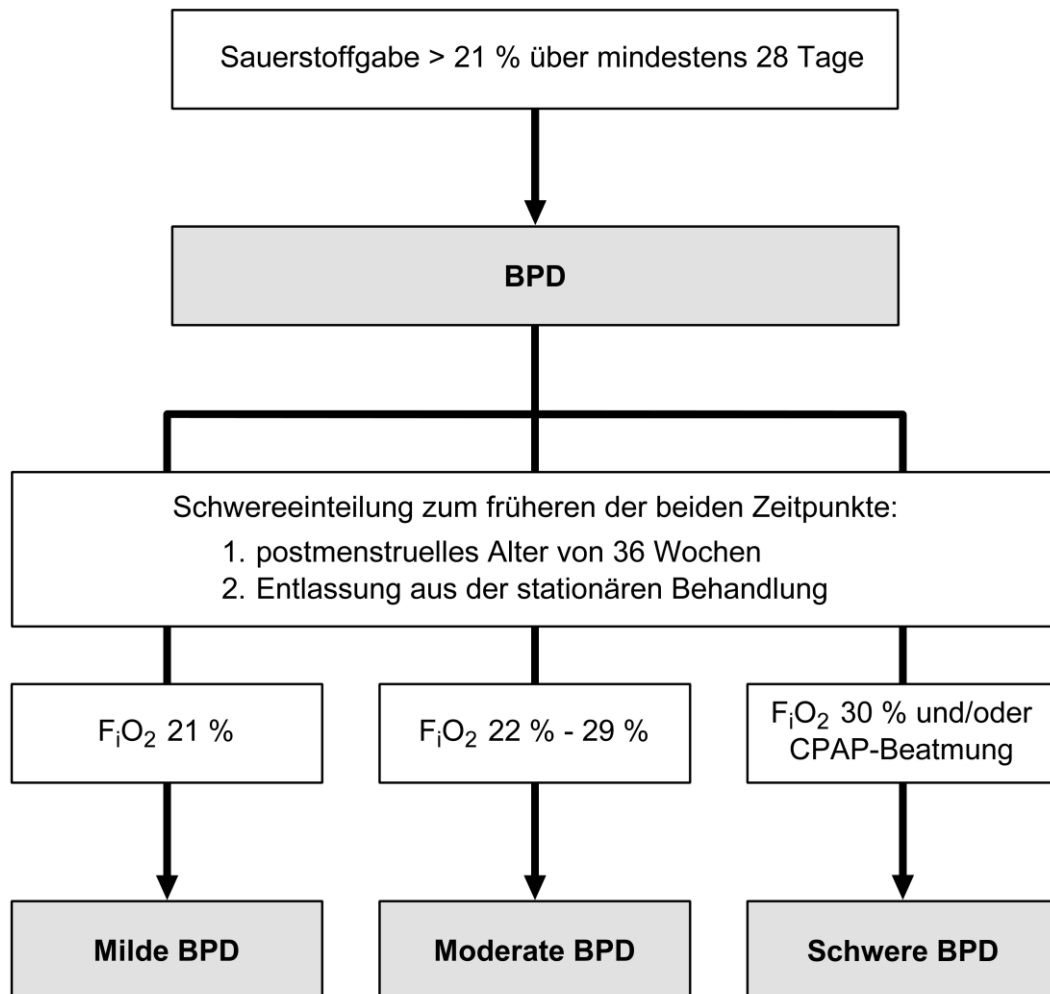
**Abbildung 3: Respiratory distress syndrome Grad 3-4.** Dargestellt ist eine Röntgenaufnahme des Thorax liegend a. p. eines 6 Stunden alten, in der 23. + 0. SSW geborenen Frühchens (eigener Studienpatient). Das RDS imponiert als milchglasartige Trübung beider Lungenflügel.

Die Versorgung von RDS-Patienten ist komplex. Neben den allgemeinen Prinzipien der neonatalen Versorgung wie dem Schutz vor Auskühlung, der Nahrungssubstitution und der Infektionsprophylaxe sind v. a. die Gabe von Surfactant und die Unterstützung der Atmungsfunktion maßgeblich (Rodriguez, 2003). Der Einsatz der *nasal continuous positive airway pressure* (NCPAP)-Beatmung hat sich dabei insb. in Kombination mit einer frühzeitigen Surfactant-Gabe als effektive Methode zur Reduktion Ventilations-assoziiertes Lungenschäden herausgestellt (Stevens *et al.*, 2007). Die Substitution von Surfactant zeigt darüber hinaus auch noch bei bereits eingetretenem RDS günstige Auswirkungen auf deren Verlauf und reduziert das Risiko für chronische Lungenerkrankungen (Seger *et al.*, 2009). Zur Induktion der Lungenreife gilt darüber hinaus die antenatale Gabe von Glucocorticoiden an Mütter mit drohender Frühgeburt als entscheidende Maßnahme (Roberts *et al.*, 2006). Positive Effekte einer postnatalen Glucocorticoid-Substitution sind bisher ebenso wenig endgültig geklärt (Halliday *et al.*, 2009) wie der Nutzen der Stickstoffmonoxid (NO)-Inhalation zur Senkung eines etwaigen pulmonalen Hypertonus (Arul *et al.*, 2009) und der Einsatz von Bronchodilatoren wie  $\beta_2$ -Sympathomimetika (Ng *et al.*, 2001). Es konnte jedoch in Zusammenhang mit akuten ödematösen Lungenschädigungen bei Erwachsenen gezeigt werden, dass die Verbesserung der alveolären Flüssigkeitsclearance durch Gabe von  $\beta_2$ -Sympathomimetika mit einer besseren Prognose korreliert (Ware *et al.*, 2001).

### 1.2.3 Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)

Besteht bei vor der 32. SSW geborenen Kindern im Rahmen einer respiratorischen Insuffizienz die Sauerstoffpflichtigkeit über den 28. Lebensstag hinaus oder noch jenseits eines postmenstruellen Alters von 36 Wochen, so spricht man von einer Bronchopulmonalen Dysplasie (BPD). Die Graduierung der BPD erfolgt nach dem Ausmaß der

Sauerstoffpflichtigkeit (AWMF, 2009; Ehrenkranz *et al.*, 2005; Jobe *et al.*, 2001, Kinsella *et al.*, 2006) (Abb. 4).



**Abbildung 4: Diagnostische Einteilung der BPD** (modifiziert nach AWMF, 2009). Dargestellt ist ein Flussdiagramm zur diagnostischen Einteilung der BPD.

Typische Triggerfaktoren für die Entstehung einer BPD sind die Frühgeburtlichkeit, die damit verbundene strukturelle Lungenunreife sowie der Surfactantmangel, langzeitige mechanische Beatmung mit hohen Volumina und Drücken, hohe Sauerstoffkonzentrationen in der Inspirationsluft sowie respiratorische Infektionen (Bancalari, 2001). Pathologischer Hauptmediator dieser Krankheitsprogression ist die dauerhafte Entzündung des Lungengewebes, welche nicht nur durch Infektionen, sondern auch durch reaktive Sauerstoffverbindungen und Baro- bzw. Volutraumata unterhalten wird (Chess *et al.*, 2006). Diese führt zu einer Verstärkung des alveolären Ödems und hierüber zu einer erneuten Verschlechterung der respiratorischen Insuffizienz (Groneck *et al.*, 1994).

Die Inzidenz der BPD in der Gruppe der *extremely low birth-weight infants* ist trotz optimierter Therapie in den letzten Jahren gleich geblieben (Kobaly *et al.*, 2008) und beträgt um die 30 % (Bhandari *et al.*, 2003), wobei in der Geburtsgewichtsguppe zwischen 500 g

und 750 g die Inzidenz auf über 50 % ansteigt (Bhandari *et al.*, 2006). Dies ist auch deshalb gravierend, weil die von einer BPD betroffenen Kinder über mehrere Monate bis hin zu Jahren eine supportive Sauerstoffgabe benötigen und wegen rezidivierender respiratorischer Symptome stationär behandlungsbedürftig sein können (Bhandari *et al.*, 2006). Unter Umständen können bis ins Erwachsenenalter symptomatische Atemwegobstruktionen fortbestehen (Martinez, 2009). Wichtigste Maßnahmen zur Prophylaxe einer BPD sind die Verhinderung einer Frühgeburt bzw. die effiziente Prophylaxe oder Therapie des RDS insb. durch Induktion der Lungenreife, Surfactant-Substitution und Infektionsprophylaxe (siehe 2.2.1). Für die Langzeittherapie der BPD kommt vornehmlich die Sauerstoffgabe in Frage. In schweren Fällen kann auch der Einsatz von Diuretika, Bronchodilatoren und Glucocorticoiden indiziert sein (Baveja *et al.*, 2006).

## 1.3 Salbutamol

Salbutamol ist ein Vertreter der kurzwirksamen  $\beta_2$ -Sympathomimetika, Arzneistoffen, die ihre Wirkung über die Bindung an einen  $\beta_2$ -Adrenorezeptor vermitteln. Nachdem  $\beta_2$ -mimetisch eine Dilatation der Bronchialmuskulatur induziert wird, besteht das Anwendungsgebiet von Salbutamol sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern vornehmlich in der Therapie des *Asthma bronchiale* (Sears *et al.*, 2005). Seit seiner Zulassung 1982 ist es auf Grund seiner hochpotenten bronchodilatatorischen Wirkung und seinem schnellen Wirkungseintritt das Medikament der ersten Wahl bei der Therapie des akuten Bronchospasmus geblieben (Gupta *et al.*, 2007). In diesem Kontext konnte gezeigt werden, dass die Dauer der Krankheitsexazerbation durch intravenöse Gabe von Salbutamol im Vergleich zur konventionellen inhalativen Applikation signifikant reduziert werden kann (Browne *et al.*, 1997; Browne *et al.*, 2002). Ein weiteres Einsatzgebiet von intravenösem Salbutamol ist darüber hinaus die Therapie der nicht renal bedingten Hyperkaliämie (Yaseen *et al.*, 2008).

Im Hinblick auf Frühgeburts-assoziierte Lungenerkrankungen zeigte die inhalative Gabe von Salbutamol bisher keinen überzeugenden Effekt auf die Prävention einer BPD (Denjean *et al.*, 1998). Es konnte jedoch nachgewiesen werden, dass die intravenöse Gabe von Salbutamol sowohl bei Tieren (Groshaus *et al.*, 2004) als auch beim Menschen (Perkins *et al.*, 2006) den alveolären Wassergehalt reduziert. Dies dürfte darauf zurückzuführen sein, dass durch  $\beta_2$ -Sympathomimetika sowohl in tierischen Lungen (Planès *et al.*, 2002) als auch an menschlichen Gewebe eine Induktion der Expression und Aktivierung des ENaC (Dumasius *et al.*, 2001) und der  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPase (Minakata *et al.*, 1998) erfolgt, welche beide entscheidend zur alveolären Flüssigkeitsclearance beitragen (vgl. 2.2.3). Zudem scheinen

zumindest bei Erwachsenen auch die antiinflammatorischen Effekte von  $\beta_2$ -Sympathomimetika (McAuley *et al.*, 2005) sowie eine Induktion der pulmonalen Regenerationsfähigkeit (Perkins *et al.*, 2008) eine Rolle zu spielen.

Die inhalative sowie die intravenöse Applikation von Salbutamol bei Frühgeburts-assoziierten Lungenerkrankungen stellt derzeit noch einen *off label use* dieses Medikaments dar, da Salbutamol in Deutschland für Patienten unter 3 Jahren nicht zugelassen ist (Pandolfini *et al.*, 2005). Aus diesem Grunde besteht bisher ebenso wenig eine Übereinkunft über die optimale Dosierung in der Therapie dieser Krankheiten wie gesicherte Erkenntnisse über mögliche Nebenwirkungen existieren (Perkins *et al.*, 2004). Bei der routinemäßigen inhalativen Applikation von Salbutamol bei Patienten älter als 3 Jahre wurden in einigen Fällen systemischen Nebenwirkungen wie Tachykardien, arterielle Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, feinschlägiger Tremor, Hyperglykämie, Hypokaliämie und *Angina-pectoris*-Beschwerden beobachtet (Abramson *et al.*, 2003). Somit erscheint der intravenöse Einsatz von  $\beta_2$ -Sympathomimetika bei Frühgeborenen v. a. im Hinblick auf kardiovaskuläre Komplikationen, metabolische und Elektrolytentgleisungen sowie intrakranielle Blutungen als risikobehaftet. Es stellte sich jedoch diesbezüglich auch heraus, dass weder die Verabreichung von Salbutamol an Frühgeborene *per inhalationem*, was durchaus auch systemischen Wirkungen nach sich ziehen kann, noch die pränatale Gabe von  $\beta_2$ -Sympathomimetika zur Tokolyse zu einer erhöhten Rate an intrakraniellen Blutungen führt (Denjean *et al.*, 1998; Staneva *et al.*, 2003). Die anderen Risikoparameter unterliegen im Rahmen der intensivmedizinischen Betreuung Frühgeborener ohnehin einer engmaschigen Kontrolle, so dass ggf. rasche therapeutische Interventionen erfolgen können.

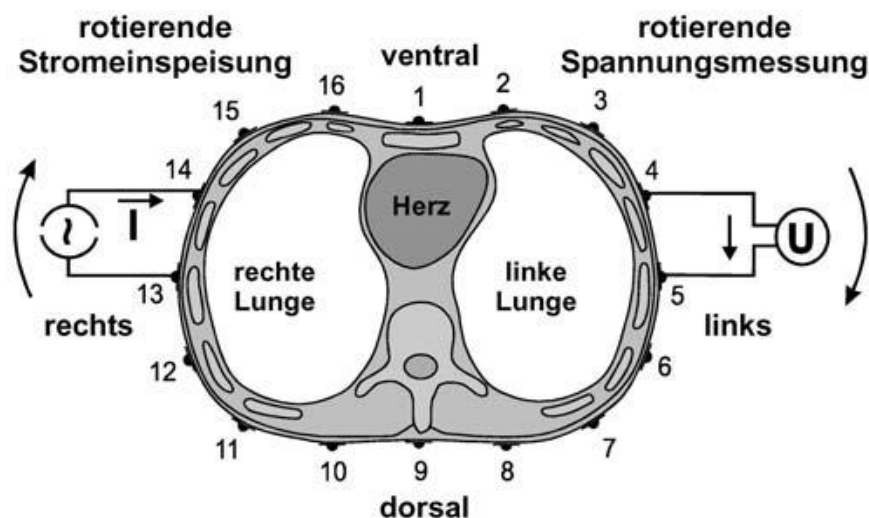
## 1.4 Elektroimpedanztomographie

Unter Impedanz versteht man den Wechselstromwiderstand  $Z$ , gemessen in der Einheit  $\Omega$ , welcher sich analog zum Gleichstromwiderstand als Quotient aus der angelegten Spannung  $U$ , gemessen in  $V$ , und dem fließenden Strom  $I$ , gemessen in  $A$ , definiert (Brown *et al.*, 1985). Biologische Gewebe weisen unterschiedlich hohe Impedanzen auf, die durch den prozentualen Anteil von soliden Zellbestandteilen und Flüssigkeiten sowie ihre dreidimensionale Verteilung entstehen. Somit ergeben sich gewebspezifische Impedanzmuster (Brown *et al.*, 1985).

Das Prinzip der Elektroimpedanztomographie (EIT) basiert auf der Anlage einer Spannung zwischen einem Elektrodenpaar, um den Fluss eines stets konstanten Wechselstroms zu ermöglichen. Zwischen den nicht zur Stromeinspeisung benutzten Elektroden wird dann die jeweilige Spannung abgegriffen, welche sich direkt proportional zur



aktuellen Impedanzverteilung im untersuchten Gewebe verhält (Hinz *et al.*, 2008). Da sich die Impedanzverteilung im Gewebe binnen Sekunden durch Bewegungen wie Atemexkursion, Herzschlag, Darmmotilität oder muskuläre Aktivität ändert, müssen mehrere EIT-Messungen innerhalb eines engen zeitlichen Fensters erfolgen, um den Einfluss dieser unvermeidbaren Störgrößen auf das Messergebnis zu minimieren (Dunlop *et al.*, 2006). Durch räumliche und zeitliche Integrierung werden die generierten Messdaten zu einem zweidimensionalen Abbild der Impedanzverteilung verarbeitet, welches wegen der Messung im zeitlichen Verlauf eine hohe zeitliche Auflösung besitzt. Demnach lassen sich aus der EIT leichter Rückschlüsse auch auf kurzfristige physiologische Veränderungen ziehen als aus den reinen Momentaufnahmen der Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) (Frerichs *et al.*, 2005; Hinz *et al.*, 2008). Nichtsdestotrotz können regelhaft aus CT-Bildern generierte Informationen in analoger Weise auch durch EIT-Bilder gewonnen werden (Hahn *et al.*, 2006). Da Impedanzänderungen nicht nur zweidimensional auftreten, ist zukünftig aber die Weiterentwicklung der dreidimensionalen EIT anzustreben (Metherall *et al.*, 1996) (Abb. 5).



