Aus dem Medizinischen Zentrum für Radiologie

Aus dem Medizinischen Zentrum für Radiologie

der Philipps-Universität Marburg

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. K. Joseph

- Abteilung für Diagnostische Radiologie -

Leiter: Prof. Dr. K. J. Klose

Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500g ohne idiopathisches Atemnotsyndrom: radiologische Befunde, Komplikationen und Verlauf

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin

der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt

Aus dem Medizinischen Zentrum für Radiologie

von

Sahba Rezwanipour

Ratingen

Marburg an der Lahn 1997

Meiner Urgroßmutter

Aus dem Medizinischen Zentrum für Radiologie

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg am 23.10.1997
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Dekan: Prof. Dr. rer. Nat. H. Schäfer

Inhaltsverzeichnis

1.	*Einleitung*	*1*
1.1.	Die Lungen und die Physiologie der Atmung	1
1.2.	Das Atemnotsyndrom	2
1.2.1.	Definition des Atemnotsyndroms	2
1.2.2.	Grundlagen des Atemnotsyndroms	2
1.2.3.	Klinische Befunde beim Atemnotsyndrom	3
1.2.4.	Radiologische Diagnostik beim Atemnotsyndrom	4
1.3.	Das Immature-Lung-Syndrom	5
1.3.1.	Definition der nicht-ANS-Gruppe	5
1.3.2.	Grundlagen des Immature-Lung-Syndroms	7
1.3.3.	Klinische Befunde beim Immature-Lung-Syndrom	7
1.3.4.	Radiologische Diagnostik beim Immature-Lung-Syndrom	8
2.	*Fragestellungen*	*9*
3.	*Methodik*	*10*
3.1.	Erhebung der Daten	10
3.2.	Die radiologische Beurteilung anhand eines Scoring-Systems	15
3.2.1.	Grundlage des Scoring-Systems	15
3.2.2.	Das modifizierte Scoring-System nach Edwards et al.	16
3.2.3.	Die radiologische Beurteilung	18
3.3.	Die Einteilung in Studien- und Kontrollgruppe	19
3.3.1.	Studiengruppe (Frühgeborene ohne Atemnotsyndrom)	19
3.3.2.	Kontrollgruppe (Frühgeborene mit Atemnotsyndrom)	19
3.4.	Statistik	20
4.	*Ergebnisse*	*21*
4.1.	Darstellung der Gesamtgruppe, der Studiengruppe und der Kontrollgruppe	21
4.2.	Statistische Auswertung der Daten bezüglich der therapeutischen Maßnahmen für die Gesamtgruppe, die Studiengruppe und die Kontrollgruppe	27
4.3.	Darstellung der Häufigkeit von Komplikationen in der Gesamtgruppe, der Studiengruppe und der Kontrollgruppe	33

4.4. Statistische Auswertung der radiologischen Bewertung der Röntgenthorax-Aufnahmen 39
4.5. Sensitivität und Spezifität der Beurteilungsmethode 41

5. Diskussion *42*

6. Zusammenfassung *46*

7. Anhang *47*
7.1. Lieraturverzeichnis 47
7.2. Danksagungen 51
7.3. Lebenslauf 52

1. Einleitung

1.1. Die Lungen und die Physiologie der Atmung

Die Lungen enstehen während der Embryogenese aus Anteilen des Darmes und bestehen hauptsächlich aus den Verzweigungen des Bronchialbaumes mit den endständigen Alveolen. Die Gesamtoberfläche dieser normalerweise ungefähr 300 Millionen Alveolen beträgt beim Erwachsenen ca. 50-80 m². Die Alveolen sind von Pneumozyten (Alveolarzellen) ausgekleidet. Dabei unterscheidet man Pneumozyten Typ I von Pneumozyten Typ II, die für die Produktion des Surfactants, des Antiatelektasefaktors verantwortlich sind.

Die Hauptfunktion der Lungen besteht in der Oxygenierung, d.h. der Sauerstoffanreicherung des Blutes. So erreicht das Blut, das in der rechten Herzkammer eine Sauerstoffsättigung von ca. 75% hat nach Durchströmen der Lungenstrombahn eine Sauerstoffsättigung von ca. 97%. Dies geschieht durch Ventilation und Diffusion. Als Ventilation oder auch alveoläre Ventilation bezeichet man die Atembewegungen, wodurch mit der Luft auch Sauerstoff in die Alveolen gelangt. Die Ventilation ist ein aktiver Vorgang und benötigt eine Atemarbeit. Die Anreicherung des Blutes mit Sauerstoff erfolgt dann durch Diffusion, wobei dieser Vorgang nur aufgrund der großen Oberfläche der Alveolen in ausreichendem Maße ermöglicht wird.

Die Lungen sind weiterhin von Bedeutung für einige enzymatische Vorgänge, als Blutkapazitätsgefäß für das Herzkreislaufsystem, als Filtersystem für kleine Blutgerinnsel, bevor diese in den arteriellen Gefäßschenkel gelangen und vor allem in Zusammenarbeit mit der Niere bei der Aufrechterhaltung des inneren pH-Milieus.

1.2. Das idiopathische Atemnotsyndrom (ANS)

1.2.1. Definition

Das ANS des Frühgeborenen ist eine akute Lungenerkrangung der ersten Lebenstage in Folge Surfactantmangels, überwiegend bei Frühgeburtlichkeit.
Synonyma sind: Syndrom der Hyalinen Membranen, Hyaline Membrane Disease (HMD), Respiratory Distress Syndrome (RDS), surfactant deficiency, Surfactantmangelsyndrom.

1.2.2. Grundlagen des ANS

Die Ursache für das Auftreten eines ANS ist ein Mangel an Surfactant (Avery, Mead 1959), welches in den Alveolen von den Pneumocyten Typ II, die etwa 5% der Gesamtpneumocyten im terminalen Lungengewebe ausmachen, gebildet wird (Chevalier, Collet, 1972). Chemisch stellt Surfactant nach King und Clements (1972) eine Emulsion aus Kohlenhydraten (2%), Proteinen (8%) und Lipiden (90%) dar.
Die Funktion des Surfactants besteht in der Herabsetzung der Oberflächen-spannung (King 1982), wodurch der Alveolarkollaps (Atelektase) am Ende der Ausatmung verhindert und die Atemarbeit somit verringert werden soll.
Daraus resultiert unter physiologischen Bedingungen -bei ausreichender Surfactantaktivität- ein geringes sog. Shuntvolumen. Als Shuntvolumen wird jene Blutmenge bezeichnet, welche in der

Lungenstrombahn nicht in ausreichendem Maß mit Sauerstoff angereichert wird. Unter physiologischer Bedingungen liegt dieser Wert bei ca. 3%.
Surfactantmangel verursacht eine unzureichende Belüftung der Lunge mit Ausbildung von Atelektasen (verringertes Atemzugvolumen, reduzierte funktionelle Residualkapzität, vergrößertes Totraumvolumen), niedrige Compliance, erhöhte Atemarbeit mit steigendem Sauerstoffbedarf, der nicht gedeckt werden kann (Wauer, 1993).
Außerdem verhindert das Surfactantsystem durch Beeinflussung des Kräftegleich-gewichtes des Flüssigkeitsaustausches zwischen Alveolen und Interstitium die Ausbildung eines Lungenödems (Scarpelli 1988).

1.2.3. Klinische Befunde beim ANS

Als gesicherte prädisponierende Faktoren gelten die Frühgeburtlichkeit und die Entbindung per Sectio. Ein Surfactantmangel führt zur Ausbildung von Atelektasen und als direkte Folge zu einer Erhöhung des Rechts-Links-Shunts in der Lungenstrombahn.
Klinisches Leitsymptom ist die Atemnot. Charakteristisch ist das sogenannte "grunting" ("Stöhnen"), wobei dies als ein Versuch angesehen wird, durch das Ausatmen gegen den geschlossenen Kehldeckel den intrapulmonalen Druck zu erhöhen und somit den Alveolarkollaps zu verhindern (von Stockhausen und Fenner, 1985).

Nasenflügeln, Einziehungen im Bereich des Sternum, der Interkostalräume und des Jugulums, sowie die Zyanose stellen wichtige diagnostische Kriterien dar, und ermöglichen je nach Ausprägungsgrad -neben der radiologischen Gradeinteilung nach Giedion- auch eine klinische Gradeinteilung nach dem Silverman-Score.
Ein durch die Atelektase bedingtes abgeschwächtes Atemgeräusch ist typisch.
Wird nicht künstlich beatmet bzw. die Surfactant-Therapie begonnen, liegt die Letalität bei ca. 50%, meist innerhalb der ersten drei Lebenstage.

Dank der fortgeschrittenen Behandlungsmöglichkeiten ist das ANS selbst nur noch selten die Letalitätsursache. Häufiger treten jedoch Komplikationen wie Pneumothorax, offener Ductus Botalli, Retinopathia prämaturorum, Hirnblutung, Sepsis, pulmonale Infektionen und bronchopulmonale Dysplasie auf.

1.2.4. Radiologische Diagnostik beim ANS

Neben Anamnese, klinischem Befund und Blutgasanalyse spielt die radiologische Diagnostik anhand des Röntgen-Thorax-Bildes eine große Rolle bei der Beurteilung des Ausmaßes eines ANS.
Das ANS kann röntgenologisch anhand des Röntgen-Thorax-Bildes in vier Stadien nach Giedion (1967) eingeteilt werden:

Im Stadium I ist eine feingranulär-retikuläre Lungenzeichnung erkennbar, die dadurch entsteht, daß sich kleinste ventilierte neben nichtventilierten Lungenarealen, sogenannten Mikroatelektasen, befinden.

Im Stadium II ist diese Zeichnung verstärkt, hinzu kommen die sichtbaren lufthaltigen Bronchien, die als positive Luftbronchogramme imponieren.

Das Stadium III zeichnet sich dadurch aus, daß ein unscharfes Konturbild der Herz- und Zwerchfellgrenzen hinzutritt.

Das Stadium IV zeigt eine intensive homogene Verschattung der Lungen mit oder ohne positive

Luftbronchogramme und wird auch als sogenannte "weiße Lunge" bezeichnet.

1.3. Das Immature-Lung-Syndrom

1.3.1. Definition der Nicht-Atemnotsyndrom-Gruppe

Diese Gruppe ist inhomogen und setzt sich aus mehreren Untergruppen zusammen, es können jedoch auch verschiedene Ausprägungsgrade des selben Syndroms in der Literatur beschrieben worden sein.
Gemeinsam ist eine Frühgeburtlichkeit mit Geburtsgewichten unter 1500g, eine nach einem freien Intervall auftretende respiratorische Insuffizienz in Form von Apnoen und ein Fehlen von groben röntgenologischen Veränderungen.
Es sollen hier kurz die wichtigsten in der Literatur vorhandenen Studien vorgestellt werden:

Carlsson und Svenningsen führten 1973 den klinischen Verlauf von 26 Frühgeborenen auf, die folgenden Kriterien genügten: Gestationsalter 32 Wochen oder kleiner, einige Stunden nach Geburt auftretende unregelmäßige Atmung (irregular breathing / definiert als ventilatorische Auffälligkeit mit einer Serie von Atemaussetzern von drei- bis fünfzehnsekündiger Dauer ohne nachfolgende Bradykardie [Fenner et al. 1973]), die zu Apnoen führten und normale Röntgen-Thorax-Aufnahmen.
Sie nannten diese Gruppe RIS (Respiatory Insufficiency Syndrom), die Inzidenz gaben sie in ihrem Patientengut mit 25% an, aus diesen insgesamt 26 Frühgeborenen benötigten 15 (58%) eine maschinelle Beatmung.
Es überlebten 20 von 26 (76%), dabei zeigten sich bei den Nachuntersuchungen in 3 Fällen (15%) neurologische Auffälligkeiten bzw. Entwicklungsstörungen und in 3 Fällen (15%) röntgenologische Befunde im Sinne einer bronchopulmonalen Dysplasie bei beatmeten Frühgeborenen.

Krauss et al. (1975) beschrieben in einer Studie das Syndrom Chronic Pulmonary Insufficiency of Prematurity (CPIP) , klinisch kam es bei den Frühgeborenen - allesamt mit einem Geburtsgewicht unter 1250g - zu einer vermehrten Inzidenz von Apnoen, sie benötigten unterstützende Sauerstoffgaben und zeigten röntgenologisch keinen Anhalt für das Vorhandensein eines ANS oder einer bronchopulmonalen Dysplasie. Die Mortalität wurde mit 10-20% angegeben. Diese Frühgeborenen fielen durch eine nach 4-7 Tagen auftretende respiratorische Insuffizienz in Form von Apnoen auf und erholten sich zumeist bis zum 60. Lebenstag.

