

Aus der

Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. sci nat. Christoph Klein

Klinikum der Universität
Ludwig-Maximilians-Universität München

**Frühe Indikatoren und Therapien
der chronischen Lungenerkrankung des Früh- und Neugeborenen**

als kumulative Habilitationsschrift

zur Erlangung des akademischen Grades eines habilitierten Doktors der Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Dr. med. Kai Martin Förster
2023

Inhaltsverzeichnis

<i>Einleitung</i>	1
<i>Neue Biomarker für die frühe Diagnose der Bronchopulmonalen Dysplasie</i>	4
<i>Eigene Arbeiten zur frühen Identifizierung der Bronchopulmonalen Dysplasie durch neuartige Biomarker</i>	6
• Early Identification of Bronchopulmonary Dysplasia Using Novel Biomarkers by Proteomic Screening.....	6
• Validation of disease-specific biomarkers for the early detection of Bronchopulmonary Dysplasia.....	12
• Altered relaxation times in MRI indicate bronchopulmonary dysplasia.....	18
• MRI based scoring of the diseased lung in the preterm infant with BPD (Unseal BPD (UNiforme Scoring of the diseased Lung in BPD)).....	22
<i>Lungenprotektive Therapieverfahren: Hochfrequenz-Oszillationsbeatmung (high frequency oscillatory ventilation; HFOV) und ExtraCorporale MembranOxygenierung (ECMO)</i>	27
<i>Gasaustauschmechanismen bei Frühgeborenen unter Hochfrequenzbeatmung (HFOV)</i>	28
<i>Eigene Arbeiten zu lungenprotektiven Therapieverfahren</i>	29
• Gas exchange Mechanisms in preterm infants on HFOV – a computational approach.....	29
• In silico numerical simulation of ventilator settings during high-frequency ventilation in preterm infants.....	37
<i>Extracorporale Membranoxygenierung (ECMO) bei neonatalem Lungenversagen</i>	42
• Etablierung neonataler ECMO bei Lungenversagen auf der Grundlage eines speziellen Trainingsprogramms - Eine 6-Jahres-Analyse-.....	43
• Langzeitentwicklung von Kindern nach ExtraCorporaler MembranOxygenierung (ECMO).....	49
<i>Literatur</i>	54
<i>Originalarbeiten als Erstautor</i>	62
<i>Originalarbeiten als Co-Autor</i>	64

<i>Übersichtsartikel/Reviews/Guidelines</i>	67
<i>Zitierfähige Abstracts von Vorträgen und Postern</i>	68
<i>Erklärung</i>	72
<i>Danksagung</i>	73

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Patienten proteomische Biomarker.....	9
Abb. 1:	Frühe Identifizierung der Bronchopulmonalen Dysplasie durch neuartige proteomische Biomarker.....	10
Tab. 2:	Patienten Biomarkervalidierung (München).....	14
Abb. 2:	Vergleich von 32 Modellen, die die Proteinexpressionsniveaus für BCAM, SIGLEC-14 und ANGPTL-3 sowie weitere kritische Risikofaktoren für die Entwicklung der BPD enthalten.....	15
Abb. 3:	Validierungsexperimente der krankheitsspezifischen Biomarker.....	16
Abb. 4:	Veränderte Relaxationszeiten zeigen die BPD in der MRT an.....	20
Abb. 5:	MRT-basiertes Scoring der erkrankten Lunge des Frühgeborenen mit BPD.....	25
Abb. 6:	Gestationsalter-abhängige Ausprägungsmuster der Score-Variablen sowie Krankheitsspezifität des MRT-Scores.....	26
Abb. 7:	Atemgasfluss und Volumenkurve des Lungenmodells.....	33
Abb. 8:	Lungenmodell.....	34
Abb. 9:	„Pendelluft“.....	35
Abb. 10:	Zeitliche Entwicklung des Sauerstofftransportes während eines HFOV-Zyklus.....	36
Abb. 11:	Regionale Verteilung des Sauerstoffs im Vergleich mit der regionalen Compliance der Lunge.....	40
Abb. 12:	“heat map” der Oxygenierung.....	41
Abb. 13:	Die ExtraCorporale MembranOxygenierung.....	44
Abb. 14:	Mortalität der Grunderkrankungen der zur ECMO verlegten Kinder.....	45
Tab. 3:	Neugeborene und Säuglinge, die mit der Option auf eine ECMO in unser Perinatalzentrum verlegt wurden.....	46
Tab. 4:	Patienten mit ECMO-Therapie.....	47
Abb. 15:	Studiendesign Patientenrekrutierung zur Erfassung des Langzeitverlaufes nach schwerem neonatalen Lungenversagen.....	49
Tab. 5:	Patienten ECMO-Follow-up.....	52

Einleitung

Die Bronchopulmonale Dysplasie. Die Entwicklung einer neonatalen chronischen Lungenerkrankung (neonatal chronic lung disease, nCLD) bei Frühgeborenen, auch bekannt als Bronchopulmonale Dysplasie (BPD), stellt eine signifikante Belastung für die langfristige pulmonale und neurologische Entwicklung in dieser stetig wachsenden Patientenpopulation dar [1-3]. Bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter von weniger als 32 Wochen und einem Geburtsgewicht unter 1,5 kg beträgt die Inzidenz bis zu 50% [3, 4].

Zusätzlich zu der genetischen Suszeptibilität [5-8] wurden in großen klinischen Studien weitere Auslöser identifiziert [9-14]: neben einem sehr niedrigen Geburtsgewicht mit und ohne intrauterine Wachstumsretardierung, Plazentaanomalien sowie prä- und postnatalen Infektionen schädigen insbesondere die Notwendigkeit einer länger andauernden künstlichen Beatmung zur Behandlung des akuten postnatalen respiratorischen Versagens aufgrund eines primären Surfactant-Mangels und die Notwendigkeit einer Sauerstoff-Supplementierung die strukturell und funktionell unreife Lunge [15-18]. Hierbei sind die Verwendung großer Tidalvolumina und hoher Beatmungsdrücke in Verbindung mit der Höhe und Dauer der Exposition gegenüber zusätzlichem Sauerstoff wesentliche Risikofaktoren für die Krankheitsentwicklung [19, 20]. Das Auftreten von pulmonalen Komplikationen, wie z.B. einem interstitiellen Emphysem oder Pneumothoraces, erhöht das Risiko weiter [20].

Die genannten Risikofaktoren entfalten ihre Wirkung in einem kritischen Entwicklungsfenster, in dem das funktionell und strukturell unreife Organ anfällig für die Induktion dramatischer und nachhaltiger Veränderungen ist, die die Lungenfunktion bis in das Erwachsenenalter bestimmen [21, 22].

Die Pathobiologie und der klinische Verlauf der BPD haben sich in der Post-Surfactant-Ära verändert: Die Krankheit ist jetzt gekennzeichnet durch i) eine gestörte Alveolarisierung mit wenigen und vergrößerten, simplifizierten Alveolen, zusammen mit ii) einer gestörten Vaskulogenese, die zu weniger und kleineren, intraacinarären Lungenarterien führt. Die Verdickung der bronchialen glatten Muskulatur, interstitielle Ödeme, Fibrose und eine Inflammation, bekannt aus der Zeit der Prä-surfactant Ära, finden sich auch noch bei der neuen Form der Erkrankung [23]. In Verbindung mit einer defekten Gefäßfunktion und -struktur kann die Verringerung der Gefäßoberfläche zu einer pulmonal hypertensiven Gefäßerkrankung führen, die den Gasaustausch schon in den ersten Lebenswochen deteriorieren kann [24].

Trotz der Bedeutung der BPD für die Entwicklung der Frühgeborenen bleibt schon die Diagnosestellung weiterhin schwierig: die Erkrankung wird bei den unreifsten Frühgeborenen momentan nicht nur erst Wochen bis Monate nach der Geburt, nahe dem errechneten Entbindungstermin, diagnostiziert [25]. Zudem basiert die Diagnose ausschließlich auf klinischen Kriterien, wie der Abhängigkeit von Sauerstoff und künstlicher Beatmung [25], wodurch zu Grunde liegende strukturelle und funktionelle Veränderungen vollkommen außer Acht gelassen werden. Von den schwersten Fällen abgesehen, erlaubt dieses Vorgehen nur eine ungenaue Vorhersage des Krankheitsverlaufes. Da ein signifikanter Durchbruch für eine verbesserte Diagnose der BPD, die eine frühe und zuverlässige Therapieentscheidung ermöglichen würde, in den letzten zehn Jahren ausgeblieben ist, bleibt die Diagnosestellung weiterhin eine Herausforderung.

Das Habilitationsprojekt. Um jedoch frühe therapeutische Entscheidungen und die Entwicklung personalisierter Behandlungsstrategien und individualisierte Nachsorgeprogramme zu ermöglichen, wurden in diesem Projekt die folgenden Ziele verfolgt: i) die Identifizierung und Validierung früher Plasmamarker, welche verlässlich und mit hoher Empfindlichkeit auf die Entwicklung einer BPD hinweisen [26, 27], ii) die Entwicklung neuer Bildgebungsmarker, um strukturelle Veränderungen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zu charakterisieren [28, 29]. Des Weiteren werden iii) Gasaustauschmechanismen bei Frühgeborenen unter Hochfrequenzbeatmung (HFOV) mit Tidalvolumina unterhalb des Totraumes der neonatalen Atemwege untersucht [30, 31] und iv) die Implementierung der Extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) in der Neonatologie des Dr. von Haunerschen Kinderspitals am Campus Großhadern als Lungenersatztherapie bei schwerem neonatalen Lungenversagen evaluiert [32, 33].

Die AIRR-Studie. Zu den unter i-iii beschriebenen Zielen wurden in der AIRR-Studie (attention to infants at respiratory risks (AIRR), Studienregistrierung DRKS00004600) Frühgeborene mit und ohne die spätere Diagnose einer BPD und einem Gestationsalter von ≤ 32 Wochen bei Geburt prospektiv rekrutiert, inklusive des Assessments der initialen Atemstörung dieser Kinder durch die Evaluation ihres klinischen pulmonologischen Verlaufes. Die Patienten wurden am Perinatalzentrum der Ludwig-Maximilians-Universität, Campus Großhadern, geboren. Die Validierung der Ergebnisse erfolgte an einer zweiten, unabhängigen Studienkohorte aus dem Perinatalzentrum des Uniklinikums Gießen (UKGM) (Funding: NWG VH-NG-829 (Helmholtz

Gemeinschaft), Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL) (Bundesministerium für Bildung und Forschung).

Als Grundlage und Voraussetzung für die im Folgenden beschriebenen Arbeiten sowie als Validierungsinstrument für die neu entwickelten Bio- und Imagingmarker wurden ab 2013 i) in Kollaboration mit Prof. Janet Stocks, Leiterin der Portex-Einheit, UCL, Institute of Child Health, London, UK die standardisierte Säuglings-Lungenfunktionsmessung (infant lung function testing; ILFT) und ii) die pulmonale sowie zerebrale Magnetresonanztomographie bei Neugeborenen in Spontanatmung im korrigierten Gestationsalter von 36 Wochen nach einem neu entwickelten Protokoll mit einem 3-Tesla-Ganzkörper-MRT-Scanner (Magnetom Skyra, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) am Perinatalzentrum Großhadern etabliert. Zur Standardisierung wurden die folgenden SOP's entwickelt: 'DZL-SOP-1-Neo_Lungenfunktionstest', 'DZL-SOP-1-Neo_MRI Lunge und Gehirn' und 'DZL-SOP-1-Neo_Sampling für Biomarker-Screening (Urin, Trachealspirat, Blut)', die damit auch im Deutschen Zentrum für Lungenforschung (DZL) eingeführt wurden.

Neue Biomarker für die frühe Diagnose der Bronchopulmonalen Dysplasie

Eine rechtzeitige postnatale Risikostratifizierung für Frühgeborene mit einer chronischen neonatalen Lungenerkrankung, d. h. einer Bronchopulmonalen Dysplasie, ist dringend erforderlich, um die klinische Entscheidungsfindung zu diesem frühen Zeitpunkt zu unterstützen. Bislang müssen sich Ärztinnen und Ärzte auf die Diagnose im Alter von 36 Gestationswochen verlassen, die zudem allein auf im Wesentlichen zwei klinischen Kriterien beruht [25]. So wird die BPD aktuell weiterhin auf der Grundlage der Definition des NICHD-Workshops diagnostiziert [25], bei der Frühgeborene <32 Wochen postmenstruellem Alter (PMA) anhand ihres Bedarfs an zusätzlichem Sauerstoff im Atemgas ($\text{FiO}_2 > 0.21$) für mindestens 28 Tage identifiziert werden, gefolgt von der abschließenden Beurteilung nach 36 Wochen PMA oder der Entlassung, je nachdem, was zuerst eintritt (**milde BPD**: Bedarf an zusätzlichem Sauerstoff an Lebenstag 28, kein Bedarf an supplementärem Sauerstoff mit 36 Wochen PMA; **moderate BPD**: Sauerstoffsupplementierung $\text{FiO}_2 < 0.30$ mit 36 Wochen PMA; **schwere BPD**: Sauerstoffsupplementierung $\text{FiO}_2 > 0.30$ mit 36 Wochen PMA und/oder positive Druckbeatmung/kontinuierliche positive Druckbeatmung), wobei ein Behandlungstag jeder kontinuierlichen Beatmungsanwendung und/oder Sauerstoffsupplementierung >12 Stunden/Tag entspricht [25].

Bisherige Ansätze zur Identifizierung solcher Biomarker waren durch die Verwendung gezielter Markeranalysen, unsensitiver Nachweistechniken sowie einer konventionellen Datenanalyse im Gegensatz zu statistischer Modellierung unter Einbeziehung klinischen Variablen weitgehend eingeschränkt [34, 35]. Um diese Einschränkungen zu überwinden, haben wir eine Kombination aus drei Plasmamarkern ((basal cell adhesion molecule (BCAM), sialic acid-binding Ig-like lectin 14 (SIGLEC-14), angiopoietin-like 3 protein (ANGPTL-3)) mittels Proteom-Screening (SOMAscan® Assay, SomaLogic®, Boulder, CO) [36, 37] identifiziert, deren Expressionswerte in der ersten Lebenswoche und nach 28 Tagen signifikant mit der späteren Entwicklung einer BPD assoziiert waren [26], ergänzt durch ihre Verifizierung in Paraformaldehyd-Gewebeschnitten aus Autopsielungen von Säuglingen mit BPD.

Des Weiteren konnten wir neuartige radiologische Biomarker definieren, die die Bronchopulmonale Dysplasie bei Frühgeborenen in Form der T1- und der T2-Relaxationszeiten erstmals strukturell genauer charakterisieren [28], und die die

Bildgebungsmodalität der Magnetresonanztomographie mittels eines MRT-Scores nun klinisch anwendbar machen [29].

Zusammengefasst können die mittels Proteomanalyse nachgewiesenen Marker insbesondere in Verbindung mit einer bildgebungsbasierten Phänotypisierung der strukturellen Veränderungen eine Risikoeinstufung ermöglichen. Hierdurch werden individualisierte Behandlungsansätze durch klinische Studien identifizierbar und die Charakterisierung der Krankheitssubtypen erlaubt in der Folge die Entwicklung individueller Langzeit-Programme und Präventionsstrategien.

Eigene Arbeiten zur frühen Identifizierung der Bronchopulmonalen Dysplasie

Early Identification of Bronchopulmonary Dysplasia Using Novel Biomarkers by Proteomic Screening

Förster K., Sass S., Ehrhardt H., Mous D.S., Rottier R.J., Oak P., Schulze A., Flemmer A.W., Gronbach J., Hübener C., Desai T., Eickelberg O., Theis F.J., Hilgendorff A. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 197, 1076-1080 (2018)

Unter Verwendung der SOMAscan® -Technologie (SomaLogic, Boulder, USA) wurde das Proteom in seriell gesammelten EDTA-Plasmaproben untersucht (n=35 Frühgeborene). Mit diesem Ansatz konnte eine Gruppe neuer Markerproteine identifiziert werden, die die spätere BPD bereits in der ersten Lebenswoche mit hoher Spezifität und Sensitivität vorhersagt. Erhöhte Messwerte im Plasma für SIGLEC-14 (Sialic acid-binding immunoglobulin-type lectin 14) und BCAM (basal cell adhesion molecule) in Kombination mit einer geringeren Expression von ANGPTL3 (Angiopietin-like 3) waren mit der BPD assoziiert. Die Detektion der Proteine gelang auch noch am 28. Lebenstag [26].

Die Anwendung dieser reproduzierbaren Methode, die sogar in geringen Probenmengen durch die Bindung an 1129 individuelle, hochaffine Moleküle und die nachfolgende Quantifizierung durch Hybridisierungsassays [36, 37] Plasmaproteine verlässlich nachweist, ermöglicht zum ersten Mal die Identifikation einer Proteingruppe mit hohem Potenzial für die Anwendung in der klinischen Diagnostik. Der einzigartige Screeningansatz und seine Bestätigung in einer zweiten Kohorte unter Verwendung einer unabhängigen Messmethode (ELISA) sowie der Nachweis der pulmonalen Proteinexpression durch Färbungen in Paraformaldehyd-Gewebeschnitten aus BPD-Autopsielungen (Sophia Children's Hospital, Erasmus Medical Center, Rotterdam) sind damit früheren Biomarkerstudien überlegen. Diese verfehlen durch einen auf wenige Proteine fokussierten Studienansatz Marker mit hoher Krankheits- und/oder Organspezifität [34, 35, 38].

Das klinische Potenzial ergibt sich darüber hinaus auch daraus, dass das identifizierte Proteinmuster zentrale Krankheitsprozesse der BPD reflektiert: SIGLEC-14 fungiert hierbei als Indikator der charakteristischen Inflammation, BCAM zeigt die Neumodellierung der

extrazellulären Matrix an und wird durch ANGPTL3, den Marker des Gefäßwachstums, ergänzt [39-41].

Das auf Granulozyten und Monozyten exprimierte **SIGLEC-14** wird als Gegenspieler zum inhibitorisch agierenden SIGLEC-5 angesehen, welches auf Granulozyten und B-Lymphozyten vorkommt [42, 43]. Ein Ungleichgewicht beider Faktoren wird mit invasiven Infektionen durch B-Streptokokken bei Neugeborenen in Verbindung gebracht [44]. Tangata et al. assoziieren den Verlust von SIGLEC-14 mit einem reduzierten Risiko für die Entwicklung bzw. die Aggravation einer chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) [45]. Eine Rolle des SIGLEC-14 kann für die Immunantwort dieser erwachsenen Patienten auf virale Infektionen der Atemwege gesehen werden, so dass das erhöhte Risiko für Atemwegsinfektionen Frühgeborener mit einer BPD in den ersten zwei Lebensjahren [5] vor diesem Hintergrund diskutiert werden muss.

Der Lamininrezeptor **BCAM** zeigt den Prozess des Umbaus des Lungengerüsts während der Krankheitsentwicklung und im Rahmen der Wundheilung an [46], der die Erkrankung charakterisiert [47]. Der Prozess des Umbaus der pulmonalen Matrix wird mit der Fehlregulierung zentraler Signaltransduktionswege und der assoziierten Fehlentwicklung epithelialer, mesenchymaler und endothelialer Strukturen in Verbindung gebracht [41, 48].

Die charakteristischen Prozesse einer veränderten vaskulären Entwicklung, die die reduzierte Alveolarisierung begleitet [49], wird von der verringerten **ANGPTL3**-Expression wiedergespiegelt, einem Wachstumsfaktor der Entwicklungs- und Überlebensprozesse in Endothelzellen reguliert [50].

Die Identifikation dieser Gruppe potenzieller Biomarker wurde neben dem neuartigen Proteinscreening auch durch die Entwicklung von statistischen Analysemodellen möglich gemacht. Nach der Anwendung L1-regulierter Regression (Lasso) in jedem Expressionsprofil zur Subtraktion störender Effekte unter Verwendung der bekannten klinischen Risikofaktoren [15, 41, 51-53] wurde ein generalisiertes additives Model angepasst, welches die Krankheitsausprägung (keine BPD vs. BPD) als binäre Variablen, Zeitpunkte als Spline-Effekte und Patienten als willkürliche Effekte beinhaltet. Die logistische Regression konnte die Gruppe der Proteine festlegen, welche die verschiedenen BPD-Grade bestmöglich identifiziert; *Akaike's Informationskriterium* („Akaike information criterion“, AIC) quantifiziert dabei die Qualität für jedes angewandte Model [54].

Durch die Darstellung der individuellen Antwort einer strukturell und biochemisch unreifen Lunge auf verschiedene Verletzungsmechanismen erlauben die Biomarker schon in der ersten Lebenswoche die Offenlegung eines Zeitfensters [55], das für die Initiierung von Instrumenten zur Beobachtung und zur Messung von Behandlungserfolgen günstig ist. Diese Ergebnisse könnten außerdem Risiko-Neugeborene ermitteln, um Studien, die beispielsweise mittels Exom-Sequenzierung nach prognostischen Markern für eine BPD suchen, neu auszurichten [56].

Tabelle 1. Patienten proteomische Biomarker

	Exploration cohort	Confirmation cohort
n	18	17
Gestational age (weeks PMA)	26.2 (24.3-28.2)	26.2 (24.4-29.6)
Birth weight (g) *	755 (510-1040)	840 (340-1470)
IUGR *	4 (22.2%)	1 (5.9%)
Gender (female/male)	11/7	12/5
pH, umbilical artery	7.33 (6.95-7.47)	7.35 (7.01-7.48)
ANCS	17 (94.0%)	14 (82.4%)
Chorioamnionitis	13 (72.0%)	12 (70.6%)
Clinical sepsis	6 (33.3%)	4 (23.5%)
RDS ≥ grade 3	9 (50.0%)	4 (23.5%)
Days of mechanical ventilation*	54 (33-78)	24 (2-74)
- Endotracheal mechanical ventilation (n/days)	6 (1-41)	2 (0-32)
- Pharyngeal ventilation/CPAP (n/days)	40.5 (30-55)	20 (2-52)
PDA	10 (55.6%)	12 (70.6%)
Postnatal corticosteroids *	11 (61.1%)	1 (5.9%)
ROP ≥ grade 3 *	0 (0.0%)	5 (29.4%)
IVH ≥ grade 3 *	0 (0.0%)	2 (11.8%)
ICU stay (days) *	78.5 (57-110)	38.0 (5-93)
BPD		
- None	4 (22.2%)	3 (17.6%)
- Mild	8 (44.4%)	9 (52.9%)
- Moderate	2 (11.1%)	1 (5.9%)
- Severe	4 (22.2%)	4 (23.5%)

Tab. 1: Definition of abbreviations: ANCS = antenatal corticosteroids (two doses of betamethasone .24 hours before and no later than 7 d before birth); BPD = bronchopulmonary dysplasia; CPAP = continuous positive airway pressure; IUGR = intrauterine growth retardation (birth weight ,10th percentile); IVH = intraventricular hemorrhage; PDA = patent ductus arteriosus; PMA = postmenstrual age; RDS = respiratory distress syndrome; ROP = retinopathy of prematurity. Data are given as median (range) or number (percentage of total in group). *P , 0.05.