**Abbildung 5: Schematische Darstellung des Prinzips der EIT** (modifiziert nach Hahn *et al.*, 2006). Während eines Messzyklus erfolgt zunächst die Stromeinspeisung über zwei Elektroden. Im Uhrzeigersinn wird dann zwischen den übrigen Elektrodenpaaren sukzessive die jeweilige Spannung abgegriffen. Anschließend wechselt die Stromeinspeisung im Uhrzeigersinn um eine Elektrode und der Messzyklus beginnt erneut. Die Messung ist beendet, wenn zwischen allen Elektroden einmal Strom eingeleitet wurde.

Die EIT eignet sich auch für die Anwendung an Neugeborenen, da es keine vergleichbare nicht-invasive Technik zur Darstellung regionaler Organfunktionen im zeitlichen Verlauf gibt, die auch ohne besondere Kooperation des Patienten durchführbar ist. Dies unterscheidet die EIT von der klassischen Lungenfunktionsdiagnostik, die ja deshalb auch nicht bei diesem Patientenkollektiv zur Anwendung kommen kann (Davis, 2003). Zudem ist die EIT kostengünstig, liefert rasch Ergebnisse, ermöglicht eine Langzeitbeobachtung und birgt keine nennenswerten Risiken für den Patienten; insb. besteht

keine Exposition gegenüber potenziell schädigender Strahlung (Brown, 2003). Der Einsatzbereich der EIT ist weder auf Personen eines bestimmten Lebensalters, noch auf einzelne Körperregionen beschränkt, sondern kann zur Funktionsdiagnostik verschiedenster Organsysteme verwendet werden. Bisher wurde v. a. die Verwendung der EIT zur Lungen-, Magen-, Gehirn- und Mammadiagnostik untersucht (Brown, 2003). Im Bereich der Neonatologie besitzt derzeit die Überwachung der Lungenfunktion bei drohender oder bestehender Ateminsuffizienz den größten Stellenwert (Dunlop *et al.*, 2006).

### 2 Zielsetzung

Bei extrem-frühgeborenen Kindern ist die Lunge noch mit Flüssigkeit gefüllt. Damit eine physiologische Atmung und damit ein suffizienter Gasaustausch erfolgen können, ist eine ausreichende Belüftung der Lunge notwendig, die ihrerseits eine effiziente Flüssigkeitsclearance voraussetzt. Diese wird vornehmlich durch eine vermehrte Synthese des ENaC sowie der  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  vermittelt. Es konnte bisher gezeigt werden, dass die Applikation kurzwirksamer  $\beta_2$ -Sympathomimetika zur Induktion dieses Transportsystems führt.

Primäres Ziel der vorliegenden Studie war zunächst die Dosisfindung für die intravenöse Zufuhr des  $\beta_2$ -Sympathomimetikums Salbutamol in der Therapie des RDS Extrem-Frühgeborener. In der Folge sollte verifiziert werden, ob die Applikation von Salbutamol kurzfristig zu einer Verbesserung der Lungenfunktion dieser Kinder sowie mittelfristig zu einer kürzeren Intensivpflichtigkeit und einer verminderten Inzidenz Frühgeburts-assoziiierter Folgeerkrankungen führte.

Sekundär sollte im Rahmen dieser Studie verifiziert werden, ob das bildgebende Verfahren der EIT an Extrem-Frühgeborenen durchgeführt und ob mit Hilfe der EIT der mögliche Effekt von Salbutamol auf die alveoläre Flüssigkeitsclearance Extrem-Frühgeborener nachvollzogen werden kann.

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Studienformalia

Die vorliegende Studie beschäftigte sich mit der Frage, ob die intravenöse Gabe von Salbutamol Einfluss auf den Wassergehalt der Lunge und die Lungenmechanik bei Extrem-Frühgeborenen hat und ob die EIT als Maßnahme zum Monitoring dessen geeignet ist. Zu Beginn der Studie wurden die rekrutierten 10 Patienten randomisiert je zur Hälfte der Verum- oder Kontrollgruppe zugeteilt. Da es sich um eine Studie zur Dosisfindung handelte, wurde keine Doppel-, sondern lediglich eine Einfachverblindung vorgenommen. Den Patienten keiner Studiengruppe wurden anerkannte und indizierte Behandlungen vorenthalten. Da es bisher keine etablierten Therapien zur Stimulation der Flüssigkeitsresorption bei Frühgeborenen gibt, wurden die Patienten der Kontrollgruppe auch diesbezüglich nicht nachteilig behandelt. Das gesamte Studiendesign wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt und entsprach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki 1964, den Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes und den Festlegungen über die ordnungsgemäße Durchführung klinischer Studien mit Arzneimitteln in ihren jeweils aktuell gültigen Fassungen. Für jeden Patienten wurde zudem ein Versicherungsschutz mit einer Deckungssumme von 500000 € abgeschlossen.

#### 3.2 Studiendesign

##### 3.2.1 Infusionsprotokoll

Der Studienbeginn erfolgte mit dem Start der Infusionen. Bei den Verum-Patienten wurde dabei die Salbutamolinfusion am vierten Lebenstag mit einer Anfangsdosis von maximal  $0,1 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$  gestartet. Bei guter Verträglichkeit wurde die Dosis um  $0,06 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$  erhöht. Ein Herzfrequenzanstieg, der den Mittelwert des Vortages um mindestens zehn Prozent überstieg, führte solange zu einem Absetzen der Infusion, bis der Ausgangswert wieder erreicht wurde. Danach wurde die Infusion zunächst mit der halben Dosis fortgesetzt und im Verlauf ggf. erneut angepasst. Die Infusionsdauer betrug insgesamt sieben Tage. In der Kontrollgruppe erhielten die Patienten das gleiche Volumen einer Infusion des für Salbutamol verwendeten Lösungsmittels 5 %-ige (w/v) Glucoselösung.

### 3.2.2 Klinische Befunde

Bei Verlegung aus der neonatologischen Intensivstation wurde bei jedem Patienten ein orientierender neurologischer Status erhoben. Als Klassifikationskriterien dienten dabei insbesondere der Vigilanzzustand, das Reaktionsvermögen auf visuelle, auditive und taktile Reize sowie das Vorliegen oder Fehlen motorischer Störungen. Es erfolgte eine grobe Einteilung in „gesund“, „leicht behindert“, „schwer behindert“ oder „tot“. Darüber hinaus wurde die Dauer der Intensiv- und Intubationspflichtigkeit der Patienten protokolliert.

Das Auftreten eines RDS wurde in erster Linie an Hand der klinischen Symptomatik von Zyanose, Tachypnoe, inter- und subkostalen Einziehungen, Nasenflügeln und expiratorischem Stöhnen diagnostiziert (Rodriguez, 2003). Zur Diagnosesicherung und zur Verlaufskontrolle wurden die konventionelle Bildgebung, Laboruntersuchungen wie die Blutgasanalyse sowie Beatmungsparameter (vgl. 3.2.3) herangezogen. Analog wurde im Hinblick auf die BPD verfahren, deren Graduierung leitliniengemäß nach dem Ausmaß der Sauerstoffpflichtigkeit, gemessen am  $F_{iO_2}$  der Beatmungsluft (Abb. 4), erfolgte.

Durch fachärztliche Spiegelung des Augenhintergrundes durch die Kollegen von der Augenklinik und -poliklinik wurde das Vorliegen einer *retinopathy of prematurity* (ROP) verifiziert. Die Graduierung erfolgte über das Ausmaß der Netzhautschädigung in fünf Graden (Askin *et al.*, 2009; Chen *et al.*, 2007).

### 3.2.3 Apparative Befunde

Das etwaige Auftreten einer *intracerebral hemorrhage* (ICH) wurde regelmäßig sonographisch über der großen anterioren Fontanelle kontrolliert und nach etablierten Schemata klassifiziert (Ertan *et al.*, 2006; Volpe, 2009). Hierzu wurden handelsübliche Sonographiegeräte mit einem kleinbasigen Sektorschallkopf verwendet.

Zur Einschätzung der respiratorischen Situation der Patienten wurden die vom Beatmungssystem „Stephanie“ (F. Stephan Medizintechnik, Gackenbach, Deutschland) abgelesenen Beatmungsparameter verwendet. Hierbei wurden die vom Gerät ermittelte dynamische *compliance* und die *resistance*, das Atemminutenvolumen, der mittlere Atemwegsdruck und die fraktionelle Sauerstoffkonzentration in der Beatmungsluft berücksichtigt (Tab. 3). Als weiterer Parameter zur Beurteilung der respiratorischen Situation wurden die routinemäßig durchgeführten Blutgasanalysen herangezogen.

Die Messung des Lungenwassergehalts mit Hilfe der EIT erfolgte während der ersten 4 Stunden der Infusionstherapie und nach deren Beendigung am 11. Lebenstag. Um den Verlauf der respiratorischen und allgemeinen Entwicklung dokumentieren zu können, wurden zudem alle Patienten bis zum Erreichen der 36. + 6. SSW beobachtet und Werte zur Beurteilung ihrer respiratorischen Situation und ihrer körperlichen Entwicklung aus den

Beatmungsprotokollen und den Patientenakten exzerpiert. Wenn für einen Tag mehrere Werte dokumentiert waren, wurde stets der schlechteste Parameter gewählt, der innerhalb dieser 24 Stunden über mindestens eine Stunde bestand.

### 3.2.4 Elektroimpedanztomographie

Die EIT-Messungen wurden am 4. und am 11. Lebenstag der Patienten durchgeführt. Der Wert des 4. Tages entspricht dabei dem Ausgangswert vor Beginn der Salbutamol-Infusion, derjenige des 11. Tages dem Endwert. In beiden Versuchsgruppen erfolgten die Messungen am 4. Lebenstag im Abstand von 5 Minuten über eine Dauer von vier Stunden, da die Anflutung intravenös applizierten Salbutamols binnen der ersten halben Stunde erfolgt. Am elften Lebenstag reichte eine Messdauer von zwei Stunden aus, da sich über die vergangene Woche ein stabiler Blutspiegel von Salbutamol eingestellt hatte. Für die Messungen wurde das System „GOE MF II EIT“ verwendet, welches aus dem eigentlichen EIT-Gerät (Viasis Healthcare, Höchberg, Deutschland) und einem handelsüblichen Notebook mit der „Science EIT Software“ (Viasis Healthcare, Höchberg, Deutschland) zur Steuerung des EIT-Systems sowie zur Datenaufzeichnung und -auswertung besteht. Alle Komponenten wurden ursprünglich von der Abteilung Anästhesiologischen Forschung der Georg-August-Universität Göttingen, Deutschland, entwickelt. Der valide Einsatz dieses auf 16 Messelektroden beruhenden Systems wurde bereits mehrfach publiziert (Hahn *et al.*, 2002). Auf Grund des kleinen Körperumfangs der Patienten musste die Messelektrodenzahl auf 8 reduziert werden. Die Möglichkeit, mit einem derart verkleinerten Messsystem zumindest bei Nagetieren verlässliche Daten zur Lungenüberwässerung zu erheben, wurde unlängst in einer Publikation demonstriert (Herber-Jonat *et al.*, 2009).

Elektrodennummer	Lokalisation
<i>Eins</i>	<i>Proc. xiphoideus</i>
<i>Zwei</i>	Medioclavicularlinie in Höhe Th8 links
<i>Drei</i>	Vordere Axilliarlinie in Höhe Th8 links
<i>Vier</i>	Hintere Axilliarlinie in Höhe Th8 links
<i>Fünf</i>	<i>Proc. spinosus Th8</i>
<i>Sechs</i>	Hintere Axilliarlinie in Höhe Th8 rechts
<i>Sieben</i>	Vordere Axilliarlinie in Höhe Th8 rechts
<i>Acht</i>	Medioclavicularlinie in Höhe Th8 rechts
<i>Erdung</i>	Oberschenkelvordereseite rechts

**Tabelle 6: Lokalisation der EIT-Elektroden.**

Als Vorbereitung für die EIT-Messung wurden 9 Hydrogelklebeelektroden „Medicotest Blue Sensor“ der Größe 23 · 23 mm<sup>2</sup> (Medicotest, Istrykke, Dänemark) an beiden Seiten mit einer Schere um je 2 mm verkleinert. Jede Klebeelektrode wurde an dem Ende, an dem sie mit dem Kabel verbunden war, mit einem nummerierten Pflasterföhnchen versehen.

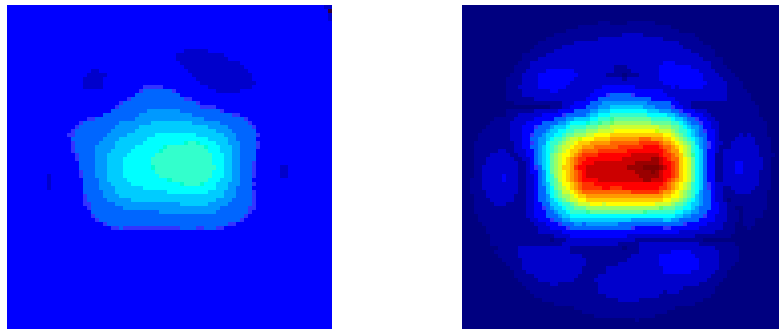
Anschließend wurden mit einem Maßband der Thoraxumfang in Höhe der 8. Rippe gemessen und die acht Messelektroden im Uhrzeigersinn zirkulär mit gleichen Abständen auf den Thorax aufgeklebt; die Erdungselektrode befand sich auf der rechten Oberschenkelvorderseite (Abb. 6 und Tab. 6).



**Abbildung 6: Studienpatient mit EIT-Elektroden.** Dargestellt ist der ventrale Aspekt eines Frühgeborenen unter 1000 g vor der EIT-Messung. Neben der Verkabelung über EIT-Elektroden (weiße Streifen in Thoraxhöhe und am rechten Oberschenkel) ist das Kind nasal intubiert (rechts) sowie mit einem Messkatheter für eine Nasenpotential-Messung (links) ausgestattet. Zudem sind ein zentral liegender Umbilikalkatheter sowie eine Blutdruckmessmanschette (linker Oberschenkel) zu erkennen.

Im nächsten Schritt wurde ein Systemtest durchgeführt. Hierfür wurde das EIT-Gerät an das mitgelieferte Phantom angeschlossen, welches definierte Impedanzschwankungen simulierte. Bei korrekter Funktion des EIT-Systems führte dies zu einem funktionellen EIT-Bild (Hahn *et al.*, 2008). Vor Beginn jeder Messung wurden zudem über 30 Minuten *baseline*-Daten erhoben, um die Leitfähigkeit der Klebelektroden zu überprüfen und den Nullwert der elektrischen Spannung im Raum der EIT-Messung zu ermitteln. Im Verlauf von Probemessungen zeigte sich, dass das Aufkleben der Elektroden eine Stunde vor dem gewünschten Messbeginn optimal für die Verbindung zwischen der Haut und den Klebelektroden ist. Zur Einspeisung des Messstroms von 5 mA und 50 kHz sowie für die Messung der Spannungsdifferenzen wurden benachbarte Elektrodenpaare verwendet. Im Falle des aus 8 Messelektroden bestehenden Systems bedeutete dies, dass jeweils ein Elektrodenpaar zur Stromeinspeisung diente, während zwischen den 6 verbleibenden Elektrodenpaaren die Spannungsdifferenzen gemessen wurden. Während eines kompletten Messzyklus von 30 Sekunden wurden 40 funktionelle EIT-Bilder (Abb. 7) generiert, die sich wegen der Datenaufzeichnungsfrequenz von 19 Hz aus der Überlagerung von je 14 bis 15

Einzelscans zusammensetzten. Zudem wurde zu jedem funktionellen EIT-Bild ein korrespondierender Wert für den jeweiligen spezifischen elektrischen Widerstand des gesamten Lungengewebes erhoben, welcher dem Mittelwert der einzelnen während eines Messzyklus bestimmten Werte entsprach. Da sich der spezifische elektrische Widerstand des Lungengewebes indirekt proportional zu seinem Wassergehalt verhält, der Wassergehalt jedoch ebenfalls indirekt proportional zur *compliance* ist, besteht eine direkte Proportionalität zwischen dem spezifischen elektrischen Widerstand und der *compliance* des Lungengewebes.



**Abbildung 7: Aktuelles und funktionelles Bild einer Thorax-EIT.** Durch unterschiedliche Farben ist der Belüftungsgrad der Lunge dargestellt, wobei rote Areale für eine hohe Impedanzdifferenz zwischen Gewebe und Umgebungsluft kodieren und somit einem hohen Lungenbelüftungsgrad entsprechen. Blaue Signale hingegen kennzeichnen eine niedrige Impedanzdifferenz, gleichbedeutend mit einem zunehmend hohen Flüssigkeitsgehalt des Lungengewebes. In tiefblauen Arealen besteht keine Impedanzdifferenz, da sie außerhalb des Patientenkörpers liegen.

### 3.3 Patientenkollektiv

#### 3.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden zehn Patienten der Neonatologischen Intensivstation der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Ludwig-Maximilians-Universität München, Deutschland, im Zeitraum von Februar 2005 bis November 2006 nach folgenden Kriterien eingeschlossen:

1. Einwilligung beider Elternteile zur Studie,
2. Geburt vor der 28. + 0. Schwangerschaftswoche,
3. Geburtsgewicht zwischen 500 g und 1000 g,
4. Maschinelle Beatmung auch noch 96 Stunden postnatal.