Parker et al. (1976) untersuchten Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500g und konnten neben einer Gruppe mit ANS unter anderem auch eine zweite Gruppe mit dem Befund einer feinen granulären Lungenzeichnung in der Röntgen-Thorax-Aufnahme ohne Luftbronchogramme oder röntgenologischem Anhalt für eine Minderbelüftung unterscheiden. Diese zweite Gruppe fiel durch ein Fehlen von anfänglicher Atemnot auf, bedurfte keiner oder einer nur geringen Sauerstoffsubstitution und zeigte nach einer Latenzzeit von 12 bis 72 Stunden ein Auftreten von Apnoen. Parker et al. bezeichneten diese Symptomatik als "immature lung syndrome".

Dieser Definition haben sich Edwards et al. (1980) angeschlossen und zeigten den Verlauf für 36 Frühgeborene mit "immature lung syndrome" auf, aufgenommen wurden in diese Studie Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1500g mit einer Röntgen-Thorax-Aufnahme in den ersten 24 Lebensstunden. Zusäztliche Kriterien waren fehlende röntgenologische Befunde eines Atemnotsyndroms, fehlender anhaltender Sauerstoffbedarf und Nachweis von Surfactant durch den Nachweis von Phosphatidylglycerol im Tracheal- oder Pharynxaspirat. Röntgenologisch wurden auf den Röntgen-Thorax-Aufnahmen aller Frühgeborenen Auffälligkeiten in Form einer feinen

granulären Lungenzeichnung ohne Luftbronchogramme gesehen.

Aufgetretene Komplikationen waren Apnoen und Bradykardien (78%), offener Ductus Botalli (47%), bronchopulmonale Dysplasie (31%), nekrotisierende Enterokolitis (25%) und Hirnblutungen (17%). Die Überlebensrate betrug 83%, sie lag damit über der von Kindern mit Atemnotsyndrom.

1.3.2. Grundlagen des Immature-Lung-Syndroms

Ätiologie und Pathognese des Immature-Lung-Syndroms sind zur Zeit nicht hinreichend geklärt und bedürfen einer weiteren wissenschaftlichen Betrachtung. Wahrscheinlich muß jedoch die allgemeine Unreife des Frühgeborenen als Ursache für das Auftreten des Immature-Lung-Syndroms angesehen werden, es wird dabei davon ausgegangen, daß es im Rahmen einer Streßreaktion (z.B. bei drohender Geburt oder infolge einer Plazentainsuffizienz) zur vermehrten Ausschüttung von Cortisol kommt und daraufhin zu einer beschleunigten Lungenreifung, da Glukokorticoide die Lungenreife induzieren (Vignali et al., 1986).
Diese Tatsache kommt in der Geburtshilfe durch Gabe von Kortikoiden bei drohender Frühgeburtlicheit zur Anwendung, da die Inzidenz eines Atemnotsyndroms durch pränatale Glukokorticoidgabe an die Mutter vermindert wird (Mugford et al., 1991) und somit auch damit verbundene Komplikationen wie Hirnblutungen, nekrotisierende Enterokolitiden und Frühsterblichkeit (Papgeorgiou, 1984).

1.3.3. Klinische Befunde beim Immature-Lung-Syndrom

Klinisch können diese kleinen Patienten durch Episoden von Apnoen, Bradykardien und kurzzeitigen Sauerstoffbedarf imponieren.
Die Komplikationen sind denen des Atemnotsyndroms ähnlich:
Zu beobachten sind offener Ductus Botalli, Retinopathia prämaturorum, Hirnblutung, bronchopulmonale Dysplasie und letale Verläufe als Folge von Hirnblutungen, Infektionen, Barotraumen, etc..
Die Therapie liegt in der Sauerstoffgabe, wobei wie noch zu sehen sein wird geringere Werte in der Dauer der Sauerstoffgabe und des Partialdrucks nötig sind als beim ANS.
Eine Surfactant-Therapie ist nicht notwendig.

1.3.4. Radiologische Diagnostik beim Immature-Lung-Syndrom

Je nach Autor werden hier wie oben schon erwähnt keine bis kleine Unregelmäßigkeiten im Röntgen-Thorax-Bild angegeben, so bezeichneten Carlsson und Svenningsen (1973) die Röntgen-Thorax-Befunde in ihrem Patientengut als normal, Krauss et al. (1975) forderten, daß es röntgenologisch keinen Anhalt für das Vorhandensein eines ANS oder einer bronchopulmonalen Dysplasie gab.
Edwards et al. (1980) legten in ihrer Arbeit die Definition von Parker et al. (1976) zugrunde und sind dabei von einer feingranulären Lungenzeichnung ohne signifikante Luftbronchogramme oder Minderbelüftungen ausgegangen. Auch diese Studie soll sich auf diese Definition stützen.

2. Fragestellungen

Klinisch lassen sich bestimmte Frühgeborene, die kein Atemnotsyndrom aufweisen in die Gruppe unreife Lungen einordnen. Läßt sich diese Gruppe auch anhand radiologischer Kriterien von Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom abgrenzen?

Wie hoch ist die Rate klinisch und radiologisch erkennbarer Komplikationen und die Mortalität der Frühgeborenen ohne ANS im Vergleich zu Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom und gibt es signifikante Unterschiede?

3. Methodik

Die Gesamtgruppe setzte sich zusammen aus der Gruppe der Frühgeborenen ohne Atemnotsyndrom (Studiengruppe) und der Gruppe der Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom (Kontrollgruppe).

3.1. Erhebung der Daten

In diese retrospektive Studie sind 75 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500g eingegangen, die in dem Zeitraum Januar 1988 bis Dezember 1992 in der Universitätsklinik Marburg geboren, bzw. aus anderen Krankenhäusern dorthin verlegt wurden. Als Einschlußkriterium galt das Vorhandensein eines Röntgen-Thorax-Bildes innerhalb der ersten 48 Lebensstunden. Grobe Miß- oder Fehlbildungen (z.B. Duodenalatresie, Bronchusstammstenose, etc.) waren Ausschlußkriterien, da hierdurch die erhobenen Daten eine nicht einzuschätzende Beeinflußung erfahren hätten.
Für alle Patienten wurden folgende Angaben und Befunde aus den Krankenakten erhoben:

Persönliche Angaben:
-Aktennummer

-Name

-Geburtsdatum

Klinische Daten:

-Geschlecht

-Schwangerschaftswoche bei Entbindung

-Apgar-Scoring-Werte
Hierbei wurde die Vitalität entsprechend des APGAR-Scores für die Bewertungskriterien Hautkolorit, Herzfrequenz, Reflexerregbarkeit, Aktivität und Atmung mit jeweils 0-2 Score-Punkten bewertet (Tabelle 3.1). Die jeweiligen Punktwerte werden dann summiert. Dies erfolgt 1 Minute, 5 Minuten und 10 Minuten nach der Geburt.

Tabelle 3.1: APGAR-Index zur Beurteilung der Vitalität

	A	P	G	A	R
Beurtei-lung	Aussehen	Puls	Gesichtsbewegungen/ Reflexerregbarkeit	Aktivität	Respiration

0	blau/blaß	fehlt	keine Reaktion	schlaff	fehlt
1	Körper rosig, Extremitäten blau	<100/min	schwache Reaktion	träge, Flexions-bewegungen	schnappend, unregelmäßig
2	alles rosig	>100/min	lebhafte Reaktion	gute Eigenaktivität	regelmäßig etwa 40/min

-evtl. erfolgte Lungenreifungsbemühungen
Hier wird bei drohendem früzeitigem Schwangerschaftsende der Versuch unternommen mit Kortikoidgaben die Lungenreifung des ungeborenen Kindes zu beschleunigen (siehe oben).

-Stationärer Aufenthalt in Tagen

Therapeutische Maßnahmen:

-Surfactantgabe
Die Häufigkeit und der Zeitpunkt der Surfactantgabe wurden dokumentiert.
In der Gesamtgruppe war bei 30 Patienten (40 %) eine z.T. wiederholte Surfactantgabe notwendig, in der Studiengruppe bei keinem Patienten (0 %) und in der Kontrollgruppe bei 30 Patienten (66,67 %).

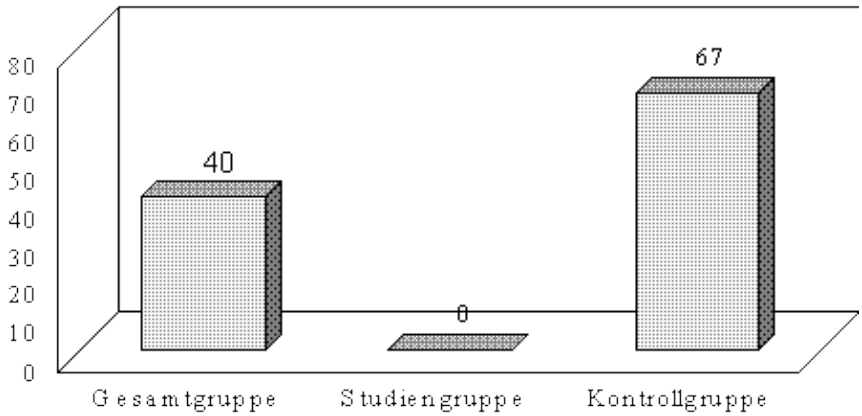

Abb. 3.1 :Anteil der Patienten in %, die einer mindestens einmaligen Surfactantgabe bedurften für die Gesamt-, Studien- und Kontrollgruppe.

-Beatmung per Intubation
Falls eine Beatmung per Intubation erforderlich war, wurde jeweils die Anzahl der Tage der Beatmung als auch der mittlere Sauerstoffpartialdruckbedarf für den jeweiligen Tag dokumentiert. Bei schwankendem Sauerstoffpartialdruckbedarf wurde der Bedarf über den Tag gemittelt und einer der Kategorien zugeordnet. Dabei wurde wie folgt differenziert:
1. Sauerstoffbedarf unter 30% Partialdruck
2. Sauerstoffbedarf zwischen 30% und 50% Partialdruck
3. Sauerstoffbedarf über 50% Partialdruck
Zusätzlich wurde der erforderliche Beatmungsdruck dokumentiert.

-Beatmung per CPAP (Continous Positve Airway Pressure)
Falls eine Beatmung per CPAP erforderlich war, wurde jeweils die Anzahl der Tage der Beatmung als auch der mittlere Sauerstoffpartialdruck für den jeweiligen Tag dokumentiert. Bei schwankendem Sauerstoffpartialdruck wurde der Bedarf über den Tag gemittelt und einer der Kategorien zugeordnet. Dabei wurde wie folgt differenziert:
1. Sauerstoffbedarf unter 30% Partialdruck
2. Sauerstoffbedarf zwischen 30% und 50% Partialdruck
3. Sauerstoffbedarf über 50% Partialdruck

Komplikationen:

-Apoen
Anhand der stationären Beobachtungsbögen wurde überprüft, ob es im Verlauf zu Apnoen gekommen war.

-Bradykardien
Als Bradykardie galt hierbei eine Herzfrequenz unter 100/min.

-Retinopathia prämaturorum
Dieser Befund wurde vom ophthalmologischen Untersuchungsergebnis übernommen.

-Barotraumen der Lunge (interstitielles Emphysem, Pneumothorax, Pneumo-mediastinum)
Dieser Befund wurde von uns anhand der Röntgenthorax-Aufnahmen erhoben.

-offener Ductus Botalli
Postpartal kommt es innerhalb des ersten Lebenstages zum Verschluß des Ductus Botalli, bei persistierendem Ductus Botalli bildet sich ein Shuntvolumen, je nach Größe des Shuntvolumens können Dyspnoe und Herzinsuffizienzzeichen auftreten.
Der Befund kann anhand des hierfür typischen auskultatorischen Maschinengeräuches mit Punctum maximum am linken oberen Sternalrand, dopplersonographisch durch den retrograden Blutfluß in der Arteria pulmonalis oder radiologisch durch die Lungenüberflutung und Herzvergrößerung erhoben werden (Lindemann, 1989).

-chronische Lungenkrankheit der Frühgeborenen (bronchopulmonale Dysplasie)
Die bronchopulmonale Dysplasie ist die Folge einer Langzeitbeatmung, es kommt hierbei zu einem fibrotischen Umbau des interstitiellen Gewebes, es sind aber auch Schleimhäute und Parenchym betroffen. Hohe Intubationsdrücke als auch hohe Sauerstoffkonzetrationen sind dabei dieser Entwicklung förderlich (Lindemann, 1989).
Der Befund wurde folgendermaßen definiert:
anhaltender Sauerstoffbedarf über den 28. Lebenstag hinaus bei gleichzeitiger Pathologie der Röntgenthorax-Aufnahmen, wie z.B. Atelektasen, Überblähung der Lungen und vermehrte streifige oder grob netzförmige Lungenzeichnung.