Abbildung 1. Frühe Identifizierung der Bronchopulmonalen Dysplasie durch neuartige proteomische Biomarker

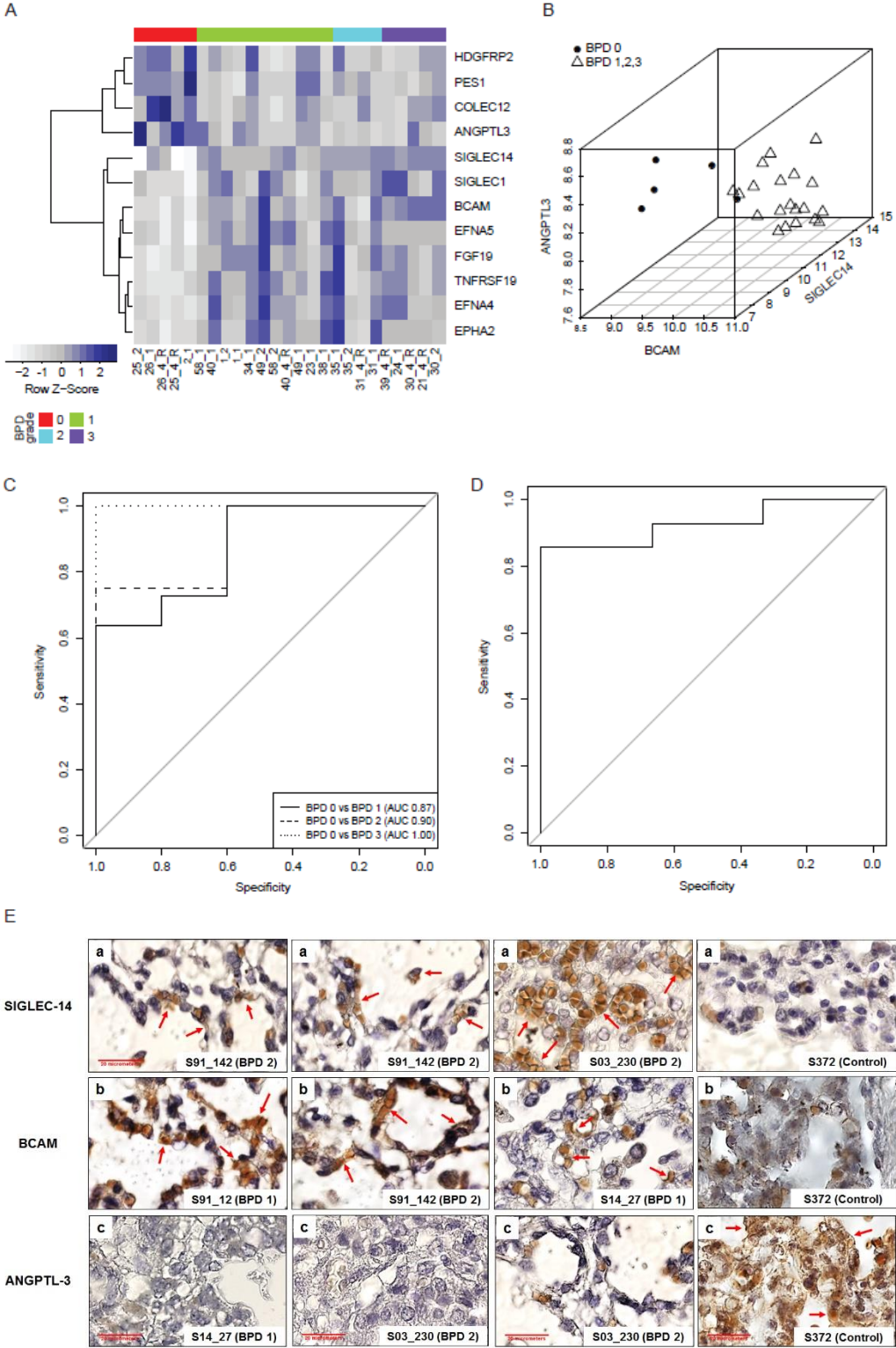


Abb. 1: (A) Identification of plasma biomarkers by proteomic screening. Results are displayed as scaled expression profiles after removal of confounder effects showing 12 proteins significantly regulated with bronchopulmonary dysplasia (BPD). (B) Akaike information criterion analysis revealed a panel of three proteins with high sensitivity for BPD. For visualization, the confounder effects (gestational age, sex, amniotic infection syndrome, early-onset infection, respiratory distress syndrome, and steroid treatment) were subtracted and protein expression was fitted into a linear model. BCAM, Siglec-14, and ANGPTL3 were found to separate the disease groups in the exploration cohort. (C) Sensitivity and specificity for the identification of BPD using three individual logistic regression models for BPD grades 1 (mild), 2 (moderate), and 3 (severe) compared with 0 (no) by BCAM, Siglec-14, and ANGPTL3 plasma concentration in the first week of life. (D) Confirmation of the biomarker expression by ELISA technique in a second, independent cohort (n = 17 preterm infants). Individual logistic regression analysis (area under the receiver operating characteristic curve, 0.93) confirmed the results for Siglec-14, BCAM, and ANGPTL-3. (E) Immunostaining for the identified biomarker proteins in human preterm lungs indicating increased pulmonary expression of Siglec-14 (a), BCAM (b), and reduced ANGPTL3 (c) in preterm infants with mild, moderate, or severe BPD as compared with an infant without BPD (control). Scale bars = 20 mm. The numbers in each panel beginning with "S" are temporary patient identification numbers. Red arrows indicate positive stain. AUC = area under the receiver operating characteristic curve.

Um das Potenzial dieser Proteine als Biomarker für die klinische Routine zu evaluieren und die derzeitige Risikostratifizierung für die Diagnose einer BPD zu verbessern, wurde ein Studienansatz entwickelt, der die Expression der Biomarker in einer größeren Patientenkohorte sowie in einer unabhängigen Stichprobe validiert und dabei verschiedene, klinisch relevante Leistungskriterien streng bewertet. Dazu gehörten die Beurteilung des Mehrwerts der Biomarker für die Krankheitserkennung im Vergleich zur alleinigen Verwendung von klinischen Risikofaktoren, die Übertragung der Messtechnik auf einen klinisch anwendbaren Assay sowie die Bewertung der Krankheitsspezifität der Biomarker durch die Verwendung von Neugeborenen- und Erwachsenenkohorten, die an einer chronischen Lungenerkrankung unterschiedlichen Ursprungs leiden.

Validation of disease-specific biomarkers for the early detection of Bronchopulmonary Dysplasia

Kindt ASD*, Förster KM*, Cochius-den Otter SCM, Flemmer AW, Hauck SM, Flatley A, Kamphuis J, Karrasch S, Behr J, Franz A, Härtel C, Krumsiek J, Tibboel D, Hilgendorff A. Pediatr Res (2022). <https://doi.org/10.1038/s41390-022-02093-w>

**The authors equally contributed to the study.*

In dieser Arbeit wurden der Nachweis sowie die Validierung der Verbesserung der derzeitigen postnatalen Risikostratifizierung für die Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) durch die drei Plasmaproteinmarker (Sialic acid-binding immunoglobulin-type lectin 14 (SIGLEC-14), Basal Cell Adhesion Molecule (BCAM), Angiopoietin-like 3 (ANGPTL-3)) bei extrem frühgeborenen Kindern demonstriert. Das Proteomscreening in Plasmaproben der ersten Lebenswoche von n = 52 Frühgeborenen <32 Wochen Gestationsalter (GA) auf zwei Proteomik-Plattformen (SomaLogic®, Olink-Proteomics®) bestätigte die drei Biomarker mit signifikanter Vorhersagekraft. Wir bewiesen die hohe Sensitivität (0,92) und Spezifität (0,86) unter Berücksichtigung des Gestationsalters, zeigten den entscheidenden Beitrag der Proteine zur Vorhersagekraft bekannter klinischer Risikofaktoren, z. B. des Geburtsgewichts und des Gestationsalters, und sagten die Dauer der mechanischen Beatmung, der Sauerstoffzufuhr und des Aufenthalts auf der Neugeborenenintensivstation voraus. Schließlich bestätigten wir

die signifikante Vorhersagekraft für die BPD, indem wir die Analyse mit einer bereits klinisch etablierten Methode (ELISA, enzyme-linked Immunosorbent-Assay) in einer unabhängigen Stichprobe ($n = 25$, $p < 0,001$) wiederholten und wiesen die Krankheitsspezifität durch die Anwendung der drei Proteine in Kohorten von verschiedenen anderen chronischen Lungenerkrankungen bei Neugeborenen und Erwachsenen nach.

Während wir die typischen Herausforderungen klinischer Biomarker-Studien bewältigten, demonstrierten wir mit dieser Arbeit das Potenzial von BCAM, SIGLEC-14 und ANGPTL-3, künftige klinische Entscheidungen bei Frühgeborenen mit BPD-Risiko zu begründen.

Tabelle 2. Patienten Biomarkervalidierung (München)

	training cohort	validation cohort
n	52	25
GA (weeks)	27.2 (23.2-30.6)	27.0 (23.6-31.0)
Birth weight (g)	798 (510-1590)	820 (480-1620)
IUGR	6 (11.5)	5 (20)
Gender (female/male)	29/23	12/13
ANCS	46 (88.5%)	21 (84%)
Chorioamnionitis	27 (51.9%)	10 (40%)
Early onset infection (EOI)	14 (26.9%)	6 (24%)
RDS \geq 3	11 (21.2%)	8 (32%)
Mechanical ventilation (days)	45 (0-109)	48 (6-129)
Oxygen supplementation (days)	32 (0-186)	44 (0-129)
Postnatal steroids	22 (42.3%)	12 (48%)
ROP	15 (28.9%)	5 (20%)
IVH	6 (11.5)	1 (4%)
NICU stay (days)	63 (9-113)	65 (9-150)
Bronchopulmonary Dysplasia (BPD)		
- None	24 (46.2%)	10 (40%)
- Mild	15 (28.9%)	5 (20%)
- Moderate	5 (9.6%)	2 (8%)
- Severe	8 (15.4%)	8 (32%)
Pulmonary Hypertension (PH) (\geq 2/3 syst. pressure)	0 (0%)	0 (0%)

Tab. 2: Samples of the *preterm training cohort* were analyzed on two analysis platforms (SOMAscan® assay (n=33); Proximity Extension Assay (n=19)) and validated in an independent sample set (preterm validation cohort) by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA, n=25). Data are given as median and range or number and percent of total in group's respective range. GA, gestational age; ANCS, antenatal corticosteroids; RDS, respiratory distress syndrome; ROP, retinopathy of prematurity; IVH, intraventricular hemorrhage; ICU, intensive care unit; BPD, bronchopulmonary dysplasia. *NICU stay* not available in n=1 infant in the *preterm training cohort*.

Abbildung 2. Vergleich von 32 Modellen, die die Proteinexpressionsniveaus für BCAM, SIGLEC-14 und ANGPTL-3 sowie weitere kritische Risikofaktoren für die Entwicklung der BPD enthalten, d. h. Gestationsalter, Geschlecht, Geburtsgewicht und Early Onset Infection (eoi)

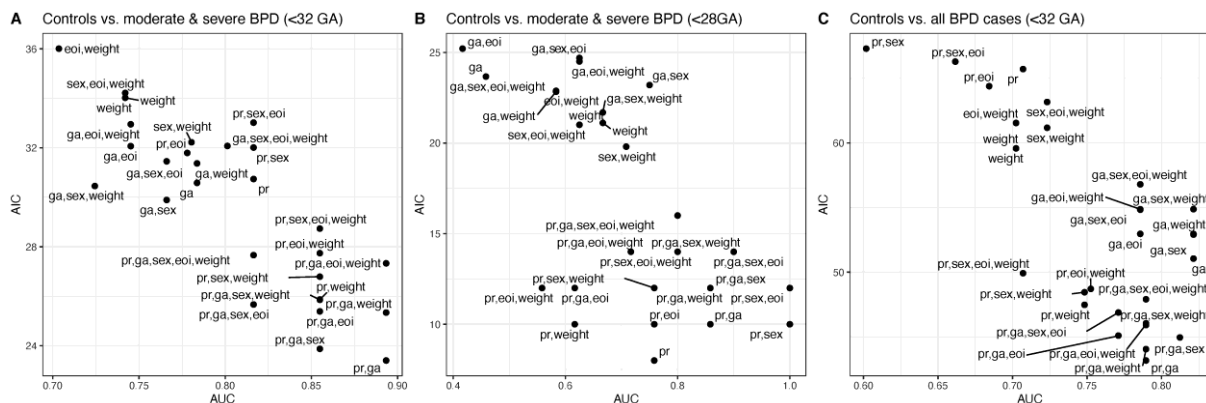


Abb. 2: AIC vs. AUC for 31 of the 32 analysed models (excluding the null model from the graphs) including protein expression levels (pr), gestational age (GA), sex, birth weight (weight) and early onset infection (eoi) for A) no BPD vs. moderate & severe BPD (<32 weeks GA), for B), no BPD vs. moderate & severe BPD (< 28 weeks GA) and for C) no BPD vs. all BPD-Grades (<32 weeks GA). AIC, Akaike's Information Criterion; AUC, area under the curve; BPD, bronchopulmonary dysplasia; BPD grades: 0=no BPD, 1=mild BPD, 2=moderate BPD, 3=severe BPD.

Die Proteinmarker (SIGLEC-14, BCAM, ANGPTL-3) verbessern die Leistung von BPD-Vorhersagemodellen, die ausschließlich auf klinischen Variablen basieren, erheblich [57, 58]. Dabei sagt die Kombination der drei Proteinmarker zusammen mit dem Gestationsalter (GA) (BPD~BCAM+SIGLEC14+ANGPTL3+GA) die BPD in der ersten Lebenswoche mit einer optimierten AUC (0,87) und AIC (23,40) am besten vorher und ist damit den anderen Modellen, z. B. "GA allein" (AUC=0,87, AIC=30,46), und dem Nullmodell (AIC=49,97) überlegen. Diese Ergebnisse wurden bestätigt, als die Analyse auf sehr unreife Säuglinge, d. h. < 28 Wochen GA, fokussiert wurde. Auch hier zeigte sich eine Überlegenheit mit einer höheren AUC (0,86) und einem geringeren AIC (10,0) im Vergleich zu den anderen getesteten Modellen (Nullmodell AIC: 24,91). Bei Einbeziehung aller BPD-Grade zeigte das Modell, das die Proteinmarker zusammen mit GA umfasst, eine bessere Leistung (AIC: 43,16) als das Modell

mit GA allein (51,0) und das Nullmodell (73,77). Im Gegensatz dazu sind die AUC-Werte zwischen den Modellen vergleichbar, wenn man keine BPD mit allen BPD-Fällen vergleicht (Proteinwerte und GA: AUC=0,83, GA allein: AUC=0,84).

Zusätzlich zu der Risikostratifizierung, welche durch die ermittelten Biomarker ermöglicht wird, werden potenzielle Krankheitssubtypen durch die strukturelle und funktionelle Analyse der erkrankten Lunge charakterisiert.

Abbildung 3. Validierungsexperimente der krankheitsspezifischen Biomarker

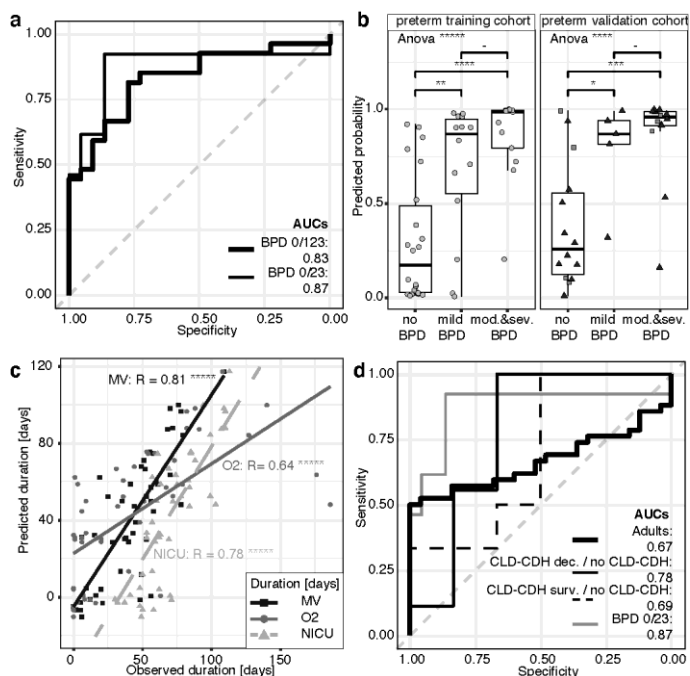


Abb. 3: A) AUC values calculated for protein expression levels and GA: black bold line (preterm training cohort): no BPD vs. all BPD cases, AUC=0.83; black line (preterm training cohort): no BPD vs. moderate and severe BPD AUC=0.87. B) Predicted probability of no BPD vs. all BPD cases resulting from leave-1-out cross-validation using the model with protein expression levels and GA for preterm training cohort (ANOVA $p=1.4 \times 10^{-5}$, grey filled circles); t-test p-values for: no BPD vs. mild BPD $p=3.4 \times 10^{-3}$; no BPD vs. (mod./severe) BPD, $p=1.4 \times 10^{-6}$; mild BPD vs. (mod./severe) BPD, $p=0.13$; and the Elisa measurements (black triangles) for the preterm validation cohort (ANOVA $p=2.4 \times 10^{-4}$); t-test p-values for: no BPD vs. mild BPD $p=0.024$; no BPD vs. (mod./severe) BPD, $p=1.4 \times 10^{-4}$; mild BPD vs. (mod./severe) BPD, $p=0.56$. Samples from another study site ($n=8$, Luebeck, grey filled squares) show

homogeneous distribution within the preterm validation cohort. C) Prediction analysis (leave-1-out model, preterm training cohort) for mechanical ventilation [days] (black squares, black solid line; $r=0.81$, $p=2.9 \times 10^{-12}$), O₂-Supplementation [days] (grey solid line, grey circles; $r=0.64$, $p=7.2 \times 10^{-7}$) and duration of NICU-stay [days] (grey dashed line, grey triangles; $r=0.78$, $p=7.1 \times 10^{-11}$). D) Specificity for BPD prediction in the preterm in comparison to neonatal and adult CLD patients: bold black line (adults): AUC=0.67; black line (CLD-CDH cohort): CLD-CDH deceased vs. no-CLD CDH infants AUC=0.78; dashed line (CLD-CDH cohort): CLD-CDH survivors vs. no-CLD CDH infants, AUC=0.69; grey line (preterm training cohort: no BPD vs. moderate and severe BPD (AUC=0.87) as reference.

Altered relaxation times in MRI indicate bronchopulmonary dysplasia.

Förster K., Ertl-Wagner B., Ehrhardt H., Busen H., Sass S., Pomschar A., Naehrlich L., Schulze A., Flemmer A.W., Hübener C., Eickelberg O., Theis F.J., Dietrich O., Hilgendorff A. Thorax 2019;0:1–4. doi:10.1136/thoraxjnl-2018-212384

Um eine Methode zur strukturellen Charakterisierung der BPD zu entwickeln, wurde mit der Magnetresonanztomographie (Magnetic Resonance Imaging, MRI) ein strahlungsfreies Verfahren zur Bildgebung genutzt. In einer Kohorte von 61 nicht sedierten, spontan atmenden Frühgeborenen der AIRR-Studie wurden im korrigierten Alter von 36 Gestationswochen, d.h. nahe am errechneten Entbindungstermin, quantitative Bildgebungsmarker mit hoher Sensitivität für eine Bronchopulmonale Dysplasie identifiziert. Es konnte gezeigt werden, dass verlängerte T2- und verkürzte T1-Relaxationszeiten i) auf eine BPD hinweisen sowie ii) höhere Krankheitsgrade anzeigen [28]. Diese mittels eines statistischen Lasso-Modells identifizierten Bildgebungsmarker konnten durch ein logistisches Regressionsmodell unter Verwendung der kontinuierlichen Variablen ‚Sauerstofftage‘ und ‚mechanischer Beatmung‘ [15] bestätigt werden, was die Validität der Ergebnisse unterstreicht. Die funktionelle Relevanz der Ergebnisse zeigt sich in der Korrelation mit Daten aus Lungenfunktionsmessungen (‘infant lung function testing’, ILFT).

In der MR-Bildgebung sind die transversen (T2) und longitudinalen (T1) Relaxationszeiten zwei der relevantesten Gewebeparameter für den Bildkontrast und ihre Quantifizierung ist ein wichtiger Ansatz, um objektive MR-Bildgebungsparameter zu etablieren [59]. Höhere T2-Relaxationszeiten in der Lunge von Neugeborenen mit BPD können auf einen Umbau der pulmonalen Matrix und/oder das Vorliegen einer pulmonalen Inflammation bzw. eines interstitiellen Ödems hinweisen, wie kürzlich für erwachsene Patienten mit Lungenerkrankung beschrieben [60-62]. Verkürzte T1-Relaxationszeiten können emphysematöse Veränderungen oder relative Veränderungen in der pulmonalen Perfusion, d.h. eine Gefäßrarefizierung und somit eine Umverteilung des Blutflusses bzw. einen Wechsel zu einem höheren Volumenanteil des pulmonalen Bindegewebes im Verhältnis zum Blutvolumen anzeigen. Letzteres wird von Forschungsergebnissen gestützt, welche verringerte T1-Werte als Resultat eines geringeren Wassergehalts im Gewebe oder einer Interaktion von Makromolekülen wie Kollagen mit Wasser beschreiben [63, 64]. Die Konzentration von

gelöstem molekularem Sauerstoff im Blut kann ebenfalls die pulmonale T1-Relaxationszeit beeinflussen, wobei Sauerstoff hierbei als (schwaches) paramagnetisches Kontrastmittel agiert [28].

Die quantitativen Ergebnisse der Magnetresonanztomographiemessungen reflektieren auf diese Weise ebenso die für die BPD charakteristischsten histologischen Veränderungen: eine alveoläre Hypoplasie, die sich in emphysematös erscheinenden Neuordnungen und einem Umbau des Lungengerüsts bzw. einer Fibrose zusammen mit entzündlichen Modifikationen ausdrückt [23].

Zusammengefasst unterstützt diese neue, quantifizierbare MR-Mappingtechnik damit den Wert der pulmonalen Magnetresonanztomographie für die klinische Versorgung frühgeborener Kinder mit einer BPD und trägt signifikant zu den kürzlich erzielten Forschungsergebnissen mit einem 'small-footprint 1.5-T Scanner' und kommerziell verfügbaren Sequenzen bei [65]. Der Einsatz eines neuen MRT-Protokolls an einer größeren Patientenzahl in der vorgelegten Arbeit und die Bestätigung der Ergebnisse in einer zweiten Kohorte erweitern die Erkenntnisse vorangegangener Studien. Die Anwendung komplexer statistischer Modellierung erlaubt es, die Komplexität der Erkrankung und die Vielfalt der möglichen Einflussfaktoren angemessen in der Analyse der Daten zu berücksichtigen.

Zukünftige Studien bedürfen nun der Anwendung dieser Technik durch verschiedene Perinatalzentren der höchsten Versorgungsstufe, um die Bedeutung für die Langzeitbetreuung der Patienten evaluieren zu können.