Als Ausschlusskriterien wurden definiert:

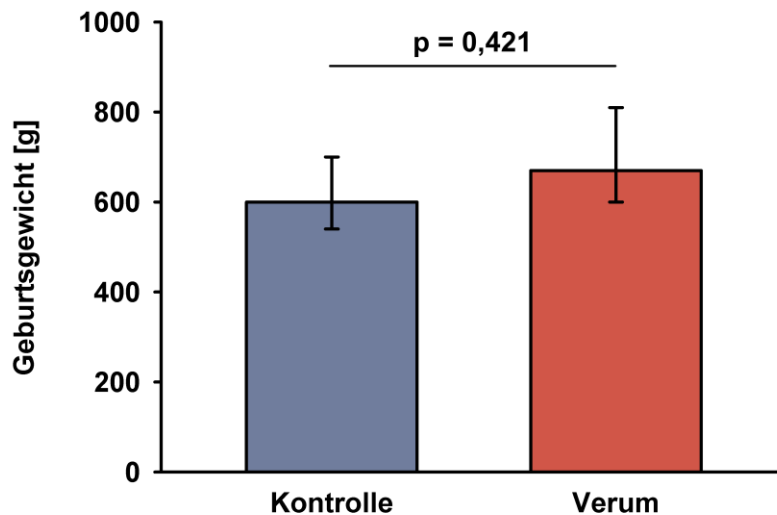
1. Größere Fehlbildungen bei den Kindern,
2. Hochfrequenzbeatmung,
3. Dopamininfusion über  $5 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$  oder Infusion anderer Vasopressoren,
4. Tachykardie über 160/min.



### 3.3.2 Struktureller Gruppenvergleich

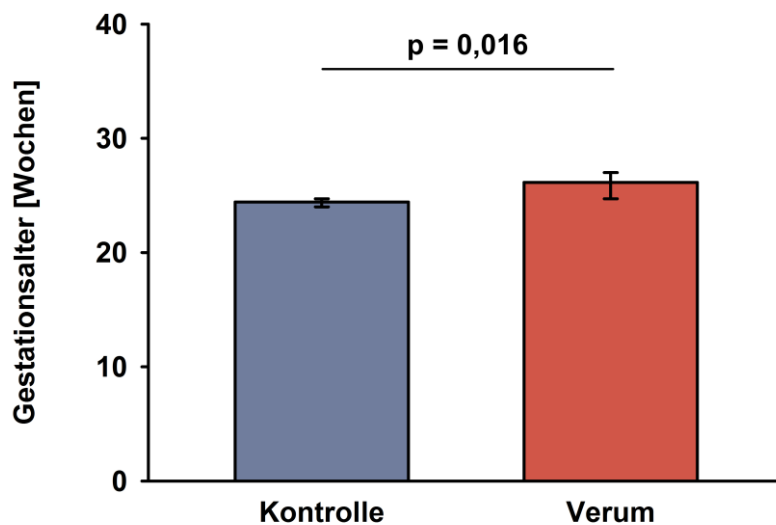
Zur Überprüfung, ob die beiden Versuchsgruppen strukturgleich waren, wurden sie nach Persönlichkeitsmerkmalen, klinischen Erscheinungsbildern und Begleitbehandlungen verglichen.

Beim Vergleich des Geburtsgewichts ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Verum- und Kontrollgruppe (Abb. 8).



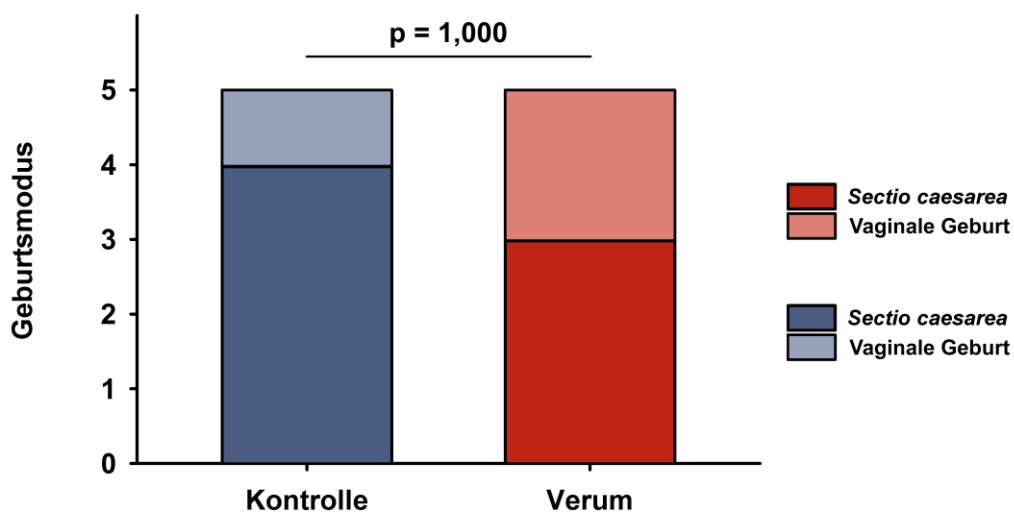
**Abbildung 8: Vergleich des Geburtsgewichts.** Dargestellt ist der Median des Geburtsgewichts der Patienten in der Kontroll- bzw. Verumgruppe sowie die jeweiligen Maxima und Minima. Kontrollgruppe: 600 g (700 g/540 g),  $n = 5$ ; Verumgruppe: 670 g (810 g/600 g),  $n = 5$ .

Der Vergleich der Schwangerschaftswoche (SSW), zu der die Patienten jeweils geboren wurden, zeigte, dass die Patienten in der Verumgruppe ca. 1 Woche älter waren als in der Kontrollgruppe (Abb. 9). Die Diskrepanz zwischen den beiden Gruppen war rein zufällig und ist auf die kleinen Gruppengrößen zurückzuführen.



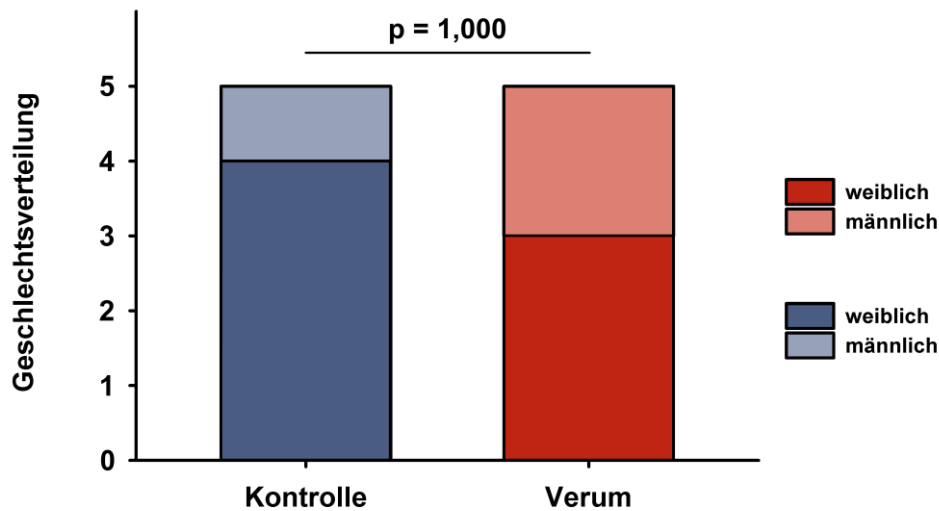
**Abbildung 9: Vergleich des Gestationsalters.** Dargestellt ist der Median des Gestationsalters der Patienten in der Kontroll- bzw. Verumgruppe sowie die jeweiligen Maxima und Minima. Kontrollgruppe: 24,43 Wochen (24,71 Wochen/24,00 Wochen),  $n = 5$ ; Verumgruppe: 26,14 Wochen (27,00 Wochen/24,71 Wochen),  $n = 5$ .

Beim Vergleich des jeweiligen Geburtsmodus ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Abb. 10). Die Kaiserschnitte erfolgten jeweils notfallmäßig wegen vorzeitigen Blasensprungs.



**Abbildung 10: Vergleich des Geburtsmodus.** Dargestellt ist die absolute Verteilung des Geburtsmodus der Patienten in der Kontroll- bzw. Verumgruppe. Kontrollgruppe: *Sectio caesarea* : Vaginale Geburt = 4 : 1,  $n = 5$ ; Verumgruppe: *Sectio caesarea* : Vaginale Geburt = 3 : 2,  $n = 5$ .

Auch der Parameter „Geschlecht“ war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich verteilt (Abb. 11).



**Abbildung 11: Vergleich des Geschlechts.** Dargestellt ist die absolute Verteilung des Geschlechts der Patienten in der Kontroll- bzw. Verumgruppe. Kontrollgruppe: Weiblich : Männlich = 4 : 1,  $n = 5$ ; Verumgruppe: Weiblich : Männlich = 3 : 2,  $n = 5$ .

Die Vergleiche von wichtigen Erkrankungen der Probanden wie RDS, persistierendem fetalen Kreislauf und perinatalen Infektionen ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Analoges galt für die prä- und postnatale Therapie mit Steroiden zur Lungenreifung sowie mit  $\beta_2$ -Sympathomimetika zur Tokolyse.

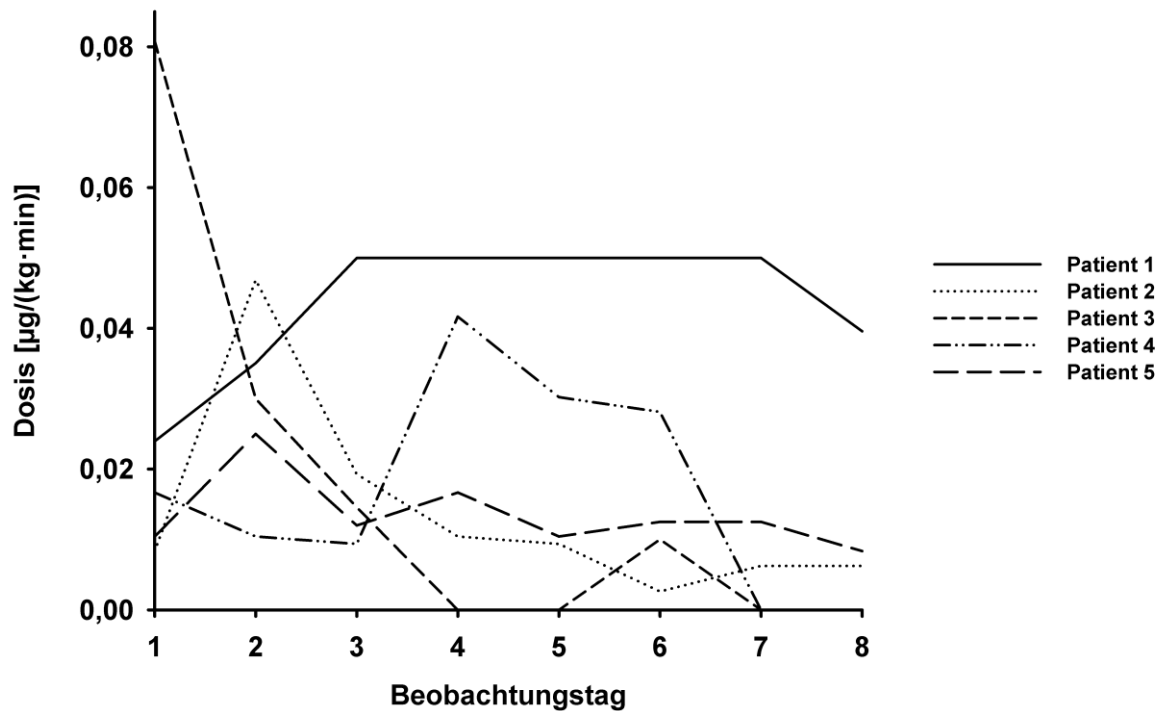
### 3.4 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten wurde mit dem Computerprogramm SigmaPlot durchgeführt. Für die Testung auf statistische Signifikanz kam der *Mann Whitney U rank sum test* zur Anwendung, sofern es sich um quantitative Merkmale handelte. Dichotome qualitative Merkmale wurden mit dem *Fisher exact test* getestet, qualitative Merkmale mit mehreren Ausprägungen mit dem  $\chi^2$ -Unabhängigkeitstest. Zur Testung von Regressionen wurde der *multiple linear regression test* angewandt. Das Signifikanzniveau wurde stets mit  $p = 0,05$  definiert.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Dosisfindung

Die Austestung der maximal tolerierten Salbutamol-Dosis zeigte eine starke interindividuelle Streuung, wobei am Häufigsten eine Dosis zwischen 10 und 25  $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{d}$  toleriert wurde (Abb. 12).



**Abbildung 12: Übersicht über die applizierten Salbutamoldosen.** Dargestellt sind die pro Patient infundierten Salbutamoldosen über den Infusionszeitraum vom 4. bis 11. Lebenstag.

Hauptgrund für eine Dosisreduktion bzw. ein Absetzen der Infusion war ein der applizierten Salbutamol-Dosis annähernd direkt proportionaler Anstieg der Herzfrequenz (Abb. 13).

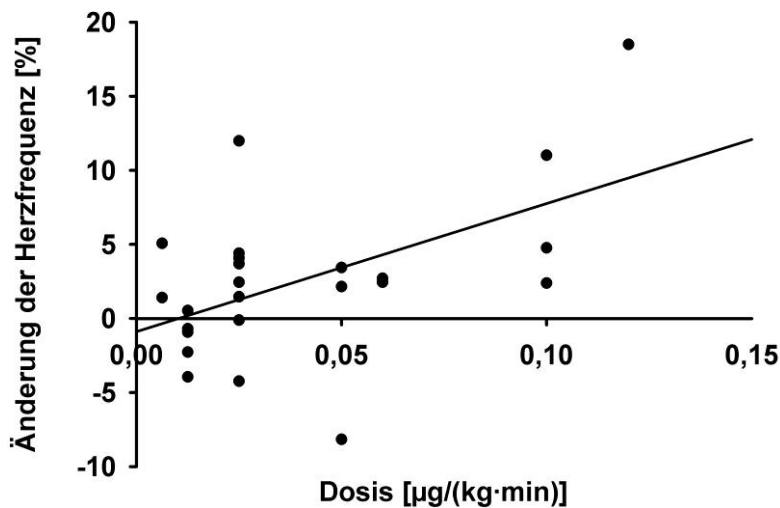
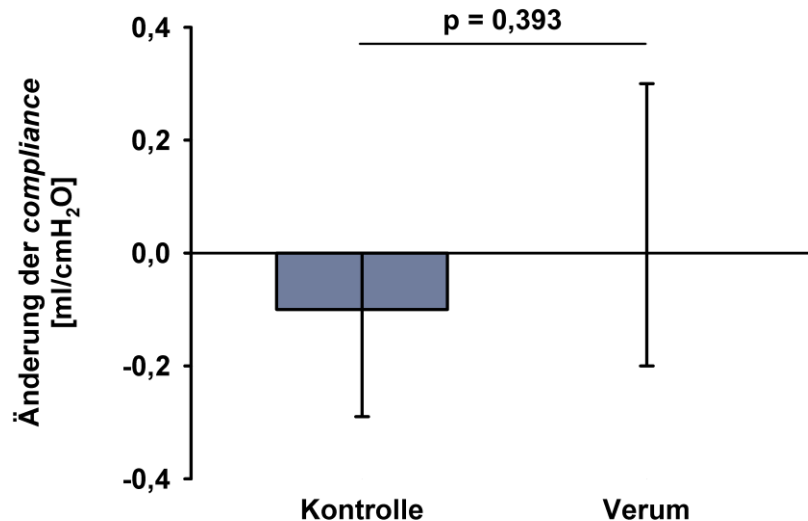


Abbildung 13: Regression der prozentualen Änderung der Herzfrequenz auf die jeweils applizierte Salbutamoldosis. Dargestellt ist die Regression der Herzfrequenz-Änderung für jeden einzelnen Patienten auf die jeweils intravenös zugeführte Salbutamol-Dosis. Der Zusammenhang zwischen beiden Parametern erwies sich als signifikant ( $p = 0,008$ ); der Regressionskoeffizient  $r$  lag bei 0,530.