-Hirnblutung
Das Vorhandensein einer Hirnblutung wurde entsprechend dem Verlauf des stationären Verlaufsbogens dokumentiert, dabei wurde nicht unterschieden zwischen subependymalen, intra- oder periventrikulären Hirnblutungen. Die Diagnosen wurden sonographisch gestellt.

-letaler Ausgang

3.2. Die radiologische Beurteilung anhand eines Scoring-Systems

3.2.1. Grundlage des Scoring-Systems

Grundlage für die radiologische Beurteilung war ein von Edwards et al. (1985) beschriebenes "Scoring-System zur Beurteilung des Schweregrades des ANS" (Tabelle 3.2).
Hierbei dienten vier Kriterien zur Beschreibung der radiologischen Befunde des Röntgenthorax-Bildes:

1. Die granuläre Lungenzeichnung
2. Das Luftbronchogramm
3. Die Konturen von Herz- und Zwerchfellschatten
4. Die Lungenbelüftung.

Als Richtlinie für die Nutzung dieses Scoring-Systems galt der Versuch die Kinder mit Hilfe der radiologischen Befunde in eine der fünf horizontal angeordneten Gruppen 1 bis 5 einzuteilen.

Tabelle 3.2: Scoring-System zur Beurteilung des Schweregrades des RDS" nach Edwards et al. (1985)

Score-Punkte	granuläre Lungenzeichnung	Luftbroncho-gramme	Konturen von Herz- und Zwerchfellschatten	Lungenbelüftung (normal: re. Zwerch-fell in Höhe 8.Rippe)
1	eben erkennbar	nicht außerhalb des Mittelschattens	scharf	normal
2	gut erkennbar	schwach oder an der Basis der Lungen	scharf	normal
3	deutlich (helle und dunkle Lungenpartien gleich)	deutlich auch in anderen Bezirken	leicht unscharf oder einseitig unscharf	normal bis vermindert
4	stark (Lungen mehr hell als dunkel)	ausgeprägt	völlig unscharf	vermindert
5	Lungen weiß	sehr ausgeprägt, scharf oder fehlend	nicht mehr erkennbar	nicht zu bestimmen

3.2.2. Das modifizierte Scoring-System (Tabelle 3.3)

Das Scoring-System nach Edwards et al. (1985) (Tabelle 3.2) wurde für eine Einstufung des Atemnotsyndroms entwickelt und jeder Befund wurde einer der fünf horizontalen Spalten zugeordnet. Nach einigen Versuchen die radiologischen Befunde anhand des Scoring-Systems nach Edwards zu erheben, erschien es notwendig, dieses Scoring-System zu modifizieren, da viele

Befunde nicht befriedigend in eine der fünf Kategorien einzustufen waren.
Im Hinblick auf die Fragestellung dieser Untersuchung wurde für jedes der aufgestellten Kriterien ("granuläre Lungenzeichnung", "Luftbronchogramm", "Konturen von Herz-und Zwerchfellschatten" und "Lungenbelüftung") ein Punktewert zwichen 1 und 5 vergeben, da das Krankengut nicht einheitlich war. Die Summe dieser Punktwerte für die einzelnen Kriterien ergab dann die Gesamtbewertung.

Um Doppelbennenungen zu vermeiden und um eine Gewichtung zugunsten der beiden Kriterien "granuläre Lungenzeichnung" und "Luftbronchogramm" vorzunehmen wurden die Höchstpunktewerte der Kriterien "Konturen von Herz-und Zwerchfellschatten" und "Lungenbelüftung" von 5 auf 4 bzw. 3 heruntergesetzt, da gerade bei der "Lungenbelüftung" die Inspirationstiefe im Moment der Aufnahme von exogenen Faktoren wie Körperlage und Atemphase abhängig und auf der Röntgen-Thorax-Aufnahme nicht mit ausreichender Exaktheit zu bestimmen ist.

Zusätzlich sind im Bereich der einzelnen Definitionen einige Formulierungen, die unter dem Gesichtspunkt unserer Fragestellung zu eng definiert erschienen, abgeändert worden, um die Einordnung weiterer Befunde zu ermöglichen.
So wurde für das Kriterium "Luftbronchogramm" beim "Score 2" die Formulierung "schwach an der Basis der Lungen" in "schwach oder an der Basis der Lungen" und beim "Score 3" die Formulierung "deutlich auch in anderen Bezirken" in "deutlich oder auch in anderen Bezirken" abgeändert.
Das modifiziertes Scoring-System entspricht Tabelle 3.3.

Tabelle 3.3: modifiziertes Scoring-System

Score-Punkte	granuläre Lungenzeichnung	Luftbroncho-gramme	Konturen von Herz- und Zwerchfellschatten	Lungenbelüftung (normal: re. Zwerch-fell in Höhe 8.Rippe)
1	eben erkennbar	nicht außerhalb des Mittelschattens	scharf	normal
2	gut erkennbar	schwach oder an der Basis der Lungen	leicht unscharf oder einseitig unscharf	vermindert
3	deutlich (helle und dunkle Lungenpartien gleich)	deutlich auch in anderen Bezirken	völlig unscharf	nicht zu bestimmen
4	stark (Lungen mehr hell als dunkel)	ausgeprägt	nicht mehr erkennbar	
5	Lungen weiß	sehr ausgeprägt, scharf oder fehlend		

3.2.3. Die radiologische Beurteilung

Anhand des oben gezeigten Scoring-Systems wurden die Röntgenthorax-Bilder der Gesamtgruppe ohne Kenntnis der klinischen Angaben von drei Untersuchern jeweils unabhängig voneinander befundet.
Jedem der vier Kriterien ("granuläre Lungenzeichnung", "Luftbronchogramm", "Konturen von Herz - und Zwerchfellschatten" und "Lungenbelüftung") wurde ein Punktewert zugeschrieben, der mit den anderen addiert wurde. Somit ergeben sich Score-Werte von mindestens 4 bis höchtens 17 für jedes Kind aus der Gesamtgruppe.
Aus diesem Punktwert wurde ein Mittelwert aus den drei Bewertungen der einzelnen Untersucher gebildet, der als Grundlage für die weiteren Untersuchungen diente.
Die Untersucher waren Prof. Dr. med. Grundner (Arzt für Radiologie, Kinderradiologie), Dr. med. Gelmetti (Arzt i. d. Weiterbildung, Radiologie) und der Verfasser dieser Dissertation als Kandidat der Medizin.

3.3. Die Einteilung in Studien- und Kontrollgruppe

Die Einteilung in Studien- bzw. Kontrollgruppe erfolgte ausschließlich anhand der klinischen Daten. Ausschlaggebend waren die Höhe und die Dauer des notwendigen Sauerstoff-Partialdrucks (FiO_2) und das klinische Gesamtbild. Die radiologischen Befunde haben hier keinen Eingang in die Beurteilung gefunden.

3.3.1. Studiengruppe (Frühgeborene ohne Atemnotsyndrom)

Zur Studiengruppe wurden alle Fälle gezählt, die einen FiO_2 Sauerstoffpartialdruck unter 30% oder einen FiO_2 Sauerstoffpartialdruck über 30% bis zu 2 Tagen aus nicht-pulmonaler Indikation benötigten. Diese Kriterien wurden von 30 Frühgeborenen erfüllt. Keines der Kinder in dieser Gruppe hat Surfactant erhalten.

3.3.2. Kontrollgruppe (Frühgeborene mit Atemnotsyndrom)

Alle Frühgeborenen, die die unter 3.3.1. erforderten Kriterien nicht erfüllten, wurden der Kontrollgruppe zugeordnet. Dies waren 45 Frühgeborene.

3.4. Statistik

Die statistische Auswertung der Ergebnisse wurde mit dem Statistik Programm Paket SAS Version 6.04 am Institut für Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik, Abteilung für klinische Studien und Epidemiologie, von Herrn Dr. H. Prinz und Frau K. Stein durchgeführt. Als Testverfahren dienten der Chi^2- und der Fisher s-exact-Test.
Die Daten sind grundsätzlich als Mittelwerte +- Standardabweichung angegeben.
Die Signifikanz von Ergebnissen wurde mit einem Niveau von mindestens $p < 0,05$ angegeben.

4. Ergebnisse

4.1. Darstellung der Gesamtgruppe, der Studiengruppe und der Kontrollgruppe anhand der klinisch erhobenen Daten und deren statistischer Auswertung.

Die Gesamtgruppe wurde von insgesamt 75 Frühgeborenen gebildet. Der Mittelwert +-SD des Geburtsgewichts der Gesamtgruppe betrug 1184g +-205 (min.: 620; max.:1580).

Die Studiengruppe (Frühgeborene ohne Atemnotsyndrom) wurde von 30 Frühgeborenen gebildet. Der Mittelwert +-SD des Geburtsgewichts der Studiengruppe betrug 1260g +-166,3 (min.: 825; max.:1500).

Die Kontrollgruppe ("ANS-Gruppe") bestand aus 40 Kindern. Das mittlere Geburtsgewicht +-SD lag bei 1133g +-214 (min.: 620; max.: 1580) (Tabelle 4.1).

Tabelle 4.1: Geburtsgewicht in Studien-, Kontroll-, und Gesamtgruppe

Geburtsgewicht (g)	Studiengruppe	Kontrollgruppe	Gesamtgruppe
min	825	620	620
max	1500	1580	1580
Mittelwert	1260	1133	1184
SD	166,3	214	205

Die Kinder in der Gesamtgruppe wurden zwischen der 26. und 35. Schwangerschaftswoche (SSW) geboren; im Mittel in der 29.SSW +-2,5.

Die Kinder in der Studiengruppe wurden zwischen der 26. und 34. Schwangerschaftswoche (SSW) geboren; im Mittel in der 29,8 SSW +-2,3.

Die Kinder in der Kontrollgruppe wurden im Mittel +-SD in der 29,8 SSW +-SD 2,4 (min.: 26; max.: 35) geboren (Tabelle 4.1).

Tabelle 4.2: Darstellung der Schwangerschaftswoche bei Entbindung für die Studien-, Kontroll- und Gesamtgruppe.

Geburtsgewicht (g)	Studiengruppe	Kontrollgruppe	Gesamtgruppe
min	26	26	26

max	34	35	35
Mittelwert	29,8	28,9	29
SD	2,3	2,4	2,5

In der Gesamtgruppe waren 40 (53,3%) männliche und 35 (46,7%) weibliche Frühgeborene.
In der Studiengruppe waren 12 (40%) männliche und 18 (60%) weibliche Frühgeborene.
In der Kontrollgruppe waren 28 (62,2%) männliche und 17 (37,8%) weibliche Frühgeborene.

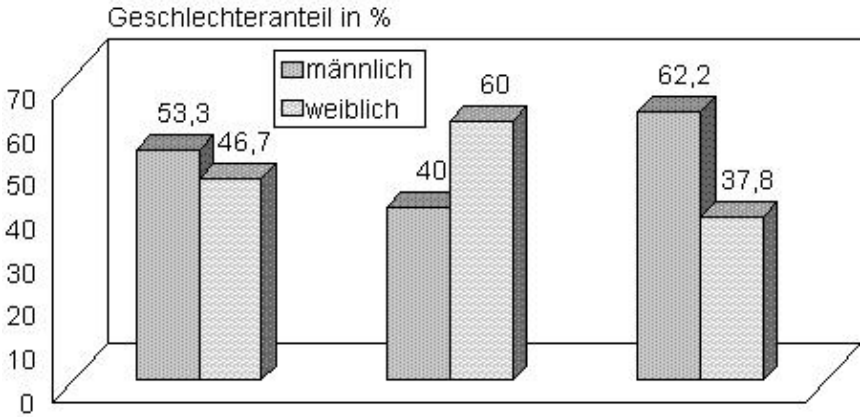

Abb. 4.2: Geschlechterverteilung der Frühgeborenen in der Gesamt-, Studien- und Kontrollgruppe.

Der 1'-APGAR-Wert betrug für 73 Patienten der Gesamtgruppe im Mittel 5,19 +-SD 2,25 (min.: 0; max.: 10).
Für 29 Patienten der Studiengruppe betrug er im Mittel 5,69 +-SD 2,42 (min.: 1; max.: 10) und für 44 Patienten der Kontrollgruppe 4,86 +-SD 2,1 (min.: 0; max.: 9).
Hinsichtlich des 1'-APGAR-Wertes konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe in der Studiengruppe ein höherer Mittelwert dargestellt werden, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant (p>0,05).