Abbildung 4. Veränderte Relaxationszeiten zeigen die BPD in der MRT an

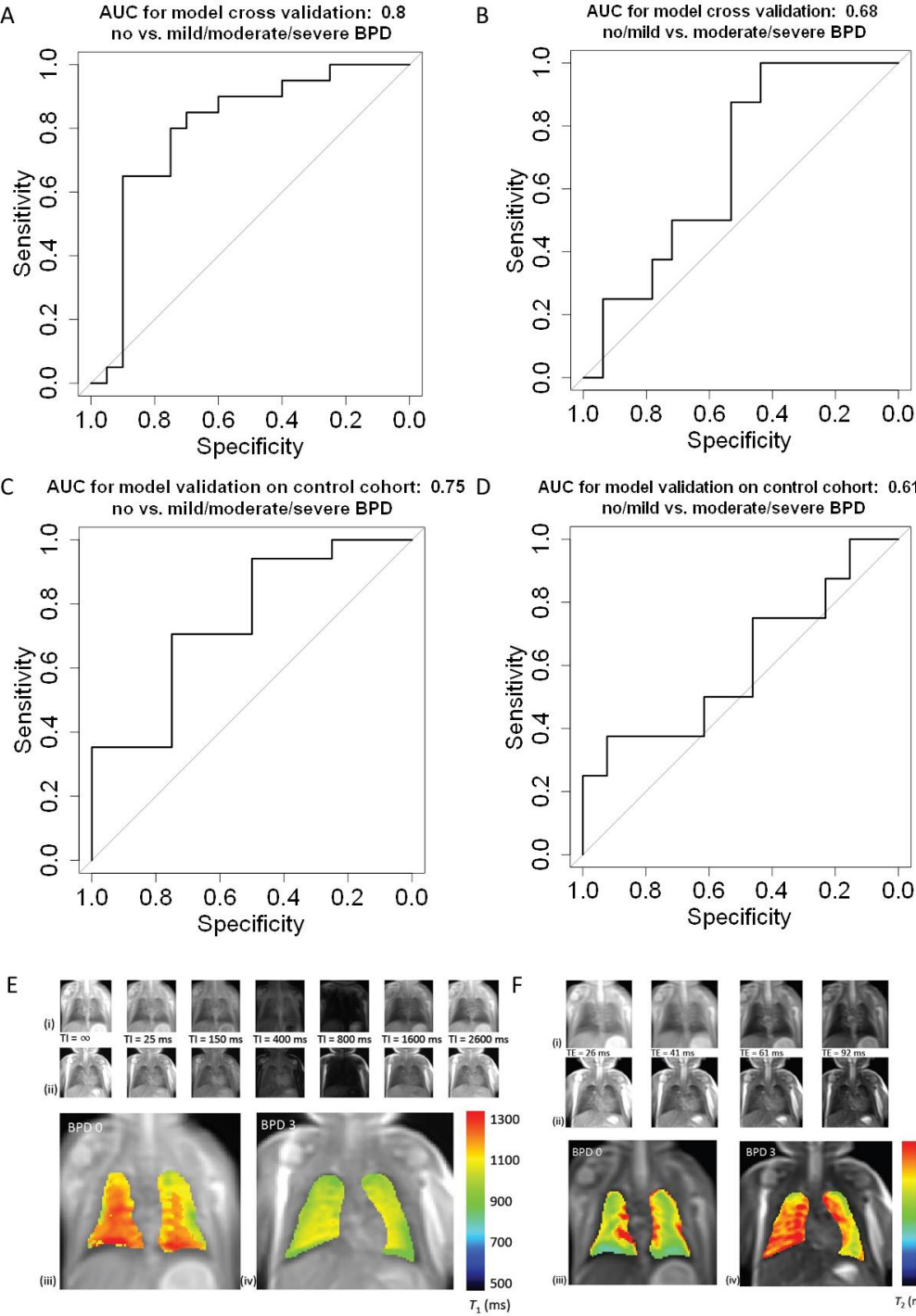


Abb. 4: Leave-one-out cross validation for the logistic imaging model with an area under the ROC of 0.8 [0.65;0.95] (mild, moderate and severe BPD vs. no BPD (A)) and an area under the ROC of 0.68 [0.49;0.86] (moderate/severe BPD vs. no/mild BPD (B)). Confirmation of the cross validation by the logistic imaging model for BPD in an independent study cohort with an area under the ROC of 0.75 [0.44;1] (mild, moderate, and severe BPD vs. no BPD (C)) and an area under the ROC of 0.61 [0.33;0.99] (moderate/severe BPD vs. no/mild BPD (D)). (E) Representative T1-weighted MR images (i, ii) without inversion pulse ($TI = \infty$) and inversion times (TI) between 25 and 2600 ms. Calculated T1 maps of two subjects with BPD 0 (iii) and BPD 3 (iv). T1 relaxation time is decreased in severe BPD. (F) Representative T2-weighted MR images (i,ii) with echo times (TE) between 26 and 92 ms and calculated T2 maps in BPD 0 (iii) and BPD 3 (iv). T2 relaxation time is increased in severe BPD.

Zur Verbesserung der Anwendbarkeit der Magnetresonanztomographietechnik in der klinischen Routine wurde die Entwicklung eines MRT-basierten Scores verfolgt, um eine neue Strategie zur standardisierten Bewertung wichtiger struktureller Veränderungen vorhalten zu können, die die BPD charakterisiert.

***MRI based scoring of the diseased lung in the preterm infant with BPD
(UNSEAL BPD (UNiforme Scoring of the disEAsed Lung in BPD))***

Förster K., Marchi H., Stöcklein S., Dietrich O., Ehrhardt H., Wielpütz M.O., Flemmer A., Schubert B., Mall M.A., Ertl-Wagner B., Hilgendorff A.

Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2022 Nov 21. doi: 10.1152/ajplung.00430.2021.

In dieser Arbeit wurde bei ehemaligen sehr unreifen Frühgeborenen zum Zeitpunkt der BPD-Diagnose (korrigiert 36.1 Gestationswochen) im Spontanschlaf eine thorakale 3T-Magnetresonanztomographie durchgeführt. Ein Konsensus-Panel bewertete T2-gewichtete Single-Shot Fast-Spin-Echo-Sequenzen (n=84, Mittelwert 27.2 [23.2-31.3] Gestationswochen bei Geburt) anhand der krankheitsspezifischen Bildgebungsmerkmale "Emphysem", "interstitielle Zeichnungsvermehrung", "Atemwegsakzentuierung" und "Inhomogenität der Belüftung" mittels einer 5-Punkt-Likert-Skala.

In unserem Score wiesen Säuglinge mit schwerer BPD im Vergleich zu Frühgeborenen ohne BPD eine signifikant höhere Inzidenz von "Emphysem" (p=0,0003), "interstitieller Zeichnungsvermehrung" (p=0,0002), "Inhomogenität der Belüftung" (p=0,042) und "Atemwegsakzentuierung" (p=0,0039) auf.

Bei der Kombination der Score-Variablen mit den klinischen Co-Variablen Gestationsalter und Geschlecht zur Diskriminierung zwischen *moderater* und *schwerer* BPD von *keiner* und *milder* Erkrankung ergab die logistische Regressionsanalyse eine gute Trennschärfe (AUC 0,89 [0,83; 0. 96]) und erklärt damit deutlich mehr Varianz als ein Modell, das nur klinische Variablen (Gestationsalter und Geschlecht) berücksichtigt.

Um die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu verbessern, wurde eine CAR-Tree-Analyse (CART) durchgeführt, damit potenzielle Interaktionen zwischen den Score-Werten ermittelt werden konnten. Dieser Ansatz zeigte Krankheitsgrad- und Gestationsalter-bezogene

charakteristische Ausprägungsmuster der Score-Variablen, da Säuglinge <26.0 Wochen Gestationsalter mit moderater oder schwerer BPD durch einen erhöhten Score für die Variable "Emphysem" gekennzeichnet waren, der mit einer Verstärkung der "Atemwegsakzentuierung" einherging, im Gegensatz zu Säuglingen >26.0 Wochen Gestationsalter, die ausgeprägte Anzeichen von "interstitieller Zeichnungsvermehrung" aufwiesen, wenn eine *moderate* oder *schwere* BPD diagnostiziert wurde. Es zeigte sich, dass eine erhöhte "Inhomogenität der Belüftung" bei Vorliegen geringerer Werte für "interstitielles Zeichnungsvermehrung" bei reiferen Säuglingen (28.-29. Wochen Gestationsalter) Fälle mit *moderater* oder *schwerer* von *keiner* und *milder* BPD trennt (CART AUC 0,69 [0,58; 0,80]). CART-Modelle, die klinische (Gestationsalter und Geschlecht) (AUC 0,55 [0,38; 0,73]) oder Score-Variablen (AUC 0,65 [0,52; 0,79]) allein verwendeten, erreichten nicht das gleiche Leistungsniveau.

Beim Vergleich nur der schwersten Fälle mit Fällen ohne BPD wurde festgestellt, dass "interstitielle Zeichnungsvermehrung" Säuglinge mit und ohne BPD bei Säuglingen über 26.5 Wochen Gestationsalter bei der Geburt mit guter Trennschärfe unterscheidet (AUC 0,87 [0,70; 1,0]) und damit die Leistung von nur klinischen Variablen (AUC 0,75 [0,53; 0,97]) übertrifft.

Eine „second reader“-Studie ergab eine gute Reproduzierbarkeit zwischen den Anwendern unterschiedlicher Expertise (gewichtetes Cohen's Kappa von 0,69), was auf ein gutes Ergebnis bei Anwendung von zwei verschiedenen Ausbildungsniveaus hinweist.

Die Krankheitsspezifität der Scoring-Variablen wurde durch eine vergleichende Analyse unter Verwendung von MRT bei Säuglingen mit Mukoviszidose (n=21) gezeigt. Mukoviszidose-Fälle wurden von BPD durch einen Rückgang der Scorewerte für "Emphysem" und einen Anstieg für "Inhomogenität der Belüftung" unterschieden (CART AUC 0,91 [0,82; 0,99]).

Um eine breite Anwendung zu ermöglichen, haben wir die standardisierte Bewertung struktureller Befunde in eine webbasierte Anwendung (<https://unsealbpd.helmholtz-muenchen.de/>) überführt, die es dem Kliniker mittels logistischer Regressionsanalyse ermöglicht, einzelne Score-Ergebnisse nach ihrem häufigsten Zusammenhang mit dem krankheitsgradspezifischen Expressionsmuster zu beurteilen.

Zusammengefasst identifiziert der Score mit guter Sensitivität, Spezifität und Reproduzierbarkeit krankheitscharakteristische und GA-spezifische Strukturveränderungen [66] und ermöglicht so die standardisierte, semi-quantitative Beurteilung der BPD-Lunge. Die Befunde mit Fibrose/interstitieller Zeichnungsvermehrung, zystischen Elementen und

Hyperinflation spiegeln die Ergebnisse früherer bildgebender Studien wider, die strahlungsabhängige Technologien, d. h. Röntgen-Thorax und CT, verwendeten [67-71]. Eine differenzierte Analyse ergab darüber hinaus unterschiedliche strukturelle Merkmale, die die BPD im Vergleich mit bisherigen Scores erstmals in verschiedenen GA-Gruppen charakterisieren. Somit liefert diese Arbeit wichtige pathophysiologische Erkenntnisse: während die unreifsten Säuglinge einen erhöhten Emphysem-Score aufwiesen, der die Rarefizierung der Gasaustauschfläche widerspiegelt [72], und gleichzeitig eine parallele Ausprägung des Scores für die „Atemwegsakzentuierung“ zu beobachten war, zeigte die Analyse bei Säuglingen, die bei der Geburt mehr als 26.0 Wochen GA alt waren, eine „interstitielle Zeichnungsvermehrung“, was auf ein vorherrschendes fibroproliferatives Remodeling in diesen Lungen hinweist [73]. Damit wird das derzeitige Diagnosekonzept für chronische Lungenerkrankungen bei Neugeborenen um wichtige strukturelle Informationen erweitert. Die Ergebnisse können als Grundlage für Überwachungsstrategien bei Frühgeborenen bis ins Erwachsenenalter dienen und haben möglicherweise das Potenzial, das frühe Auftreten klinisch relevanter Krankheitsphänotypen mit Auswirkungen auf die Lungengesundheit im späteren Leben zu erkennen [74-76]. Die Identifizierung von unterschiedlichen Graden der Fibroproliferation, Geweberarefizierung oder des Umbaus der Atemwege sowie von GA-abhängigen strukturellen Signaturen kann zur Charakterisierung von der BPD zugrundeliegenden Krankheitssub- bzw. Endotypen beitragen. Auch mit dieser Grundlage wäre es möglich, individuelle Risikoscores, personalisierter Behandlungsstrategien sowie Endpunkte innerhalb klinischer Studien zu definieren.

Abbildung 5. MRT-basiertes Scoring der erkrankten Lunge des Frühgeborenen mit BPD

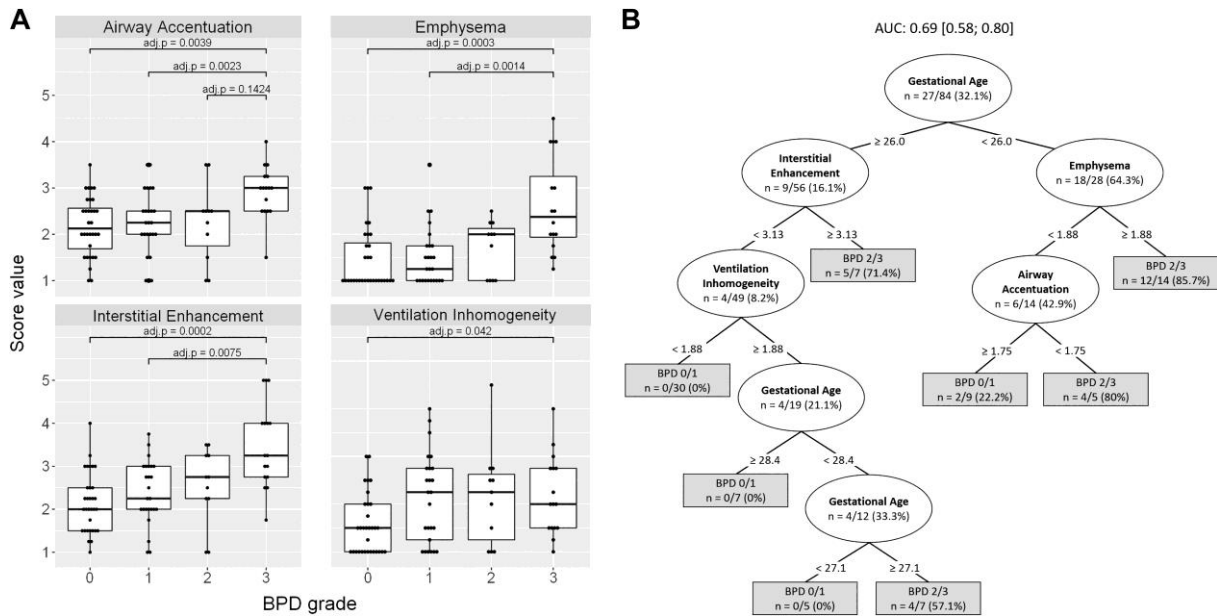


Abb. 5: A: increased scores for “airway accentuation,” “emphysema,” “interstitial enhancement,” and “ventilation inhomogeneity” in infants with BPD when compared with preterm infants without BPD. Points indicate individual cases. Median, 25 and 75% quartiles, whiskers represent 1.5 times the interquartile range (IQR) (pairwise Wilcoxon test with Bonferroni correction for multiple testing). B: classification tree for the binary outcome BPD (no and mild vs. moderate and severe BPD) with scoring values as explanatory variables under consideration of GA and sex. Infants <26.0 wk GA at birth with moderate or severe BPD were characterized by an increased score for “emphysema” (≥ 1.88) in contrast to infants born >26.0 wk GA that predominantly revealed signs of “interstitial enhancement” when diagnosed with moderate or severe BPD (≥ 3.13). In more mature infants (28th–29th wk GA at birth) with reduced presence of “interstitial enhancement” (split value < 3.13), increased “ventilation inhomogeneity” (split value > 1.88) separated cases with moderate or severe BPD from no or mild BPD (AUC 0.69 [0.58; 0.80]). BPD grades: 0 = no BPD, 1 = mild BPD, 2 = moderate BPD, 3 = severe BPD. A prediction rule was deducted to detect disease grades using the score obtained for the indicated variables. For CART model validation, a nested LOO cross validation with grid hyperparameter tuning was used to obtain the best performing model for the binary value while displaying only relevant variables in the final tree. AUC, area under the curve; BPD, bronchopulmonary dysplasia; CART, classification and regression Tree; GA, gestational age; LOO, leave-one-out.

Abbildung 6. Gestationsalter-abhängige Ausprägungsmuster der Score-Variablen sowie Krankheitsspezifität des MRT-Scores

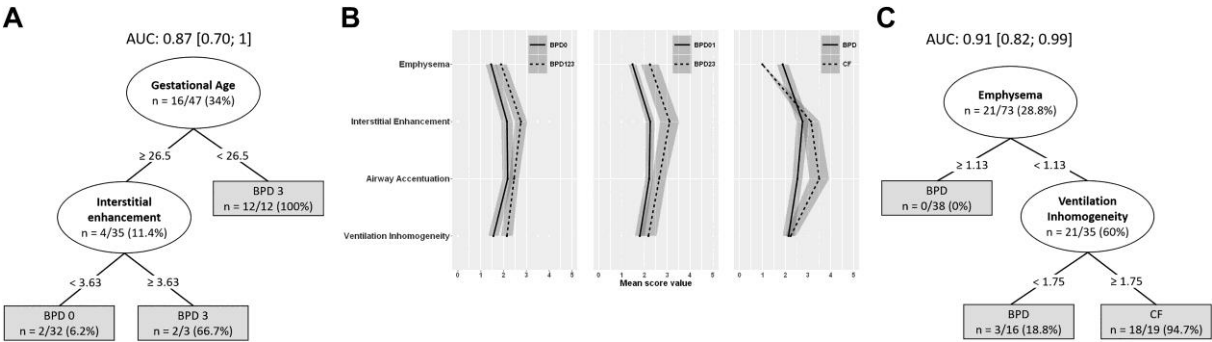


Abb. 6: A: classification tree for the binary outcome BPD (no BPD vs. severe BPD) with scoring values as explanatory variables under consideration of GA and sex. BPD cases were separated by GA and “interstitial enhancement” with a validation AUC of 0.87 [0.70; 1]. Each node reports the ratio of infants with the indicated outcome in relation to the total number of patients studied. B: characteristic curve patterns shaped by the mean of the scoring variables obtained in the different disease groups (95% confidence intervals in gray): BPD (mild, moderate, and severe) and CF. C: classification tree for the binary outcome disease type, i.e., BPD and CF with scoring values as explanatory variables. Disease types were separated by the score variables “emphysema” and “ventilation inhomogeneity” (AUC 0.91 [0.82; 0.99], split values <1.13 and ≥1.75). A and C: each node reports the ratio of infants with the indicated outcome in relation to the total number of infants studied. BPD grades: 0 = no BPD, 1 = mild BPD, 2 = moderate BPD, 3 = severe BPD. A prediction rule was deducted to detect disease grades using the score obtained for the indicated variables. For CART model validation, a nested LOO cross validation with grid hyperparameter tuning was used to obtain the best performing model for the binary value while displaying only relevant variables in the final tree. AUC, area under the curve; BPD, bronchopulmonary dysplasia; CART, classification and regression tree; CF, cystic fibrosis; GA, gestational age; LOO, leave-one-out.

Lungenprotektive Therapieverfahren: Hochfrequenz-Oszillationsbeatmung (high frequency oscillatory ventilation; HFOV) und ExtraCorporale MembranOxygenierung (ECMO)

Trotz der routinemäßigen Anwendung von pränatalen Steroiden (antenatal corticosteroids; ANCS), exogenem Surfactant und differenzierten nicht-invasiven Beatmungsmethoden, benötigen viele Früh- und Reifgeborene weiterhin eine invasive Beatmung. Diese wiederum kann akute sowie lebenslange pulmonale Beeinträchtigungen durch unangemessen hohe Beatmungsdrücke und Tidalvolumina (tidal volume; VT) verursachen [1-3] und ist neben der Unreife und der Inflammationsreaktion einer der postnatalen Hauptfaktoren bei der Entstehung der chronischen Lungenerkrankung des Früh- und Neugeborenen [19, 20]. Sowohl die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) als auch die häufiger eingesetzte Hochfrequenz-Oszillationsbeatmung (high frequency oscillation ventilation; HFOV) bieten dabei Möglichkeiten zur lungenprotektiven Behandlung von schwerem neonatalen Atemversagen durch die Vermeidung großer Tidalvolumina und hoher Inflationsdrücke sowie die Minimierung der Sauerstofftoxizität.

Gasaustauschmechanismen bei Frühgeborenen unter Hochfrequenz-Oszillationsbeatmung (HFOV)

Bei der konventionellen Beatmung (conventional ventilation; CV) wird der pulmonale Gasaustausch durch direkte alveoläre Belüftung sichergestellt, indem das Tidalvolumen auf den anatomischen Totraum, die großen Atemwege und das Alveolarkompartiment verteilt wird. Tidalvolumina am oder unterhalb des anatomischen Totraums während der konventionellen Beatmung führen zu einer Verschlechterung der Ventilation durch CO₂-Retention und können in der Folge sogar die Oxygenierung durch Atelektasenbildung beeinträchtigen. Die Effizienz der HFOV in Bezug auf die Ventilation beruht auf der verstärkten Vermischung von frischem und ausgeatmetem Atemgas in den Atemwegen und Alveolen durch Überlagerung einer Druckschwingung um einen positiven mittleren Atemwegsdruck (mean airway pressure; MAP) oberhalb des PEEP-Niveaus (Positive End-Expiratory Pressure; positiver endexpiratorischer Druck) der konventionellen Beatmung, welcher wiederum die verbesserte Oxygenierung erklärt.

Trotz der breiten Anwendung der HFOV sind die ihr zugrundeliegenden Gasaustauschmechanismen bis heute nicht vollständig verstanden. In Kollaboration mit dem *Lehrstuhl für Numerische Mechanik an der Fakultät für Maschinenwesen der Technischen Universität München* (Direktor: Prof. Dr. W. Wall) wurde mittels numerischer Simulation aus *in vivo* Magnetresonanztomographie- und Lungenfunktionsmessdaten eines Frühgeborenen aus der AIRR-Kohorte ein hochauflösendes Lungenmodell entwickelt, um die Phänomene, die den oben beschriebenen äußerst effizienten Gasaustausch während der HFOV beim Frühgeborenen ermöglichen, darzustellen.

Eigene Arbeiten zu lungenprotektiven Therapieverfahren

Gas exchange mechanisms in preterm infants on HFOV – a computational approach

Roth C.J.* , Förster K.M.* , Hilgendorf A., Ertl-Wagner B., Wall W.A.* & Flemmer A.W.*

*equal contribution

Sci Rep. 2018 Aug 29;8(1):13008. doi: 10.1038/s41598-018-30830-x

Frühgeborene mit strukturell und funktionell unreifen Lungen benötigen häufig eine verlängerte assistierte mechanische Beatmung und verdienen dabei aber die schonendsten Methoden, um die Nebenwirkungen der Beatmungstherapie zu reduzieren. In der klinischen Praxis hat sich gezeigt, dass die HFOV, d. h. eine Kombination aus positivem endexpiratorischem Beatmungsdruck und überlagerten Oszillationen mit sehr niedrigen Tidalvolumina bei hohen Frequenzen, im Vergleich zur konventionellen Beatmungstherapie zu besseren Ergebnissen bei der kurzfristigen Oxygenierung [77] und der langfristigen Lungenfunktion [52, 78] führt. Drei Jahrzehnte nach der Einführung der HFOV [79] sind die zugrundeliegenden Mechanismen des Gasaustauschs während dieser Technik jedoch noch immer nicht vollständig geklärt [79, 80]. In der Vergangenheit wurden acht potenzielle Mechanismen des Gasaustauschs vorgeschlagen, die die Sauerstoffzufuhr zu den terminalen Lungenregionen selbst bei Tidalvolumina erklären, die viel kleiner sind als der respiratorische Totraum [81]. Aufgrund ethischer Beschränkungen für invasive Messungen bei gefährdeten Frühgeborenen wurde bisher keiner dieser Mechanismen klinisch gemessen, und ihre Existenz bleibt bis heute eine komplexe Vermutung.