## 4.2 Lungenfunktionsparameter

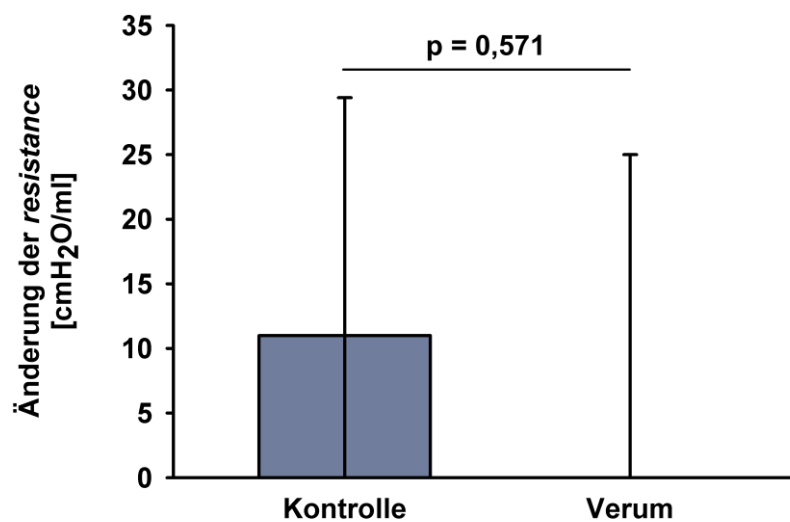
### 4.2.1 Parameter der Lungenmechanik

Beim Vergleich der Änderung der *compliance* der Lunge zeigten sich im Vergleich zwischen der Kontroll- und der Verumgruppe keine signifikanten Unterschiede (Abb. 14). Die Lungendehnbarkeit nahm in der Kontrollgruppe jedoch über den Beobachtungszeitraum tendenziell ab, während sie in der Verumgruppe unverändert blieb.



**Abbildung 14: Vergleich der Änderung der *compliance* vom 4. zum 11. Lebenstag.** Dargestellt ist der Median der *compliance*-Änderung in der Kontroll- bzw. Verumgruppe sowie die jeweiligen Maxima und Minima. Kontrollgruppe: -0,10 ml/cmH<sub>2</sub>O (0,00 ml/cmH<sub>2</sub>O/-0,29 ml/cmH<sub>2</sub>O),  $n = 5$ ; Verumgruppe: 0,00 ml/cmH<sub>2</sub>O (0,30 ml/cmH<sub>2</sub>O/-0,20 ml/cmH<sub>2</sub>O),  $n = 5$ .

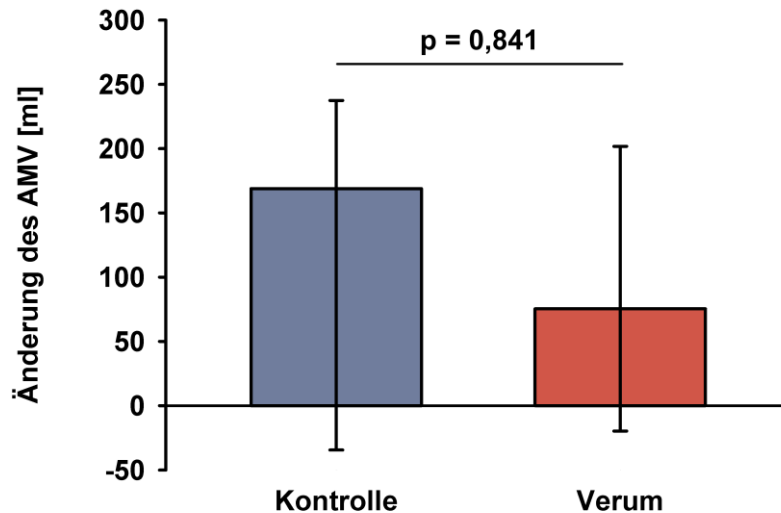
Ähnliches gilt für die Änderung der *resistance* der Lunge; diese nahm in der Kontrollgruppe im Gegensatz zur Verumgruppe über den Beobachtungszeitraum tendenziell ab. Signifikante Unterschiede ergaben sich nicht (Abb. 15).



**Abbildung 15: Vergleich der Änderung der *resistance* vom 4. zum 11. Lebenstag.** Dargestellt ist der Median der *resistance*-Änderung in der Kontroll- bzw. Verumgruppe sowie die jeweiligen Maxima und Minima. Kontrollgruppe: 11,0 cmH<sub>2</sub>O/ml (29,4 cmH<sub>2</sub>O/ml/0,0 cmH<sub>2</sub>O/ml),  $n = 5$ ; Verumgruppe: 0,0 cmH<sub>2</sub>O/ml (25,0 cmH<sub>2</sub>O/ml/0,0 cmH<sub>2</sub>O/ml),  $n = 5$ .

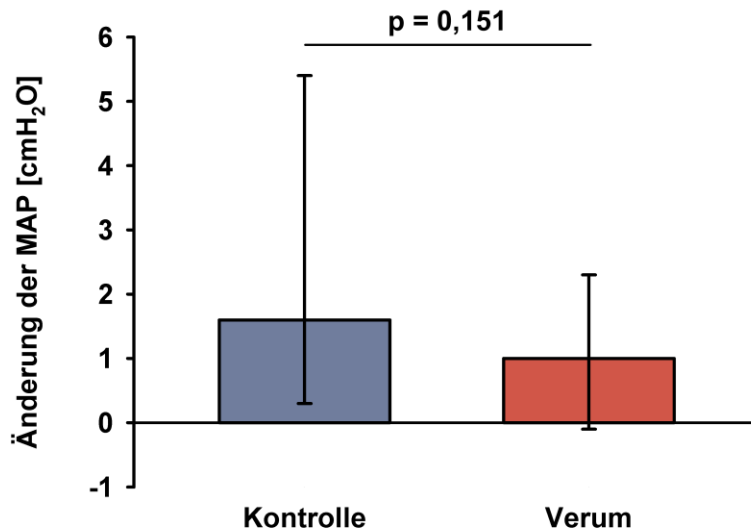
#### 4.2.2 Ventilationsparameter

Beim Vergleich der Änderung des gewichtskorrigierten Atemminutenvolumens zeigte sich zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied (Abb. 16).



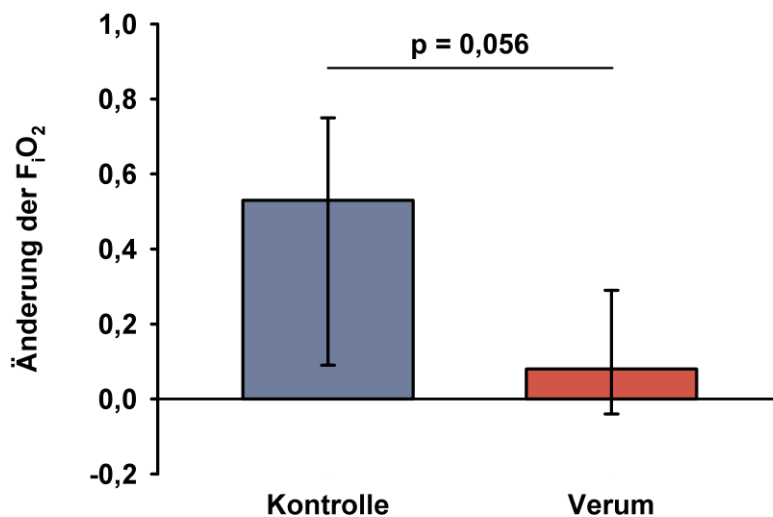
**Abbildung 16: Vergleich der Änderung des gewichtskorrigierten Atemminutenvolumens (AMV) vom 4. zum 11. Lebensstag.** Dargestellt ist der Median des Atemminutenvolumens der Patienten in der Kontroll- bzw. Verumgruppe bezogen auf das jeweilige Körpergewicht sowie die jeweiligen Maxima und Minima. Kontrollgruppe: 168,83 ml/kg (237,39 ml/kg/-34,48 ml/kg),  $n = 5$ ; Verumgruppe: 75,42 ml/kg (201,76 ml/kg/-19,70 ml/kg),  $n = 5$ .

Der Vergleich der Änderung des Mittleren Atemwegdrucks zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen der Verum- und der Kontrollgruppe, jedoch mussten die Patienten in der Kontrollgruppe mit erheblich höheren Drücken beatmet werden (Abb. 17).



**Abbildung 17: Vergleich der Änderung der *mean airway pressure* (MAP) vom 4. zum 11. Lebenstag.** Dargestellt ist der Median der *mean airway pressure* der Patienten in der Kontroll- bzw. Verumgruppe sowie die jeweiligen Maxima und Minima. Kontrollgruppe: 1,6 cm H<sub>2</sub>O (5,4 cmH<sub>2</sub>O/1,3 cmH<sub>2</sub>O),  $n = 5$ ; Verumgruppe: 1,0 cmH<sub>2</sub>O (2,3 cmH<sub>2</sub>O/-0,10 cmH<sub>2</sub>O),  $n = 5$ .

Die Änderung des Sauerstoffbedarfs, welcher durch zusätzliche Beimengung von Sauerstoff zur Beatmungsluft ausgeglichen werden musste, nahm in der Kontrollgruppe über den Beobachtungszeitraum zu, während sie in der Verumgruppe annähernd konstant blieb. Dieser Unterschied erreichte annähernd Signifikanzniveau (Abb. 18).

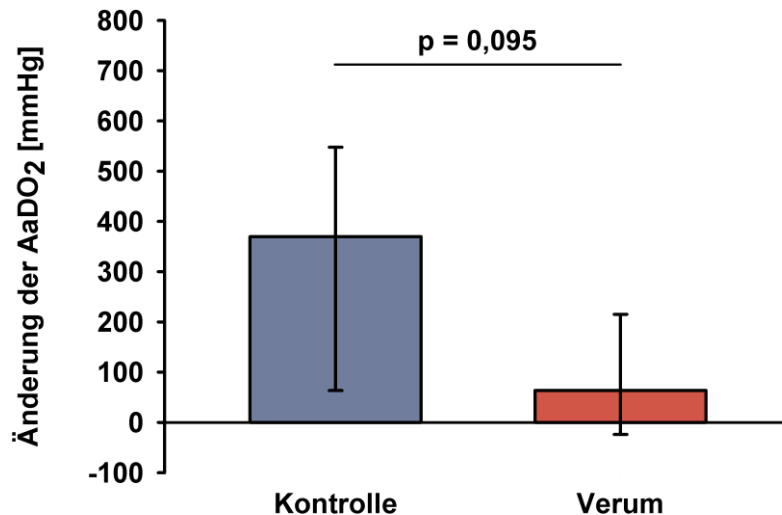


**Abbildung 18: Vergleich der Änderung der fraktionellen Sauerstoffkonzentration (F<sub>i</sub>O<sub>2</sub>) in der Beatmungs- bzw. Einatemluft vom 4. zum 11. Lebenstag.** Dargestellt ist der Median der fraktionellen Sauerstoffkonzentration in der Kontroll- bzw. Verumgruppe sowie die jeweiligen Maxima und Minima. Kontrollgruppe: 0,53 (0,75/0,09),  $n = 5$ ; Verumgruppe: 0,08 (0,29/-0,04),  $n = 5$ .



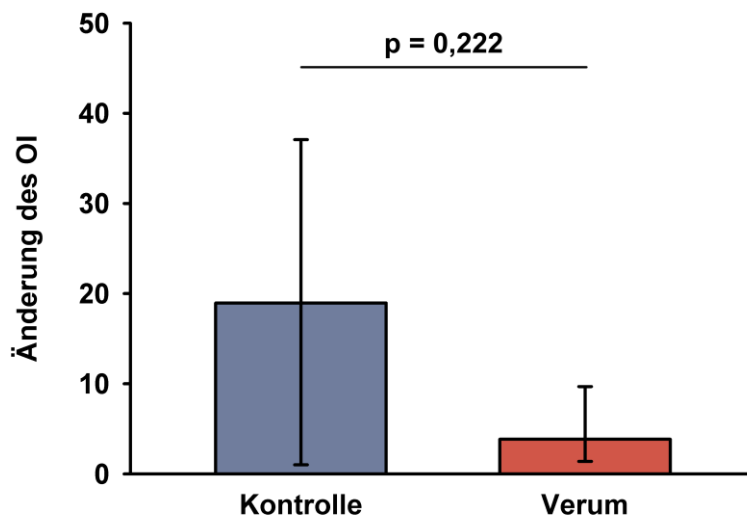
## 4.2.3 Diffusionsparameter

Die Alveolär-arterielle Sauerstoffdifferenz nahm über den Beobachtungszeitraum in der Verumgruppe stärker ab als in der Kontrollgruppe (Abb. 19).



**Abbildung 19: Vergleich der Alveolär-arteriellen Sauerstoffdifferenz (AaDO<sub>2</sub>) vom 4. zum 11. Lebenstag.** Dargestellt ist der Median der Alveolär-arteriellen Sauerstoffdifferenz in der Kontroll- bzw. Verumgruppe sowie die jeweiligen Maxima und Minima. Kontrollgruppe: 369,89 mmHg (547,65 mmHg/63,57 mmHg),  $n = 5$ ; Verumgruppe: 63,64 mmHg (215,07 mmHg/-23,82 mmHg),  $n = 5$ .

Der Oxigenationsindex zeigte in der Verumgruppe über den Beobachtungszeitraum eine tendenziell geringere zur stärkeren Abnahme als in der Kontrollgruppe (Abb. 20).

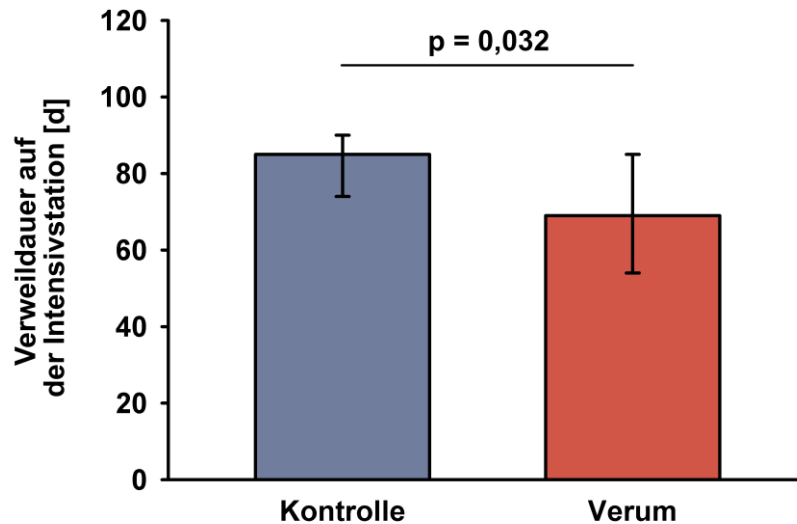


**Abbildung 20: Vergleich der Veränderung des Oxigenationsindex (OI) vom 4. zum 11. Lebenstag.** Dargestellt ist der Median des Oxigenationsindex in der Kontroll- bzw. Verumgruppe sowie die jeweiligen Maxima und Minima. Kontrollgruppe: 18,95 (37,08/1,00),  $n = 5$ ; Verumgruppe: 3,84 (9,69/1,40),  $n = 5$ .

### 4.3 Klinischer Verlauf während des neonatologischen Intensivaufenthalts

#### 4.3.1 Verweildauer

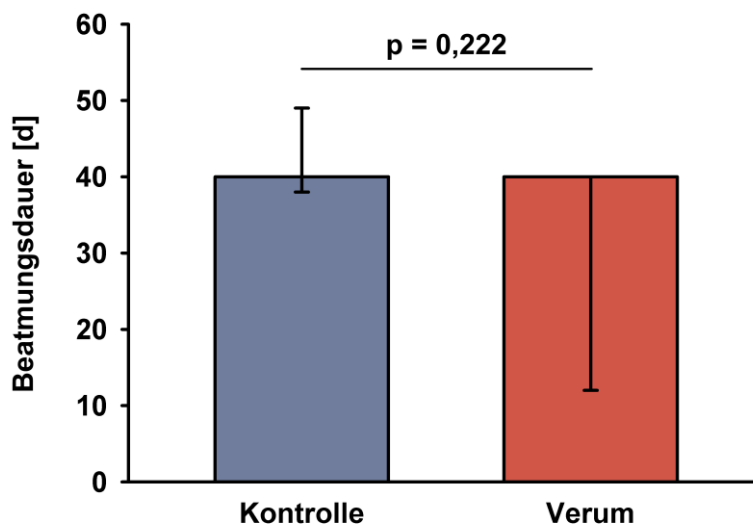
Die Aufenthaltsdauer der Patienten auf der neonatologischen Intensivstation war in der Verumgruppe signifikant kürzer (Abb. 21).



**Abbildung 21: Vergleich der Verweildauer.** Dargestellt ist der Median der Verweildauer der Patienten in der Kontroll- bzw. Verumgruppe sowie die jeweiligen Minima und Maxima. Kontrollgruppe: 85 d (90 d/74 d),  $n = 5$ ; Verumgruppe: 69 d (85 d/54 d),  $n = 5$ .