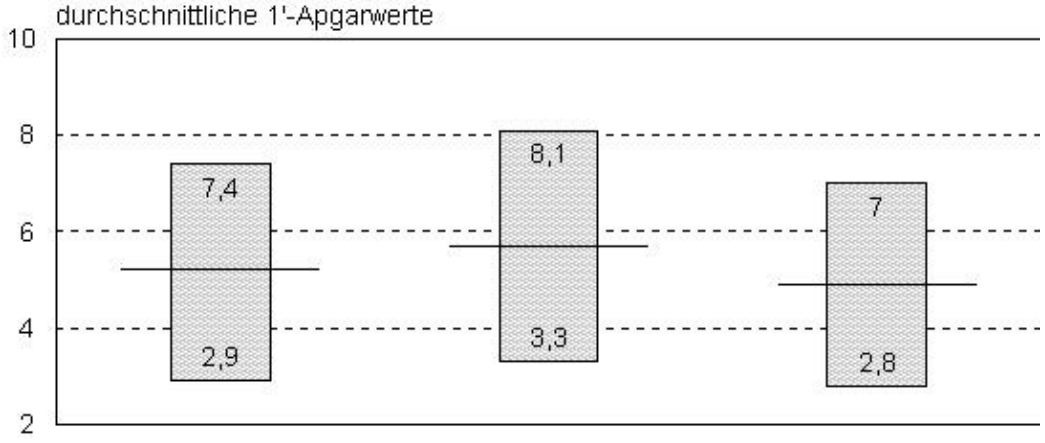

Abb. 4.3: Mittelwerte des 1 Apgar +-SD für die Gesamt-, Studien- und Kontrollgruppe.

Der 5'-APGAR-Wert betrug für 71 Patienten der Gesamtgruppe im Mittel 7,42 +-SD 1,71 (min.: 1; max.: 10).
Für 29 Patienten der Studiengruppe betrug er im Mittel 7,62 +-SD 1,47 (min.: 3; max.: 10) und für 42 Patienten der Kontrollgruppe 7,29 +-SD 1,7 (min.: 1; max.: 10).
Hinsichtlich des 5'-APGAR-Wertes konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe in der Studiengruppe ein höherer Mittelwert dargestellt werden, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant (p>0,05).

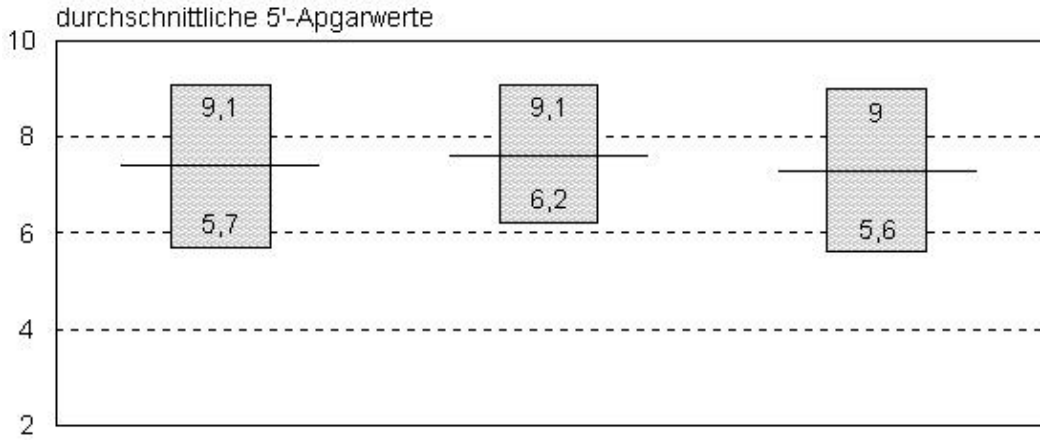

Abb. 4.4: Mittelwerte des 5 Apgar +-SD für die Gesamt-, Studien- und Kontrollgruppe.

Der 10'-APGAR-Wert betrug für 70 Patienten der Gesamtgruppe im Mittel 8,24 +-SD 1,54 (min.: 0; max.: 10).
Für 29 Patienten der Studiengruppe betrug er im Mittel 8,59 +-SD 1,02 (min.: 6; max.: 10) und für 41 Patienten der Kontrollgruppe 8,0 +-SD 1,79 (min.: 0 ; max.: 10).
Hinsichtlich des 10'-APGAR-Wertes konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe in der Studiengruppe ein höherer Mittelwert dargestellt werden, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant (p>0,05).

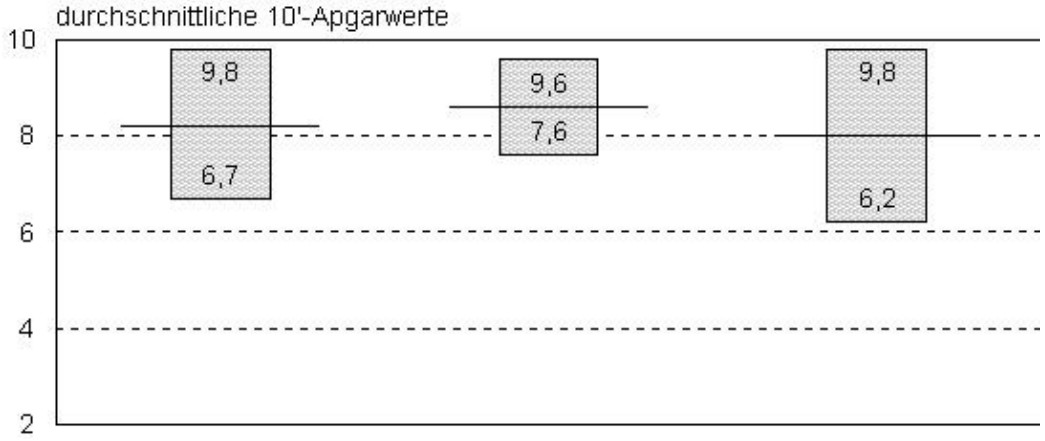

Abb. 4.5: Mittelwerte des 10 Apgar +-SD für die Gesamt-, Studien- und Kontrollgruppe.

In der Gesamtgruppe war ein stationärer Aufenthalt von im Mittel +-SD 64 Tagen +-37 (min.: 1; max.: 159) notwendig.
In der Studiengruppe betrug der stationäre Aufenthalt im Mittel +-SD 63 Tage +-35,43 (min.: 1; max.: 159), in der Kontrollgruppe waren im Mittel +-SD 65 +-38 Tage (min.: 1; max.: 145) notwendig (Tabelle 4.3).

Hinsichtlich der stationären Aufenthaltsdauer konnten im Vergleich der Kontrollgruppe zur Studiengruppe keine wesentlichen Unterschiede dargestellt werden, wenngleich auch die Kontrollgruppe im Mittel eine längere stationäre Aufenthaltsdauer hatte, war dies nicht signifikant (p>0,05).

Tabelle 4.3: Darstellung der stat. Aufenthaltsdauer für Studien-, Kontroll- und Gesamtgruppe

Aufenthaltsdauer (Tage)	Studiengruppe	Kontrollgruppe	Gesamtgruppe
min	1	1	1
max	159	145	159
Mittelwert	63	65	64
SD	35	38	37

Lungenreifungsbemühungen erfolgten bei 23 Frühgeborenen (31%) der Gesamtgruppe.
In der Studiengruppe erfolgten Lungenreifungsbemühungen bei 12 Frühgeborenen (40%), in der Kontrollgruppe bei 11 Frühgeborenen (24%).

Hinsichtlich der Lungenreifungsbemühungen zeigte sich ein höherer Anteil an Frühgeborenen in der Studiengruppe, wenngleich dieser Unterschied nicht signifikant war (p>0,05).

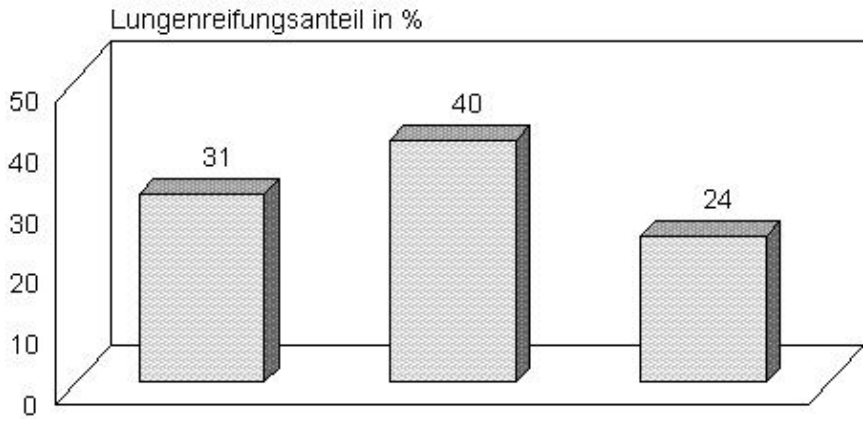

Abb. 4.6: Lungenreifungsbemühungen bei Frühgeborenen in (%) der Gesamt-, Studien- und Kontrollgruppe.

4.2. Statistische Auswertung der Daten bezüglich der therapeutischen Maßnahmen für die Gesamt-, die Studien- und die Kontrollgruppe

Eine Beatmung per Intubation oder per CPAP war bei 73 (97,3%) Patienten der Gesamtgruppe notwendig. Im Mittel betrug die Gesamtbeatmungsdauer, zusammensetzt aus der Dauer der Beatmung per Intubation und der Dauer der Beatmung per CPAP in Tagen, 15 Tage +-SD 16,4 (min.: 1 ;max.: 72), der Median betrug 5 Tage.
Eine Beatmung war bei 28 (93,3%) Patienten der Studiengruppe notwendig. Im Mittel betrug die Gesamtbeatmungsdauer 9,6 Tage +-SD 15,8 (min.: 1 ;max.: 72), der Median betrug 2 Tage.
Eine Beatmung war bei allen 45 (100%) Patienten der Kontrollgruppe notwendig. Im Mittel betrug die Gesamtbeatumungsdauer 18,6 Tage +-SD 16 (min.: 1 ;max.: 67), der Median betrug 8 Tage.
Hinsichtlich der Gesamtbeatmungsdauer konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe in der Studiengruppe eine signifikant niedrigere Beatmungsdauer aufgezeigt werden ($p<0,05$).

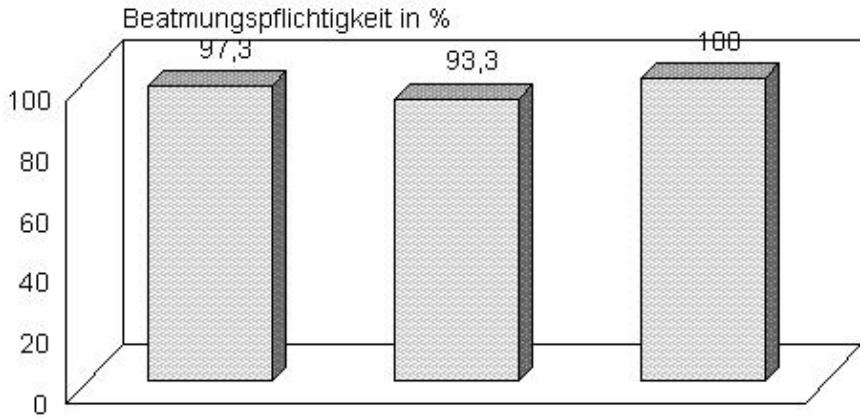

Abb. 4.7: Anzahl beatmungspflichtiger Patienten in % der Gesamt-, Studien- und Kontrollgruppe.

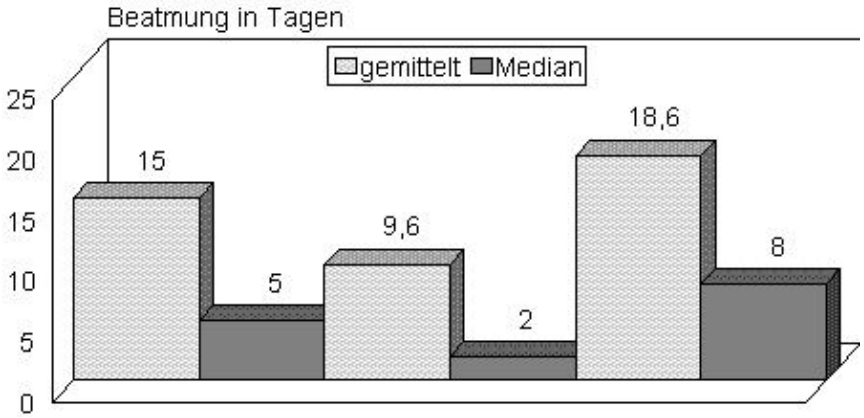

Abb. 4.8: Mittelwert und Median der Beatmungsdauer für die Gesamt-, Studien- und Kontrollgruppe.