In jüngster Zeit wurden Computermethoden eingesetzt, um den Luftstrom und den Gastransport während der HFOV zu simulieren und die Effizienz der HFOV in Bezug auf den Sauerstoff- und CO₂-Transport in den Atemwegen zu klären [82-84]. Obwohl sie wichtige erste Erkenntnisse liefern, standen die Berechnungsmethoden bisher nicht für Untersuchungen zur HFOV bei Frühgeborenen zur Verfügung. Herrmann et al. [84] untersuchten den Gastransport während der HFOV in der Kaninchenlunge, wohingegen sich die Arbeiten in [82, 83] auf künstliche oder bildgebende Geometrien von Atemwegsbäumen bei Erwachsenen beschränkten. Darüber hinaus war keiner der bisher berichteten Ansätze in der Lage, die Mechanik des respiratorischen Systems von Säuglingen und die Auswirkungen von Leckagen

am Endotrachealtubus (ET) zu berücksichtigen, die bei der Beatmung von Neugeborenen häufig auftreten.

Das in dieser Arbeit vorgestellte computergestützte Lungenmodell wurde entwickelt, um die vorgenannten Einschränkungen zu überwinden. Die verwendete Bronchialanatomie wurde aus hochauflösenden Magnetresonanztomographien (MRT) eines Frühgeborenen abgeleitet und umfasst die ersten sieben Generationen des Bronchialbaums sowie den verwendeten nicht-blockierten Endotrachealtubus. Die Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung bei Säuglingen (Infant Lung Function Testing, ILFT) wurden einbezogen, um die Lungenmechanik des Patienten zu berücksichtigen, die das passive Verhalten der Lunge insbesondere während der Ausatmung bestimmt. Dieses neuartige computergestützte Lungenmodell kann repräsentativen Bedingungen der HFOV ($f = 10 \text{ Hz}$, $V_T = 2,0 \text{ ml kg}^{-1}$) in der Neugeborenenlunge unterzogen werden und ist somit perfekt geeignet, die zuvor angenommenen Gastransportmechanismen in der HFOV zu bestätigen [81] und zeigt darüber hinaus noch deren genaue Lage im Tracheobronchialbaum. Auf der Grundlage unserer Daten ist das Wissen über HFOV nicht mehr auf globale Messungen des verbrauchten Sauerstoffs beschränkt, sondern wird durch die zugrunde liegende Physik des regionalen Luftstroms und Gastransports in der kindlichen Lunge gestützt.

Zusammengefasst liefern wir in dieser Arbeit Beweise für sechs von bisher acht vermuteten Mechanismen [81] des Gasaustausches während der HFOV bei Frühgeborenen. Jeder Mechanismus wurde an einem bestimmten Ort im Tracheobronchialbaum und zu einem bestimmten Zeitpunkt während jedes Atemzugs beobachtet, um die Lungenregion optimal mit Sauerstoff zu versorgen und CO_2 effizient aus der Säuglingslunge zu entfernen: (i) turbulente Wirbel in den großen Atemwegen; (ii) asymmetrische inspiratorische/expiratorische Geschwindigkeitsprofile; (iii) radiale Durchmischung in den Hauptbronchien; (iv) laminare Strömung in höheren Generationen des Atemwegs; (v) Pendelluft und (vi) direkte Belüftung der proximalen Regionen der Lunge.

Nicht nur die Bestätigung ihrer Existenz, sondern auch das Aufzeigen der genauen Lage der Gastransportmechanismen bei Frühgeborenen unter HFOV gibt zusätzliche Einblicke in die Lungenphysiologie. Damit werden Einschränkungen sowohl bei singulären Messungen der Lungenfunktion als auch bei sequenzieller medizinischer Bildgebung, insbesondere bei Frühgeborenen, durch die Verwendung eines fortschrittlichen computergestützten

Lungenmodells überwunden, das auf der realen Anatomie und Physiologie der kindlichen Lunge basiert. Dieser detaillierte Einblick in die HFOV fördert ein besseres Verständnis dieser erfolgreichen Beatmungstechnik in der Theorie und ist ein weiterer Schritt in Richtung einer optimalen Beatmungsunterstützung für die unreife Lunge.

Bedingungen für das Gleichgewicht im Modell unter HFOV. Um klinisch realistische Strömungsbedingungen im HFOV-Modell zu gewährleisten, wird ein Monitoring der Strömungsverhältnisse am proximalen Ende des Endotrachealtubus durchgeführt und in Abb. 7 über sechs Atemzyklen dargestellt. Während der Inspirationsphase (z. B. $t < 33\text{ms}$) ist der Luftstrom sinusförmig, wie in den HFOV-Einstellungen vorgegeben. Während der Ausatmung (z. B. $33\text{ ms} < t < 100\text{ ms}$) entwickelt der Fluss ein expiratorisches Flussmuster mit einem kleinen Ausfluss, bevor die nächste forcierte Inflation beginnt (siehe z. B. $t = 100\text{ ms}$). Die in Abb. 7 dargestellte Tidalvolumenkurve zeigt, dass das absolute Lungenvolumen während der ersten drei Einatmungen noch zunimmt und dass nach der vierten Inspiration ein Gleichgewicht zwischen der Mechanik der Atemwege und dem Beatmungsgerät im HFOV-Modus erreicht wird. Ein beobachtetes Tubusleck von etwa 16 % des zugeführten Tidalvolumens steht im Einklang mit klinischen Beobachtungen [85].

Gasaustauschmechanismen. Bei der Beobachtung des berechneten Luftstroms im stationären Zustand nach dem vierten Zyklus mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung werden sechs Strömungs- und Gastransportmechanismen beobachtet und in Abb. 8 visualisiert.

(I) Turbulente Wirbel in großen Atemwegen. Ein wichtiger Aspekt, der bei HFOV nicht intuitiv ist, ist die Tatsache, dass Sauerstoff zu den Alveolen transportiert werden kann, obwohl das Tidalvolumen viel kleiner ist als der Totraum der Atemwege. Hier spielt die Turbulenz die entscheidende Rolle, um den Sauerstoff schnell durch die großen Atemwege zu transportieren. Λ^2 -Isoflächen als weit verbreitetes Kriterium für Turbulenzen sind in Abb. 8 dargestellt und zeigen die Entstehung eines Wirbels während der Inspiration, der es dem Sauerstoff ermöglicht, sich auf seiner Oberfläche schneller zu bewegen als die durchschnittliche Strömungsgeschwindigkeit der Luft. Durch diesen Wirbel wird der Totraum der großen Atemwege und insbesondere der Trachea leicht überwunden. Während der Expirationsphase werden in den großen Atemwegen keine Turbulenzen beobachtet.

(II) Asymmetrische inspiratorische/expiratorische Profile. Ein weiterer Mechanismus für einen effizienten Gasaustausch während der HFOV ist die Asymmetrie zwischen inspiratorischen und expiratorischen Strömungsprofilen. Während der Inspirationsphase zeigt das Geschwindigkeitsprofil erhöhte Geschwindigkeitswerte für sauerstoffreiches Gas im unteren Teil des Atemwegsquerschnitts (Abb. 8). Während der Expirationsphase zeigt das Geschwindigkeitsprofil höhere Werte im oberen Teil des Querschnitts. Aufgrund dieser Asymmetrie wird sauerstoffreiches Gas im unteren Teil des Atemwegsquerschnitts schneller transportiert und sauerstoffarmes Gas im oberen Teil des Querschnitts effizienter abtransportiert.

(III) Radiale Durchmischung in den Hauptbronchien. Turbulente Strömung und radiale Durchmischung fördern einen effizienten Gasaustausch während der HFOV. Ein prominenter Ort dafür ist der rechte Hauptbronchus. Wie in Abb. 8 zu sehen, bringt die entstehende Turbulenz eine sekundäre "rührende" Bewegung in die Luftströmung ein. Dieses Strömungsmuster führt zu einer effizienten radialen Durchmischung des in die Lunge eingeleiteten Gases mit Sauerstoff. Während der Expirationsphase nimmt diese radiale Durchmischung ab und sorgt dafür, dass CO₂ effizient aus dem rechten Hauptbronchus entfernt wird.

(IV) Laminarer Atemgasfluss in Atemwegen höherer Generationen. Laminare Strömung wird in höheren Generationen des Bronchialbaums beobachtet, hauptsächlich in den Atemwegen mit einer Generationenzahl von mehr als sechs. Stromabwärts von diesen Regionen ist der Luftstrom verlangsamt, um optimalen diffusiven Transport des Gases in die distale Lungenregion zu gewährleisten.

(V) Pendelluft. Unterschiedliche Kompatibilitäten zwischen gesunden und BPD-geschädigten Lungensegmenten bei unserem Frühgeborenen können zu regionalen Unterschieden im dynamischen Druck führen und einen Luftstrom zwischen diesen Regionen hervorrufen, der als Pendelluft bekannt ist [86]. Die unterschiedlichen regionalen Kompensationen des Lungengewebes, z. B. im rechten Oberlappen unseres Patienten, führen zu einem Luftstrom von den Regionen (a) und (b) zu den Regionen (c), (d) und (e) kurz vor dem Ende der Inspirationsphase bei $t=32\text{ms}$ (siehe Abb. 9).

(IV) Direkte Belüftung der zentralen Alveolen. Abbildung 10 zeigt den Strom sauerstoffhaltiger Luft zu drei Zeitpunkten in die Lunge. Lungenbereiche, die sich in der Nähe

der großen Atemwege befinden, werden direkt belüftet, insbesondere im rechten Oberlappen, während andere Bereiche der Lunge während der ersten Inflation nicht direkt mit Sauerstoff in Kontakt kommen. In diesen Bereichen wird der Sauerstoff während der nachfolgenden Beatmungszyklen weiter nach unten in die distalen Atemwege transportiert.

Abbildung 7. Atemgasfluss und Volumenkurve des Lungenmodells

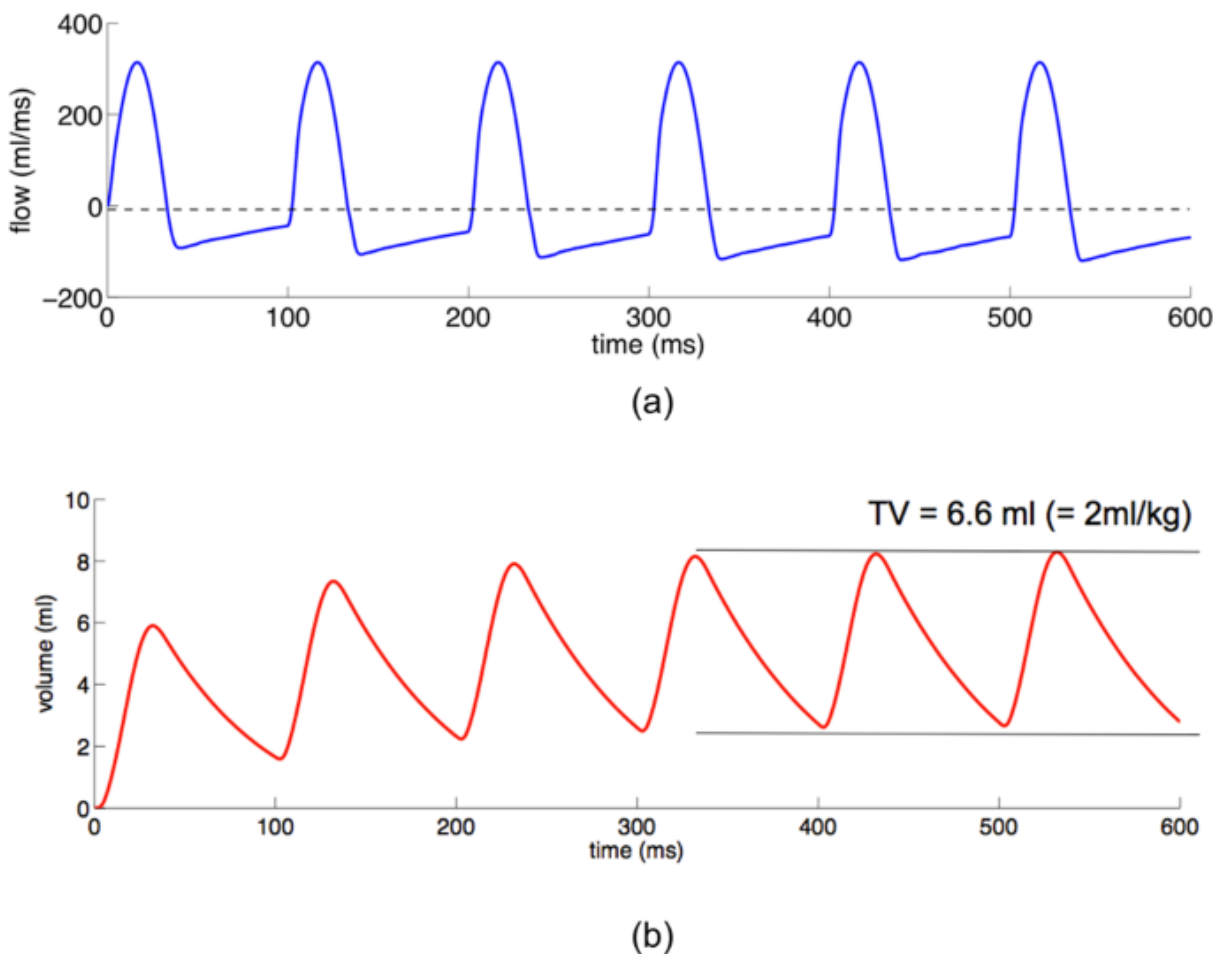


Abb. 7: (a) Shows the monitored airflow at the proximal end of the endotracheal tube over six breathing cycles. During the inflow phase, the prescribed sinusoidal flow is correctly represented. During the outflow phase flow is determined by the mechanics of the lung. (b) Shows the volume curve over time. Lung volume increases during the first four breaths ($t \leq 400$ ms) and remains stationary afterwards indicated by the two horizontal lines in the graph.

Abbildung 8. Lungenmodell

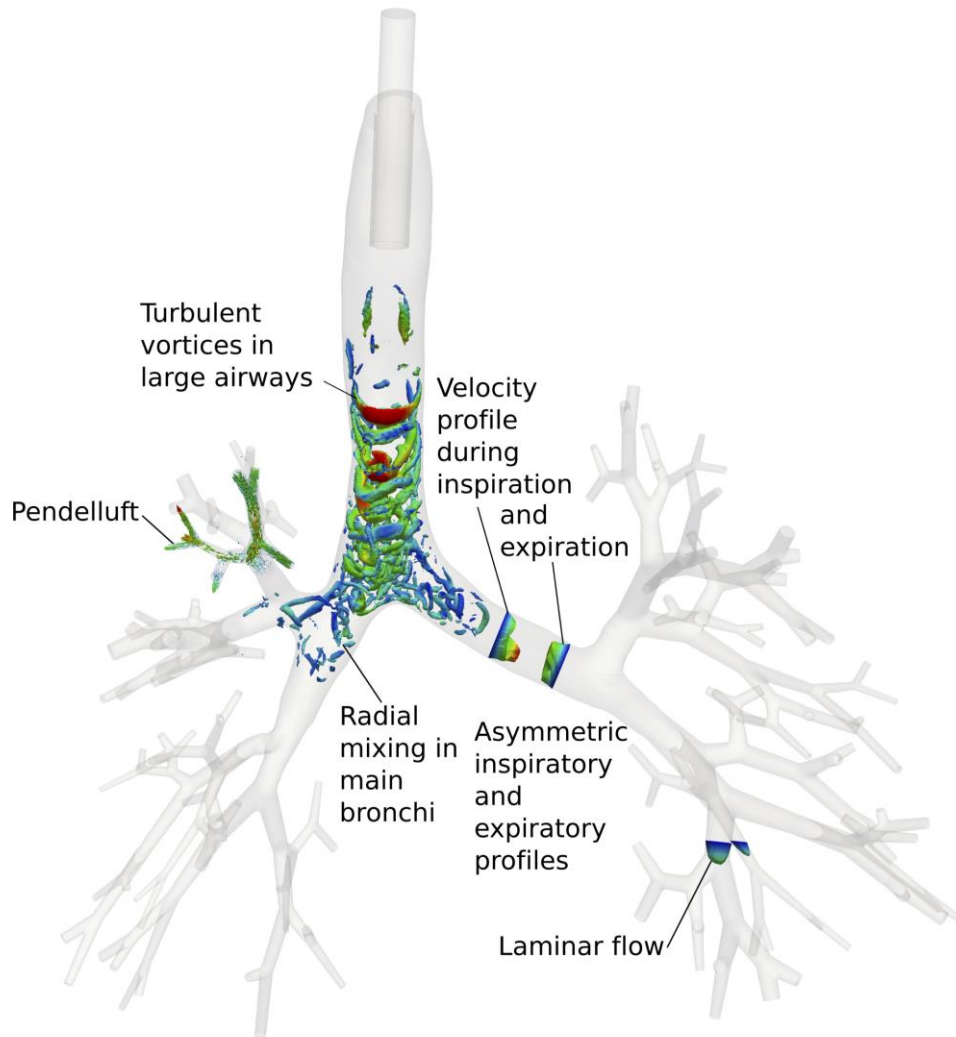


Abb. 8: Gas exchange mechanisms detected by the computational lung model and their location in the anatomy of the preterm infant. To illustrate the emerging turbulence during the inspiration phase, λ_2 iso-surfaces as a widely used criterion for turbulence are visualised in the larger airways.

Abbildung 9. ‚Pendelluft‘

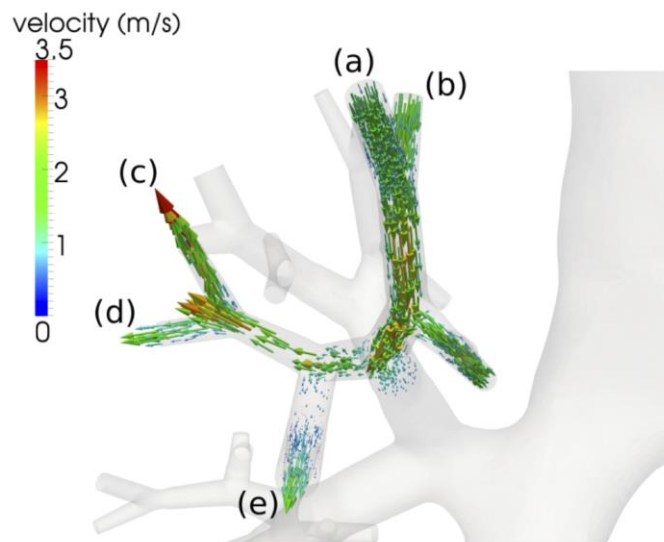


Abb. 9: Pendelluft flow occurring at five airway branches in the bronchial tree of the investigated preterm infant shortly before the end of the inspiration phase ($t = 32$ ms). The arrows represent airflow velocity and indicate a flow from the regions (a,b) into the regions (c–e).

Abbildung 10. Zeitliche Entwicklung des Sauerstofftransportes während eines HFOV-Zyklus

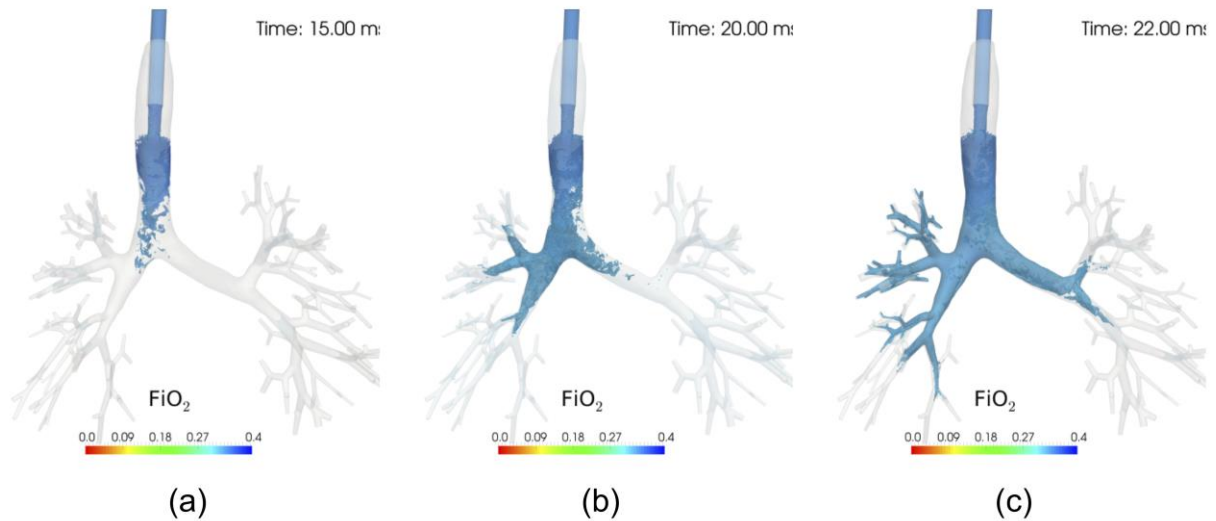


Abb. 10: Temporal evolution of oxygen transport during a single HFOV cycle. The visualisation refers to the fourth ventilation cycle and annotated time starts at the beginning of the fourth cycle. The region marked in blue shows the fraction of inspired oxygen larger than 0.25 and is coloured according to the visualised scale. The distribution shows that regions close to the major airways (e.g., the right upper lobe) receive oxygen directly during inflation while others such as the left inferior lobe receive oxygen only within the next ventilation cycle with oxygen partly delivered throughout the tree in the current inflation. The effects of turbulence on oxygen transport can be clearly seen in (a) and of asymmetry in the inspiratory velocity profile in the left main bronchus in (b).

Nicht nur die Bestätigung ihrer Existenz, sondern auch das Aufzeigen der genauen Lage von sechs der acht bekannten Gastransportmechanismen bei Frühgeborenen unter HFOV gibt zusätzliche Einblicke in die Lungenphysiologie und fördert so dabei das grundlegende Wissen über lungenprotektive Beatmung in der Neonatologie.

Unser in-silico-Modell hat damit das Potenzial, Kliniker in die Lage zu versetzen, die Auswirkungen von Änderungen der Beatmungseinstellungen auf den Gasaustausch, sowohl die Oxygenierung als auch die Ventilation, bei einem einzelnen Patienten vorherzusagen. Auf diese Weise könnten in Zukunft potenziell schädliche Anpassungen der Beatmungsgeräteinstellungen verhindert werden.

Eine weitere Arbeit sollte klären, ob bestimmte Mechanismen durch spezielle HFOV-Parametereinstellungen ausgelöst werden können, wie sie z.B. von [87, 88] vorgeschlagen werden.

In silico numerical simulation of ventilator settings during high-frequency ventilation in preterm infants

Förster K.M., Roth C.J., Hilgendorff A., Ertl-Wagner B., Flemmer A., Wall W.A.

Pediatr Pulmonol. 2021 Dec;56(12):3839-3846. doi: 10.1002/ppul.25626. Epub 2021

Aug 25.

Das der HFOV zugrundeliegende Strömungsprinzip wurde 1915 von Henderson beobachtet und die Methode erstmals Anfang der 1970er Jahre von Lunkenheimer detailliert beschrieben [79]. Seitdem wurde die HFOV kontinuierlich weiterentwickelt [89, 90] und in zahlreichen Beatmungsgeräten eingesetzt, insbesondere in solchen, die für die mechanische Beatmung von Neu- und Frühgeborenen konzipiert sind. Es hat sich gezeigt, dass die HFOV im Vergleich zur CV zu einer optimierten Oxygenierung [77] sowie zu einer besseren Lungenfunktion im Langzeitverlauf [52, 78] führt.

Mögliche Mechanismen des Gasaustauschs, die die Sauerstoffzufuhr zu den terminalen Lungenregionen bei HFOV erklären, wurden zuvor postuliert [81, 89-91]. Computergestützte Methoden wurden eingesetzt, um den Luftstrom und den Gastransport während der HFOV zu simulieren und die Effizienz des Sauerstoff- und CO₂-Transports zu erklären. Obwohl diese

Berechnungsmethoden wichtige erste Erkenntnisse lieferten, waren sie nicht auf Untersuchungen zur HFOV bei Frühgeborenen anwendbar [82-84].