#### 4.3.2 Beatmungsdauer

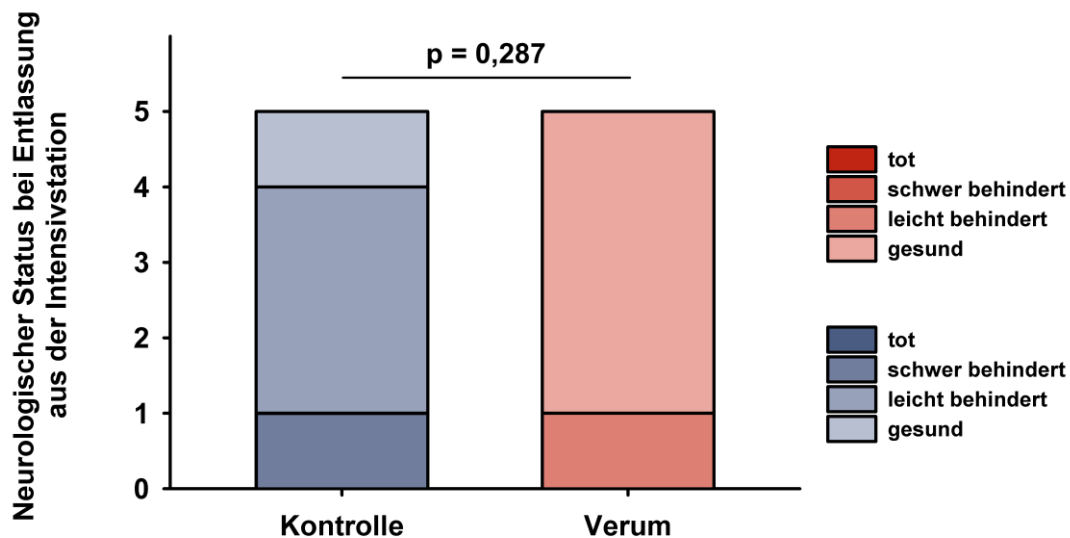
Die Beatmungsdauer zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Abb. 22).



**Abbildung 22: Vergleich der Beatmungsdauer.** Dargestellt ist der Median der Beatmungsdauer in der Kontroll- bzw. Verumgruppe sowie die jeweiligen Maxima und Minima. Kontrollgruppe: 40 d (49 d/38 d),  $n = 5$ ; Verumgruppe: 40 d (40 d/12 d),  $n = 5$ .

### 4.3.3 Neurologischer Status bei Entlassung

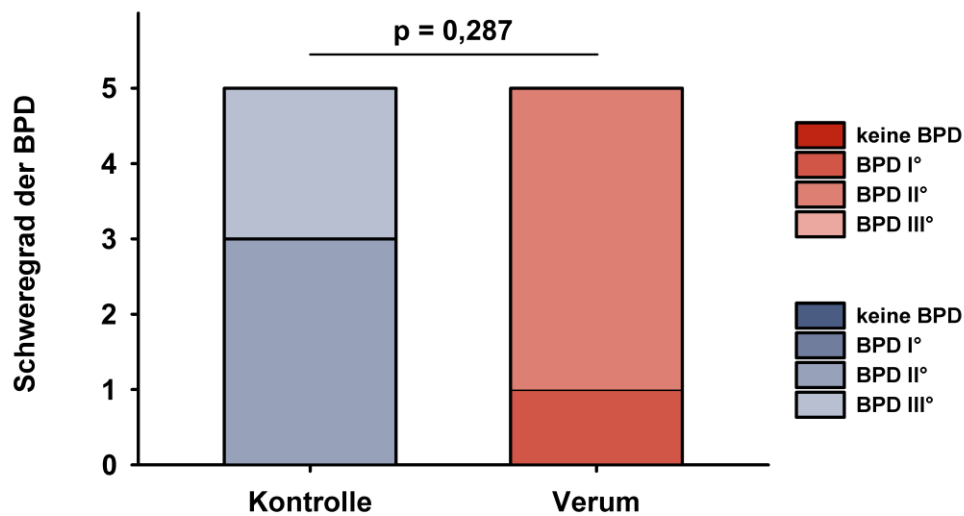
Beim Vergleich des neurologischen Status der Patienten bei Entlassung aus der neonatologischen Intensivstation zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, tendenziell wiesen die Patienten in der Verumgruppe jedoch einen besseren neurologischen Status bei Entlassung auf (Abb. 23). Zudem ist zu berücksichtigen, dass während des Zeitraums der Datenerhebung kein Patient verstarb.



**Abbildung 23: Vergleich des neurologischen Status der Patienten bei Entlassung.** Dargestellt ist die absolute Verteilung des neurologischen Status der Patienten in der Kontroll- bzw. Verumgruppe bei Entlassung. Kontrollgruppe: Tot : Schwer behindert : Leicht behindert : Gesund = 0 : 1 : 3 : 1,  $n = 5$ ; Verumgruppe: Tot : Schwer behindert : Leicht behindert : Gesund = 0 : 0 : 1 : 4,  $n = 5$ .

### 4.3.4 Schweregrad der BPD bei Entlassung

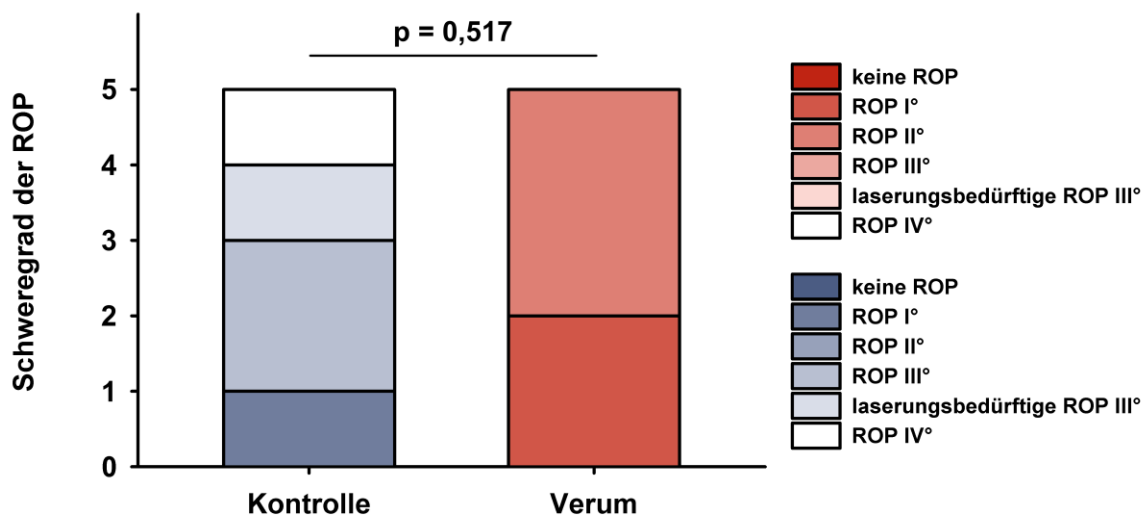
Beim Vergleich des Schweregrads der BPD bei Entlassung aus der neonatologischen Intensivstation ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, tendenziell waren die Patienten in der Verumgruppe aber von weniger schlimmen Verläufen betroffen (Abb. 24).



**Abbildung 24: Vergleich des Schweregrads der BPD bei Entlassung.** Dargestellt ist die absolute Verteilung des BPD-Schweregrads bei Entlassung in der Kontroll- bzw. Verumgruppe. Kontrollgruppe: Keine BPD : BPD I° : BPD II° : BPD III° = 0 : 0 : 3 : 2,  $n = 5$ ; Verumgruppe: Keine BPD : BPD I° : BPD II° : BPD III° = 0 : 1 : 4 : 0,  $n = 5$ .

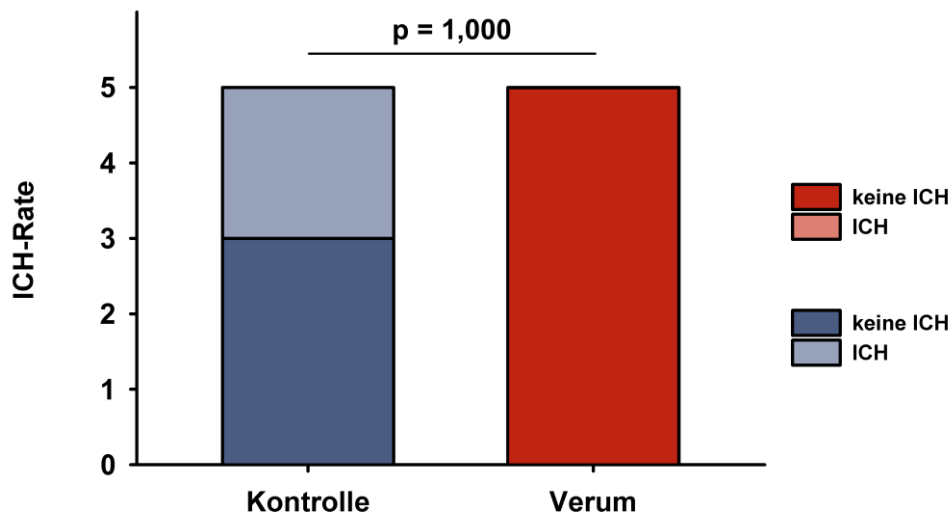
#### 4.3.5 Auftreten und Schwere extrapulmonaler Folgeerkrankungen

Auftreten und Schwere einer *retinopathy of prematurity* (ROP) erwiesen sich in der Verumgruppe als im Vergleich zur Kontrollgruppe grenzwertig signifikant reduziert (Abb. 25).



**Abbildung 25: Vergleich des Schweregrads der ROP.** Dargestellt ist die absolute Verteilung des ROP-Schweregrads in der Kontroll- bzw. Verumgruppe. Kontrollgruppe: Keine ROP : ROP I° : ROP II° : ROP III° : laserbedürftige ROP III° : ROP IV° = 0 : 1 : 0 : 2 : 1 : 1,  $n = 5$ ; Verumgruppe: Keine ROP : ROP I° : ROP II° : ROP III° : laserbedürftige ROP III° : ROP IV° = 0 : 2 : 3 : 0 : 0 : 0,  $n = 5$ .

Eine *intracranial hemorrhage* (ICH) konnte lediglich in der Kontrollgruppe beobachtet werden (Abb. 26).



**Abbildung 26: Vergleich der ICH-Rate.** Dargestellt ist die absolute Verteilung des Auftretens einer ICH in der Kontroll- bzw. Verumgruppe. Kontrollgruppe: Keine ICH : ICH = 3 : 2,  $n = 5$ ; Verumgruppe: Keine ICH : ICH = 5 : 0,  $n = 5$ .

#### 4.4 Elektroimpedanztomographie

Der Vergleich der Mittelwerte des für jeden Patienten gesondert erhobenen spezifischen elektrischen Widerstands des Lungengewebes nach 7 Tagen Behandlung mit Salbutamol- bzw. nach gleich langer Kontrollinfusion zu den Werten vor Behandlungsbeginn zeigte keine signifikanten Änderungen (Abb. 27). Dies ließ darauf schließen, dass sich die mechanische *compliance* der Lunge über diesen Zeitraum nicht signifikant veränderte. Nichtsdestotrotz war die Abnahme des elektrischen Widerstands in der Verumgruppe geringer, so dass sich auch die hieraus ableitbare Dehnbarkeit des Lungengewebes weniger stark verringert haben dürfte.

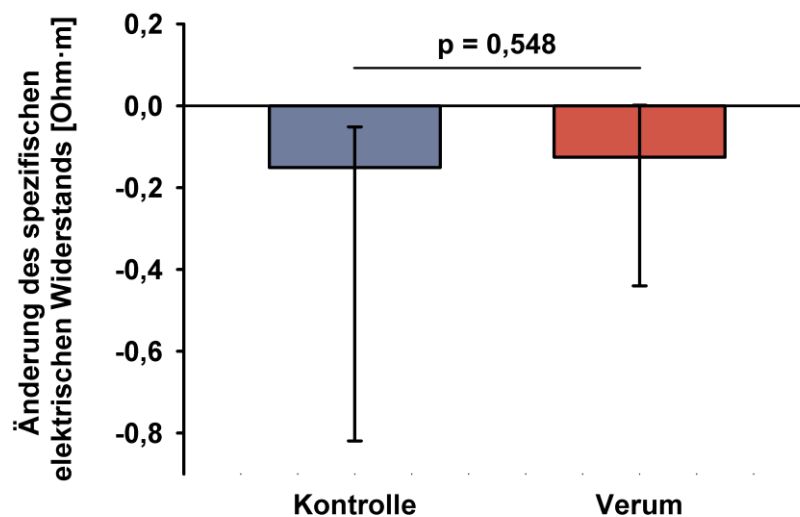


Abbildung 27: Vergleich der Veränderung des mittels EIT bestimmten spezifischen elektrischen Widerstands des Lungengewebes vom 4. zum 11. Lebensjahr. Dargestellt ist der Median der Veränderung des spezifischen elektrischen Widerstands in der Kontroll- bzw. Verumgruppe sowie die jeweiligen Maxima und Minima. Kontrollgruppe:  $-0,15 \Omega\text{m}$  ( $-0,05 \Omega\text{m}/-0,82 \Omega\text{m}$ ),  $n = 5$ ; Verumgruppe:  $-0,13 \Omega\text{m}$  ( $0,00 \Omega\text{m}/-0,44 \Omega\text{m}$ ),  $n = 5$ .

Beim Vergleich der aus den mittels EIT erhobenen spezifischen elektrischen Widerstände abgeleiteten *compliance*-Daten mit den am Respirator ablesbaren Daten zur Lungendehnbarkeit zeigten sich näherungsweise analoge Messergebnisse, ohne dass dies in einer Regressionsanalyse allerdings statistische Signifikanz erreichte (Abb. 28).

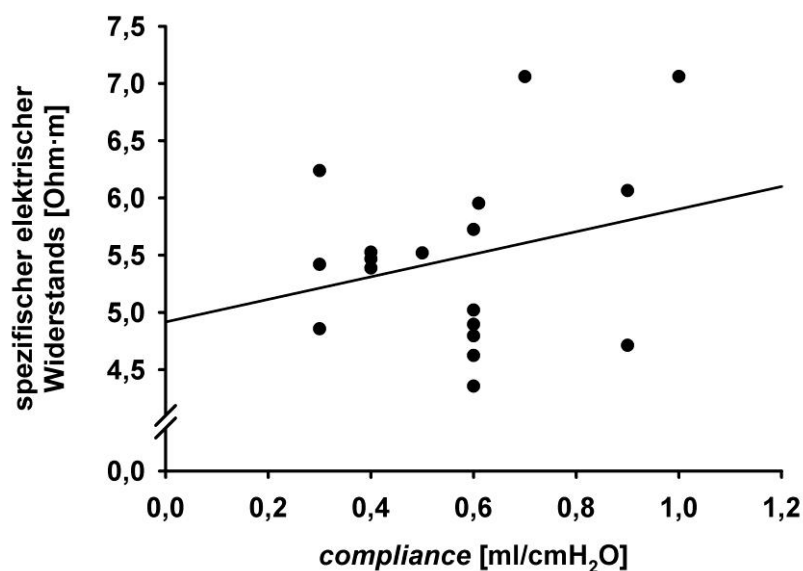


Abbildung 28: Regression der mittels EIT bestimmten spezifischen elektrischen Widerstände des Lungengewebes vom 4. zum 11. Lebensjahr auf die am Respirator erhobene *compliance*. Dargestellt ist die Regression des mittels EIT bestimmten spezifischen elektrischen Widerstands jedes einzelnen Patienten auf die korrespondierenden am Respirator erhobenen *compliance*-Werte. Der Zusammenhang zwischen beiden Parametern erwies sich als nicht signifikant; der Regressionskoeffizient  $r$  lag bei 0,265.

## 5 Diskussion

### 5.1 Erste Ergebnisse zur intravenösen Dosierung von Salbutamol

In der vorliegenden Studie wurde erstmals der intravenöse Einsatz des  $\beta_2$ -Sympathomimetikums Salbutamol zur Therapie Frühgeburts-assoziiierter Lungenerkrankungen bei Extrem-Frühgeborenen getestet. Derzeit ist dieses Medikament in Deutschland nicht für Patienten unter 3 Jahren zugelassen (Pandolfini *et al.*, 2005), weswegen noch keine Empfehlungen für die inhalative und intravenöse Dosierung von Salbutamol bestehen und auch noch keine gesicherten Erkenntnisse über etwaige Nebenwirkungen vorliegen (Perkins *et al.*, 2004). Dennoch wird aktuell Salbutamol auch bei extrem unreifen Frühgeborenen zur Therapie der postnatalen Hyperkaliämie als individueller Heilversuch eingesetzt (Yaseen *et al.*, 2008). In Untersuchungen an älteren Patienten konnten bei inhalativer Applikation von Salbutamol insb. Tachykardien, arterielle Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Hyperglykämie, Hypokaliämie und *Angina-pectoris*-Beschwerden als nennenswerte Nebenwirkungen beobachtet werden (Abramson *et al.*, 2003). Da bei intravenöser Gabe dergleichen Dosis eines Pharmakons höhere Blutspiegel erreicht werden als bei dessen inhalativer Applikation, erschien der intravenöse Einsatz von Salbutamol bei Extrem-Frühgeborenen v. a. im Hinblick auf kardiovaskuläre Komplikationen als risikobehaftet. Metabolische und Elektrolytentgleisungen hingegen konnten im Rahmen der intensivmedizinischen Betreuung Extrem-Frühgeborener rasch ausgeglichen werden.