Eine Beatmung per Intubation war in der Gesamtgruppe bei 70 (93,3%) Patienten notwendig. Hierbei lag der Sauerstoffpartialdruckbedarf (FiO_2), als ein Anhalt für das Maß der respiratorischen Insuffizienz, gemittelt an 7,9 Tagen +-SD 10,5 (min.: 0; max.: 48) unter 30%, an 2,2 +-SD 4,2 (min.: 0; max.: 25) zwischen 30% und 50% und an 0,8 +-SD 1,5 (min.: 0;max.: 7) über 50%.

Eine Beatmung per Intubation war in der Studiengruppe bei 26 (86,7%) Patienten notwendig. Hierbei lag der Sauerstoffpartialdruckbedarf (FiO_2) gemittelt an 5,8 Tagen +-SD 11,5 (min.: 0; max.: 48) unter 30%, an 0,3 Tagen +-SD 0,6 (min.: 0; max.: 2) zwischen 30% und 50% und an 0,8 Tagen +-SD 0,4 (min.: 0; max.: 2) über 50%.

Eine Beatmung per Intubation war in der Kontrollgruppe bei 44 (97,8%) Patienten notwendig. Hierbei lag der Sauerstoffpartialdruckbedarf (FiO_2) gemittelt an 9,1 Tagen +-SD 9,7 (min.: 0; max.: 41) unter 30%, an 3,3 +-SD 4,9 (min.: 0; max.: 25) zwischen 30% und 50% und an 1,3 Tagen +-SD 1,7 (min.: 0; max.: 7) über 50%.

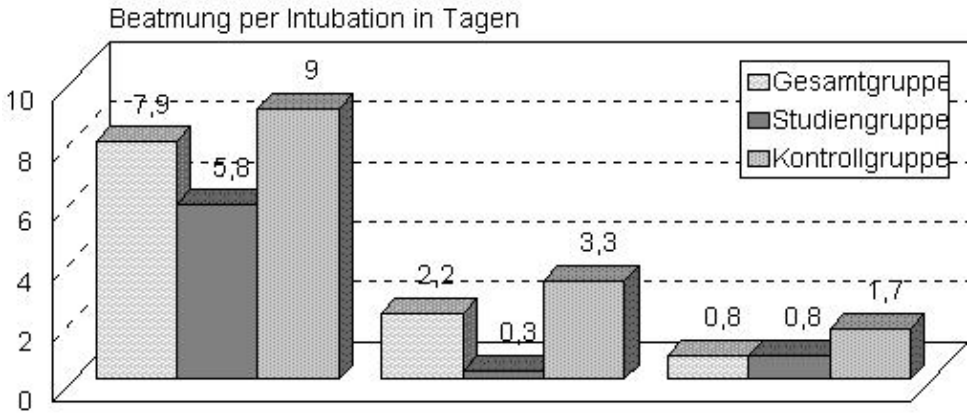

Abb. 4.9: Mittlere Beatmungsdauer per Intubation unter Berücksichtigung des benötigten FiO_2 für die Gesamt-, Studien- und Kontrollgruppe.

Bezüglich der Intubationsbedürftigkeit konnte aufgezeigt werden, daß in der Kontrollgruppe eine größere Prozentzahl der Patienten intubationspflichtig waren, wenngleich auch dieser Unterschied nicht signifikant war (p>0,05).

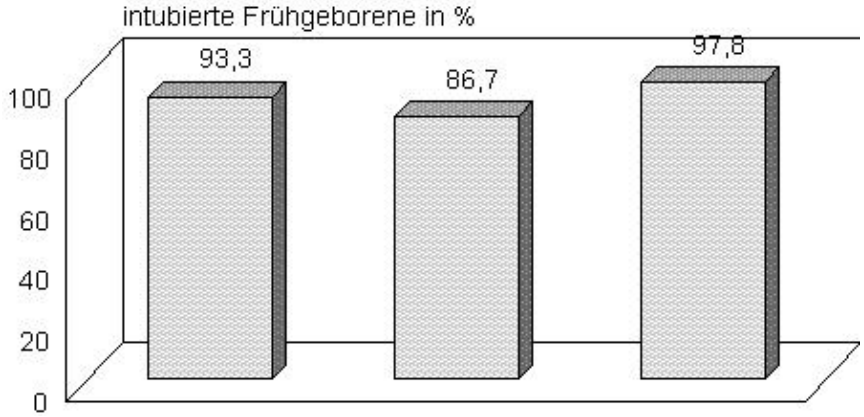

Abb. 4.10: Intubationspflichtige Patienten in % in der Gesamt-, Studien- und Kontrollgruppe.

Der Mitttelwert des Intubationsdrucks lag in der Gesamtgruppe bei ingesamt 70 intubierten Neugeborenen bei 18,7 cm H_2O +-SD 6,0 (min.: 11; max.: 49). Der Median lag bei 18 cm H_2O.
In der Studiengruppe lag bei 26 intubierten Neugeborenen der mittlere Intubationsdruck bei 16,0 cm H_2O +-SD 3,1 (min.: 11; max.: 25). Der Median lag bei 16 cm H_2O.
In der Kontrollgruppe lag bei 44 intubierten Neugeborenen der mittlere Intubationsdruck bei 20,3 cm H_2O +-SD 6,7 (min.: 13; max.: 49). Der Median lag bei 18 cm H_2O.
Hier konnte ein signifikant niedrigerer mittlerer Intubationsdruck in der Studiengruppe gegenüber der Kontrollgruppe dargestellt werden (p<0,05).

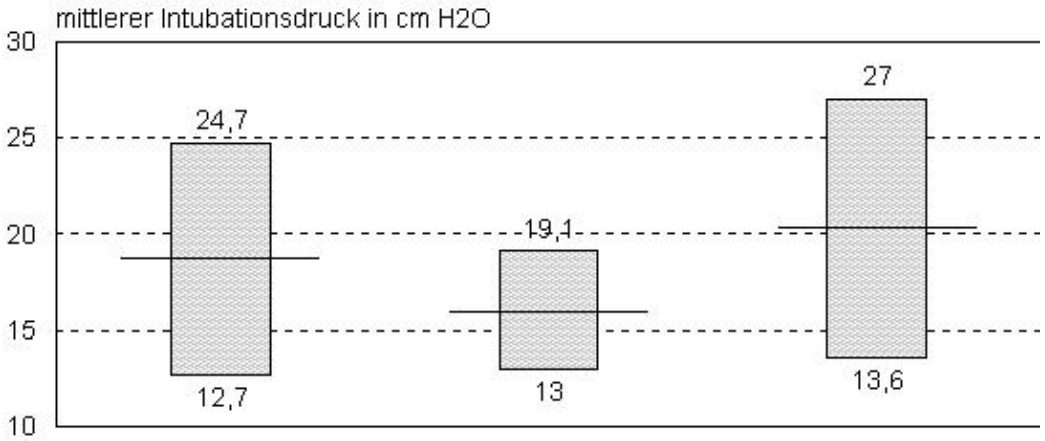

Abb. 4.11: Mittlerer Beatmungsdruck +-SD in cm H_2O für die Gesamt-, Studien- und Kontrollgruppe.

Eine Beatmung per CPAP war in der Gesamtgruppe bei 58 (77,3%) Patienten notwendig. Hierbei lag der Sauerstoffpartialdruckbedarf (FiO_2) gemittelt an 5,9 Tagen +-SD 6,6 (min.: 0; max.: 34) unter 30%, der Median lag bei 4 Tagen, an 0,7 Tagen +-SD 1,6 (min.: 0; max.: 8) zwischen 30% und 50%, der Median lag bei 0 Tagen. Ein FiO_2 über 50% wurde nicht benötigt.
Eine Beatmung per CPAP war in der Studiengruppe bei 25 (83,3%) Patienten notwendig.

Hierbei lag der FiO_2 gemittelt an 4,3 Tagen +-SD 5,7 (min.: 0; max.: 27) unter 30%, der Median lag bei 2 Tagen, an 0,9 Tagen +-SD 2,0 (min.: 0; max.: 8) zwischen 30% und 50%, der Median lag bei 0 Tagen. Ein FiO_2 über 50% wurde nicht benötigt.

Eine Beatmung per CPAP war in der Kontrollgruppe bei 33 (73,3%) Patienten notwendig. Hierbei lag der FiO_2 gemittelt an 7,1 Tagen +-SD 7,0 (min.: 1; max.: 34) unter 30%, der Median lag bei 5 Tagen, an 0,6 Tagen +-SD 1,2 (min.:0; max.: 5) zwischen 30% und 50%, der Median lag bei 0 Tagen. Ein FiO_2 über 50% wurde nicht benötigt.

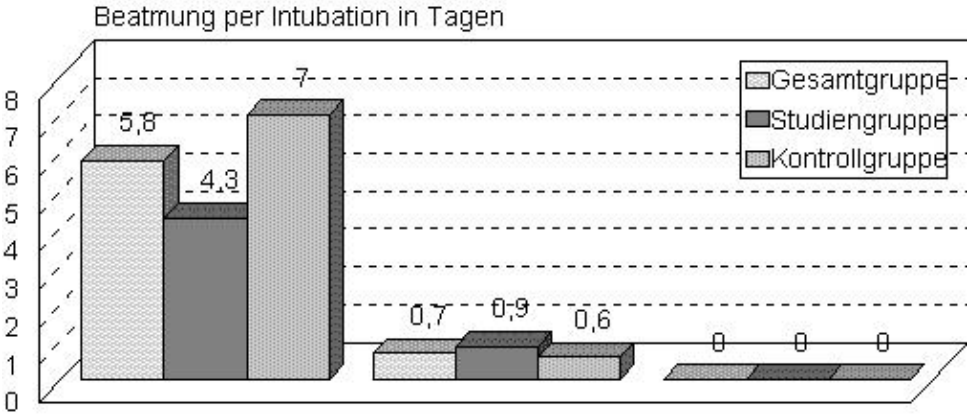

Abb. 4.12 Mittlere Beatmungsdauer per CPAP unter Berücksichtigung des benötigten FiO_2 für die Gesamt-, Studien- und Kontrollgruppe.

Bezüglich der Beatmungbedürftigkeit per CPAP ergaben sich im Vergleich der Studiengruppe zur Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede ($p>0,05$).

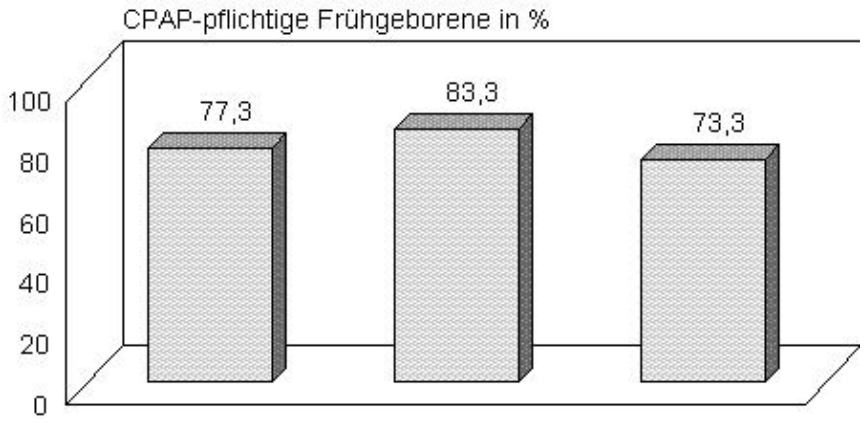

Abb. 4.13: Patienten mit CPAP-Beatmung in % der Gesamt-, Studien- und Kontrollgruppe.

4.3. Darstellung der Häufigkeit von Komplikationen in der Gesamtgruppe, der Studiengruppe und der Kontrollgruppe

Apnoen traten in der Gesamtgruppe bei 29 (39%) Patienten auf, in der Studiengruppe waren dies 16 (53%) Patienten und in der Kontrollgruppe 13 (29%) Patienten.

Bezüglich des Autretens von Apnoen konnten im Vergleich der Studiengruppe zur Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede dargestellt werden ($p>0,05$).