Mithilfe modernster in-silico-Modellierung haben wir in dieser Arbeit zum ersten Mal die Auswirkungen verschiedener Beatmungseinstellungen während der HFOV und CV bei einem Frühgeborenen simuliert, indem wir ein Modell auf der Grundlage der individuellen Atemwegsmorphologie und Lungenmechanik eines Patienten erstellt und so einen virtuellen "digitalen Zwilling" geschaffen haben. Slutsky et al. schlugen Mechanismen des Gasaustauschs wie molekulare Diffusion, Taylor-Dispersion, Turbulenz, asymmetrische Geschwindigkeitsprofile, Pendelluft, kardiogene Vermischung und kollaterale Ventilation bei HFOV vor [81]. Zuvor hat der Berechnungsansatz in unserer jüngsten Arbeit [92] Belege für sechs dieser Gasaustauschmechanismen geliefert, die die Sauerstoffzufuhr zu den terminalen Lungenregionen für Tidalvolumina erklären, die viel kleiner sind als der respiratorische Totraum.

Unser Ziel war es nun, die Auswirkungen verschiedener Beatmungsgeräteeinstellungen während der HFOV und CV auf die Sauerstoffzufuhr (oxygen delivery; OD) und die Lungenmechanik (lung mechanics; LM), d. h. die Compliance in den Atemwegen von Frühgeborenen zu vergleichen. Daher untersuchten wir die Auswirkungen von Frequenz und MAP (mean airway pressure), den wichtigsten Parametern für die Steuerung der Oxygenierung und die Bereitstellung eines optimalen Beatmungs-Perfusions-Verhältnisses. Auf der Grundlage unserer Arbeit sind wir erstmals in der Lage, die Einstellungen des Beatmungsgeräts für eine bestimmte klinische Situation in-silico zu verändern und sogar die Auswirkungen dieser Einstellungsänderungen auf die Oxygenierung vorherzusagen, was relevante klinische Studien, wie die von Hofemeier et al. sowie Miedema et al., unterstützt [87, 93].

Unser Computermodell ermöglicht die gezielte Änderung einzelner Parameter, und wir konnten die Auswirkungen von Variationen des Tidalvolumens, der Frequenz und des MAP nachweisen: anhand der Analysen aus unserem in-silico Lungenmodell ließ sich erstmals zeigen, dass HFOV in Abhängigkeit von der Lungencompliance im Vergleich zur konventionellen Beatmung eine verbesserte Applikation des Sauerstoffs sowie eine homogenere Verteilung im Lungengewebe bewirkt.

Diese personalisierte Strategie des „digitalisierten Zwillings“ erweitert unser allgemeines Wissen über protektive Beatmungsstrategien in der Neugeborenenversorgung und kann Entscheidungen über verschiedene Arten der Beatmungstherapie bei hohen Frequenzen unterstützen. Damit ebnet unsere Erkenntnisse den Weg für die Entwicklung optimaler Beatmungshilfestrategien für die unreife Lunge, können somit robustere Empfehlungen für die Anwendung von HFOV ermöglichen und schließlich als Hypothesengenerator für klinische Studien dienen.

Abbildung 11. Regionale Verteilung des Sauerstoffs im Vergleich mit der regionalen Compliance der Lunge

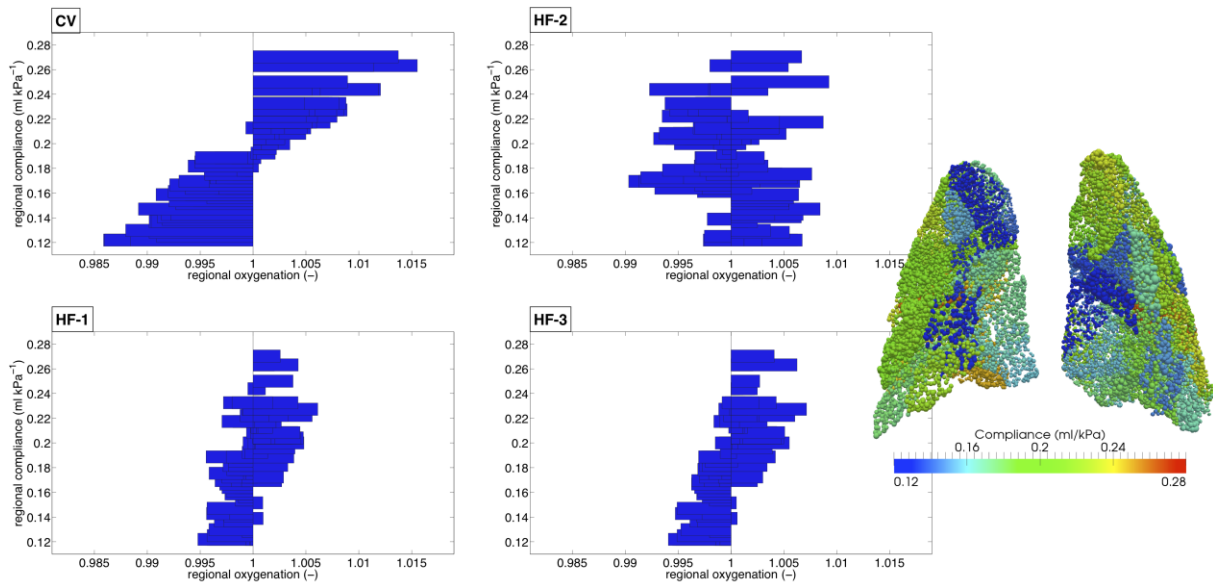


Abb. 11: Regional distribution of oxygen in comparison with the regional lung compliance. The compliance is deduced from the MRI scan by the method outlined in [92]. The regional oxygenation is referenced to the mean oxygenation and multiplied by 1/128 (number of outlets) of the entire oxygen delivery in the current setting. The CV setting shows that regional compliance and regional oxygenation are directly linked and that a higher compliance automatically leads to a higher oxygenation in that area. In case of the HF settings, regional oxygenation and compliance become partially decoupled and a high compliance does not automatically lead to a high inflation in that area.

Abbildung 12. 'heat map' der Oxygenierung

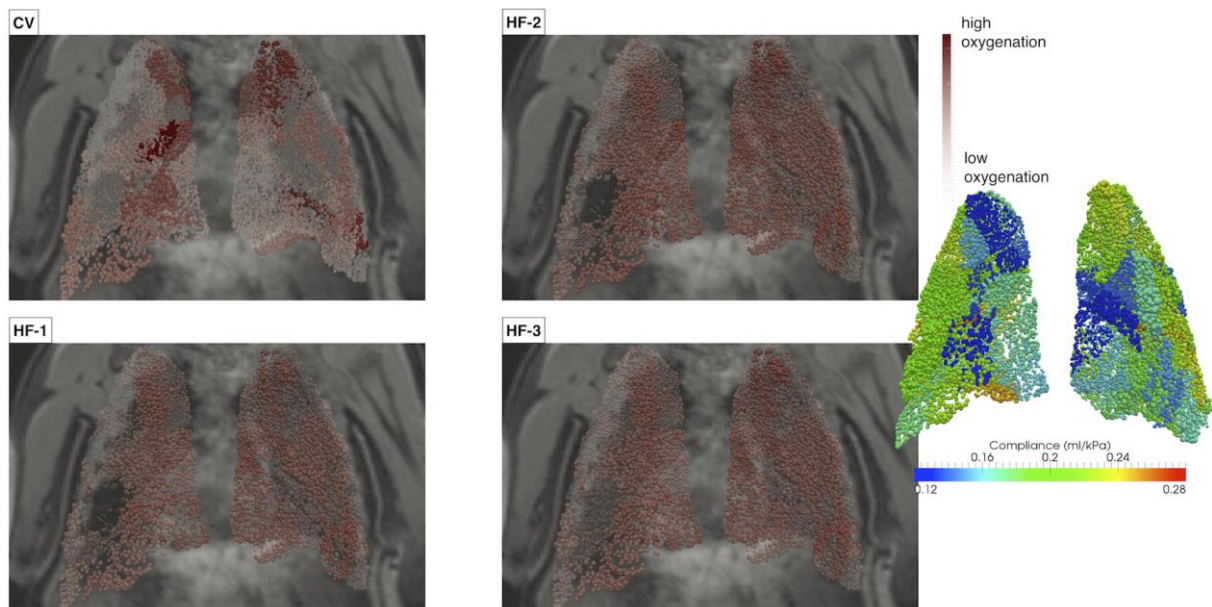


Abb. 12: Regional oxygenation visualised as an oxygenation 'heat map'. Areas with high oxygenation are visualised in red and those with low oxygenation are shown as transparent. In the CV scenario there are "hotspots" with high oxygenation corresponding to the regions with high compliance. In the HF scenarios the "hotspots" disappear, resulting in a more homogeneous oxygenation.

Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) bei neonatalem Lungenversagen

Seit Erstanwendung der ExtraCorporalen MembranOxygenierung (ECMO) beim Neugeborenen vor 40 Jahren wurden weltweit über 27.000 Kinder mit diesem Organersatzverfahren behandelt [94]. Bei reifen Neugeborenen mit schwerer respiratorischer Insuffizienz ist die derzeitige Überlebensrate von 85% dabei so gut wie bei keiner anderen Patientengruppe [94]. Verbesserte Beatmungsstrategien, Surfactant und vor allem inhalatives Stickstoffmonoxid (iNO) haben auch hier zu einer deutlichen Reduktion der ECMO-Behandlungen geführt [95-98]. Dennoch bietet gerade die ECMO aus pulmonaler Indikation dem reifen Neugeborenen in Fällen einer schwersten perinatalen Lungenerkrankung bei Versagen der genannten Therapien in den allermeisten Fällen die Option der vollständigen Erholung ohne relevante neurologische Folgen [99-102].

International gehen die Zahlen für neonatale extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) durch die Entwicklung alternativer Beatmungsverfahren, wie z.B. der HFOV, zurück. Dabei empfiehlt die Extracorporeal Life Support Organization (ELSO), dass Zentren, die neonatale ECMO bei postnatalem Lungenversagen anbieten, mindestens sechs Behandlungen pro Jahr durchführen [103]. Durch die aktuellen Entwicklungen der bei der ECMO verwendeten Technologien und Materialien ist zu erwarten, dass die ECMO beim Neugeborenen künftig, trotz derzeit rückläufiger Zahlen, wieder einen breiteren und routinierteren Einsatz finden wird [104].

Im Süddeutschen Raum mussten Neugeborene mit postnatalem Lungenversagen, wie z.B. dem Mekoniumaspirationssyndrom (MAS) oder der Lungenhypoplasie mit Zwerchfellhernie (CDH), bis zum Jahr 2008 bei Versagen konservativer Maßnahmen zur ECMO in ein Zentrum nach Mannheim, Graz oder Wien transportiert werden.

Nachdem der Neonatologie des Dr. von Haunerschen Kinderspitals am Campus Großhadern als Rescue-Verfahren bereits inhalatives Stickstoffmonoxid (iNO) und die Hochfrequenzbeatmung (HFOV) sowie verschiedene differenzierte nicht-invasive und invasive Beatmungsformen zur Verfügung standen, wurde deswegen mit Hilfe eines aufwändigen Trainingsprogramms in den Jahren 2007 und 2008 zur Ergänzung der im Klinikum schon langjährig durchgeführten ECMO bei älteren Kindern, bei Erwachsenen sowie nach

kardiochirurgischen Eingriffen die neonatale ECMO aus pulmonaler Indikation in einem interdisziplinären Team etabliert.

Etablierung neonataler ECMO bei Lungenversagen auf der Grundlage eines speziellen Trainingsprogramms - Eine 6-Jahres-Analyse-

Förster K.M., Herber-Jonat S., Hübener C., Hasbargen U., Schmitz C., Schramm R., Lehner M., Stehr M., Schulze A., Flemmer A.W.

Z Geburtsh Neonatol 2015; 219: 274-280

Von September 2008 bis September 2014 wurden 41 Neugeborene und Säuglinge pränatal oder postnatal mit einer potenziellen Indikation zur ECMO in das Perinatalzentrum überwiesen. Der Median des Oxygenationsindex aller Patienten betrug 35 (2-113), der Median der nicht mit ECMO behandelten Kindern lag bei 23 (2-47) und der Median der ECMO-Patienten betrug 46 (32-113).

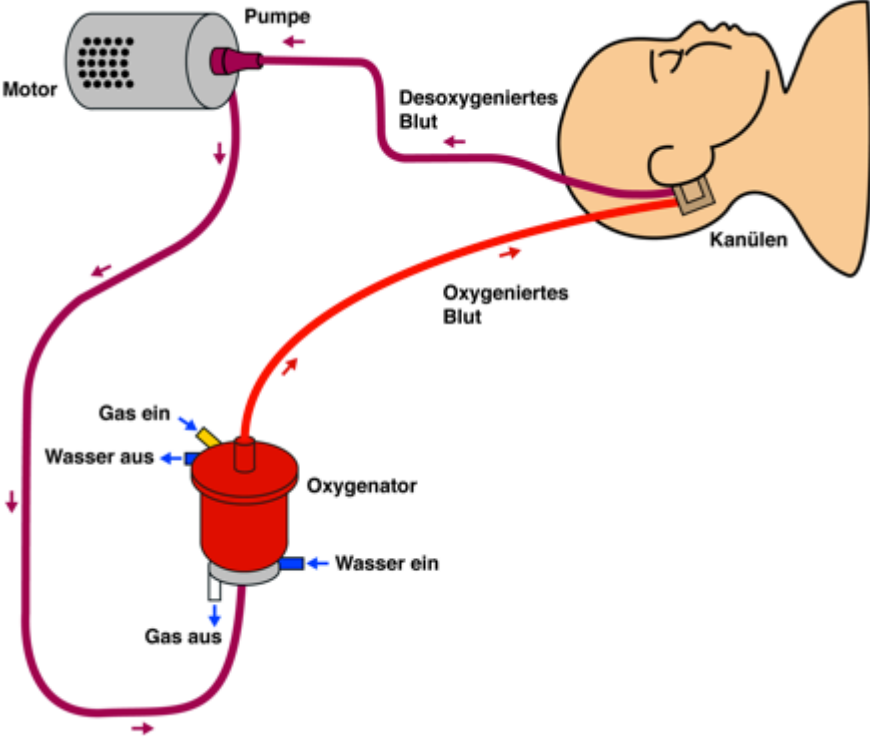
Ebenso lässt sich die Schwere des Lungenversagens anhand der Anwendung von additiven Therapien (HFOV, Inotropika und iNO) differenzieren. HFOV erhielten 60% der nicht-ECMO-Patienten und 62% der ECMO-Patienten, Inotropika erhielten 70% der Nicht-ECMO-Patienten und 100% der ECMO-Patienten, iNO erhielten 70% der Nicht-ECMO-Patienten und 100% der ECMO-Patienten.

Sechs der zuverlegten Kinder mit ECMO-Indikation wurden wegen Kontraindikationen palliativ behandelt (schwere Asphyxie n=2, zusätzliche pulmonale und extrapulmonale Fehlbildungen n=3, intrakranielle Blutung n=1). Vier Kinder kamen aufgrund eines Geburtsgewichtes unter 2000 Gramm a priori nicht für ECMO in Frage, wovon zwei Kinder postnatal verstarben.

Bei 13/31 Patienten (41,9%) wurde eine ECMO-Therapie durchgeführt. Alle Patienten konnten von der ECMO entwöhnt werden. Zwei Kinder verstarben trotz erfolgreicher Entwöhnung von der ECMO im Rahmen einer Sepsis bzw. bei connataler alveolo-capillärer Dysplasie (CACD, keine Überlebenschance). Damit ergibt sich eine Überlebensrate von 11/12 (91,7%) der mit ECMO mit kurativem Ansatz behandelten Patienten.

Abbildung 13. Die ExtraCorporale MembranOxygenierung

a)



b)

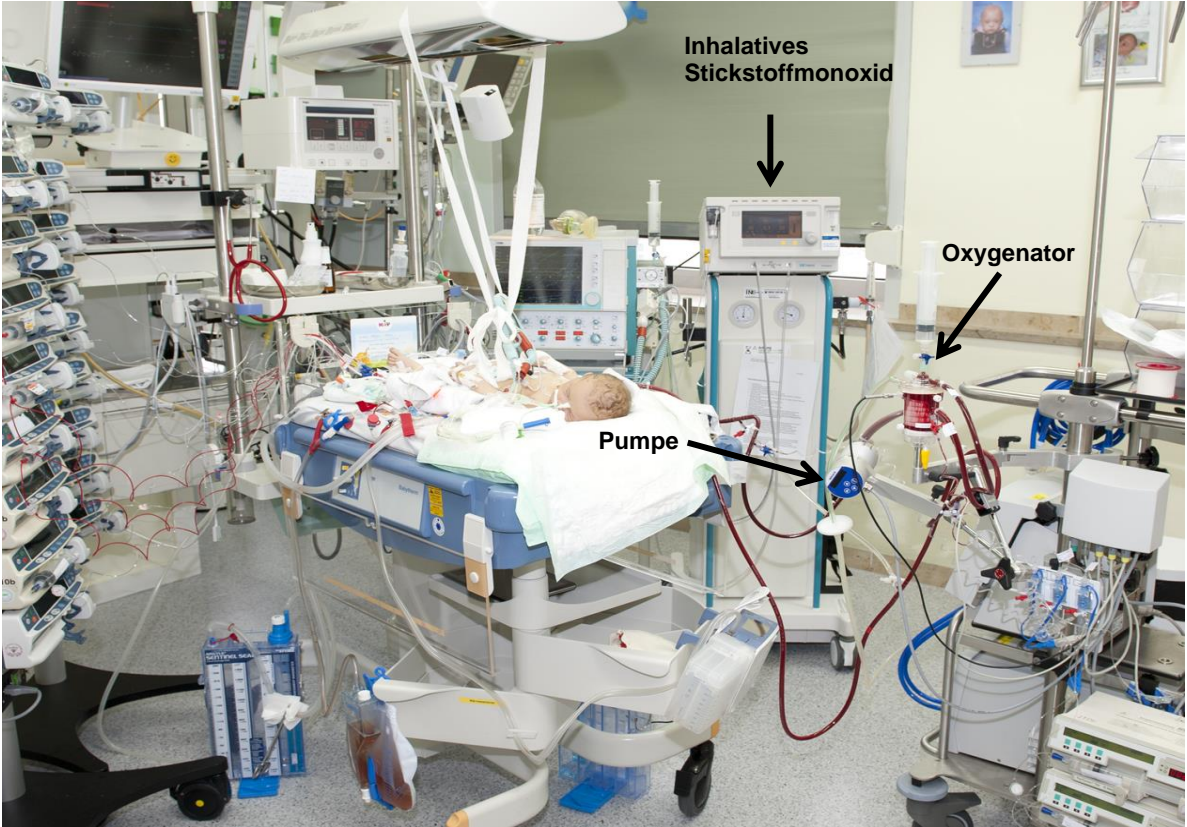


Abb. 13: a: Hauptkomponenten der V-A-ECMO: venöser Schenkel des Kreislaufs - Pumpe mit Antrieb - Oxygenator mit Anschlüssen für Spülgasfluss und Heizung - arterieller Schenkel des Kreislaufs.
 b: ECMO-Behandlungsplatz auf der Neugeborenenintensivstation.

Abbildung 14 zeigt die Grunderkrankungen aller 41 prä- und postnatal zugewiesenen Kinder, die prospektiv von einer ECMO-Therapie hätten profitieren können.

Abbildung 14. Mortalität der Grunderkrankungen der zur ECMO verlegten Kinder

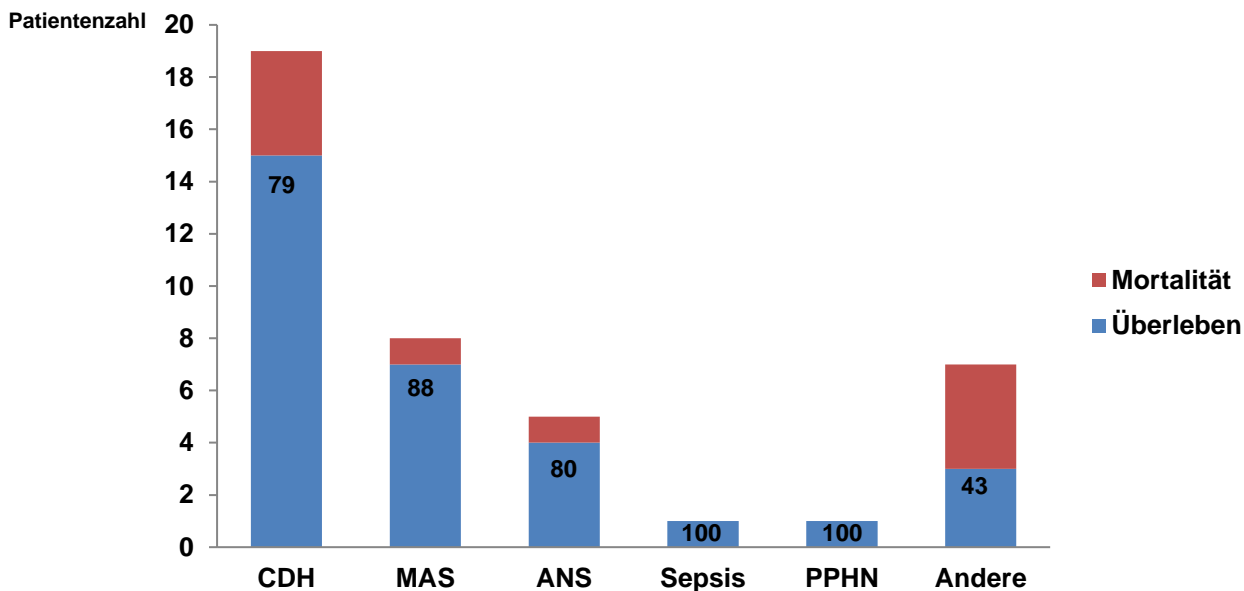


Abb. 14: CDH = angeborene Zwerchfellhernie (Congenitale Diaphragmale Hernie), MAS = Mekoniumaspirationssyndrom, ANS = Atemnotsyndrom, PPHN = primäre pulmonale Hypertension des Neugeborenen. Unter „Andere“ aufgeführte Kinder: Pneumocystis-Carinii-Pneumonie: n=1, RSV-Pneumonie: n=1, Pulmonalarterienhypoplasie: n=1, ausgeprägte Lungenhypoplasie: n=2, Influenza A: n=1, connatale alveolo-capilläre Dysplasie: n=1. X-Achse=Diagnose, y-Achse=Patientenzahl.

Die Patienten waren mit CDH, MAS, ANS sowie Sepsis mit konsekutiver PPHN an den typischen pulmonalen Erkrankungen Neugeborener mit Lungenversagen erkrankt [94]. Die Kinder mit angeborener Zwerchfellhernie stellen in unserem Kollektiv die größte

Patientengruppe dar (46%). Die in Abbildung 14 unter „Andere“ aufgeführten Kinder litten unter einer Pneumocystis-Carinii- und einer RSV-Pneumonie, Pulmonalarterienhypoplasie, ausgeprägter Lungenhypoplasie (2 Kinder), Influenza A, einer pulmonalen Hypertonie unklarer Genese und an einer connatalen alveolo-capillären Dysplasie (CACD) (s. auch Tabelle 3).