Um einen Anhaltspunkt für die für Extrem-Frühgeborene geeigneten Salbutamoldosen zu erhalten, wurde in der vorliegenden Studie zunächst die maximale tolerierte Dosis für jeden Probanden ermittelt. Obwohl sich hierbei große interindividuelle Unterschiede zeigten, konnte ein Dosisspektrum zwischen 10 und 25  $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{d}$  identifiziert werden, welches von den meisten Probanden gut vertragen wurde (Abb. 12). *A priori* war in der Studie ein Anstieg der Herzfrequenz nach Medikamentengabe von mehr als 10 % des Ausgangswerts als Abbruchkriterium für die Salbutamol-Infusion definiert worden, um möglichst kein Risiko für die Patienten einzugehen. Hauptursache für eine Dosisreduktion bzw. ein temporäres Absetzen des Pharmakons waren dementsprechend darüber hinaus gehende Herzfrequenzanstiege (Abb. 13). Diese Erkenntnisse korrelieren mit Ergebnissen früher Studien zur Therapie des akuten *Asthma bronchiale* bei Kindern, welche ebenfalls mit einer Tagesdosis von 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht durchgeführt wurden (Browne *et al.*, 1997; Browne *et al.*, 2002). Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass bei diesen Studien nicht nur die Therapie einer anderen Atemwegserkrankung avisiert wurde, sondern dass die in die Studie eingeschlossenen Patienten auch mindestens das erste Lebensjahr vollendet hatten. Da sich jedoch sowohl pharmakokinetische als auch pharmakodynamische Parameter während der ersten Lebensmonate und -jahre erheblich ändern (Allegaert *et al.*, 2007), lassen sich die bei

älteren Kindern beobachteten positiven klinischen Effekte ebenso wenig zwangsläufig auf das in dieser Studie untersuchte Kollektiv Extrem-Frühgeborener übertragen wie Beobachtungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Unabdingbar ist deshalb die Validierung der hier für Extrem-Frühgeborene als geeignet befundenen Salbutamol-Dosis von 10 bis 25  $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{d}$  an einem größeren Patientenkollektiv. Eine breiter angelegte Untersuchung erscheint nach den Erkenntnissen dieser Studie vertretbar, da bisher innerhalb dieses Dosispektrums keine schwerwiegenden Komplikationen aufgetreten sind.

## 5.2 Verbesserung der Lungenfunktion durch die intravenöse Salbutamolgabe

Grundvoraussetzung für die Atmung ist die Exkursion des Thorax während der Inspiration sowie seine Rückstellung während der Expiration, mitdeterminiert durch die Dehnbarkeit des Lungenparenchyms (Gappa *et al.*, 2006). Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass durch die intravenöse Salbutamol-Gabe tendenziell der in der Kontroll-Gruppe beobachteten unerwünschten Zunahme der dynamischen *compliance* des Atemwegssystems Einhalt geboten (Abb. 14) und zugleich dessen *resistance* tendenziell vermindert wird (Abb. 15). Dies dürfte v. a. auf eine mögliche Steigerung der alveolären Flüssigkeitsclearance durch Salbutamol zurückzuführen sein (Helve *et al.*, 2006), welche ihrerseits auf einer Hochregulation apikaler Natriumkanäle wie dem ENaC (Dumasius *et al.*, 2001) sowie auf einer Expressionssteigerung basolateraler  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasen}$  (Minakata *et al.*, 1998) beruhen dürfte. Eine effiziente alveoläre Flüssigkeitsclearance ist insb. bei Extrem-Frühgeborenen von eminenter Bedeutung, weil dieses Kollektiv unmittelbar postnatal binnen kürzester Zeit Flüssigkeit aus seinen Luftwegen entfernen muss, um die Umstellung vom placentaren zum pulmonalen Gasaustausch vollziehen zu können (Bland, 2001).

Ein positiver Einfluss der Salbutamol-Applikation auf das alveoläre Lungenödem Extrem-Frühgeborener erscheint auch deshalb wahrscheinlich, weil sich die Parameter der Diffusion unter dieser Therapie im Gegensatz zur Kontrollgruppe nicht wesentlich verschlechtert haben. So war die Alveolär-arterielle Sauerstoffdifferenz ( $\text{AaDO}_2$ ) in der Verumgruppe deutlich niedriger als beim Kontrollkollektiv (Abb. 19), was bedeutet, dass mehr Sauerstoff aus den Alveolen in das Blut aufgenommen wurde. Analoges gilt für den Oxigenationsindex (OI) (Abb. 20), so dass trotz der beobachteten niedrigeren fraktionellen Sauerstoffkonzentration (Abb. 18) in der Beatmungsluft und der niedrigeren Beatmungsdrücke (Abb. 17) mehr Sauerstoff aus den Alveolen ins Blut aufgenommen wurde. Beides dürfte zumindest teilweise durch eine Verkürzung der Diffusionsstrecke für den Gasaustausch in der Lunge hervorgerufen worden sein. Zudem konnten die Salbutamol-Patienten auch mit geringeren Tidalvolumina und niedrigerer Frequenz beatmet,



gleichbedeutend mit einem reduzierten Atemminutenvolumen, beatmet werden, ohne ihre Oxigenationssituation zu verschlechtern (Abb. 16). Eine längerfristige Ventilation mit hohen Drücken und Frequenzen sollte ohnehin wegen der Gefahr durch Baro- und Volutraumata hervorgerufener struktureller Lungenerkrankungen vermieden werden (Ricard *et al.*, 2003).

Bei der Dateninterpretation ist zu berücksichtigen, dass es bei keinem Studienpatienten in der Verum- und der Kontrollgruppe zu einer signifikanten Verbesserung der Lungenfunktion kam (Abb. 14 bis 19). Dies dürfte zum Einen auf den bei allen Patienten über einen längeren Zeitraum bestehenden respiratorischen Infektionen bis hin zu septischen Zuständen beruhen, da diese einen starken Triggerfaktor für ödematöse Lungenerkrankungen darstellen (Lucas *et al.*, 2009). Zum Anderen bestanden bei allen 10 Patienten hämodynamisch relevante *shunt*-Ströme auf Grund einer unzureichenden Umstellung vom fetalen auf den postnatalen Kreislauf und einer in der strukturellen Lungenunreife begründeten pulmonalen Hypertonie. Diese Faktoren begünstigen ebenfalls die Entstehung von Lungenödemen (Laudy *et al.*, 2000). Bemerkenswert ist jedoch, dass die Salbutamol-Gabe allen die Lungenfunktion verschlechternden Parametern erheblich entgegenwirkte (Abb. 14 bis 19).

### 5.3 Auswirkungen der intravenösen Salbutamoltherapie auf den klinischen Verlauf

Die vorliegende Studie konnte keine negativen Effekte der intravenösen Salbutamol-Applikation an Extrem-Frühgeborenen auf eine Reihe klinischer Parameter belegen. Die Patienten der Verumgruppe wiesen bei Entlassung aus der Intensivstation einen tendenziell besseren neurologischen Status auf (Abb. 23). Bemerkenswert ist zudem, dass die mit Salbutamol behandelten Patienten hinsichtlich aller untersuchten klinischen Parameter im Trend besser lagen als die Patienten in der Kontrollgruppe (Abb. 21 bis 26). Dieses bessere klinische *outcome* von Extrem-Frühgeborenen mit RDS unter der Therapie mit Salbutamol ist umso bedeutsamer als die Frühgeburtlichkeit *per se* nach wie vor mit einer erheblichen Morbiditäts- und Mortalitätsrate verbunden ist (Robertson *et al.*, 2009; Williamson *et al.*, 2008). Zudem fügt es sich in die Erkenntnisse aus einigen früheren Studien ein, in denen die Gabe von  $\beta_2$ -Sympathomimetika sowohl in Tierversuchen (Groshaus *et al.*, 2004) als auch im Piloteinsatz bei Menschen mit RDS (Perkins *et al.*, 2006) die alveoläre Flüssigkeitsclearance und in Folge dessen die Genesung von einer RDS positiv beeinflusste. Dies ist auch deshalb nahe liegend, weil die Schwere des nicht kardial bedingten RDS bei Erwachsenen (Ware *et al.*, 2001) ebenso wie bei Frühgeborenen (Moss, 2006) neben der Inaktivierung bzw. dem

Mangel an Surfactant auch im Wesentlichen auf einer insuffizienten Flüssigkeitselimination aus den Alveolen beruht.

In Übereinstimmung mit bereits publizierten Studienergebnissen (Perkins *et al.*, 2006; Ware *et al.*, 2001) zeigte sich auch in der vorliegenden Untersuchung unter intravenöser Salbutamol-Therapie eine Verkürzung des Aufenthalts auf einer neonatologischen Intensivstation (Abb. 21). Dies spiegelt nicht nur die tendenzielle Verbesserung des neurologischen Status der Patienten (Abb. 23) wider, sondern ist auch von erheblicher volkswirtschaftlicher Bedeutung, da die Kosten für die intensivmedizinische Versorgung Extrem-Frühgeborener außerordentlich hoch sind (Clements *et al.*, 2007; Gilbert *et al.*, 2003). Sollte sich durch eine Salbutamol-Therapie der Intensivaufenthalt tatsächlich verkürzen lassen, so wäre dies ein bemerkenswertes Resultat. Für eine abschließende Beurteilung der Therapie bedarf es jedoch einer doppelt verblindeten, randomisierten klinischen Studie an einem größeren Patientenkollektiv.

Als ein weiterer möglicher positiver Effekt der intravenösen Salbutamol-Therapie wurde eine tendenzielle Reduktion schwerer BPD-Verläufe beobachtet (Abb. 24). Da neben der mit der Frühgeburtlichkeit verbundenen strukturellen Lungenunreife und dem Surfactantmangel sowie respiratorischen Infektionen v. a. die langzeitige mechanische Beatmung mit hohen Volumina und Drücken sowie hohen inspiratorischen Sauerstoffkonzentrationen ein typischer Triggerfaktor für die Entstehung einer BPD ist (Bancalari, 2001; Chess *et al.*, 2006), mag für die verminderte BPD-Rate unter Salbutamol-Therapie die verkürzte Intensivdauer (Abb. 21) verantwortlich sein. Dieses Studienergebnis ist deshalb bedeutsam, weil die Inzidenz der BPD in der Gruppe der *extremely low birth-weight infants* trotz therapeutischer Fortschritte in den letzten Jahren bei ca. 50 % unverändert hoch geblieben ist (Bhandari *et al.*, 2006; Kobaly *et al.*, 2008), was mit einem gleich bleibend hohen Auftreten von Folgeerkrankungen assoziiert ist (Bhandari *et al.*, 2006). Der nach den Ergebnissen dieser Studie jedoch mögliche prophylaktische Effekt einer intravenösen Salbutamol-Gabe auf die BPD-Rate legt den Schluss nahe, dass neben der Substitution von Surfactant und der maschinellen Beatmung (Rodriguez, 2003) auch ein Einsatz von  $\beta_2$ -Sympathomimetika in Betracht gezogen werden sollte.

Intrakranielle Blutungen, eine weitere Komplikation der Frühgeburtlichkeit, traten in der vorliegenden Studie lediglich in der Kontrollgruppe auf (Abb. 26). Für die *intracerebral hemorrhages* (ICHs) wird eine multifaktorielle Genese angenommen, wobei auch die bei Extrem-Frühgeborenen mit RDS notwendige maschinelle Beatmung einen Risikofaktor darstellt (Bassan, 2009). Es kann demnach hypothetisiert werden, dass die kürzere Dauer der künstlichen Beatmung (Abb. 22) in der Salbutamolgruppe auch die ICH-Rate positiv beeinflusst hat. Auch die Inzidenz der ROP und ihr Schweregrad waren in der Verum-Gruppe geringer (Abb. 25). Diese potenziell zur Erblindung führende Augenerkrankung wird

insb. durch hohe Sauerstoffpartialdrücke ausgelöst, wie sie sich bei Frühgeborenen häufig auf Grund längerfristiger Intubationen einstellen (Askin *et al.*, 2009; Chen *et al.*, 2007). Somit könnte auch hier die mit der Salbutamol-Gabe korrelierende Verkürzung der Beatmungsdauer (Abb. 22) eine Rolle spielen.

#### 5.4 Elektroimpedanztomographie als Methode zum Monitoring der Lungenfunktion

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass Änderungen der Impedanz und somit Änderungen in der Belüftung der Lunge mit Hilfe der EIT ermittelt werden können (Dunlop *et al.*, 2006; Frerichs *et al.*, 2005; Hahn *et al.*, 2006). Deren Anwendungsbereich sollte sich allein deshalb auch auf Neugeborene erstrecken, da es kein vergleichbares nicht-invasives, strahlungsfreies Verfahren zur Darstellung regionaler Organfunktionen im zeitlichen Verlauf gibt, das auch ohne besondere Kooperation des Patienten durchgeführt werden kann (Brown, 2003; Davis, 2003). Derzeit kommt der Einsatz der EIT im Bereich der Neonatologie insb. zur Überwachung der Lungenfunktion bei drohender oder bestehender Ateminsuffizienz in Betracht (Dunlop *et al.*, 2006). Das in dieser Studie zur Messung der Änderungen der Impedanz der Lunge verwendete EIT-System „GOE MF II EIT“ wurde bereits in anderen klinischen Untersuchungen erfolgreich angewandt (Frerichs *et al.*, 2005; Hahn *et al.*, 2002; Hahn *et al.*, 2006; Hinz *et al.*, 2008).

In der vorliegenden Studie kam es bei keinem der Patienten in der Verum- und Kontrollgruppe zu einer signifikanten Verbesserung der Lungenfunktion (Abb. 14 bis 19). Dementsprechend konnte auch in den EIT-Messungen keine signifikante Erhöhung des elektrischen Widerstands des Lungengewebes detektiert werden (Abb. 27). Nichtsdestotrotz war die Abnahme der Lungenimpedanz unter Salbutamol-Therapie reduziert (Abb. 27), was einer besseren Belüftungssituation als in der Kontrollgruppe entsprach. Zudem verhielten sich die aus den EIT-Messungen geschlossenen Daten zur *compliance* der Lunge näherungsweise analog zu den am Respirator erhobenen Daten (Abb. 14, 27 und 28). Dies lässt den Schluss zu, dass das EIT in der Tat auch an Extrem-Frühgeborenen zur Ermittlung der Belüftungssituation der Lunge geeignet ist (Davis, 2003; Dunlop *et al.*, 2006).

Bisher fanden noch keine EIT-Studien an Extrem-Frühgeborenen statt. Lediglich in einer Studie an *very low birth-weight infants* wurde bisher mit 16 Messelektroden erfolgreich ein Lungenfunktionsbefund über EIT-Messung erhoben (Dunlop *et al.*, 2006). In der vorliegenden Studie wurden erstmalig nicht nur *extremely low birth-weight infants* untersucht, sondern zudem auch ein auf 8 Messelektroden reduzierter Satz verwendet. Eine erfolgreiche EIT-Messung mit einem derart verringerten Elektrodensatz wurde bisher nur an

Erwachsenen (Serrano *et al.*, 2004) und an Nagetieren (Herber-Jonat *et al.*, 2009) gezeigt. Trotz der mit der Reduktion des Messelektrodensatzes verbundenen Abnahme der Anzahl funktioneller EIT-Bilder von 208 (Frerichs *et al.*, 2005) auf 40 konnten in der vorliegenden Studie klinisch verwertbare Daten zur Lungenfunktion gewonnen werden. Diese Erkenntnis unterstützt die Anwendbarkeit der EIT auch bei sehr kleinen Kindern.

### 5.5 Ausblick

Der komplexe Mechanismus der Flüssigkeitsresorption aus der neonatalen Lunge, insb. derjenigen Extrem-Frühgeborener, bedarf auch in Zukunft allein deshalb schon weiterer intensiver Forschung, da die Regulationsmechanismen der alveolären Flüssigkeitsclearance abhängig vom Entwicklungsstand der Lunge sind (Helve *et al.*, 2009). So unterliegen die Expression des ENaC (Dumasius *et al.*, 2001) und der Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase (Minakata *et al.*, 1998), welche entscheidend am postnatalen Wassertransport aus den Alveolen beteiligt sind, erheblichen postnatalen Schwankungen (Laudy *et al.*, 2000).  $\beta_2$ -Sympathomimetika konnten als Aktivatoren des ENaC-vermittelten Flüssigkeitstransports identifiziert werden (Helve *et al.*, 2006). Der Umstand, dass sich in der vorliegenden Studie die alveoläre Flüssigkeitsclearance, extrapoliert aus der Impedanzänderung, in der Salbutamol-Gruppe nicht verbesserte, lässt deshalb die Vermutung zu, dass beim untersuchten Patientenkollektiv, also bei *extremely low birth-weight infants*, das Gros der Alveolartyp-II-Zellen noch zu unreif ist, um auf eine  $\beta_2$ -Stimulation rasch mit einer Expressionssteigerung an Natriumtransportproteinen reagieren zu können. Darüber hinaus gilt es zu berücksichtigen, dass ein nicht unerheblicher Teil des Wassertransports am Alveolarepithel über nicht  $\beta_2$ -mimetisch aktivierbare Mechanismen verläuft (Norlin *et al.*, 2001), so dass die Salbutamol-Gabe diese Transportwege nicht beeinflusste.