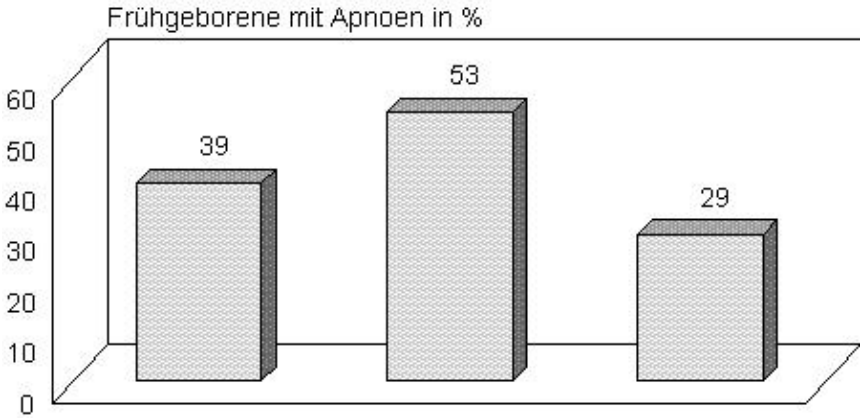

Abb. 4.14: Anzahl der Patienten in % mit Apnoen in der Gesamt-, Studien- und Kontrollgruppe.

Bradykardien traten in der Gesamtgruppe bei 28 (37%) Patienten auf, in der Studiengruppe waren dies 10 (33%) Patienten und in der Kontrollgruppe 18 (40%) Patienten.

Bezüglich des Autretens von Bradykardien konnten im Vergleich der Studiengruppe zur Kontrollgruppe keine signifikanten ($p>0,05$) Unterschiede dargestellt werden.

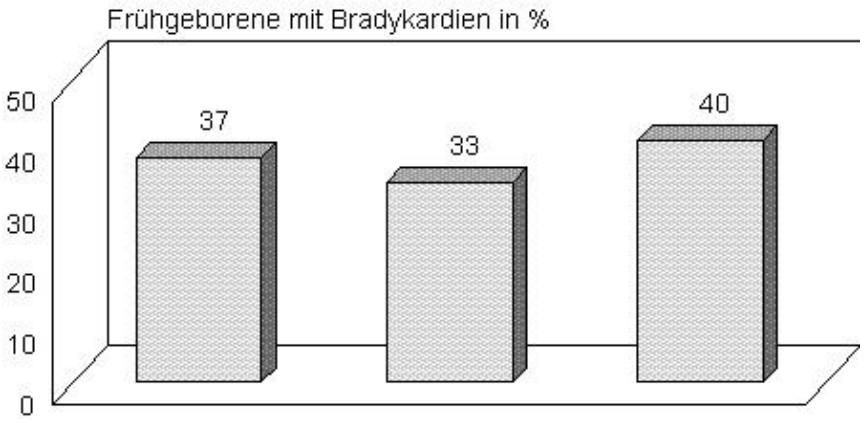

Abb. 4.15: Patienten in % mit Bradykardien in der Gesamt-, Studien- und Kontrollgruppe.

Eine Retinopathia praematurorum trat in der Gesamtgruppe bei 12 (16%) Patienten auf, in der Studiengruppe waren dies 2 (7%) Patienten und in der Kontrollgruppe 10 (29%) Patienten.

Bezüglich des Autretens einer Retinopathia praematurorum konnten im Vergleich der Studiengruppe zur Kontrollgruppe keine signifikanten (p>0,05) Unterschiede dargestellt werden.

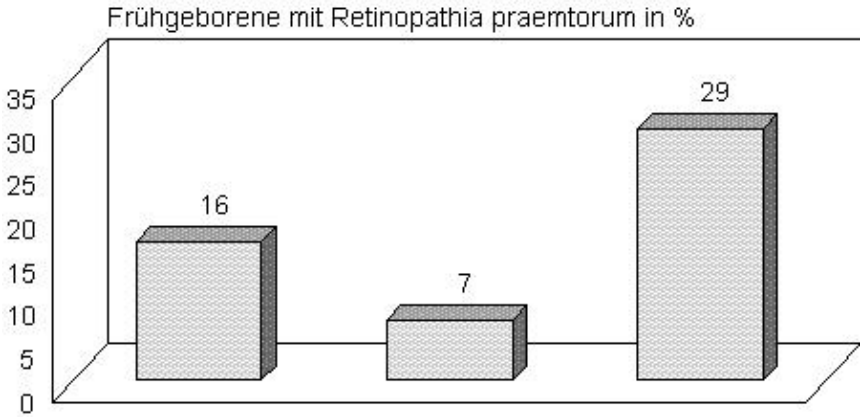

Abb. 4.16: Patienten in % mit Retinopathia praematurorum in der Gesamt-, Studien- und Kontrollgruppe.

Barotraumen im Sinne eines Pneumothorax, eines Pneumomediastinums oder eines interstitiellen Emphysems traten in der Gesamtgruppe bei 9 (12%) Patienten auf, in der Studiengruppe waren dies 0 (0%) Patienten und in der Kontrollgruppe 9 (20%) Patienten.

Die Häufigkeit von Barotraumen war in der Studiengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant niedriger (p<0,05).

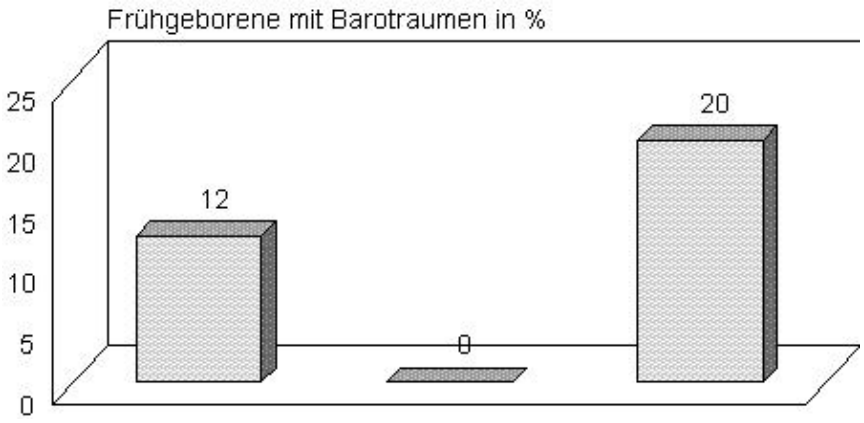

Abb. 4.17: Patienten in % mit Barotraumen in der Gesamt-, Studien- und Kontrollgruppe.

Ein offener Ductus Botalli konnte in der Gesamtgruppe bei 20 (27%) Patienten festgestellt werden, in der Studiengruppe waren dies 6 (20%) Patienten und in der Kontrollgruppe 14 (31%) Patienten.

Bezüglich des Auftretens eines offenen Ductus Botalli konnten im Vergleich der Studiengruppe zur Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede dargestellt werden (p>0,05).

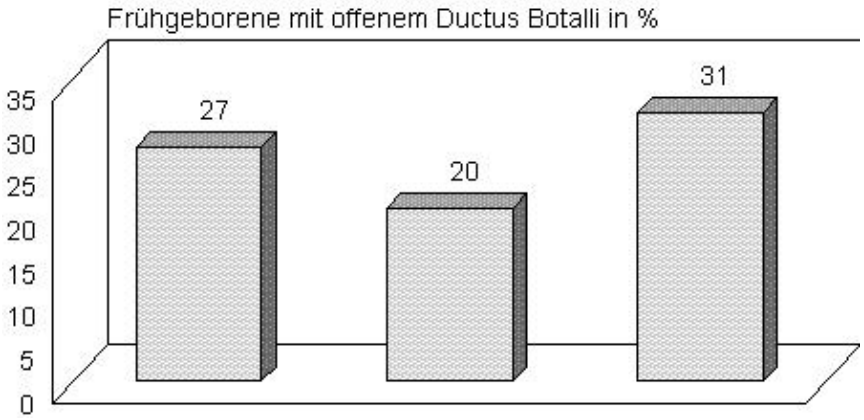

Abb. 4.18: Patienten mit persistierendem Ductus Botalli in % in der Gesamt-, Studien- und Kontrollgruppe.

Eine chronische Lungenerkrankung der Frühgeborenen konnte in der Gesamtgruppe bei 14 (19%) Patienten beobachtet werden, in der Studiengruppe waren dies 3 (11%) Patienten und in der Kontrollgruppe 11 (31%) Patienten.
Bezüglich des Autretens chronischer Lungenerkrankung der Frühgeborenen konnte im Vergleich der Studiengruppe zur Kontrollgruppe eine signifikant niedrigere Inzidenz dargestellt werden (p<0,05).

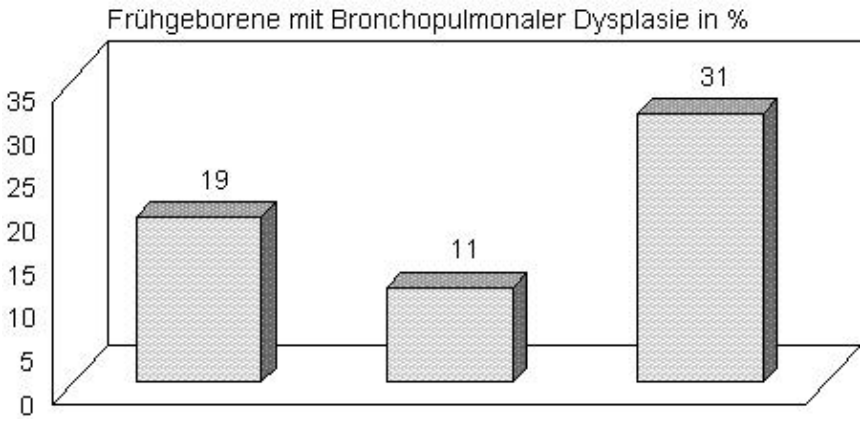

Abb. 4.19: Patienten mit chronischer Lungenerkrankung in % in der Gesamt-, Studien- und Kontrollgruppe.

Eine Hirnblutung trat in der Gesamtgruppe bei 19 (25%) Patienten auf, in der Studiengruppe war dies bei 4 (13%) Patienten der Fall und in der Kontrollgruppe bei 15 (33%) Patienten.

Bezüglich des Auftretens einer subependymalen oder intraventrikulär-periventrikulären Hirnblutung konnten im Vergleich der Studiengruppe zur Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede dargestellt werden (p>0,05).

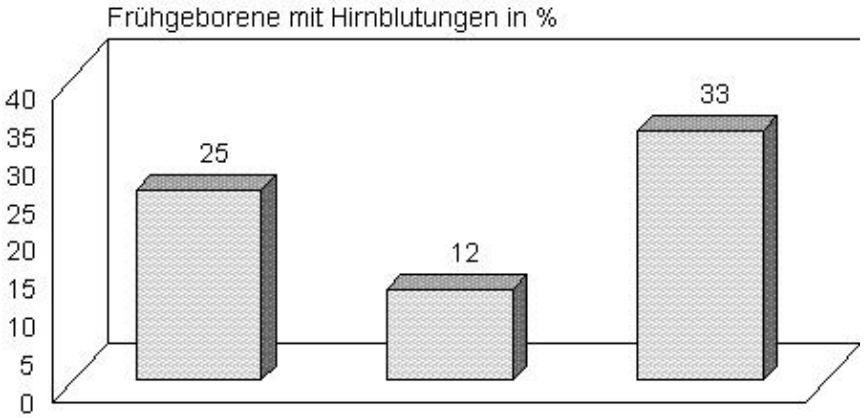

Abb. 4.20: Patienten mit Hirnblutung in % in der Gesamt-, Studien- und Kontrollgruppe.

Von den Frühgeborenen verstarben aus der Gesamtgruppe 12 (16%) Patienten, hiervon 2 (7%) Patienten aus der Studiengruppe und 10 (22%) Patienten aus der Kontrollgruppe.

Bezüglich der der Frühsterblichkeit konnten im Vergleich der Studiengruppe zur Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede dargestellt werden (p>0,05).

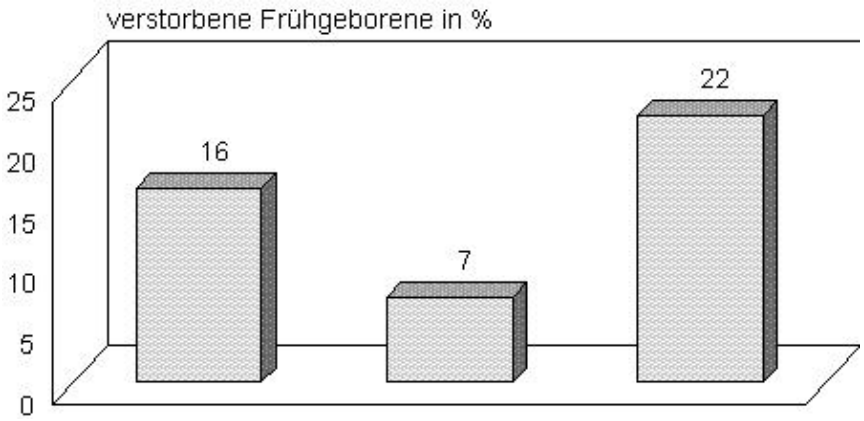

Abb. 4.21: Verstorbene Patienten in % der Gesamt-, der Studien- und der Kontrollgruppe.

