
Dissertation

Verlaufsbeobachtung von ehemals beatmeten
Frühgeborenen unter 1500 g Geburtsgewicht mit und ohne
Steroidtherapie in der Neugeborenenperiode in Hinblick auf
ihre respiratorische Morbidität

vorgelegt von

Astrid Sticker

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr.med.univ.)

an der
Medizinischen Universität Graz

durchgeführt an der
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde
Klinische Abteilung für Neonatologie
(Vorstand: Univ.Prof.Dr.Wilhelm Müller)

unter der Anleitung von
Ao.Univ.Prof.Dr.Friedrich Reiterer

Juni 2008

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Univ. Prof. Dr. Friedrich Reiterer für seine unerschöpfliche Geduld und Hilfsbereitschaft während meiner ganzen Zeit als Dissertantin. Ohne seine ermunternden Worte und seine tatkräftige Unterstützung bei der Literatursuche wäre diese Arbeit wohl nicht in dieser Form möglich gewesen.

Ein weiteres Dankeschön spreche ich Herrn OA. Dr. Jörg Kutschera aus für die Überlassung seiner gesammelten Patientendaten und seine stets freundliche Art mir weiterzuhelfen.

Ich bedanke mich auch bei Herrn Univ. Prof. Dr. Ernst Eber für die Bereitstellung des Fragebogens, für die fachliche Unterstützung im Bereich der Pulmonologie und für die Übernahme der Zweitbetreuung.

Großer Dank ergeht auch an Frau Sabrina Hasenhüttl, Stationssekretärin an der Früh- und Neugeborenenstation für die stets hilfreiche und kompetente Unterstützung bei der Archiv-Recherche und den organisatorischen Dingen.

Dank gebührt auch den Eltern der ehemals frühgeborenen Kinder für die Rücksendung des Fragebogens. Ohne diese Zusammenarbeit wäre diese Dissertation nie zustande gekommen.

An dieser Stelle danke ich auch meinen Eltern Josef und Elfriede Sticker, welche mir durch ihre unermüdliche Unterstützung dieses Studium erst ermöglicht haben.

Ich bedanke mich auch bei allen, namentlich hier nicht genannten, die mit Ihrer Mithilfe zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Widmung

Für meine kleine Nichte Madeleine Sticker, geboren am 4.8.2005.

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich,
dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe,
andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe
und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen
als solche kenntlich gemacht habe.

Astrid Sticker

Juni 2008

Zusammenfassung

Ziel und Methode:

Ziel dieser Dissertation war es der Frage nachzugehen, ob und wie häufig respiratorische und allergische Symptome im Kindesalter mit einer neonatal verabreichten intravenösen Steroidtherapie zur Prophylaxe einer bronchopulmonalen Dysplasie (=BPD) im Zusammenhang stehen. Evaluiert wurden ehemalige sehr kleine Frühgeborene (GG<1.500g) im Alter von 7-14 Jahren. Die Kinder wurden in 2 Gruppen eingeteilt. Gruppe 1: beatmete Frühgeborene mit Atemnotsyndrom (=ANS) und intravenöser Steroidtherapie. Gruppe 2: beatmete Frühgeborene ohne intravenöse Steroidtherapie. Im Vorfeld wurden folgende Ausschlusskriterien festgelegt: angeborene Malformationen, grössere chirurgische Eingriffe in der Neonatalperiode, small for dateness (=SFD), intraventrikuläre Hirnblutung Grad III-IV (=IVH), periventrikuläre Leukomalazie (=PVL) und Zerebralparese. Zur Evaluierung der respiratorischen Morbidität wurde den Eltern ein leicht modifizierter standardisierter ISAAC (=international study of asthma and allergies in childhood) Fragebogen zugesandt. Dieser enthielt 20 Fragen welche durch ankreuzen von Ja oder Nein zu beantworten waren.

Ergebnisse:

Bei der statistischen Auswertung der Studie konnte kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Hinblick auf respiratorische und allergische Symptome festgestellt werden.

Diskussion:

Die niedrige Probandenzahl mit 83 Teilnehmern und die multifaktorielle Genese respiratorischer und allergischer Symptome im Kindesalter könnten mögliche Gründe dafür sein. Es bedarf wahrscheinlich einer grossangelegten Multizenterstudie um dieser Frage auf den Grund zu gehen. Die Indikation zur intravenösen Steroidgabe in der Neonatalperiode wird in der Fachliteratur noch kontroversell diskutiert.

Abstract

Objective and Methods:

The aim of this study was to find out whether there is an association between very low birth weight infants (birth weight < 1.500g) treated with and without steroids during the neonatal period and the development of asthma and atopic diseases at school age. Children now 7-14 years of age were evaluated. Exclusion criteria were malformations, major surgical interventions, small for dateness, intraventricular haemorrhage grades III-IV, periventricular leukomalacia and cerebral palsy. To evaluate the prevalence of respiratory and allergic symptoms a slightly modified standardized ISAAC (=international study of asthma and allergies in childhood) questionnaire was sent to the parents. The questionnaire contained 20 questions which could be answered with yes or no.

Results:

The statistical analysis showed no difference between the children treated with steroids and the children treated without steroids.