Alle in dieser Studie ermittelten Unterschiede zwischen der Salbutamol- und der Kontrollgruppe beruhen zudem auf einem kleinen Patientenkollektiv von 5 Probanden pro Gruppe. Die Patienten wurden dabei streng randomisiert auf die beiden Gruppen verteilt, so dass es sich nicht vermeiden ließ, dass die beiden Gruppen nicht absolut strukturgleich waren. Um auszuschließen, dass die beobachteten positiven Effekte der intravenösen Salbutamol-Gabe etwa allein auf dem erhöhten Alter der Patienten in der Verumgruppe beruhten, sollte zukünftig eine ebenfalls randomisierte Studie an einem größeren Patientenkollektiv durchgeführt werden.

Ein weiterer wesentlicher Aspekt für zukünftige Untersuchungen zum Einsatz von Salbutamol bei RDS besteht in der Ermittlung der optimalen Applikationsweise dieses Medikaments. In der vorliegenden Studie wurde die grundsätzliche Praktikabilität der

intravenösen Gabe von Salbutamol gezeigt. Es ist jedoch unklar, ob die inhalative Gabe dieses Medikaments nicht auch einen positiven klinischen Effekt nach sich zöge. In einer Studie an beatmeten Erwachsenen etwa konnte gezeigt werden, dass die Gabe von inhalativen  $\beta_2$ -Sympathomimetika zu Medikamentenkonzentrationen im Blut führte, die zur Abmilderung eines bestehenden RDS führten (Atabai *et al.*, 2002; Pawlik *et al.*, 2009). Dem entgegen steht allerdings eine Studie an Frühgeborenen, in der kein präventiver Einfluss der inhalativen Salbutamolgabe in Kombination mit inhalativen Steroiden auf die Ausprägung einer BPD dokumentiert werden konnte (Denjean *et al.*, 1998). Weitere Studien zur Klärung der optimalen Applikationsweise sind also von Nöten.

Da die Medikamentenklasse der  $\beta_2$ -Sympathomimetika in kurz- und langwirksame Vertreter zerfällt, ist zudem zu untersuchen, ob sich nicht auch langwirksame Adrenorezeptoragonisten für die Therapie des RDS eignen. So ist aus der Behandlung von durch chemische Noxen pulmonal geschädigten Erwachsenen bekannt, dass die Gabe des langwirksamen  $\beta_2$ -Sympathomimetikus Salmeterol zu einer signifikanten Verbesserung der Atemwegsproblematik führte (Ghanei *et al.*, 2007). Außerdem erwies sich dieses Medikament als geeignet zur Prävention eines Lungenödems (Sartori *et al.*, 2002). Darüber hinaus belegten Untersuchungen an Versuchstieren mit experimentellem Säure-induzierten Lungenschaden eine effektive Reduktion des Lungenödems durch Salmeterol-Gabe (McAuley *et al.*, 2004), was darauf schließen lässt, dass dieses Medikament auch zur Behandlung der Frühgeburts-assoziierten Lungenüberwässerung geeignet sein könnte.

Im Hinblick auf den breiteren Einsatz der EIT in der Neonatologie sollte das Materialset weiter verbessert werden. Insb. könnte bereits durch die Entwicklung eines EIT-Systems mit kleineren Messelektroden die Praktikabilität dieser Untersuchungsmethode erheblich steigert werden. Ganz grundsätzlich sollten auch EIT-Studien mit größeren Fallzahlen an Extrem-Frühgeborenen durchgeführt werden, um das Potential dieser Untersuchungsmethode in der Neonatologie zu validieren.

### 6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde zunächst an einem kleinen Patientenkollektiv überprüft, in welcher Dosierung das  $\beta_2$ -Sympathomimetikum Salbutamol zur Therapie des RDS Extrem-Frühgeborener intravenös appliziert werden sollte. Durch schrittweise Dosisanpassung konnten für die Probanden jeweils Salbutamoldosen ermittelt werden, die ohne gravierende klinische Nebenwirkungen toleriert wurden und zugleich positive Effekte auf die Lungenfunktion und den Gasaustausch zeigten. Insb. zeigte sich ein positiver Einfluss von Salbutamol auf die *compliance* der Lunge und die Oxigenierung des Blutes sowie auf Langzeitparameter wie die Beatmungsdauer, die Verweildauer auf der Intensivstation und die Inzidenz zusätzlicher Frühgeburts-assoziiierter Erkrankungen.

Der zweite Untersuchungsansatz der vorliegenden Studie bestand in der Evaluierung der Elektroimpedanztomographie (EIT) zum Monitoring der alveolären Flüssigkeitsclearance. Es konnte gezeigt werden, dass die EIT trotz der bei Extrem-Frühgeborenen notwendigen Reduktion der Messelektrodenzahl auf 8 zur Befunderhebung bei RDS verwendet werden kann.

## 7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

### 7.1 Abbildungen

Abbildung 1: Aufbau der Lungenazini (S. 6)

Abbildung 2: ENaC-vermittelter Wassertransport in einer Alveolartyp-II-Zelle (S. 8)

Abbildung 3: *Respiratory distress syndrome* Grad 3-4 (S. 12)

Abbildung 4: Diagnostische Einteilung der BPD (S. 14)

Abbildung 5: Schematische Darstellung des Prinzips der EIT (S. 17)

Abbildung 6: Studienpatient mit EIT-Elektroden (S. 22)

Abbildung 7: Aktuelles und funktionelles Bild einer Thorax-EIT (S. 23)

Abbildung 8: Vergleich des Geburtsgewichts (S. 25)

Abbildung 9: Vergleich des Gestationsalters (S. 26)

Abbildung 10: Vergleich des Geburtsmodus (S. 26)

Abbildung 11: Vergleich des Geschlechts (S. 27)

Abbildung 12: Übersicht über die applizierten Salbutamoldosen (S. 28)

Abbildung 13: Regression der prozentualen Änderung der Herzfrequenz auf die jeweils applizierte Salbutamoldosis (S. 29)

Abbildung 14: Vergleich der Änderung der *compliance* vom 4. zum 11. Lebenstag (S. 30)

Abbildung 15: Vergleich der Änderung der *resistance* vom 4. zum 11. Lebenstag (S. 30)

Abbildung 16: Vergleich der Änderung des gewichtskorrigierten Atemminutenvolumens (AMV) vom 4. zum 11. Lebenstag (S. 31)

Abbildung 17: Vergleich der Änderung der *mean airway pressure* (MAP) vom 4. zum 11. Lebenstag (S. 32)

Abbildung 18: Vergleich der Änderung der fraktionellen Sauerstoffkonzentration ( $F_{iO_2}$ ) in der Beatmungs- bzw. Einatemluft vom 4. zum 11. Lebenstag (S. 32)

Abbildung 19: Vergleich der Alveolär-arteriellen Sauerstoffdifferenz ( $AaDO_2$ ) vom 4. zum 11. Lebenstag (S. 33)

Abbildung 20: Vergleich der Veränderung des Oxigenationsindex (OI) vom 4. zum 11. Lebenstag (S. 33)

Abbildung 21: Vergleich der Verweildauer (S. 34)

Abbildung 22: Vergleich der Beatmungsdauer (S. 34)

Abbildung 23: Vergleich des neurologischen Status der Patienten bei Entlassung (S. 35)

Abbildung 24: Vergleich des Schweregrads der BPD bei Entlassung (S. 36)

Abbildung 25: Vergleich des Schweregrads der ROP (S. 36)

Abbildung 26: Vergleich der ICH-Rate (S. 37)

Abbildung 27: Vergleich der Veränderung der mittels EIT bestimmten elektrischen *resistance* des Lungengewebes vom 4. zum 11. Lebenstag (S. 38)

Abbildung 28: Regression der mittels EIT bestimmten elektrischen Widerstände des Lungengewebes vom 4. zum 11. Lebenstag auf die am Respirator erhobenen *compliance* (S. 38)

### 7.2 Tabellen

Tabelle 1: Phasen der menschlichen Lungenentwicklung (S. 5)

Tabelle 2: Teilprozesse der Atmung (S. 8)

Tabelle 3: Ausgewählte diagnostische Parameter (S. 9)

Tabelle 4: Definitionen der Frühgeburtlichkeit eingeteilt nach vollendeten SSW (S. 10)

Tabelle 5: Einteilung der Neugeborenen nach dem Geburtsgewicht (S. 10)

Tabelle 6: Lokalisation der EIT-Elektroden (S. 22)



## 8 Literaturverzeichnis

- Abramson MJ, Walters J, Walters EH. Adverse effects of beta-agonists: are they clinically relevant? *Am J Respir Med* 2003, 2: 287-297
- Ainslie PN, Duffin J. Integration of cerebrovascular CO<sub>2</sub> reactivity and chemoreflex control of breathing: mechanisms of regulation, measurement, and interpretation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009, 296: R1473-R1495
- Allegaert K, van den Anker JN, Naulaers G, de Hoon J. Determinants of drug metabolism in early neonatal life. *Curr Clin Pharmacol* 2007, 2: 23-29
- Allen VM, Wilson RD, Cheung A. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. *J Obstet Gynaecol Can* 2006, 28: 220-250
- Ancel PY, Bréart G. Epidemiologie und Risikofaktoren der Frühgeburtlichkeit. *Gynäkologe* 2000, 33: 356-360
- Arul N, Konduri GG. Inhaled nitric oxide for preterm neonates. *Clin Perinatol* 2009, 36: 43-61
- Askin DF, Diehl-Jones W. Retinopathy of prematurity. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2009, 21: 213-233
- Atabai K, Ware LB, Snider ME, Koch P, Daniel B, Nuckton TJ, Matthay MA. Aerolized beta(2)-adrenergic agonists achieve therapeutic levels in the pulmonary oedema fluid of ventilated patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2002, 28: 705-711
- AWMF. Frühgeburt an der Grenze der Lebensfähigkeit des Kindes (Nr. 024/019). 2007.
- AWMF. Prävention und Therapie der bronchopulmonalen Dysplasie Frühgeborener (Nr. 024/014). 2009.
- Bajić J, Zuperku EJ, Tonković-Capin M, Hopp FA. Interaction between chemoreceptor and stretch receptor inputs at medullary respiratory neurons. *Am J Physiol* 1994, 266: R1951-R1961
- Bancalari E. Changes in the Pathogenesis and Prevention of Chronic Lung Disease of Prematurity. *Am J Perinatol* 2001, 18: 1-9
- Bassan H. Intracranial hemorrhage in the preterm infant: understanding it, preventing it. *Clin Perinatol* 2009, 36: 737-762
- Baveja R, Christou H. Pharmacological Strategies in the Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia. *Semin Perinatol* 2006, 30: 209-218
- Behrman RE, Kliegman RM. Nelson Textbook of Pediatrics, 16<sup>th</sup> edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000
- Bhandari A, Bhandari V. Pathogenesis, Pathology and Pathophysiology of Pulmonary Sequelae of Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Infants. *Front Biosci* 2003, 8: 370-380
- Bhandari A, Panitch HB. Pulmonary Outcomes in Bronchopulmonary Dysplasia. *Semin Perinatol* 2006, 30: 219-226

- Bland RD. Loss of liquid from the lung lumen in labor: more than a simple "squeeze". *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001, 280: L602-L605
- Bolt RJ, van Weissenbruch MM, Lafeber HN, Delemarre-van de Waal HA. Glucocorticoids and Lung Development in the Fetus and Preterm Infant. *Ped Pulmonol* 2001, 32: 76-91
- Brown BH. Electrical impedance tomography: a review. *J Med Eng Technol* 2003, 27: 97-108
- Brown BH, Barber DC, Seagar AD. Applied potential tomography: possible clinical applications. *Clin Phys Physiol Meas* 1985, 6: 109-121
- Browne GJ, Penna AS, Phung X, Soo M. Randomised trial intravenous salbutamol in early management of acute severe asthma in children. *Lancet* 1997, 349: 301-305
- Browne GJ, Trieu L, Van Asperen P. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous salbutamol and nebulized ipratropium bromide in early management of severe acute asthma in children presenting to an emergency department. *Pediatr Crit Care* 2002, 30: 448-453
- Cardoso WV, Lü J. Regulation of early lung morphogenesis: questions, facts, and controversies. *Development* 2006, 133: 1611-1624
- Chen J, Smith EHL. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis* 2007, 10: 133-140
- Chess PR, D'Angio CT, Pryhuber GS, Maniscalco WM. Pathogenesis of Bronchopulmonary Dysplasia. *Semin Perinatol* 2006, 30: 171-178
- Clements KM, Barfield WD, Ayadi MF, Wilber N. Preterm Birth-Associated Cost of Early Intervention Services: An Analysis by Gestational Age. *Pediatrics* 2007, 119: 866-874
- Coalson JJ. Pathology of Bronchopulmonary Dysplasia. *Semin Perinatol* 2006, 30: 179-184
- Davis SD. Neonatal and pediatric respiratory diagnostics. *Respir Care* 2003, 48: 367-384
- Denjean A, Paris-Llado J, Zupan V, Debillon T, Kieffer F, Magny JF, Desfrères L, Lllanas B, Guimaraes H, Moriette G, Voyer M, Dehan M, Breart G. Inhaled salbutamol and beclomethasone for preventing broncho-pulmonary dysplasia: a randomised double-blind study. *Eur J Pediatr* 1998, 157: 926-931
- DiFiore JW, Wilson JM. Lung development. *Semin Pediatr Surg* 1994, 3: 221-232
- Dobbs LG, Meshell DJ, Vanderbilt J, Allen L, Gonzales R. The Great Big Alveolar TI Cell: Evolving Concepts and Paradigms. *Cell Physiol Biochem* 2010, 25:55-62
- Dumasius V, Sznajder JI, Azzam ZS, Boja J, Mutlu GM, Maron MB, Factor P. Beta2 adrenergic receptor overexpression increases alveolar fluid clearance and responsiveness to endogenous catecholamines in rats. *Circ Res* 2001, 89: 907-914
- Dunlop S, Hough J, Riedel T, Fraser JF, Dunster K, Schibler A. Electrical impedance tomography in extremely prematurely born infants and during high frequency oscillatory ventilation analyzed in the frequency domain. *Physiol Meas* 2006, 27: 1151-1165
- Ehrenkranz RA, Walsh MC, Fohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, Wrage LA, Poole K. Validation of National Institutes of Health Consensus Definition of Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics* 2005, 116: 1353-1360

- Ertan AK, Tanriverdi HA, Meier M, Schmidt W. Perinatal risk factors for neonatal intracerebral hemorrhage in preterm infants. *Eur J Obstet Gynecol Reproduct Biol* 2006, 127: 29-34
- Finch CA, Lenfant C. Oxygen transport in man. *N Engl J Med* 1972, 286: 407-415
- Frerichs I, Schiffmann H, Hahn G, Dudykevych T, Just A, Hellige G. Funktionelle elektrische Impedanztomographie. Eine Methode zur bettseitigen Überwachung der regionalen Lungenfunktion. *Intensivmed* 2005, 42: 66-73
- Friedrich L., Corso AL, Jones MH. Pulmonary prognosis in preterm infants. *J de Pediatr*, 2005, 81 (Suppl. 1): S79-S88
- Friese K, Kirschner W. Das BabyCare-Projekt – Konzept, erste Ergebnisse und Erfolgskriterien. *Gynäkologe* 2003, 36: 403-412
- Gappa M, Pollow JJ, Allen J, Mayer O, Stocks J. Lung function tests in neonates and infants with chronic lung disease: lung and chest-wall mechanics. *Pediatr Pulmonol* 2006, 41: 291-317
- Ghanei M, Shohrati M, Harandi AA, Eshraghi M, Aslani J, Alaeddini F, Manzoori H. Inhaled corticosteroids and long-acting beta 2-agonists in treatment of patients with chronic bronchiolitis following exposure sulphur mustard. *Inhal Toxicol* 2007, 19: 889-894.
- Gilbert WM, Nesbitt TS, Danielsen B. The cost of prematurity: quantification by gestational age and birth weight. *Obstet Gynecol* 2003, 102: 488-492
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008, 371: 75-84
- Groneck P, Götze-Speer B, Oppermann M, Eiffert H, Speer CP. Association of pulmonary inflammation and increased microvascular permeability during the development of bronchopulmonary dysplasia: a sequential analysis of inflammatory mediators in respiratory fluids of high risk preterm neonates. *Pediatrics* 1994, 5: 712-718
- Groshaus HE, Monocha S, Walley KR, Russell JA. Science review: Mechanisms of beta-receptor stimulation-induced improvement of acute lung injury and pulmonary oedema. *Crit Care* 2004, 8: 234-242
- Gupta MK, Singh M. Evidence Based Review of Levosalbutamol. *Ind J Pediatr* 2007, 74: 161-167
- Hahn G, Dudykevych T, Frerichs I, Thiel F, Hellige G. High performance electrical impedance tomography (EIT) system for clinical evaluation studies and space application. In: Hutten H, Krösel P (Hrsg.). Proceedings of the 2<sup>nd</sup> European Medical & Biological Engineering Conference, Verlag der TU Graz, Graz, Österreich, 2002: 110-111
- Hahn G, Just A, Dittmar J, Hellige G. Systemic errors of EIT systems determined by easily-scalabelled resistive phantoms. *Physiol Meas* 2008, 29: S163-S172
- Hahn G, Just A, Dudykevych T, Frerichs I, Hinz J, Quintel M, Hellige G. Imaging pathologic pulmonary air and fluid accumulation by functional and absolute EIT. *Physiol Meas* 2006, 27: S187-S198
- Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, 1: CD001146