Tabelle 3. Neugeborene und Säuglinge, die mit der Option auf eine ECMO in unser Perinatalzentrum verlegt wurden

Anzahl	Diagnose	SSW	Gewicht	ECMO	überleben
Kinder < 34 Wochen PMA					
1	CDH zuverlegt	31.	1580 g	0/1	0/1
3	CDH inborn	31.-35.	1270-1530 g	0/3	2/3
Kinder 34 – 44 Wochen PMA					
7	CDH zuverlegt	36.-41.	2610-4365 g	4/7	6/7
8	CDH inborn	31.-40.	2400-3400 g	1/8	7/8
1	Sepsis	37+6	2780 g	0/1	1/1
8	MAS	39.-42.	2750-4600 g	6/8	7/8
5	ANS	37.-42.	2359-4400 g	0/5	4/5
1	PPHN	35.	2850 g	1/1	1/1
1	Respir. Versagen bei Vitium Cordis	40+3	3020 g	0/1	0/1
2	Lungenhypoplasie	37.-39.	2700-3060 g	0/2	0/2
1	CACD	39+4	3220 g	1/1	0/1
Kinder > 44 Wochen PMA					
1	Influenza A	ehem. RG	3700 g	0/1	1/1
1	PC-Pneumonie	ehem. RG	5790 g	0/1	1/1
1	RSV-Pneumonie	ehem. RG	4800 g	0/1	1/1

Tab. 3: CDH = angeborene Zwerchfellhernie (Congenitale Diaphragmale Hernie), MAS = Mekoniumaspirationssyndrom, ANS = Atemnotsyndrom, PPHN = primärer pulmonaler Hypertonus des Neugeborenen, PMA = post menstruelles Alter, PC-Pneumonie = Pneumocystis Carinii-Pneumonie, RSV-Pneumonie = Respiratory Syncytial Virus-Pneumonie, CACD = connatale alveolo-capilläre Dysplasie, RG = Reifgeborenes

Die Indikation zur ECMO wurde anhand der ELSO-Richtlinien gestellt. Die demographischen Patientendaten, der initiale Oxygenationsindex, Daten zur ECMO-Therapie und zur Entlassung sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4. Patienten mit ECMO-Therapie

Patientennummer	Geschlecht (m/w)	Diagnose	Gestationsalter (SSW)	Gewicht (g)	Apgar (1,5,10 min)	NS-pH	OI	ECMO-Dauer (Tage)	stationär (Tage)	O2 bei Entlassung
1	m	MAS	41+1	3250	4,7,8	7,23	116	9	30	nein
2	w	CDH links	35+3	2160	5,7,8	7,31	65	7	133	ja
3	m	CDH links	38+6	3380	6,8,9	7,34	39	5	31	nein
4	m	MAS	41+1	3760	2,4,6	7,09	46	6	37	nein
5	m	Asphyxie	41+1	4380	2,0,4	6,98	38	7	31	nein
6	m	CDH links	40+6	3820	7,1,5	k.A.	46	5	87	nein
7	w	MAS	41+0	2750	1,4,7	7,1	45	4	73	nein
8	w	PPHN	34+1	2850	7,8,8	k.A.	32	4	38	nein
9	w	CDH links	37+5	2700	2,4,8	7,24	46	5	17	verstorben
10	m	CDH links	37+3	3340	3,4,6	7,3	41	5	46	nein
11	w	CACD	39+4	3220	10,10,10	7,37	47	3	6	verstorben
12	w	MAS	41+	3850	3,5,6	7,06	45	5	44	nein
13	m	MAS	40+4	3300	9,1,8	7,26	48	5	45	nein

Tab. 4: MAS = Mekoniumaspirationssyndrom, CDH = Congenital Diaphragmatic Hernia, PPHN = primärer pulmonaler Hypertonus des Neugeborenen, CACD = connatale alveolo-capilläre Dysplasie, SSW = Schwangerschaftswoche, NS-pH = Nabelschnurarterien-pH, OI = Oxygenierungsindex, k.A. = keine Angabe

Durch ein aufwändiges Trainingsprogramm, einen außergewöhnlichen personellen Einsatz und eine Konzentration der Behandlung schwer kranker Neugeborener konnte die Expertise zur Behandlung und Vermeidung der neonatalen ECMO in unserem Zentrum erreicht werden. Von den betreuten Patienten benötigten 13 eine ECMO. Es ergab sich eine Überlebensrate von 11/12 (91,7%) der mit ECMO mit kurativem Ansatz behandelten Patienten. Die ECMO-Dauer lag zwischen 4-7 Tagen. Alle Patienten konnten von der ECMO entwöhnt werden. Es konnte gezeigt werden, dass neonatale ECMO bei pulmonalem Versagen im Umfeld eines spezialisierten Großklinikums mit allen Möglichkeiten der Therapie schwer kranker Neugeborener und mit der Etablierung eines spezialisierten Trainingsprogramms im nationalen und internationalen Vergleich gute Behandlungsergebnisse erzielen kann [33].

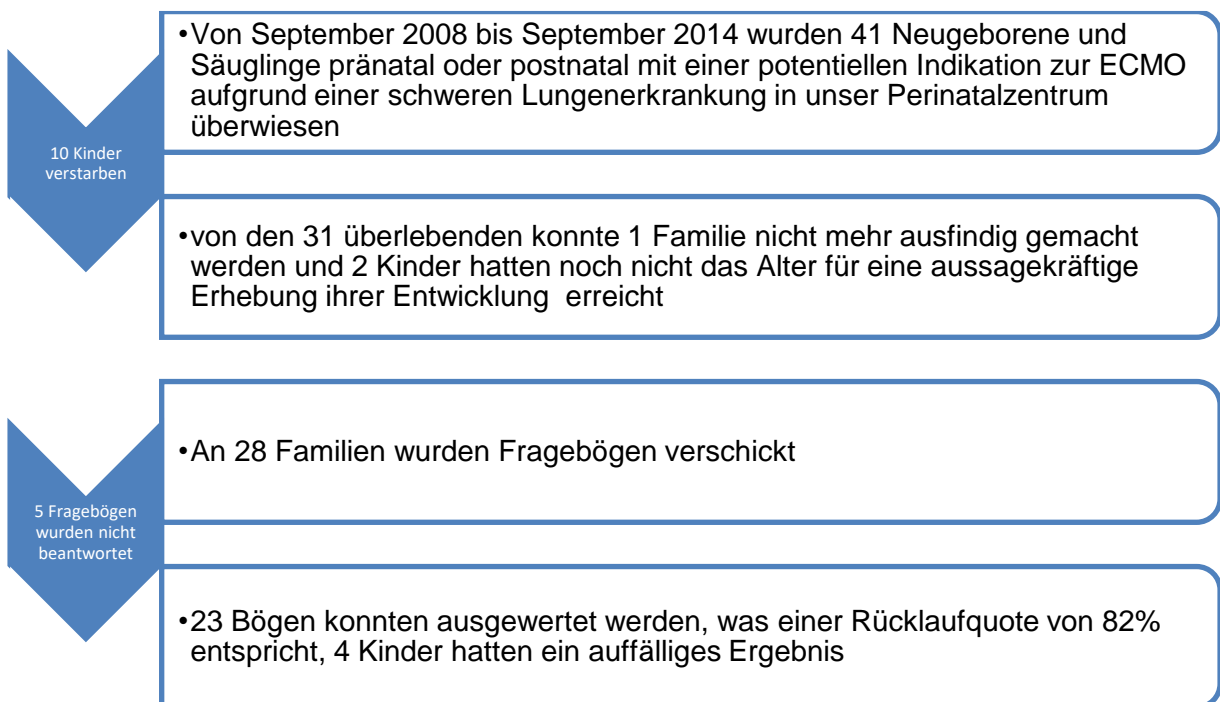
Ein Folgeprojekt umfasste die Nachuntersuchung und ein Entwicklungsscreening der beschriebenen Kohorte (n=41) ehemaliger Neugeborener und Säuglinge mit schwerem Lungenversagen auf Langzeitmorbiditäten durch eine Fragebogenerhebung sowie eine systematische, z.T. computergestützte Recherche mittels Arztbriefen und Telefonbefragung [32].

Langzeitentwicklung von Kindern nach ExtraCorporaler MembranOxygenierung (ECMO)

Förster K.M., Herber-Jonat S., Florian A. M., Klemme M., Flemmer A.W.

Z Geburtshilfe Neonatol 2019 Jan, DOI: 10.1055/a-0835-7204

Abb. 15. Studiendesign Patientenrekrutierung zur Erfassung des Langzeitverlaufes nach schwerem neonatalen Lungenversagen



Nach neonatalem Lungenversagen und insbesondere nach einer ECMO-Therapie können verschiedenste Langzeitmorbiditäten auftreten, die die Entwicklung dieser Kinder lebenslang beeinträchtigen [105-110]. Die Evaluation des Langzeitverlaufs dieser schwer kranken Neugeborenen ist als Qualitätskriterium für ein ECMO-Zentrum unverzichtbar [33] und sie besitzt einen hohen Stellenwert in der Beratung von Eltern.

Um Entwicklungsauffälligkeiten in diesem Kollektiv zu analysieren, ist der Gold-Standard die detaillierte Untersuchung der Kinder mit Hilfe standardisierter Tests zu einem definierten Zeitpunkt, am besten dem korrigierten Alter von 18-24 Monaten. Dabei ist beispielsweise der Entwicklungstest nach Bayley in der II. oder III. Version (Bayley Scales of Infant Development, BSID II oder III) das international am häufigsten angewendete Instrument zur Erfassung des kognitiven und motorischen Entwicklungsstands [111, 112]. Eine derartige Entwicklungsdiagnostik ist für sich genommen schon zeitaufwändig. Wenn die Patienten zudem noch aus einem großen Einzugsgebiet stammen, sind diese Instrumente oft wenig hilfreich, da die erreichbaren Rekrutierungsraten gering sind und so ein hohes ‚loss-to-follow-up‘ entsteht [113]. So beträgt die Rekrutierungsrate in unserer eigenen Frühgeborenenennachsorge 62 %.

Eine mögliche Screeningmethode, welche in einem ersten Schritt entwicklungsgefährdete Kinder detektiert, stellen Elternfragebögen dar, wie sie sich im angloamerikanischen Raum als valide Instrumente zur Erfassung von Entwicklungsauffälligkeiten bereits bewährt haben [114-116].

Für die Altersgruppen 12, 24, 36, 48, 60 und 72 Monate wurden von Nennstiel-Ratzel et al. [117] Elternfragebögen auf Grundlage der Arbeiten von Michaelis und Petermann modifiziert [118-120]. In den Fragebögen verwendete Grenzsteine beschreiben Entwicklungsziele, die von mindestens 90% der Kinder einer definierten Population sich normal entwickelnder Kinder zum entsprechenden Alter erreicht werden [119]. Die Elternfragebögen inkludieren für jede Altersgruppe zwischen 15 und 24 spezifische Fragen zur kindlichen Entwicklung. Zur intellektuellen, motorischen, psychosozialen Entwicklung und zur Sprachentwicklung werden geschlossene Fragen gestellt. Ein Wert unterhalb der 90. Perzentile wird als Hinweis für eine auffällige Entwicklung angesehen und bedarf einer weiteren Abklärung.

Dieser kurze, normierte und deutschsprachige Fragebogen bildet somit verschiedene Dimensionen der Entwicklung adäquat ab [117]. Die Beurteilung der kindlichen Entwicklung

durch die Eltern ist als guter Prädiktor für Entwicklungsrückstände anerkannt, besonders in Bezug auf die soziale, kognitive und sprachliche Entwicklung [115, 121-124].

Über die Fragebogenerhebung hinaus wurden in allen Fällen systematisch und umfassend die Arztbriefe der Geburts- bzw. Verlegungskliniken sowie der nachbetreuenden sozialpädiatrischen Zentren retrospektiv ausgewertet, um das Follow-up mit der möglichen Entwicklung von Langzeitmorbiditäten zu dokumentieren und eine Rückmeldung über heimatnahe Entwicklungstestungen zu erhalten. Für die im Zentrum angebundenen Kinder erfolgte eine Recherche im klinikeigenen Krankenhausinformationssystem. Die Ergebnisse der Fragebogenerhebung sowie unserer Recherche sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5. Patienten ECMO-Follow-up

Patient	SSW	Diagnose	ECMO	Fragebogen	Erreichte Punkte	BSID II	Langzeitmorbidität nach korrigiertem Alter zum Zeitpunkt der Befragung
1	34+1	PPHN	ja	12 Monate	16/16		interm. AV-Block I°
2	34+5	CDH	nein	12 Monate	16/16		Lungenhypoplasie, Deformität Thorax links mit Thoraxhypoplasie
3	40+4	CDH	nein	12 Monate	16/16		PPHN
4	39+5	CDH	nein	12 Monate	16/16		Keine Auffälligkeiten
5	37+3	CDH	ja	12 Monate	16/16	MDI 139; PDI 83	Keine Auffälligkeiten
6	RG	RSV	nein	24 Monate	19/19		Patch Verschluss ASD mit Mediainfarkt
7	41+1	MAS	ja	24 Monate	18/19		Keine Auffälligkeiten
8	40+6	CDH	ja	24 Monate	17/19		Keine Auffälligkeiten
9	41+0	MAS	ja	24 Monate	17/19		AABR li negativ
10	39+1	CDH	nein	24 Monate	1/19		fetale Alkoholspektrumsstörung, PPHN, Lungenhypoplasie links, Glucose Thalamus, Sehminderung, Hörverlust, Sensomotorische Entwicklungsverzögerung
11	36+0	ANS	nein	24 Monate	14/19		Keine Rückmeldung
12	24+5	Influenza A	nein	24 Monate	6/19		CP, Strabismus divergens, T1, P1, PPHN, Z.n. Dünndarmresektion mit Ileostoma, GDB 80%
13	RG	PCP	nein	36 Monate	14/14		keine obstruktive oder restriktive Ventilationsstörung im Alter von 4 1/2 Jahren
14	40+2	ANS	nein	36 Monate	14/14		Keine Auffälligkeiten
15	36+4	ANS	nein	36 Monate	14/14	MDI 68; PDI 81	Keine Auffälligkeiten
16	38+4	CDH	nein	36 Monate	14/14		Im Alter von 1 Jahr radiologisch Lungenhypoplasie links
17	37+0	ANS	nein	36 Monate	k.R.		
18	37+6	CDH	nein	36 Monate	k.R.	MDI 92; PDI 81	
19	41+1	MAS	ja	36 Monate	k.R.	MDI 110; PDI 103	
20	39+5	CDH	nein	48 Monate	14/15		T1 im Alter von 7 Monaten
21	k.A.	CDH	nein	48 Monate	13/15		Kombinierte rezepptive und expressive Sprachstörung im Alter von 5 Jahren, Integrationskindergarten
22	38+6	CDH	ja	48 Monate	15/15		chron. Niereninsuffizienz, Renale Anämie und Gedächtnisstörung
23	39+6	CDH	nein	60 Monate	24/24		Keine Auffälligkeiten
24	37+6	CDH	nein	60 Monate	23/24		PFO mit LRS im Alter von 2 Jahren
25	37+6	Sepsis	nein	60 Monate	22/24	MDI 109; PDI 104	Mikrozephalie
26	38+2	MAS	nein	60 Monate	k.R.		
27	35+2	CDH	ja	72 Monate	7/23		Keine Rückmeldung
28	38+3	CDH	nein	72 Monate	k.R.		

Tab. 5: SSW = Schwangerschaftswoche; ECMO = ExtraCorporeal Membrane Oxygenation; LGL = Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit; BSID II = Bayley Scales of Infant Development, 2. Fassung; CDH = Congenital Diaphragmatic Hernia; k.R. = keine Rückmeldung; PFO = Persistierendes Foramen Ovale; LRS = Links-Rechts-Shunt; MDI = Mental Developmental Index; PDI = Psychomotor Developmental Index; TI = Trikuspidalklappeninsuffizienz; MAS = Mekoniumaspirationssyndrom; k.A. = keine Angabe; ANS = Atemnotsyndrom; RG = Reifgeborenes; RSV = Respiratory Syncytial Virus; ASD = Atrial Septal Defect; PCP = Pneumocystis-Carini-Pneumonie; AABR = automated auditory brainstem response (automatisierte Hirnstammaudiometrie; CP = Cerebralparese; PI = Pulmonalklappeninsuffizienz; GDB = Grad der Behinderung; PPHN = persistierende pulmonale Hypertension des Neugeborenen; AV-Block = Atrioventrikularblock

Das breite Spektrum an Langzeitmorbiditäten findet sich auch in unserer Kohorte verteilt auf 14 (50%) der 28 Kinder wieder (Tabelle 5). Deswegen sollten Kinder mit neonatalem Lungenversagen idealerweise umgehend nach Entlassung aus der stationären Versorgung an ein entsprechendes Zentrum angebunden werden, um Entwicklungsauffälligkeiten frühzeitig aufzudecken und so eine rechtzeitige Intervention beginnen zu können. Gerade aber weil unsere Patienten aus einem überregionalen Einzugsgebiet stammen - 75% der Familien, an die Fragebögen verschickt wurden (n=21), gehörten nicht dem Einzugsgebiet unseres Nachsorgezentrums an -, ist eine zentrumsnahe Nachuntersuchung und klinische Betreuung aller Kinder logistisch aufwendig und häufig nicht möglich.

In unserer Nachuntersuchung konnten mit den erstmals an Kindern mit einem schweren neonatalen Lungenversagen eingesetzten Fragebögen Entwicklungsauffälligkeiten detektiert werden, was es ermöglicht, die betroffenen Kinder einer weiteren Diagnostik bzw. Therapie zuzuführen. Damit sind sie in der klinischen Praxis als Entwicklungsscreening einsetzbar und darüber hinaus auch für wissenschaftlichen Fragestellungen anwendbar.

Literatur

1. Carraro S, Fillipone M, Da Dalt L, Ferraro V, Maretti M, Bressan S, El Mazloum D, Baraldi E. Bronchopulmonary Dysplasia: the earliest and perhaps the longest lasting obstructive lung disease in humans. *Early Hum Dev* 2013; 89 (Suppl 3): S3-S5.
2. Fawke J, Lum S, Kirkby J, Hennessy E, Marlow N, Rowell V, Thomas S, Stocks J. Lung function and respiratory symptoms at 11 years in children born extremely preterm: the EPICure study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(2): 237-245.
3. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, Hale EC, Newman NS, Schibler K, Carlo WA, Kennedy KA, Pointdexter BB, Finer NN, Ehrenkranz RA, Duara S, Sanchez PJ, O'Shea TM, Goldberg RN, Van Meurs KP, Faix RG, Phelps DL, Frantz ID, Watterberg KL, Saha S, Das A, Higgins RD. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from NICHD neonatal research network. *Pediatrics* 2010; 126: 443-456.
4. Gortner L, Misselwitz B, Milligan D, Zeitlin J, Kollee L, Borech K, Agostino R, Van Reempts P, Chabernaud JL, Breart G, Papiernik E, Jarreau PH, Carrapato M, Gadzinowski J, Draper I. Rates of bronchopulmonary dysplasia in very preterm neonates in Europe: results from the MOSAIC cohort. *Neonatology* 2011; 99: 112-117.
5. Bhandari V, Panitch HB. Pulmonary outcomes in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006; 30: 219-226.
6. Bream EN, Leppellere CR, Cooper ME, Dagle JM, Merrill DC, Christensen K, Simhan HN, Fong CT, Hallman M, Muglia LJ, Marazita ML, Murray JC. Candidate gene linkage approach to identify DNA variants that predispose to preterm birth. *Pediatr Res* 2013; 73(2): 135-141.
7. Hallman M, Haataja R. Genetic influences and neonatal lung disease. *Semin Neonatol* 2003; 8(1): 19-27.
8. Wang H, St Julien KR, Stevenson DK, Hoffmann TJ, Witte JS, Lazzeroni LC, Krasnow MA, Quaintance CC, Oehlert JW, Jelliffe-Pawlowski LL, Gould JB, Shaw GM, O'Brodovich HM. A genome-wide association study (GWAS) for bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2013; 132(2): 290-297.
9. Clyman R, Cassady G, Kirklin JK, Collins M, Philips JB, 3rd. The role of patent ductus arteriosus ligation in bronchopulmonary dysplasia: reexamining a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2009; 154(6): 873-876.
10. Korhonen P, Tammela O, Koivisto AM, Laippala P, Ikonen S. Frequency and risk factors in bronchopulmonary dysplasia in a cohort of very low birth weight infants. *Early Hum Dev* 1999; 54(3): 245-258.
11. Kramer BW. Antenatal inflammation and lung injury: prenatal origin of neonatal disease. *J Perinatol* 2008; 28 Suppl 1: S21-27.
12. Mittendorf R, Covert R, Montag AG, elMasri W, Muraskas J, Lee KS, Pryde PG. Special relationships between fetal inflammatory response syndrome and bronchopulmonary dysplasia in neonates. *J Perinat Med* 2005; 33(5): 428-434.
13. Oh W, Pointdexter BB, Perritt R, Lemons JA, Bauer CR, Ehrenkranz RA, et al. Association between fluid intake and weight loss during the first ten days of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2005; 147: 786-790.
14. 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.

15. Brew N, Hooper SB, Allison BJ, Wallace MJ, Harding R. Injury and repair in the very immature lung following brief mechanical ventilation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2011; 301(6): L917-926.
16. Hislop AA, Wigglesworth JS, Desai R, Aber V. The effects of preterm delivery and mechanical ventilation on human lung growth. *Early Hum Dev* 1987; 15(3): 147-164.
17. Jobe AH, Ikegami M. Mechanisms initiating lung injury in the preterm. *Early Hum Dev* 1998; 53(1): 81-94.
18. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics* 1996; 97(2): 210-215.
19. Saugstad OD, Aune D. In search of the optimal oxygen saturation for extremely low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology* 2011; 100(1): 1-8.
20. Wheeler KI, Klingenberg C, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology* 2011; 100(3): 219-227.
21. Baraldi E, Carraro S, Filippone M. Bronchopulmonary dysplasia: definitions and long-term respiratory outcome. *Early Hum Dev* 2009; 85(10 Suppl): S1-3.
22. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med* 2007; 357(19): 1946-1955.
23. Jobe AH. The new bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr* 2011; 23: 167-172.
24. Hilgendorff A, Apitz C, Bonnet D, Hansmann G. Pulmonary hypertension associated with acute or chronic lung diseases in the preterm and term neonate and infant. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016; 102 Suppl 2: ii49-56.
25. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(7): 1723-1729.
26. Forster K, Sass S, Ehrhardt H, Mous DS, Rottier RJ, Oak P, Schulze A, Flemmer AW, Gronbach J, Hubener C, Desai T, Eickelberg O, Theis FJ, Hilgendorff A. Early Identification of Bronchopulmonary Dysplasia Using Novel Biomarkers by Proteomic Screening. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(8): 1076-1080.
27. Kindt ASD, Forster KM, Cochius-den Otter SCM, Flemmer AW, Hauck SM, Flatley A, Kamphuis J, Karrasch S, Behr J, Franz A, Hartel C, Krumsiek J, Tibboel D, Hilgendorff A. Validation of disease-specific biomarkers for the early detection of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 2022.
28. Förster K, Ertl-Wagner B, Ehrhardt H, Busen H, Sass S, Pomschar A, Naehrlich L, Schulze A, Flemmer AW, Hübener C, Eickelberg O, Theis F, Dietrich O, A. H. Altered relaxation times in MRI indicate bronchopulmonary dysplasia. *Thorax* 2019; thoraxjnl-2018-212384.
29. Forster KM, Marchi H, Stocklein S, Dietrich O, Ehrhardt H, Wielputz MO, Flemmer AW, Schubert B, Mall MA, Ertl-Wagner BB, Hilgendorff A. MRI based scoring of the diseased lung in the preterm infant with BPD. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2022.
30. Forster KM, Roth CJ, Hilgendorff A, Ertl-Wagner B, Flemmer AW, Wall WA. In silico numerical simulation of ventilator settings during high-frequency ventilation in preterm infants. *Pediatr Pulmonol* 2021; 56(12): 3839-3846.
31. Förster KM, Roth CJ, Hilgendorff A, Ertl-Wagner B, Wall WA, Flemmer AW. A clinical approach on detecting gas exchange mechanisms on HFOV in premature infants by numeric simulation. *Pediatric Research* 2019; 86: 1-64.