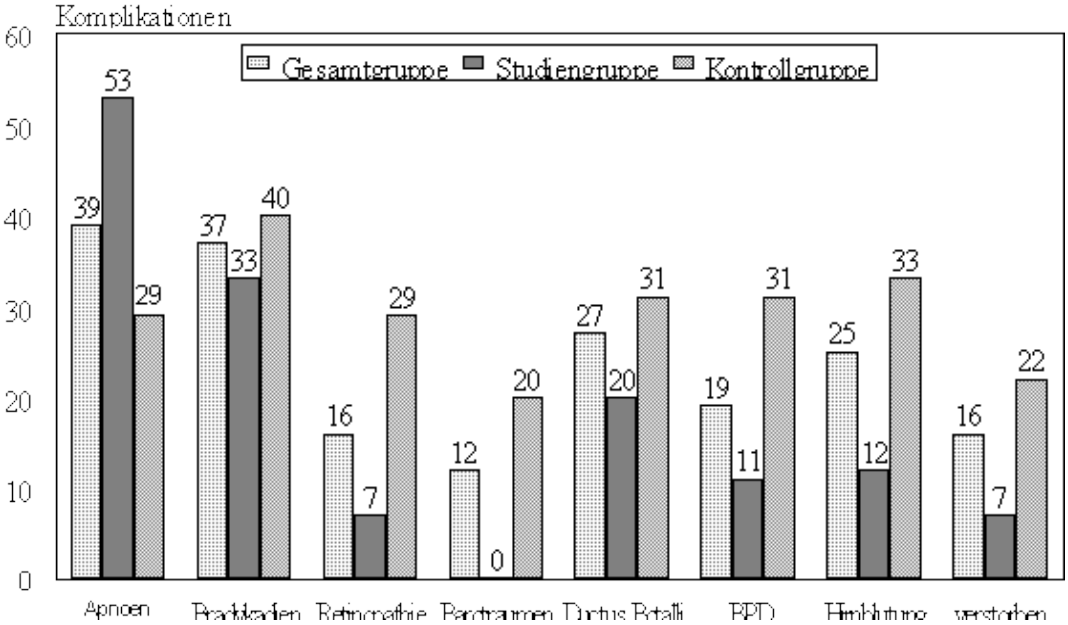

Abb. 4.22: Zusammenfassende Darstellung der Komplikationen in % in der Studien-, der Kontroll- und der Gesamtgruppe; *=signifikante Unterschiede

4.4. Statistische Auswertung der radiologischen Bewertung der Röntgenthorax-Aufnahmen

Die radiologische Bewertung der Röntgenthorax-Aufnahmen nach dem modifizierten Scoring-System ergab für die Gesamtgruppe im Mittel +-SD einen Punktewert von 8,8 +-3 (min.: 4,3; max.: 16,8).
Für die Studiengruppe ergab sich im Mittel +-SD ein Punktewert von 5,9 +-0,9 (min.: 4,3; max.: 8,5).
Für die Kontrollgruppe ergab sich im Mittel +-SD ein Punktewert von 10,7 +-2,3 (min.: 5,0; max.: 16,8).

Bezüglich der radiologische Bewertung der Röntgenthorax-Aufnahmen nach dem modifizierten Scoring-System ergab sich für die Studiengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ein signifikant

niedrigerer Punktscore ($p < 0{,}001$).

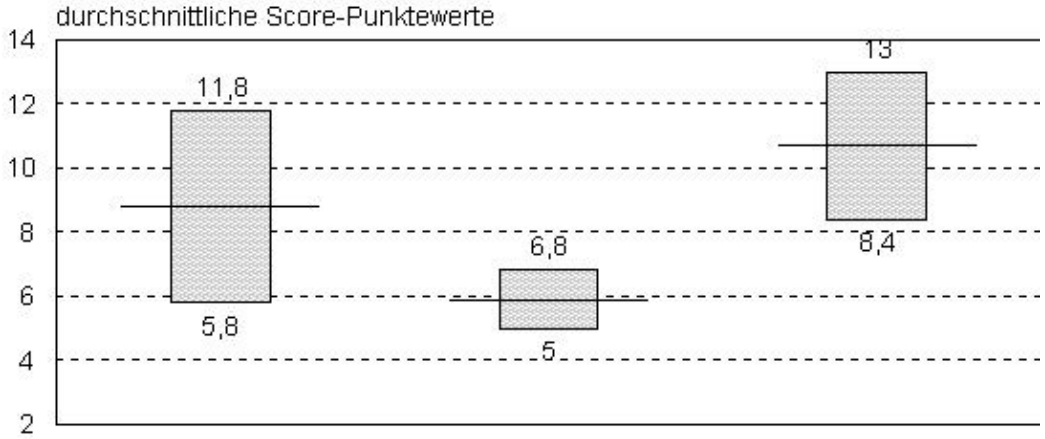

Abb. 4.23: Punkt-Mittelwerte +-SD der Röntgenthorax-Aufnahmen nach dem modifizierten Scoring-System für die Gesamt-, Studien- und Kontrollgruppe.

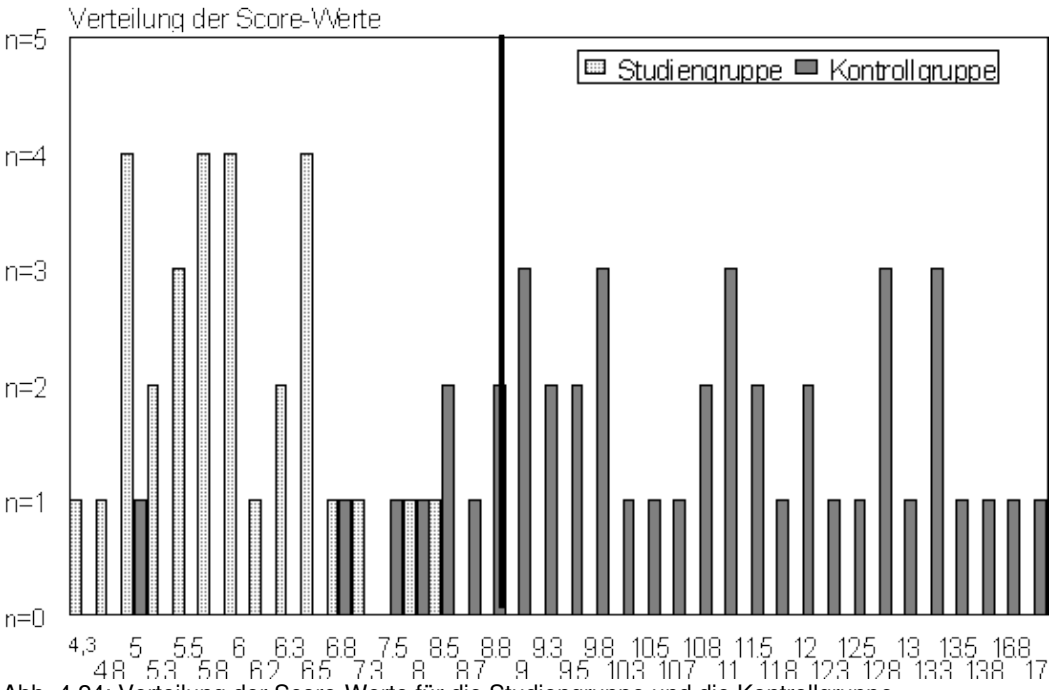

Abb. 4.24: Verteilung der Score-Werte für die Studiengruppe und die Kontrollgruppe

4.5. Sensitivität und Spezifität der Beurteilungsmethode nach dem Scoring-System

Die Sensitivität für die Aussage Atemnotsyndrom lag für einen Score-Punktewert über 8,8 Punkten, bei keinem falsch Negativem, 8 falsch Positiven, 30 richtig Negativen und 30 richtig Positiven bei 82%.
Die Spezifität für die Aussage Atemnotsyndrom lag für einen Score-Punktewert über 8,8 Punkten bei 100%.

Die Sensitivität für die Aussage kein Atemnotsyndrom lag für einen Score-Punktewert unter 8,8 Punkten, bei keinem falsch Negativem, 8 falsch Positiven, 30 richtig Negativen und 30 richtig Positiven bei 79%.
Die Spezifität für die Aussage kein Atemnotsyndrom lag für einen Score-Punktewert unter 8,8 Punkten bei 100%.

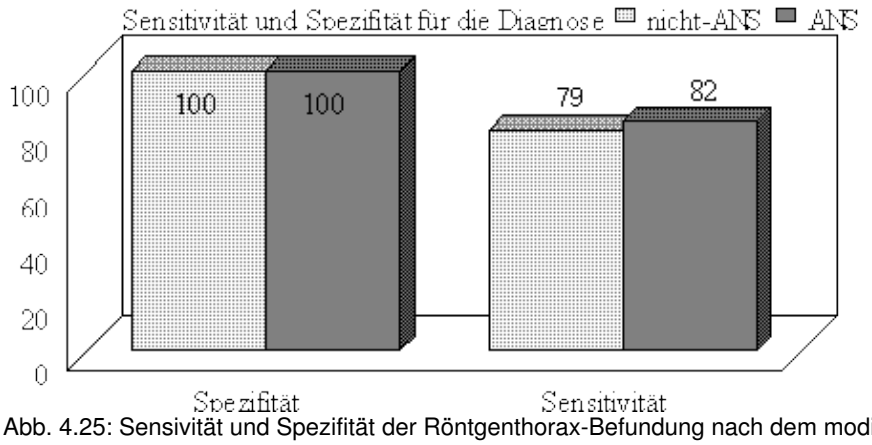

Abb. 4.25: Sensivität und Spezifität der Röntgenthorax-Befundung nach dem modifizierten Scoring-System.

5. Diskussion

In diese retrospektive Studie sind 75 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500g eingegangen, als Einschlußkriterium galt das Vorhandensein eines Röntgen-Thorax-Bildes innerhalb der ersten 48 Lebensstunden.
Bei diesen Frühgeborenen ließ sich radiologisch eine Untergruppe mit normalen oder nur minimal pathologischen Röntgen-Thorax-Befunden definieren, die weder radiologisch noch klinisch Anzeichen eines wesentlichen ANS zeigten.

Die Gruppe der Frühgeborenen ohne ANS ist klinisch inhomogen und von verschiedenen Autoren unter unterschiedlicher Bezeichnung beschrieben worden. Sie umfaßt die immature lung nach Edwards et al. (1980) und nach Parker et al. (1976), das von Krauss et al. 1975 beschriebene Syndrom Chronic Pulmonary Insufficiency of Prematurity (CPIP) und das Respiatory Insufficiency Syndrom(RIS) nach Carlsson und Svenningsen (1973).

Gemeinsam ist eine Frühgeburtlichkeit mit Geburtsgewichten unter 1500g, eine nach einem freien Intervall auftretende respiratorische Insuffizienz in Form von Apnoen und ein Fehlen von groben röntgenologischen Veränderungen im Sinne eines ANS.

Die Inzidenz schwankt zwischen den verschiedenen Autoren. Edwards et al. geben sie mit 13% an, als völlig normal bezeichnen sie keines der Röntgen-Thorax-Aufnahmen, Parker et al. geben diese mit 36% an, normale röntgenologische Befunde bei 17%, bei Carlsson und Svenningsen Inzidenz 25%, sie bezeichnen alle Röntgenbefunde als normal und Krauss et al. machen keine Angaben zur Inzidenz, sie verlangen lediglich röntgenologisch keinen Anhalt für das Vorhandensein eines ANS. Dazu muß gesagt werden, daß hier natürlich zum einen die subjektive Beurteilung des Untersuchers eingeht, welche Befunde als noch normal anzusehen und welche schon als pathologisch zu betrachten sind. Zum anderen werden hier die prozentualen Verhältnisse durch die individuelle Indikationsstellung zur Röntgenaufnahme beeinflußt, wobei angesichts der Strahlenexposition und des sehr jungen Alters dieser Patientengruppe ohnehin von einer zurückhaltenden Position auszugehen ist.