- Helve O, Andersson S, Kirjavainen T, Pitkänen OM. Improvement of lung Compliance during postnatal adaptation correlates with Airway Sodium Transport. *Am J Respir Crit Care Med* 2006, 173: 448-452
- Helve O, Janér C, Pitkänen OM, Andersson S. Expression of the epithelial sodium channel in airway epithelium of newborn infants depends on gestational age. *Pediatrics* 2007, 120: 1311-1316
- Helve O, Pitkänen OM, Andersson S, O'Brodivich H, Kirjavainen T, Otulakowski G. Low Expression of Human Epithelium Sodium Channel in Airway Epithelium of Preterm Infants With Respiratory Distress. *Pediatrics* 2004, 113: 1267-1272
- Helve O, Pitkänen OM, Janér C, Andersson S. Pulmonary fluid balance in the human newborn infant. *Neonatology* 2009, 95: 347-352
- Herber-Jonat S, Hayek K, Mittal R, Just A, Hahn G, Schulze A, Flemmer AW. Electrical impedance tomography is able to track changes in respiratory function in endotoxin-challenged rodents. *Respirology* 2009, 14: 680-688
- Herber-Jonat S, Schulze A, Gribaska A, Roth B, Lindner W, Pohlandt F. Survival and major neonatal complications in infants born between 22 0/7 and 24 6/7 weeks of gestation (1999-2003). *Am J Obstet Gynaecol* 2006, 195: 16-22
- Herzog EL, Brody AR, Colby TV, Mason R, Williams MC. Knowns and unknowns of the alveolus. *Proc Am Thorac Soc* 2008, 5: 778-782
- Hinz J, Hahn G, Quintel M. Elektrische Impedanztomographie. Reif für die klinische Routine bei beatmeten Patienten. *Anaesthesist* 2008, 57: 61-69
- Hummeler E, Barker P, Gatzky J, Beermann F, Verdumo C, Schmidt A, Boucher R, Rossier BC. Early death due to defective neonatal lung liquid clearance in alpha-ENaC-deficient mice. *Nat Genet* 1996, 12: 325-328
- Hummeler E, Barker P, Talbot C, Wang Q, Verdumo C, Grubb B, Gatzky J, Burnier M, Horisberger JD, Beermann F, Boucher R, Rossier BC. A mouse model for the renal salt-wasting syndrome pseudohypoaldosteronism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, 94: 11710-11715
- Jain L, Dudell GG. Respiratory Transition in Infants Delivered by Caesarean Section. *Semin Perinatol* 2006a, 30: 296-304
- Jain L, Eaton DC. Physiology of Fetal Lung Clearance and the Effect of Labor. *Semin Perinatol* 2006b, 30: 34-43
- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia, *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 163: 1723-1729
- Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary Dysplasia. *Lancet* 2006, 367: 1421-1431
- Kobaly K, Schluchter M, Minich N, Friedman H, Taylor HG, Wilson-Costello D, Hack M.. Outcomes of extremely low birth weight (<1 kg) and extremely low gestational age (<28 weeks) infants with bronchopulmonary dysplasia: effects of practice changes in 2000 to 2003, *Pediatrics* 2008 121: 73-81

- Kubin L, Alheid GF, Zuperku EJ, McCrimmon DR. Central pathways of pulmonary and lower vagal afferents. *J Appl Physiol* 2006, 101: 618-627
- Lahiri S, Forster RE. CO<sub>2</sub>/H(+) sensing: peripheral and central chemoreception. *Int J Biochem Cell Biol* 2003, 35: 1413-1435
- Laudy JA, Wladimiroff JW. The fetal lung. 1: Developmental aspects. *Ultrasound Obstet Gynaecol* 2000, 16: 284-290
- Lindström K, Winbladh B, Haglund B, Hjern A. Preterm Infants as Young Adults: A Swedish Cohort Study. *Pediatrics* 2007, 120: 70-77
- Lucas R, Verin AD, Black SM, Catravas JD. Regulators of endothelial and epithelial barrier integrity and function in acute lung injury. *Biochem Pharmacol* 2009, 77: 1763-1772
- Lumley J. Defining the problem: the epidemiology of preterm birth. *Br J Obstet Gynaecol* 2003, 101 (Suppl. 20): 3-7
- Lynch PJ. Multimedia teaching projects by the Yale University School of Medicine, Center for Advanced Instructional Media (Director: Jaffe C), 1987-2000
- Martinez FD. The Origins of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Early Life. *Proc Am Thorac Soc* 2009, 6: 272-277
- Matthay MA, Robriquet L, Fang X. Alveolar Epithelium. Role in Lung Fluid Balance and Acute Lung Injury. *Proc Am Thorac Soc* 2005, 2: 206-213
- McAuley DF, Frank JA, Fang X, Matthay MA. Clinically relevant concentrations of beta<sub>2</sub>-adrenergic agonists stimulate maximal cyclic adenosine monophosphate-dependent airspace fluid clearance and decrease pulmonary edema in experimental acid-induced lung injury. *Crit Care Med* 2004, 32: 1470-1476
- McAuley DF, Matthay MA. Is there a role for beta-adrenoceptor agonists in the management of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Treat Respir Med* 2005, 4: 297-307
- Metherall P, Barber DC, Smallwood RH, Brown BH. Three-dimensional electrical impedance tomography. *Nature* 1996, 380: 502-512
- Minakata Y, Suzuki S, Grygorczyk C, Dagenais A, Berthiaume Y. Impact of beta-adrenergic agonists on Na(+) channel and Na(+)-K(+)-ATPase expression in alveolar type II cells. *Am J Physiol* 1998, 19: L414-L422
- Modena AB, Fieni S. Amniotic fluid dynamics. *Acta Biomed* 2004, 75 (Suppl. 1): 11-13
- Mörschel M, Dutschmann M. Pontine respiratory activity involved in inspiratory/expiratory phase transition. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2009, 364: 2517-2526
- Moss TJ. Respiratory Consequences of preterm birth. *Clin Exp Pharmacol* 2006, 33: 280-284
- Moutquin JM. Classification and heterogeneity of preterm birth. *Br J Obstet Gynaecol* 2003, 101 (Suppl. 20): 30-33
- Ng GY, Ohlsson A. Bronchodilators for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants *Cochrane Database Syst Rev* 2001, 3: CD003214

- Norlin A, Lu LN, Guggino SE, Matthay MA, Folkesson HG. Contribution of amiloride-insensitive pathways to alveolar fluid clearance in adult rats. *J Appl Physiol* 2001, 90:1489-1496
- Ogoh S, Hayashi N, Inagaki M, Ainslie PN, Miyamoto T. Interaction between the ventilatory and cerebrovascular responses to hypo- and hypercapnia at rest and during exercise. *J Physiol* 2008, 586: 4327-4338
- Olver RE, Walters DV, Wilson MS. Developmental regulation of lung liquid transport. *Annu Rev Physiol* 2004, 66: 77-101
- Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr* 2005, 164: 552-558
- Pawlik MT, Schubert T, Hopf S, Lubnow W, Gruber M, Selig C, Taeger K, Ittner KP. The effects of fenoterol inhalation after acid aspiration-induced lung injury. *Anest Analg* 2009, 109: 143-150
- Perkins GD, Gao F, Thickett DR. In vivo and in vitro effects of salbutamol on alveolar epithelial repair in acute lung injury. *Thorax* 2008, 63: 215-220
- Perkins GD, McAuley DF, Richter A, Thickett DR, Gao F. Bench-to-bedside review: beta2-Agonists and the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2004, 8: 25-32
- Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, Gao F. The beta-agonist lung injury trial (BALTI): a randomized placebo-controlled clinical trial *Am J Respir Crit Care Med* 2006, 173: 281-287
- Peterson SW. Understanding the sequence of pulmonary injury in the extremely low birth weight, surfactant-deficient infant. *Neonatal Netw* 2009, 28: 221-229
- Planès C, Blot-Chabaud M, Matthay MA, Couette S, Uchida T, Clerici C. Hypoxia and beta2-Agonists Regulate Cell Surface Expression of the Epithelial Sodium Channel in Native Alveolar Epithelial Cells. *J Biol Chem* 2002, 277: 47318-47324
- Ricard JD, Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury. *Eur Respir J* 2003, 22 (Suppl. 42): 2s-9s
- Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, 3: CD004454
- Robertson CM, Watt MJ, Dinu IA. Outcomes for the extremely premature infant: What is new? Where are we going? *Pediatr Neurol* 2009, 40: 189-1996
- Rodriguez RJ. Management of Respiratory Distress Syndrome: An Update. *Respiratory Care* 2003, 48: 279-287
- Sartori C, Allemann Y, Duplain H, Lepori M, Egli M, Lipp E, Hutter D, Turini P, Hugli O, Cook S, Nicod P, Scherrer U. Salmeterol for the prevention of high-altitude pulmonary edema. *N Engl J Med* 2002, 346: 1631-1636
- Sartori C, Matthay MA. Alveolar epithelial fluid transport in acute lung injury: new insights. *Eur Respir J* 2002b, 20: 1299-1313
- Sears MR, Lötvall J. Past, present and future-beta2-adrenoceptor agonists in asthma management. *Respir Med* 2005, 99:152-170

- Seger N, Soll R. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, 2: CD007836
- Serrano RE, Riu PJ, de Lema B, Casan P. Assessment of the unilateral pulmonary function by means of electrical impedance tomography using a reduced electrode set. *Physiol Meas* 2004, 25: 803-813
- Sorichter S. Lungenfunktion. *Radiologe* 2009, 49: 676-686
- Staneva KN, Abshagen K, Koepcke E, Sadenwasser W. Hirnblutungen und periventriculäre Leukomalazie bei Frühgeborenen nach intravenöser Tokolyse mit Fenoterol: postnatale neurosonographische Untersuchungsergebnisse. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2003, 207: 54-62
- Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, 4: CD003063
- Stick S. The contribution of airway development to pediatric and adult lung disease. *Thorax* 2000, 55: 587-594
- Tucker J, McGuire W. Epidemiology of preterm birth. *Br Med J* 2004, 329: 675-678
- Venkatesh VC, Katzberg HD. Glucocorticoid regulation of epithelial sodium channel genes in human fetal lung. *Am J Physiol* 1997, 273: L227-L233
- Verma, R., Respiratory Distress Syndrome of the Newborn Infant. *Obstet Gynaecol Survey* 1995, 50: 542-555
- Volpe J. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol* 2009, 8: 110-124
- Ward RM, Beachy JC. Neonatal complications following preterm birth. *Br J Obstet Gynaecol* 2003, 110 (Suppl. 20): 8-16
- Ware LB, Matthay MA. Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 163: 1376-1383
- Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000, 342: 1334-1349
- Weibel ER. What makes a good lung? The morphometric basis of lung function. *Swiss Med Wkly* 2009, 139: 375-386
- Welsh L, Kirkby J, Lum S, Odendaal D, Marlow N, Derrick G, Stocks J. The EPICure study: maximal exercise and physical activity in school children born extremely preterm. *Thorax* 2010, 65: 165-172
- Williamson DM, Abe K, Bean C, Ferré C, Henderson Z, Lackritz E. Current research in preterm birth. *J Womens Health (Larchmt)* 2008, 17: 1545-1549
- Wyncoll, DL, Evans TW. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet* 1999, 354: 497-501

Yaseen H, Khalaf M, Dana A, Yaseen N, Darwich M. Salbutamol versus cation-exchange resin (kayexalate) for the treatment of nonoliguric hyperkalemia in preterm infants. *Am J Perinatol* 2008, 25:193-197



### 9 Publikationen

Flemmer AW, Raithel E, **Kuscha M**, Klemme M, Schulze A, Thome U. Intravenöses Salbutamol bei Frühgeborenen unter 1000g, Ergebnisse einer Pilotstudie. 33. *GNPI-Kongress, Hamburg, Deutschland, 14. bis 16. Juni 2007.*

**Kuscha M**, Just A, Raithel E, Klemme M, Schulze A, Thome U, Flemmer AW. Der Effekt von Salbutamol auf die elektrische Impedanz der Lunge extrem Frühgeborener. 33. *GNPI-Kongress, Hamburg, Deutschland, 14. bis 16. Juni 2007.*

Raithel E, **Kuscha M**, Klemme M, Schulze A, Thome U, Flemmer AW. Der Effekt von intravenös appliziertem Salbutamol auf die Aktivität des epithelialen Natriumkanals, gemessen als amiloridsensitives Nasenpotential. 33. *GNPI-Kongress, Hamburg, Deutschland, 14. bis 16. Juni 2007.*

### 10 Danksagung

Mein größter Dank gilt allen Studienpatientinnen und -patienten sowie deren Eltern für ihr Vertrauen und ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser Untersuchung.

Des Weiteren ist den Herrn Prof. Dr. Klaus Friese, Prof. Dr. Dr. h. c. Dietrich Reinhardt, Prof. Dr. Andreas Schulze und Prof. Dr. Dietrich von Schweinitz für die Möglichkeit zu danken, diese Doktorarbeit auf der Neonatologischen Intensivstation des Klinikums Großhadern erarbeiten zu können.

Ein großer Dank gebührt außerdem meinem Doktorvater, Herrn Priv.-Doz. Dr. Andreas Flemmer, für die Überlassung der äußerst interessanten Fragestellung und seine interessierte Betreuung. Insb. möchte ich mich für das in mich gesetzte Vertrauen bedanken, in einem solch sensiblen Bereich der Medizin wie dem Umgang mit Extrem-Frühgeborenen tätig sein zu dürfen. Freudig zurückdenken werde ich auch an die mir ermöglichte Teilnahme am GNPI-Kongress in Hamburg.

Ein weiterer Dank gilt meinem Mitbetreuer, Herrn Dr. Mathias Klemme, für seine stete Bereitschaft, mir auch zur Unzeit mit Rat und Tat zur Seite zu stehen. Ganz konkret sei ihm zudem für die Anlage der Messelektroden, das Legen von Zugängen und die Überwachung des Infusionsprotokolls gedankt.

Ein besonderer Dank gilt auch der EIT-Gruppe des Zentrums Anaesthesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin der Georg-August-Universität Göttingen, Deutschland, unter Leitung von Herrn Dr. Günter Hahn für die Überlassung des EIT-Systems und das Auslesen der Daten.

Allen anderen ärztlichen Mitarbeitern der Station I10B möchte ich für ihre konstruktiven Ratschläge und fachlichen Erläuterungen danken.

Ein ganz besonderer Dank gebührt auch allen Pflegekräften der Station und den Sekretärinnen der Abteilung für ihre Geduld und ihre Flexibilität, ohne die die Studie nicht so reibungslos hätte durchgeführt werden können.

Ganz herzlich möchte ich mich auch bei meiner Mitdotorandin Eva Raithel für die freundschaftliche und engagierte Zusammenarbeit, die gegenseitige Unterstützung und die hilfreichen Diskussionen bedanken.

Bei meinem jetzigen Arbeitgeber, dem Heckscher-Klinikum München, möchte ich mich für die mir zugestandenen Freiräume zur Datenauswertung und zur schriftlichen Ausarbeitung der Doktorarbeit bedanken.

Meinen Eltern und meinen Geschwistern gebührt ein ganz besonderer Dank für ihre uneingeschränkte Unterstützung, ihr stetes Verständnis und ihre Motivation während meines bisherigen Lebensweges.

## **11 Lebenslauf**

### **Persönliche Daten**

Name: Moritz Kuscha

Geburtsdatum: 12.07.1979

Geburtsort: München

### **Ausbildung**

09/1985 – 09/1989 Grundschule Hattenhofen

09/1989 – 09/1991 Gymnasium Olching

09/1991 – 06/1998 Viscardi-Gymnasium Fürstenfeldbruck (Abitur am 26.06.1998)

09/1998 – 09/1999 Zivildienst an der Kreisklinik Fürstenfeldbruck

09/1999 – 07/2001 Ausbildung zum Koch im Kempinski-Hotel „Vier Jahreszeiten“ München (IHK-Prüfung am 12.07.2001)

10/2001 – 11/2008 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München (Ärztliche Approbation am 04.12.2008)

### **Beruf**

07/2001 – 09/2001 *Commis de cuisine* im Kempinski-Hotel „Vier Jahreszeiten“ München

Seit 01/2009 Assistenzarzt am Heckscher-Klinikum für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie München (Chefarzt: Hon.-Prof. Dr. med. Franz-Josef Freisleder)

### **Forschung**

08/2004 – 12/2010 Doktorarbeit an der Abteilung für Neonatologie (Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. Andreas Schulze) der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe (Dir.: Univ.-Prof. Dr. med. Klaus Friese) bzw. der Kinderklinik und -poliklinik im Dr.-von-Haunerschen Kinderspital (komm. Dir.: Univ.-Prof. Dr. med. Dietrich von Schweinitz) der Ludwig-Maximilians-Universität München