32. Forster KM, Herber-Jonat S, Florian A, Klemme M, Flemmer AW. [Long-Term Development of Infants after Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO)]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2019; 223(3): 169-178.
33. Forster KM, Herber-Jonat S, Huebener C, Hasbargen U, Schmitz C, Schramm R, Lehner M, Stehr M, Schulze A, Flemmer AW. [Establishment of a Neonatal ECMO Programme on the Basis of a Special Training Programme--A 6-year Analysis]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2015; 219(6): 274-280.
34. Lal CV, Ambalavanan N. Biomarkers, Early Diagnosis, and Clinical Predictors of Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin Perinatol* 2015; 42(4): 739-754.
35. Rivera L, Siddaiah R, Oji-Mmuo C, Silveyra GR, Silveyra P. Biomarkers for Bronchopulmonary Dysplasia in the Preterm Infant. *Front Pediatr* 2016; 4: 33.
36. Geyer PE, Wewer Albrechtsen NJ, Tyanova S, Grassl N, Iepsen EW, Lundgren J, Madsbad S, Holst JJ, Torekov SS, Mann M. Proteomics reveals the effects of sustained weight loss on the human plasma proteome. *Mol Syst Biol* 2016; 12(12): 901.
37. Rohloff JC, Gelinis AD, Jarvis TC, Ochsner UA, Schneider DJ, Gold L, Janjic N. Nucleic Acid Ligands With Protein-like Side Chains: Modified Aptamers and Their Use as Diagnostic and Therapeutic Agents. *Mol Ther Nucleic Acids* 2014; 3: e201.
38. Zhang ZQ, Huang XM, Lu H. Early biomarkers as predictors for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2014; 173(1): 15-23.
39. Bose CL, Dammann CE, Laughon MM. Bronchopulmonary dysplasia and inflammatory biomarkers in the premature neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93: F455-F461.
40. Bhandari V. Hyperoxia-derived lung damage in preterm infants. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; 15: 223-229.
41. Bland RD, Ertsey R, Mokres LM, Xu L, Jacobson BE, Jiang S, Alvira CM, Rabinovitch M, Shinwell ES, Dixit A. Mechanical ventilation uncouples synthesis and assembly of elastin and increases apoptosis in lungs of newborn mice. Prelude to defective alveolar septation during lung development? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008; 294: L3-L14.
42. Angata T, Hayakawa T, Yamanaka M, Varki A, Nakamura M. Discovery of Siglec-14, a novel sialic acid receptor undergoing concerted evolution with Siglec-5 in primates. *FASEB J* 2006; 20(12): 1964-1973.
43. Yamanaka M, Kato Y, Angata T, Narimatsu H. Deletion polymorphism of SIGLEC14 and its functional implications. *Glycobiology* 2009; 19(8): 841-846.
44. Ali SR, Fong JJ, Carlin AF, Busch TD, Linden R, Angata T, Areschoug T, Parast M, Varki N, Murray J, Nizet V, Varki A. Siglec-5 and Siglec-14 are polymorphic paired receptors that modulate neutrophil and amnion signaling responses to group B Streptococcus. *J Exp Med* 2014; 211(6): 1231-1242.
45. Angata T, Ishii T, Motegi T, Oka R, Taylor RE, Soto PC, Chang YC, Secundino I, Gao CX, Ohtsubo K, Kitazume S, Nizet V, Varki A, Gemma A, Kida K, Taniguchi N. Loss of Siglec-14 reduces the risk of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Cell Mol Life Sci* 2013; 70(17): 3199-3210.
46. Moulson CL, Li C, Miner JH. Localization of Lutheran, a novel laminin receptor, in normal, knockout, and transgenic mice suggests an interaction with laminin alpha5 in vivo. *Dev Dyn* 2001; 222(1): 101-114.
47. Thibeault DW, Mabry SM, Ekekezie II, Zhang X, Truog WE. Collagen scaffolding during development and its deformation with chronic lung disease. *Pediatrics* 2003; 111(4 Pt 1): 766-776.

48. Blackwell TS, Hipps AN, Yamamoto Y, Han W, Barham WJ, Ostrowski MC, Yull FE, Prince SL. NF- κ B Signaling in Fetal Lung Macrophages Disrupts Airway Morphogenesis. *J Immunol* 2011.
49. Baker CD, Alvira CM. Disrupted lung development and bronchopulmonary dysplasia: opportunities for lung repair and regeneration. *Curr Opin Pediatr* 2014; 26(3): 306-314.
50. Camenisch G, Pisabarro MT, Sherman D, Kowalski J, Nagel M, Hass P, Xie MH, Gurney A, Bodary S, Liang XH, Clark K, Beresini M, Ferrara N, Gerber HP. ANGPTL3 stimulates endothelial cell adhesion and migration via integrin alpha vbeta 3 and induces blood vessel formation in vivo. *J Biol Chem* 2002; 277(19): 17281-17290.
51. Ali Z, Schmidt P, Dodd J, Jeppesen DL. Predictors of bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension in newborn children. *Dan Med J* 2013; 60(8): A4688.
52. Cools F, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(3): CD000104.
53. Van Marter LJ, Pagano M, Allred EN, Leviton A, Kuban KC. Rate of bronchopulmonary dysplasia as a function of neonatal intensive care practices. *J Pediatr* 1992; 120: 938-946.
54. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE transactions on automatic control* 19.6 (1974): 716-723.
55. McEvoy CT, Jain L, Schmidt B, Abman S, Bancalari E, Aschner JL. Bronchopulmonary dysplasia: NHLBI Workshop on the Primary Prevention of Chronic Lung Diseases. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11 Suppl 3: S146-153.
56. Li J, Yu KH, Oehlert J, Jelliffe-Pawlowski LL, Gould JB, Stevenson DK, Snyder M, Shaw GM, O'Brodovich HM. Exome Sequencing of Neonatal Blood Spots and the Identification of Genes Implicated in Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(5): 589-596.
57. Laughon MM, Langer JC, Bose CL, Smith PB, Ambalavanan N, Kennedy KA, Stoll BJ, Buchter S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Cotten CM, Wilson-Costello DE, Shankaran S, Van Meurs KP, Davis AS, Gantz MG, Finer NN, Yoder BA, Faix RG, Carlo WA, Schibler KR, Newman NS, Rich W, Das A, Higgins RD, Walsh MC, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child H, Human Development Neonatal Research N. Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(12): 1715-1722.
58. Onland W, Debray TP, Laughon MM, Miedema M, Cools F, Askie LM, Asselin JM, Calvert SA, Courtney SE, Dani C, Durand DJ, Marlow N, Peacock JL, Pillow JJ, Soll RF, Thome UH, Truffert P, Schreiber MD, Van Reempts P, Vendettuoli V, Vento G, van Kaam AH, Moons KG, Offringa M. Clinical prediction models for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and external validation study. *BMC Pediatr* 2013; 13: 207.
59. Jiang Y, Ma D, Seiberlich N, Gulani V, Griswold MA. MR fingerprinting using fast imaging with steady state precession (FISP) with spiral readout. *Magn Reson Med* 2014.
60. Buzan MT, Eichinger M, Kreuter M, Kauczor HU, Herth FJ, Warth A, Pop CM, Heussel CP, Dinkel J. T2 mapping of CT remodelling patterns in interstitial lung disease. *Eur Radiol* 2015; 25(11): 3167-3174.
61. Jacob RE, Amidan BG, Soelberg J, Minard KR. In vivo MRI of altered proton signal intensity and T2 relaxation in a bleomycin model of pulmonary inflammation and fibrosis. *J Magn Reson Imaging* 2010; 31(5): 1091-1099.

62. Yi CA, Lee KS, Han J, Chung MP, Chung MJ, Shin KM. 3-T MRI for differentiating inflammation- and fibrosis-predominant lesions of usual and nonspecific interstitial pneumonia: comparison study with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190(4): 878-885.
63. Cutillo AG, Chan PH, Ailion DC, Watanabe S, Rao NV, Hansen CB, Albertine KH, Laicher G, Durney CH. Characterization of bleomycin lung injury by nuclear magnetic resonance: correlation between NMR relaxation times and lung water and collagen content. *Magn Reson Med* 2002; 47(2): 246-256.
64. Stadler A, Stiebellehner L, Jakob PM, Arnold JF, Eisenhuber E, von Katzler I, Bankier AA. Quantitative and o(2) enhanced MRI of the pathologic lung: findings in emphysema, fibrosis, and cystic fibrosis. *Int J Biomed Imaging* 2007; 2007: 23624.
65. Walkup LL, Tkach JA, Higano NS, Thomen RP, Fain SB, Merhar SL, Fleck RJ, Amin RS, Woods JC. Quantitative Magnetic Resonance Imaging of Bronchopulmonary Dysplasia in the Neonatal Intensive Care Unit Environment. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(10): 1215-1222.
66. Breimann L, Friedmann JH, Olshen RA, Stone CJ. Classification and Regression Trees. Monterey, CA: Wadsworth & Brooks/Cole Advanced Books & Software; 1984.
67. De Boeck K, Derichs N, Fajac I, de Jonge HR, Bronsveld I, Sermet I, Vermeulen F, Sheppard DN, Cuppens H, Hug M, Melotti P, Middleton PG, Wilschanski M, Group EDNW, EuroCare CFWPGOCFd. New clinical diagnostic procedures for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros* 2011; 10 Suppl 2: S53-66.
68. Hirtz S, Gonska T, Seydewitz HH, Thomas J, Greiner P, Kuehr J, Brandis M, Eichler I, Rocha H, Lopes AI, Barreto C, Ramalho A, Amaral MD, Kunzelmann K, Mall M. CFTR Cl⁻ channel function in native human colon correlates with the genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Gastroenterology* 2004; 127(4): 1085-1095.
69. May C, Prendergast M, Salman S, Rafferty GF, Greenough A. Chest radiograph thoracic areas and lung volumes in infants developing bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44(1): 80-85.
70. Ochiai M, Hikino S, Yabuuchi H, Nakayama H, Sato K, Ohga S, Hara T. A new scoring system for computed tomography of the chest for assessing the clinical status of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2008; 152(1): 90-95, 95 e91-93.
71. Shin SM, Kim WS, Cheon JE, Kim HS, Lee W, Jung AY, Kim IO, Choi JH. Bronchopulmonary dysplasia: new high resolution computed tomography scoring system and correlation between the high resolution computed tomography score and clinical severity. *Korean J Radiol* 2013; 14(2): 350-360.
72. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 1950; 3(1): 32-35.
73. Fahrmeir L. Regression : models, methods and applications. Springer, New York, 2013.
74. Hahn AD, Higano NS, Walkup LL, Thomen RP, Cao X, Merhar SL, Tkach JA, Woods JC, Fain SB. Pulmonary MRI of neonates in the intensive care unit using 3D ultrashort echo time and a small footprint MRI system. *J Magn Reson Imaging* 2017; 45(2): 463-471.
75. Havsteen I, Ohlhues A, Madsen KH, Nybing JD, Christensen H, Christensen A. Are Movement Artifacts in Magnetic Resonance Imaging a Real Problem?-A Narrative Review. *Front Neurol* 2017; 8: 232.
76. Oulego-Eroz I, Alonso-Quintela P, Terroba-Seara S, Jimenez-Gonzalez A, Rodriguez-Blanco S. Early assessment of lung aeration using an ultrasound score as a biomarker of developing bronchopulmonary dysplasia: a prospective observational study. *J Perinatol* 2021; 41(1): 62-68.

77. Imai Y, Slutsky AS. High-frequency oscillatory ventilation and ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med* 2005; 33(3 Suppl): S129-134.
78. Zivanovic S, Peacock J, Alcazar-Paris M, Lo JW, Lunt A, Marlow N, Calvert S, Greenough A. Late outcomes of a randomized trial of high-frequency oscillation in neonates. *N Engl J Med* 2014; 370(12): 1121-1130.
79. Lunkenheimer PP, Rafflenbeul W, Keller H, Frank I, Dickhut HH, Fuhrmann C. Application of transtracheal pressure oscillations as a modification of "diffusing respiration". *Br J Anaesth* 1972; 44(6): 627.
80. Slutsky AS, Drazen FM, Ingram RH, Jr., Kamm RD, Shapiro AH, Fredberg JJ, Loring SH, Lehr J. Effective pulmonary ventilation with small-volume oscillations at high frequency. *Science* 1980; 209(4456): 609-671.
81. Slutsky AS, Drazen JM. Ventilation with small tidal volumes. *N Engl J Med* 2002; 347(9): 630-631.
82. Bauer K, Rudert A, Brucker C. Three-dimensional flow patterns in the upper human airways. *J Biomech Eng* 2012; 134(7).
83. Choi J, Xia G, Tawhai MH, Hoffman EA, Lin CL. Numerical study of high-frequency oscillatory air flow and convective mixing in a CT-based human airway model. *Ann Biomed Eng* 2010; 38(12): 3550-3571.
84. Herrmann J, Tawhai MH, Kaczka DW. Regional gas transport in the heterogeneous lung during oscillatory ventilation. *J Appl Physiol (1985)* 2016; 121(6): 1306-1318.
85. Mahmoud RA, Proquitte H, Hadhood SE, Schmalisch G. Effect of endotracheal tube leakage on respiratory function monitoring: Comparison of three neonatal ventilators. *J Pediatr Intensive Care* 2012; 1(2): 61-69.
86. Greenblatt EE, Butler JP, Venegas JG, Winkler T. Pendelluft in the bronchial tree. *J Appl Physiol (1985)* 2014; 117(9): 979-988.
87. Miedema M, de Jongh FH, Frerichs I, van Veenendaal MB, van Kaam AH. The effect of airway pressure and oscillation amplitude on ventilation in pre-term infants. *Eur Respir J* 2012; 40(2): 479-484.
88. van Genderingen HR, van Vught AJ, Duval EL, Markhorst DG, Jansen JR. Attenuation of pressure swings along the endotracheal tube is indicative of optimal distending pressure during high-frequency oscillatory ventilation in a model of acute lung injury. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33(6): 429-436.
89. Pillow JJ. High-frequency oscillatory ventilation: mechanisms of gas exchange and lung mechanics. *Crit Care Med* 2005; 33(3 Suppl): S135-141.
90. Venegas JG, Fredberg JJ. Understanding the pressure cost of ventilation: why does high-frequency ventilation work? *Crit Care Med* 1994; 22(9 Suppl): S49-57.
91. Chang HK. Mechanisms of gas transport during ventilation by high-frequency oscillation. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1984; 56(3): 553-563.
92. Roth CJ, Forster KM, Hilgendorff A, Ertl-Wagner B, Wall WA, Flemmer AW. Gas exchange mechanisms in preterm infants on HFOV - a computational approach. *Sci Rep* 2018; 8(1): 13008.
93. Hofemeier P, Shachar-Berman L, Tenenbaum-Katan J, Filoche M, Sznitman J. Unsteady diffusional screening in 3D pulmonary acinar structures: from infancy to adulthood. *J Biomech* 2016; 49(11): 2193-2200.

94. ECLS Registry Report Jan 2014. 2014 [cited; Available from: <http://www.elsonet.org/index.php/registry/statistics/limited.html>]
95. Datin-Dorriere V, Walter-Nicolet E, Rousseau V, Taupin P, Benachi A, Parat S, Hubert P, Revillon Y, Mitanchez D. Experience in the management of eighty-two newborns with congenital diaphragmatic hernia treated with high-frequency oscillatory ventilation and delayed surgery without the use of extracorporeal membrane oxygenation. *J Intensive Care Med* 2008; 23(2): 128-135.
96. Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(4): CD000399.
97. Hoffman GM, Ross GA, Day SE, Rice TB, Nelin LD. Inhaled nitric oxide reduces the utilization of extracorporeal membrane oxygenation in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Crit Care Med* 1997; 25(2): 352-359.
98. Paden ML, Conrad SA, Rycus PT, on Behalf of the ELSO Registry. Extracorporeal Life Support Organization Registry Report 2012. *ASAIO Journal* 2013; 59: 202-210.
99. Bahrami KR, Van Meurs KP. ECMO for neonatal respiratory failure. *Semin Perinatol* 2005; 29(1): 15-23.
100. Kossel H, Bauer K, Kewitz G, Karaca S, Versmold H. Do we need new indications for ECMO in neonates pretreated with high-frequency ventilation and/or inhaled nitric oxide? *Intensive Care Med* 2000; 26(10): 1489-1495.
101. Mugford M, Elbourne D, Field D. Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(3): CD001340.
102. Wolfson PJ. The development and use of extracorporeal membrane oxygenation in neonates. *Ann Thorac Surg* 2003; 76(6): S2224-2229.
103. ELSO Guidelines for ECMO Centers, Version 1.8 February 2014. 2014 [cited; Available from: <http://www.else.med.umich.edu>]
104. Skinner SC, Hirschl RB, Bartlett RH. Extracorporeal life support. *Semin Pediatr Surg* 2006; 15(4): 242-250.
105. Madderom MJ, Reuser JJ, Utens EM, van Rosmalen J, Raets M, Govaert P, Steiner K, Gischler SJ, Tibboel D, van Heijst AF, Ijsselstijn H. Neurodevelopmental, educational and behavioral outcome at 8 years after neonatal ECMO: a nationwide multicenter study. *Intensive Care Med* 2013; 39(9): 1584-1593.
106. Majaesic CM, Jones R, Dinu IA, Montgomery MD, Sauve RS, Robertson CM. Clinical correlations and pulmonary function at 8 years of age after severe neonatal respiratory failure. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42(9): 829-837.
107. Partridge EA, Bridge C, Donaher JG, Herkert LM, Grill E, Danzer E, Gerdes M, Hoffman CH, D'Agostino JA, Bernbaum JC, Rintoul NE, Peranteau WH, Flake AW, Adzick NS, Hedrick HL. Incidence and factors associated with sensorineural and conductive hearing loss among survivors of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2014; 49(6): 890-894; discussion 894.
108. Poon CY, Watkins WJ, Evans CJ, Tsai-Goodman B, Bolton CE, Cockcroft JR, Wise RG, Kotecha S. Pulmonary arterial response to hypoxia in survivors of chronic lung disease of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016; 101(4): F309-313.
109. Russell KW, Barnhart DC, Rollins MD, Hedlund G, Scaife ER. Musculoskeletal deformities following repair of large congenital diaphragmatic hernias. *J Pediatr Surg* 2014; 49(6): 886-889.

110. van der Cammen-van Zijp MH, Janssen AJ, Raets MM, van Rosmalen J, Govaert P, Steiner K, Gischler SJ, Tibboel D, van Heijst AF, H IJ. Motor performance after neonatal extracorporeal membrane oxygenation: a longitudinal evaluation. *Pediatrics* 2014; 134(2): e427-435.
111. Bayley N. Bayley Scales of Infant Development - Second Edition. San Antonio: The Psychological Corporation/ Harcourt Brace & Company; 1993.
112. Nellis L GB. Review of the Bayley Scales of Infant Development--Second Edition. *Journal of School Psychology* 1994;32:201-9.
113. Dettori JR. Loss to follow-up. *Evid Based Spine Care J* 2011; 2(1): 7-10.
114. Bortolus R, Parazzini F, Trevisanuto D, Cipriani S, Ferrarese P, Zanardo V. Developmental assessment of preterm and term children at 18 months: reproducibility and validity of a postal questionnaire to parents. *Acta Paediatr* 2002; 91(10): 1101-1107.
115. Frankenburg WK. Preventing developmental delays: is developmental screening sufficient? *Pediatrics* 1994; 93(4): 586-593.
116. Frankenburg WK, Fandal AW, Thornton SM. Revision of Denver Prescreening Developmental Questionnaire. *J Pediatr* 1987; 110(4): 653-657.
117. Nennstiel-Ratzel U, Lüders A, Arenz S, Wildner M, Michaelis R. Elternfragebögen zu Grenzsteinen der kindlichen Entwicklung im Alter von 1 bis 6 Jahren; . *Kinderärztliche Praxis* 84, 106 – 114 (2013) Nr 2 2013.
118. Michaelis R (1995) Entwicklungsneurologie und Neuropädiatrie: Grundlagen und diagnostische Strategien. Hippokrates Verlag S.
119. Michaelis R (2004) Das "Grenzsteinprinzip" als Orientierungshilfe für die pädiatrische Entwicklungsbeurteilung. In Schlack HG (Hrsg.) *Entwicklungs pädiatrie*. Hans Marseille Verlag M.
120. Petermann F SI, Macha T (2004) *Entwicklungsdiagnostik mit dem ET 6-6*. Hartcourt Test Services, Frankfurt.
121. Glascoe FP. Evidence-based approach to developmental and behavioural surveillance using parents' concerns. *Child Care Health Dev* 2000; 26(2): 137-149.
122. Glascoe FP. Parents' evaluation of developmental status: how well do parents' concerns identify children with behavioral and emotional problems? *Clin Pediatr (Phila)* 2003; 42(2): 133-138.
123. Oberklaid F. Is developmental assessment worthwhile? *Aust Fam Physician* 2000; 29(8): 731-734.
124. Straßburg HM KC, Lutz E (1997) *Entwicklungsdokumentation im Säuglings- und Kleinkindalter mit einem Beobachtungsbogen für Eltern*. *Pädiat Prax* 52: 393-403.

Originalarbeiten als Erstautor

1. *Magnetic resonance imaging-based scoring of the diseased lung in the preterm infant with bronchopulmonary dysplasia: UNiforme Scoring of the disEAsed Lung in BPD (UNSEAL BPD) (Impact Factor 6.01)*
Förster K., Marchi H., Stöcklein S., Dietrich O., Ehrhardt H., Wielpütz M.O., Flemmer A.W., Schubert B., Mall M.A., Ertl-Wagner B., and Hilgendorff A.
Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol 2023 324:2, L114-L122
2. *Validation of disease-specific biomarkers for the early detection of Bronchopulmonary Dysplasia (Impact Factor 3.75)*
Kindt ASD*, **Förster KM***, Cochius-den Otter SCM, Flemmer AW, Hauck SM, Flatley A, Kamphuis J, Karrasch S, Behr J, Franz A, Härtel C, Krumsiek J, Tibboel D, Hilgendorff A
*The authors equally contributed to the study.
Pediatr Res. 2022 May 20. doi: 10.1038/s41390-022-02093-w. Epub ahead of print. PMID: 35595912.
3. *In silico numerical simulation of ventilator settings during high-frequency ventilation in preterm infants (Impact Factor 2.25)*
Förster KM, Roth CJ, Hilgendorff A, Ertl-Wagner B, Flemmer AW, Wall WA
Pediatr Pulmonol. 2021 Dec;56(12):3839-3846. doi: 10.1002/ppul.25626. Epub 2021 Aug 25. PMID: 34432956.
4. *Altered relaxation times in MRI indicate bronchopulmonary dysplasia. (Impact Factor 9.640)*
Förster K., Ertl-Wagner B., Ehrhardt H., Busen H., Sass S., Pomschar A., Naehrlich L., Schulze A., Flemmer A.W., Hübener C., Eickelberg O., Theis F.J., Dietrich O., Hilgendorff A.
Thorax 2019;0:1–4. doi:10.1136/thoraxjnl-2018-212384
5. *Langzeitentwicklung von Kindern nach ExtraCorporaler MembranOxygenierung (ECMO) (Impact Factor 0.304)*
Förster K.M., Herber-Jonat S., Florian A. M., Klemme M., Flemmer A.W.
Z Geburtshilfe Neonatol 2019 Jan, DOI: 10.1055/a-0835-7204
6. *Gas exchange mechanisms in preterm infants on HFOV - a computational approach (Impact Factor 4.122)*
Roth C.J.*, **Förster K.***, Hilgendorff A., Ertl-Wagner B., Wall W.A., Flemmer A.W.
*equal contribution
Sci Rep. 2018 Aug 29;8(1):13008. doi: 10.1038/s41598-018-30830-x. PMID: 30158557; PMCID: PMC6115430.