Es muß deshalb berücksichtigt werden, daß eine kleine Anzahl von Frühgeborenen in unsere - wie auch in andere Studien möglicherweise - nicht eingegangen ist, wenn ohne klinische Auffälligkeiten die Indikation für eine Röntgen-Thorax-Aufnahme nicht gegeben war.

Wir können für das Patientengut dieser Studie für die Gruppe der Frühgeborenen ohne Atemnotsyndrom eine Inzidenz von 30-35% angeben. 4% der Röntgenbefunde waren völlig unauffällig, häufig konnte der Befund einer leichten, vorwiegend rechtsbasalen Trübung in dieser Gruppe erhoben werden.

Zusammenfassend zeigte unsere Studiengruppe die Mittelwerte für 1'-, 5'- und 10'-APGAR-Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe höher, die stationäre Aufenthaltsdauer war niedriger, diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.
Obwohl der prozentuale Anteil der Frühgeborenen, bei denen eine Lungenreifung erfolgte, in der Studiengruppe deutlich höher war, zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Die Gesamtbeatmungsdauer war in der Studiengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant niedriger, auch die prozentuale Intubations-bedürftigkeit war niedriger, wenngleich nicht signifikant, der mittlere Intubationsdruck lag in der Studiengruppe für die intubierten Frühgeborenen signifikant

unter der der Kontrollgruppe.

Bezüglich der Beatmungbedürftigkeit per CPAP ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, wobei der Sauerstoffpartialdruckbedarf sowohl bei Beatmung per CPAP als auch per Intubation niedriger war.

Hinsichtlich der Komplikationen zeigte sich ein vermehrtes, aber nicht signifikant höheres Auftreten von Apnoen und Bradykardien in der Studiengruppe, übereinstimmend mit den Befunden in der Literatur.
Für das Autreten von Retinopathia praematurorum, supependymalen oder intraventrikulär-periventrikulären Hirnblutungen, eines offenen Ductus Botalli und einer Frühsterblichkeit konnten -zum Teil auch deutlich- niedrigere prozentuale Anteile in der Studiengruppe dargestellt werden, die Unterschiede waren jedoch bei den geringen Fallzahlen nicht signifikant.
Das Autreten von Barotraumen und von chronischen Lungenerkrankungen der Frühgeborenen war signifikant niedriger in der Studiengruppe, was angesichts der niedrigeren Intubationdrücke und Beatmungsdauern zu erwarten war.

Die radiologische Bewertung der Röntgenthorax-Aufnahmen nach dem modifizierten Scoring-System ergab für die Studiengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe einen signifikant niedrigeren Punktscore. Bei sehr guter Spezifität und guter Sensitivität erscheint das hier angewandte Scoring-System als brauchbares Hilfsmittel zur Diagnosestellung eines ANS, vor allem auch hinsichtlich des Stellenwertes des Röntgen-Thorax, welchem auch heute noch eine große Rolle bei der Beurteilung der Lunge zukommt (Jorch, 1993) und welches nach wie vor eines der wichtigsten diagnostischen Kriterien zur Erkennung eines ANS darstellt, da biochemische Verfahren aufgrund des hohen Personal- und Zeitaufwandes ungeeignet sind (Wauer, 1993).

Da eine prophylaktische Surfactantgabe keine Vorteile gegenüber einer therapeutischen Gabe zu bringen scheint (Egberts, 1992), auf der anderen Seite die therapeutische Surfactantgabe so früh wie möglich erfolgen sollte (Wauer,1991), andererseits Risiken wie Antikörperbildung (Bartmann et al., 1991), nach prophylaktischer Surfactantgabe vermehrte Manifestationen eines offenen Ductus Botalli (Wauer, 1991) oder pulmonaler Hämorrhaghien (Corbet, 1991 und Dechant, 1991) in Betracht zu ziehen sind, kann das obige Scoring-System als Entscheidungshilfe herangezogen werden, um gegebenenfalls eine frühzeitige gezielte Surfactanttherapie einzuleiten, dabei sollten dann anhand des Scoring-Systems mindestens 9 Punkte vergeben worden sein, ein Punktwert unter 8 ist ein Hinweis darauf, daß kein ANS vorliegt und somit eine Surfactanttherapie nicht indiziert ist.

6. Zusammenfassung

Klinisch lassen sich bestimmte Frühgeborene, die kein ANS aufweisen in die Gruppe unreife Lungen einordnen. Gemeinsam ist eine Frühgeburtlichkeit mit respiratorischer Insuffizienz in Form von Apnoen und fehlende röntgenologische Veränderungen im Sinne eines ANS, eine Surfactanttherapie ist nicht notwendig.

In dieser Studie, in der 75 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500g eingegangen sind, galt es zu überprüfen, ob sich diese Gruppe auch anhand radiologischer Kriterien von Frühgeborenen mit ANS abgrenzen läßt und wie hoch die Rate klinisch und radiologisch erkennbarer Komplikationen und die Mortalität der beiden Gruppen im Vergleich ist.

Es konnte in dem Patientengut dieser Studie eine Gruppe von Frühgeborenen ohne Atemnotsyndrom mit einer Inzidenz von 30-35% dargestellt werden.

Da die röntgenologische Beurteilung unter Zuhilfenahme des von uns genutzten Scoring-Systems signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe der Frühgeborenen mit ANS und der Gruppe der Frühgeborenen ohne ANS zeigte, könnte dieses als Entscheidungshilfe vor der Einleitung einer Surfactanttherapie herangezogen werden.

7. Anhang

7.1. Literaturverzeichnis

- in alphabetischer Folge -

Avery, M. A. und Mead, J.:
Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease
Am. J. Dis. Chid 97: 517-523 (1959)

Bartmann, P., G.Jorch, F. Pohlandt, L. Gortner:
Antibody response to bovine surfactant in preterm infants
Pediatr. Res. 29, 203a (1991)

Carlsson, J. und Svenningsen, N. W.:
Respiratory Insufficiency Syndrome (RIS) in preterm infants with gestational age of 32 weeks and less
Acta Paediatr Scand 64: 813-821 (1975)

Chevalier, G. und Collet, A. J.
In vivo incorporation of choline-3H and galactose-3H in alveolar type II pneumocytes in relation to surfactant synthesis
Anat. Rec. 174: 289-310 (1972)

Corbet, A., R. Bucciarelli, S. Goldmann, M. Mammel, d. Wold et al.:
Decreased mortality rate among small premature infants treated at birth with a single dose of synthetic surfactant: a multicenter controlled trial.
J. Pediatr. 118: S. 277-284 (1991)

Dechant, K. L., D. Faulds:
Colfoceril palmitate: A review of the therapeutic efficacy and clinical tolerabiliaty of a synthetic surfactant preparation in neonatal respiratory distress syndrome.
Drugs 42: S. 877-894 (1991)

Edwards, D. K., J. Jacob, L. Gluck:
The Immature Lung: Radiographik Appearance, Course and Complikations
AJR 135, October 1980

Edwards, D. K., S. v.W. Hilton, T. A. Merritt, M. Hallman, F. Mannino, B. R. Boynton:
Respiratory Distress Syndrome Treated with Human Surfactant:
Radiographik Findings
Radiology 157: 329-334 (1985)

Egberts, J., J. P. de Winter, G. Sedin, U. Broberger, M. J. K. de Kleine, F. van Bel, B. Robertson:
The Dutch-Swedish Prophylactic Surfactant Trial with Curosurf.
Proceedings of the 7th International Workshop on Surfactant Replacement 1992
Edited by Valls i Soler, A. and Robertson, B.: 31

Fenner, A., U. Schalk, H. Hoenicke, A. Wendenburg, T. Roehling:
Periodic breathing in premature and neonatal babies: incidence, breathing pattern, respiratory gas tensions, response to change in the composition of ambient air.
Paediatr Res 7: 174 (1973)

Giedion, A.:
Die Atemnot des Neugeborenen aus radiologischer Sicht
Paediatr. Paedol. 3: 201-212 (1967)

Jorch, G.:
Optimierung der Surfactantanwendung
In: Surfactanttherapie des neonatalen Atemnotsyndroms
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1993

King, R. J.
Pulmonary Surfactant
J. Appl. Physiol. 53: 1-8 (1982)

King, R. J. und Clements, J. A.:
Surface active materials from dog lung
Am. J. Physiol. 223:707-714 (1972)

Krauss, A. N., D. B. Klain, P. A. M. Auld:
Chronic Pulmonary Insufficiecy of Prematurity (CPIP)
Pediatrics Vol. 55 No. 1 January 1975

Lindemann,H.:
Erkrankungen der Bronchien, Lungen und Pleura sowie des Mediastinums
In: Niessen, K.-H.; Pädiatrie, Ed. Medizin, VCH, 1989
S. 324-325

ebd. S. 313

Mugford,M., J. Piercy, I. Chalmers:
Cost implications of different approaches to the prevention of respiratory distress syndrome
Arch. Dis. Child 66: 757-764 (1991)

Papgeorgiou, A. N.:
The Prevention of RDS:Studies in the enhancement of lung maturation.
In: Stern, L. (ed.): Hyaline Membrane Disease.
Grune & Stratton, Orlando / Florida 1984 S. 233-264

Parker, B. R., L. E. Pickney, J. D. Johnson, W. H. Northway:
Immature Lung Syndrome
Clinical Research 24: 194a (1976)

Scarpelli, E. M. (ed.):
Pulmonary Physiology: Fetus, newborn, child and adolescent.
Lea and Febiger, Philadelphia 1988

v. Stockhausen und Fenner
Das Atemnotsyndrom
In: Fenner / von der Hardt, Pädriatrische Pneumologie
Sringer-Verlag Heidelberg 1985
S. 623 ff.

Vignali, M., E. V. Cosmi, M. Luerti (eds.):
Diagnosis and Treatment of Fetal Lung Immaturity
Masson Italia Editori, Milan 1986 S. 116-126

Wauer, R. R., M. Rogalski, A. Schwerecke, G. Schmalisch:
Prophylaxe und Therapie des neonatalen Atemnotsyndroms durch endotracheale Applikation exogenen Surfactants - eine Literaturübersicht.
Z. klin. Med. 46: S. 985-992

Wauer, R. R.:
Das Atemnotsyndrom (ANS)
In: Surfactanttherapie des neonatalen Atemnotsyndroms
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1993

Wauer, R. R.:
Die Anwendung des natürlichen Surfactant
In: Surfactanttherapie des neonatalen Atemnotsyndroms
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1993

7.2. Danksagungen

Zunächst möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. Grundner bedanken, nicht nur für die Überlassung des Themas, sondern auch für die liebenswürdige Betreuung und Geduld bei der Fertigstellung der Arbeit, ich konnte sehr viel von ihm lernen, sowohl fachlich als auch menschlich.

Auch Herrn Dr. Gelmetti aus dem Med. Zentrum für Radiologie, der bei der Beurteilung der

Röntgen-Thorax-Aufnahmen beteiligt war, gilt mein Dank, sowie Frau Stein und Herrn Dr. Prinz (Institut für Med. Biometrie und Med. Informatik, Leiter: Prof. Dr. H. Schäfer) für die statistische Auswertung der Daten.

Ferner bedanke ich mich bei all meinen akademischen Lehrern, deren große Anzahl eine namentliche Nennung leider nicht erlaubt, insbesondere aber Herrn PD Dr. O. Zelder.

Außerdem danke ich meinem Bruder, der mir bei der Erstellung der Arbeit immer wieder mit Rat und Tat zur Seite stand.

7.3. Lebenslauf

Name: Sahba Rezwanipour
Geburtsdatum: 31.Januar 1968
Geburtsort: Bad Homburg v.d.H.

Eltern: Dr.med.Ehsanollah Rezwanipour
Facharzt für Neurologie und Psychiatrie i.R.
Schahla Rezwanipour, geb. Forghani
Hausfrau

Wohnort: Breslauerstr.26, 40880 Ratingen
Tel.:02102-472092

Religionszugehörigkeit: Bahá í

Ausbildung:
1987 Abitur in Ratingen
1987 - 1989 Studium der Chemie, Universität-GH Essen
1989 - 1994 vorklin. und klin. Studium der Medizin, Philipps-Universität Marburg
1994 - 1995 Praktisches Jahr, Akadem. Lehrkrankenhaus Duisburg-Nord der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

jetzige Tätigkeit: seit 1.6.95 zunächst als AiP, z. Zt. als Assistenzarzt in der Lungenfachklinik Aprath/Wülfrath
Akadem. Lehrkrankenhaus der Heinrich-Heine- Universität Düsseldorf

Ratingen, Oktober 1997