7. *Early identification of bronchopulmonary dysplasia using novel biomarkers by proteomic screening. (Impact Factor 15.239)*
Förster K., Sass S., Ehrhardt H., Mous D.S., Rottier R.J., Oak P., Schulze A., Flemmer A.W., Gronbach J., Hübener C., Desai T., Eickelberg O., Theis F.J., Hilgendorff A.
Am J Respir Crit Care Med. 2018 Apr 15;197(8):1076-1080. doi:
10.1164/rccm.201706-1218LE. PMID: 29053024.

8. *Etablierung neonataler ECMO bei Lungenversagen auf der Grundlage eines speziellen Trainingsprogramms - Eine 6-Jahres-Analyse- (Impact Factor 0.481)*
Förster K.M., Herber-Jonat S., Hübener C., Hasbargen U., Schmitz C., Schramm R., Lehner M., Stehr M., Schulze A., Flemmer A.W.
Z Geburtsh Neonatol 2015; 219: 274-280

Originalarbeiten als Co-Autor

9. *Monocyte signature as a predictor of chronic lung disease in the preterm infant.* **(Impact Factor 8.79)**
Windhorst AC, Heydarian M, Schwarz M, Oak P, Förster K, Frankenberger M, Gonzalez Rodriguez E, Zhang X, Ehrhardt H, Hübener C, Flemmer AW, Hossain H, Stöger T, Schulz C and Hilgendorff A (2023) Front. Immunol. 14:1112608. doi: 10.3389/fimmu.2023.1112608
10. *Pulmonary Vascular Research Institute GoDeep: a meta-registry merging deep phenotyping data from international PH reference centers.* **(Impact Factor 2.89)**
Majeed, RW, Wilkins, MR, Howard, L, Hassoun, PM, Anthi, A, Cajigas, HR, Cannon, J, Chan, SY, Damonte, V, Elwing, J, **Förster, K**, Frantz, R, Ghio, S, Al Ghouleh, I, Hilgendorff, A, Jose, A, Juaneda, E, Kiely, DG, Lawrie, A, Orfanos, SE, Pepe, A, Pepke-Zaba, J, Sirenko, Y, Swett, AJ, Torbas, O, Zamanian, RT, Marquardt, K, Michel-Backofen, A, Antoine, T, Wilhelm, J, Barwick, S, Krieb, P, Fuenderich, M, Fischer, P, Gall, H, Ghofrani, H-A, Grimminger, F, Tello, K, Richter, MJ, Seeger, W. Pulm. Circ. 2022; 12:e12123. <https://doi.org/10.1002/pul2.12123>
11. Improved Macro- and Micronutrient Supply for Favorable Growth and Metabolomic Profile with Standardized Parenteral Nutrition Solutions for Very Preterm Infants. **(Impact Factor 5.72)**
Kindt A, Kraus Y, Rasp D, **Foerster KM**, Ahmidi N, Flemmer AW, Herber-Jonat S, Heinen F, Weigand H, Hankemeier T, Koletzko B, Krumsiek J, Babl J, Hilgendorff A. Nutrients. 2022 Sep 21;14(19):3912. doi: 10.3390/nu14193912. PMID: 36235563; PMCID: PMC9572167.
12. *Relationship between impaired BMP signaling and clinical risk factors at early stage vascular injury in the preterm infant* **(Impact Factor 9.25)**
Heydarian M, Oak P, Zhang X, Kamgari N, Kindt ASD, Koschlig M, Pritzke T, Gonzalez-Rodriguez E, **Förster K**, Morty RE, Häfner F, Hübener C, Flemmer AW, Yildirim AÖ, Sudheendra D, Tian X, Petrera A, Kirsten H, Ahnert P, Morrell NW, Desai Tj, Sucre J, Spiekerkoetter E, Hilgendorff A
Thorax. 2022 Dec;77(12):1176-1186. doi: 10.1136/thoraxjnl-2021-218083. Epub 2022 May 17. PMID: 35580897; PMCID: PMC9685723.
13. *Intensivtransport Neugeborener mit respiratorischem Versagen - Eine retrospektive Qualitätsanalyse* **(Impact Factor 0.755)**
Klemme M, Staffler A, **Förster KM**, Kappeler J, Flemmer AW
Notfall Rettungsmed (2021). <https://doi.org/10.1007/s10049-021-00927-4>

14. *Variable Functional Connectivity Architecture of the Preterm Human Brain: Impact of Developmental Cortical Expansion and Maturation*
Short title: Variable Connectivity Architecture of the Newborn Brain
(Impact Factor 9.5804)
Stoecklein S. (née Mueller), Hilgendorff A., Lid M, **Förster K.**, Flemmer A.W., Galièa F., Wunderlich S., Wang D., Steine S., Ehrhardt E., Dietrich O., Zou Q., Zhouf S., Ertl-Wagner B., Liud H.
Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Jan 14;117(2):1201-1206. doi:
10.1073/pnas.1907892117. Epub 2019 Dec 30. PMID: 31888985; PMCID:
PMC6969522.
15. *Use of impregnated catheters to decrease colonization rates in neonates – a randomized controlled pilot trial (Impact Factor 1.569)*
Klemme M., Staffler A., De Maio N., Lausecker M., Schubert S., Innocenti P., Wurster T.M., **Foerster K.**, Herbert-Jonat S., Mittal R., Messner H. and Flemmer A.W.
J Neonatal Perinatal Med. 2020;13(2):231-237. doi: 10.3233/NPM-190273. PMID:
31609709.
16. *Identification and Containment of a Cluster of Two Bacillus cereus Infections in a Neonatal Intensive Care Unit. (Impact Factor 1.373)*
Papan C., **Förster K.**, Herterich R., Schulze A., Schubert S., Flemmer A.W.
Can J Infect Dis Med Microbiol. 2019 Jan 20; 2019:1506583. doi:
10.1155/2019/1506583. eCollection 2019.
17. *Attenuated PDGF signaling drives alveolar and microvascular defects in neonatal chronic lung disease. (Impact Factor 8.52)*
Oak P., Pritzke T., Thiel I., Koschlig M., Mous D.S., Windhorst A., Jain N., Eickelberg O., **Foerster K.**, Schulze A., Goepel W., Reicherzer T., Ehrhardt H., Rottier R.J., Ahner P., Gortner L., Desai T.J., Hilgendorff A.
EMBO Mol Med. 2017 Nov;9(11):1504-1520. doi: 10.15252/emmm.201607308. PMID:
28923828; PMCID: PMC5666314.
18. *Absence of TNF- α enhances inflammatory response in the newborn lung undergoing mechanical ventilation. (Impact Factor 3.78)*
Ehrhardt H., Pritzke T., Oak P., Kossert M., Biebach L., **Forster K.**, Koschlig M., Alvira C.M., Hilgendorff A.
Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2016 May 15;310(10):L909-18. doi:
10.1152/ajplung.00367.2015. Epub 2016 Mar 25. PMID: 27016588; PMCID:
PMC4896101.

19. *4G4G genotype of the plasminogen activator inhibitor-1 promoter polymorphism associates with disseminated intravascular coagulation in children with systemic meningococemia. (Impact Factor 2.76)*
Binder A., Endler G., Müller M., Mannhalter C., Zenz W., for the **Central European Meningococcal Genetic Study Group**.
J Thromb Haemost. 2007 Oct;5(10):2049-54. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02724.x.
Epub 2007 Aug 3. PMID: 17697137.

Übersichtsartikel/Reviews/Guidelines

1. *Die Bronchopulmonale Dysplasie – was brauchen wir für Diagnostik und Entwicklungsbegleitung?*
Seegmüller T., **Förster K.M.**, Hilgendorff A.
Pädiatrische Praxis 28, 1-6 (2023)
2. *Langzeitfolgen der chronischen neonatalen Lungenerkrankung – Frühe Veränderungen und spätere Indikatoren*
Förster K., Haist L., Hilgendorff A.
InFo Pneumologie & Allergologie 2021; Vol. 3; Nr. 2
3. *Lungenfunktionsmessung in der Neonatologie*
Förster K.M., Sattler F., Flemmer A. W.
Neonatalogie Scan 2019; 08: 1–15
4. *Neue diagnostische Werkzeuge für die frühzeitige Identifikation und strukturelle Charakterisierung der Bronchopulmonalen Dysplasie*
Kai M. Förster, Annika Frank, Anne Hilgendorff
Pädiatrische Praxis 92, 1-8 (2019)
5. *Indikation und Nachsorgekonzept zur Heimmonitorüberwachung in der Komplexbetreuung von Früh- und Risikoneugeborenen*
Förster K.M., Immler S., Ensslen M., Flemmer A. W., Schulze A., v. Poblitzki M., Genzel-Boroviczény O., Heinen F., Hilgendorff A.
Klin Padiatr 2015; 227: 72–79. DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1395663>
6. *Der kindliche Notfall post partum – Tipps für den Geburtshelfer*
Kampouridis L., **Förster K.**, Roos R.
Gynäkologische Praxis 34, 45-57 (2010)

Zitierfähige Abstracts von Vorträgen und Postern

1. *Entwicklung eines Gesundheitsscores mit Hilfe künstlicher Intelligenz zur zuverlässigen Erklärung struktureller und funktioneller Auffälligkeiten bei Frühgeborenen mit chronischer Lungenerkrankung*
Seegmüller T., Wirth T., Ciora O.-A., Schulz-Vanheyden L., Schubert B., Flemmer A., **Förster K.**, Kindt-Dunjko A., Ahmidi N., Hilgendorff A.
48. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin
e. V. (GNPI) 19.–21.5.2022
2. *Improving the accuracy of diagnosing Bronchopulmonary Dysplasia by Artificial Intelligence*
Förster K., Pacht E., Segmüller T., Kraus Y., Häfner F., von Kleist H., Wirth T., Ahmidi N., Hilgendorff A.
47. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin
e. V. (GNPI) 16.–19.6.2021
3. *Altered relaxation times in MRI indicate bronchopulmonary dysplasia*
Förster K., Ertl-Wagner B., Ehrhardt H., Busen H., Sass S., Pomschar A., Naehrlich L., Schulze A., Flemmer A.W., Hübener C., Eickelberg O., Theis F., Dietrich O., Hilgendorff A.
46. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin
e. V. (GNPI) 29.–31.10.2020
4. *Early risk stratification in preterm infants with Bronchopulmonary Dysplasia via pulmonary arterial flow measurements in MRI*
Häfner F., Kindt A., **Förster K.**, Von Törne C., Hauck S.M., Schubert B., Flemmer A.W., Dietrich O., Stöcklein S., Schulze-Neick I., Hilgendorff A. European Respiratory Journal Sep 2020, 56 (suppl 64) 4791; DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.4791
5. *A clinical approach on detecting gas exchange mechanisms on HFOV in premature infants by numeric simulation*
Förster K.M., Roth C.J., Hilgendorff A., Ertl Wagner B., Wall W.A., Flemmer A.W.
Pediatric Research 86,1–64 (2019)
6. *Comparison of intracranial volumes of preterm born infants and age-matched fetuses*
Pfahler V., Diogo M., Galiè F., Gruber G.M., Brugger P., Kasprian G., Hilgendorff A., **Förster K.**, Flemmer A.W., Ertl-Wagner B., Prayer D., Stoecklein S.
Insights into Imaging 10, Article number: 22 (2019)
7. *Langzeitentwicklung von Kindern nach ExtraCorporaler MembranOxygenierung (ECMO)*
Förster K., Herber-Jonat S., Florian A.M., Klemme M., Flemmer A.W.
Monatsschr Kinderheilkd 167, 53–196 (2019)

8. *A clinical approach on detecting gas exchange mechanisms in preterm infants on HFOV by numerical simulation*
Förster K.M., Roth C.J., Hilgendorff A., Ertl Wagner B., Wall W.A., Flemmer A.W.
Monatsschr Kinderheilkd 167, 53–196 (2019)
9. *Diagnosis of bronchopulmonary dysplasia using magnetic resonance imaging analysis*
Foerster K., Sass S., Pomschar A., Ehrhardt H., Naehrlich L., Schulze A., Flemmer A., Huebener C., Eickelberg O., Theis F.J., Dietrich O., Ertl-Wagner B., Hilgendorff A.
Am. J. Respir. Crit. Care Med. 197 (2018)
10. *Quantitative MRI measurements to detect pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia*
Foerster K., Ertl-Wagner B., Sass S., Stoecklein S., Schoeppe F., Dietrich O., Pomschar A., Schulze A., Huebener C., Theis F.J., Ehrhardt H., Flemmer A., Hilgendorff A.
Am. J. Respir. Crit. Care Med. 197 (2018)
11. *Late Breaking Abstract - Protein signature stratifies severity of chronic lung disease in preterms after birth*
 Kindt-Dunjko A., **Foerster K.**, Flemmer A., Oak P., Pomschar A., Ertl-Wagner B., Krumsiek J., Hilgendorff A.
European Respiratory Journal 52 (2018)
12. *Gender specific response of the neonatal lung to postnatal injury*
 Oak P., Koschlig M., Pritzke T., **Foerster K.**, Ahnert P., Windhorst A., Reicherzer T., Ehrhardt H., Hilgendorff A.
Am. J. Respir. Crit. Care Med. 197 (2018)
13. *Detection of pulmonary vascular disease by MRI in preterm infants with Bronchopulmonary Dysplasia*
Förster K., Sass S., Stöcklein S., Schöppe F., Dietrich O., Pomschar O., Schulze A., Hübener C., Theis F. J., Flemmer A. W., Ertl-Wagner B. and Hilgendorff A.
Monatsschr Kinderheilkd 166, 1–93 (2018)
14. *Neue Indikatoren für Veränderungen der Extrazellulären Matrix bei der BPD*
Förster K., Oak P., Busen H., Sass S., Stöcklein S., Schöppe F., Dietrich O., Pomschar A., Schulze A., Hübener C., Theis F. J., Erhardt H., Flemmer A. W., Ertl-Wagner B., Hilgendorff A.
Monatsschr Kinderheilkd 166, 1–93 (2018)
15. *Discrimination of pulmonary changes in neonatal chronic lung disease by a new MRI score*
 Hilgendorff A., **Foerster K.**, Sass S., Stoecklein S., Dietrich O., Pomschar A., Schulze A., Huebener C., Theis F.J., Erhardt H., Flemmer A.W., Ertl-Wagner B.
Am. J. Respir. Crit. Care Med. 195 (2017)

16. *Development of a new morpho-functional scoring system for neonatal chronic lung disease*
Förster K., Hilgendorff A., Sass S., Stöcklein S., Schöppe F., Dietrich O., Pomschar A., Schulze A., Hübener C., Theis F., Erhardt H., Flemmer A., Ertl-Wagner B.
Monatsschr Kinderheilkd 165, 1–111(2017)
17. *Gas exchange mechanisms in preterm infants on HFOV – a computational approach*
Förster K. M., Roth C. J., Hilgendorff A., Ertl-Wagner B., Wall W. A. and Flemmer A. W.
Monatsschr Kinderheilkd 165, 1–111(2017)
18. *Lung Science Conference Abstract – Early biomarkers indicating the development of neonatal chronic lung disease defined by clinical and imaging parameters*
Förster K., Sass S., Dietrich O., Pomschar A., Nährlich L., Oak P., Schulze A., Flemmer A.W., Ehrhardt H., Hübener C., Eickelberg O., Theis F.J., Ertl-Wagner B., Hilgendorff A.
European Respiratory Journal 48, PP104 (2016)
19. *Early biomarkers and magnetic resonance imaging for diagnosing Bronchopulmonary Dysplasia*
Förster K.M., Sass S., Dietrich O., Pomschar A., Nährlich L., Oak P., Schulze A., Flemmer A.W., Ehrhardt H., Hübener C., Eickelberg O., Theis F., Ertl-Wagner B., Hilgendorff A.
Monatsschr Kinderheilkd 164, 121–230 (2016)
20. *Hirnatrophie und Entwicklungsverzögerung eines Frühgeborenen durch pränatalen Vitamin B12 Mangel*
 Lieftüchter V., Jansen C., Herber-Jonat S., **Förster K.**, Klemme M., Flemmer A.W.
Monatsschr Kinderheilkd 164, 121–230 (2016)
21. *Aufbau einer Frauenmilchbank am Perinatalzentrum der LMU-München, Grosshadern*
 Lieftüchter V., Herber-Jonat S., Kujawa M., **Förster K.**, Schulze A., Flemmer A.W.
Monatsschr Kinderheilkd 164, 121–230 (2016)
22. *Association between Analgosedation of Premature Infants Using Fentanyl with Neurodevelopmental Outcome at the Corrected Age of 24 Months*
 Niedermaier S., **Förster K.**, Schulze A., Hilgendorff, A.
Neuropediatrics 2015; 46 - PS01-09 DOI: 10.1055/s-0035-1550677
23. *Okzipitaler Zelluntergang nach Hypoglykämie bei einem reifen Neugeborenen*
 Lieftüchter V., Klemme M., Herber-Jonat S., **Förster K.**, Schulze A., Ertl-Wagner B., Flemmer A.W.
Monatsschr Kinderheilkd 2015 [Suppl 2] 163: 87-195 DOI 10.1007/s00112-015-3410-z

24. *Frühgeborenes mit wiederholten frustranen Extubationsversuchen und Aspirationspneumonie*
Lieftüchter V., Herber-Jonat S., **Förster K.**, Schulze A., Rost I., Chahrokh-Zadeh S., Müller-Felber W., Flemmer A.W.
Monatsschr Kinderheilkd 163, 1–85 (2015)
25. *High risk neonatal transport to ECMO in southern Bavaria*
Klemme M., **Förster K.**, Schulze A., Herber-Jonat S., Flemmer AW.
Monatsschr Kinderheilkd 163, 1–85 (2015)
26. *Neonatale extracorporale Membranoxygenierung (ECMO) bei Lungenversagen – 5 Jahresdaten aus dem Perinatalzentrum des Klinikums Großhadern*
Hübener C., **Förster K.M.**, Herber-Jonat S., Hasbargen U., Schmitz C., Malec E., Lehner M., Stehr M., Schulze A., Flemmer A.W.
Geburtsh Frauenheilk 2014; 74: E1–E187
27. *Hemolytic Characteristics Of A New Diagonal Pump For Extracorporal Respiratory Support In Neonates With Respiratory Failure*
Herber-Jonat S., **Förster K.**, Klemme M., Schulze A., Flemmer A.W.
Archives of Disease in Childhood 2014;99:A356.
28. *Intermediate CD14++CD16+ blood monocytes are elevated in preterm neonates*
Frankenberger M., Kaßner G., Oak P., Hilgendorff A., **Förster K.**, Ehrhardt H., Hübener C., Ziegler-Heitbrock L.
European Respiratory Journal 44: P3307 (2014)
29. *Versorgung von Reifgeborenen mit schwerer pulmonaler Insuffizienz, 2-Jahres-Erfahrung eines Perinatalzentrums*
Förster K.M., Herber-Jonat S., Ehrhardt H., Hübener C., Hasbargen U., v Schweinitz D., Stehr M., Heger A., Schmitz C., Schulze A., Flemmer A.W.
Monatsschr Kinderheilkd, Band 159, Supplement 2, Mai 2011
30. *Kolonisation von Frühgeborenen unter 1500 g nach Applikation des Probiotikums E. coli Nissle*
Kramer A., Schubert S., **Förster K.M.**, Kirsten W., Flemmer A.W., Schulze A.
Z Geburtshilfe Neonatol Ausgabe S 01 · Volume 213 · April 2009 DOI: 10.1055/s-002-17954
31. *Möglichkeiten und Grenzen eines in vivo Trainingsmodells für neonatale ECMO*
Herber-Jonat S., Abu-Tair T., Förster K., Ehrhardt H., Flemmer A.W., Schulze A.
Z Geburtshilfe Neonatol 2009; 213 - FV_N_04_06 DOI: 10.1055/s-0029-1222791
32. *Therapie mit dem monoklonalen B-Zell-Antikörper Rituximab in der Schwangerschaft bei einer Patientin mit Neuromyelitis optica*
Förster K., Kuempfel T., Sußmair C., Flemmer A.W., Schulze A.
Monatsschr Kinderheilkd 2008 Aug; 156, Supplement 1

Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides Statt, dass ich die vorliegende schriftliche Habilitationsleistung selbstständig verfasst und die Herkunft des verwendeten oder zitierten Materials ordnungsgemäß kenntlich gemacht habe.

Ich erkläre weiterhin, dass noch kein Habilitationsverfahren im gleichen Fach ohne Erfolg beendet wurde und noch kein akademischer Grad entzogen worden ist.

Ich erkläre, dass kein Verfahren gegen mich anhängig ist, dass die Entziehung eines akademischen Grades zur Folge haben könnte.

München, den 08.05.2023

Kai Martin Förster

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich denjenigen meinen aufrichtigen Dank aussprechen, die mir auf meinem bisherigen akademischen Weg mit Rat und Tat zur Seite standen und damit direkt oder indirekt zum Gelingen der Habilitation beigetragen haben.

Bei Herrn Univ.-Professor Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein, Direktor der Kinderklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, bedanke ich mich für die Möglichkeit, dass ich an seiner Klinik von 2007 bis 2018 klinisch arbeiten durfte und weiterhin wissenschaftlich arbeiten darf. Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Professor Dr. med. Andreas Flemmer. Er gab mir durch seine vertrauensvolle Unterstützung die Gelegenheit, diese Arbeit zu erstellen. Seine offene, sachbezogene und fortwährende Diskussionskultur sowie seine uneingeschränkte Unterstützung boten die besten Voraussetzungen für ein motiviertes und erfolgreiches Arbeiten. An seiner Abteilung durfte ich die AIRR-Kohorte aufbauen und die für meine Arbeiten so wichtigen klinischen Modalitäten wie die Säuglingslungenfunktion und das neonatale MRT etablieren. Außerordentlich möchte ich mich bei Frau Priv.-Doz. Dr. med. Anne Hilgendorff bedanken. Sie hat mir in Ihrer Arbeitsgruppe die Gelegenheit gegeben, mit ihr zusammen die Untersuchungen zur AIRR-Kohorte durchzuführen. Ihre fruchtbaren Ideen, konstruktiven Diskussionen und ihre Motivation haben entscheidend zum Gelingen dieser Habilitation beigetragen.

Ein besonderer Dank gilt auch unseren Kollaborateuren, ohne die die einmaligen Untersuchungen zur AIRR-Kohorte nicht denkbar gewesen wären. Hier sind vor allem Frau Professorin Dr. Birgitt-Ertl-Wagner, Frau Professorin Dr. Sophia Stöcklein, Herr Dr. Steffen Sass, Frau Hannah Marchi, Herr Dr. Benjamin Schubert, Herr Professor Dr. Wolfgang Wall, Herr Dr. Christian Roth sowie Herr Professor Dr. Harald Ehrhardt zu nennen.

Allen Mitarbeitenden der Neonatologie am Perinatalzentrum Großhadern, die hier nicht explizit erwähnt wurden, und die die Arbeit unterstützt haben, möchte ich ebenfalls danken.

Ich bedanke mich bei meiner Familie, insbesondere bei meinen Eltern, Ursula und Joachim Förster, sowie bei meinen Töchtern, Kira Sophie, Charlotte Anna und Luise Eleonore Sophie, die mich in vielen entscheidenden und schwierigen Phasen mit dem oft notwendigen Verzicht auf eine gemeinsame Zeit geduldig und verständnisvoll unterstützt haben.

Außerdem gilt mein Dank allen Patientinnen und Patienten sowie ihren Eltern, die bereit waren, an den Untersuchungen teilzunehmen.