Conclusion:

In this retrospective cohort study no difference could be found between the 2 groups, namely the subjects treated with steroids during the neonatal period and the other group not treated with any steroids. Maybe the rather small sample size (n=83) and the multifactorial etiology of respiratory and allergic symptoms in childhood may be responsible for this outcome. A larger multicenter study will be necessary to fully evaluate the impact of steroids during the neonatal period and the pulmonary outcome. Treatment with intravenous steroids is being discussed controversially in the literature.

Inhaltsverzeichnis

1. Zur Geschichte der Kinderheilkunde	10
2. Einleitung	11
2.1. Einteilung	11
2.2. Risikofaktoren für eine Frühgeburt.....	11
2.3. Überlebenschancen	12
2.4. Risiken der Frühgeborenen.....	12
3. Grundlagen der Entwicklung	13
3.1. Entstehung der Lunge.....	13
3.1.1. Surfactant	13
4. Unreife der Organsysteme und assoziierte Probleme	15
4.1. Atemnotsyndrom (=ANS).....	15
4.2. Bronchopulmonale Dysplasie (=BPD).....	15
5. Steroide: Wirkungen und Nebenwirkungen	17
5.1. Grundgerüst der Steroide.....	17
5.2. Nebenniere	17
5.2.1. Zirkadiane Rhythmik	18
5.3. Wirkung von Glukokortikoiden	18
5.3.1. Betamethason und Dexamethason.....	19
5.3.2. Antenatale Gabe von Betamethason	19
5.3.3. Postnatale Dexamethason Gabe	19
5.3.4. Dexamethason - Einfluss auf das pulmonale Outcome	19
5.3.5. Hydrokortison.....	20
5.4. Steroide im Tierversuch	20
6. Beatmung.....	21
6.1. Beatmungsmethoden	21
6.2. Die richtige Beatmungsform.....	21
6.3. Das Monitoring.....	21
6.3.1. Beatmungsparameter für direktes und indirektes Monitoring.....	22
6.4. Kontrollierte Beatmung.....	22
6.4.1. Druckkontrollierte-volumenkonstante Beatmung.....	22
6.4.2. Druckkontrollierte Beatmung.....	23

6.5.	Mischform der Beatmung	23
6.5.1.	IMV Beatmung	23
6.5.2.	SIMV Beatmung	23
6.6.	Nicht invasive Beatmungsformen	23
7.	Atemwegserkrankungen im Kindesalter	25
7.1.	Krupp	25
7.1.1.	Ätiologie	25
7.1.2.	Krupp Score	25
7.2.	Bronchitis	26
7.2.1.	akute obstruktive Bronchitis	26
7.2.2.	chronische Bronchitis	26
7.3.	RSV (respiratorische Synzytialviren)	27
7.3.1.	RSV Risiko Score bei FG	28
7.4.	Asthma bronchiale	28
7.4.1.	Exogenes Asthma	29
7.4.2.	Endogenes Asthma	29
7.5.	Prävalenz von Asthma bronchiale	30
7.5.1.	West-Ost-Gefälle	30
7.5.2.	Unterschiede zwischen Land- und Stadtgebieten	30
7.5.3.	Genetische Prädisposition	31
7.5.4.	Umwelteinflüsse	31
7.6.	Asthmatherapie bei Kindern und Jugendlichen	32
7.6.1.	Asthmaverlaufskontrolle	32
8.	Material und Methoden	33
8.1.	ISAAC Fragebogen	33
8.2.	Kernfragen	34
8.3.	Der Fragebogen	35
8.4.	Patienten	38
8.5.	Kriterien zur Teilnahme bzw. zum Ausschluss	38
8.6.	Ethikkommission	39
8.7.	Hypothesen	39
8.8.	Auswertung und Hypothesenprüfung	40
8.9.	Fragebogen Rücklauf	40
8.10.	Untergliederung der Fragebögen	41

9.	Detaillierte Fragebogenauswertung	43
9.1.	Geschlechterverteilung und Steroidgabe	43
9.2.	Auswertung der 20 Fragen.....	44
10.	Diskussion	55
11.	Abkürzungsverzeichnis.....	57
12.	Abbildungsverzeichnis	58
13.	Diagrammverzeichnis	59
14.	Tabellenverzeichnis	60
15.	Quellenverzeichnis	61
16.	Anhang	64

1. Zur Geschichte der Kinderheilkunde

Einer der Vorreiter in der Pädiatrie war Theodor Escherich. Er strebte eine Verbesserung in der Betreuung, in der Hygiene und in der Ernährung des Säuglings an. Während seiner Assistenzzeit am Julius Krankenhaus in Würzburg wurde er von dem Internisten Karl Christian Adolf Jakob Gerhardt als wissenschaftlicher Mitarbeiter nach Nepal geschickt, wo 1884 eine Cholera Epidemie ausgebrochen war. Gerhardt hat wohl so Escherichs Interesse an der Kinderheilkunde und an der Bakteriologie geweckt. Nach seiner Rückkehr war er in Paris, Wien und an der Kinderpoliklinik in München tätig. Für Escherich war klar, dass die Kenntnis der Bakteriologie viele pädiatrische Probleme lösen würde. Nach intensiver Forschungsarbeit fand Theodor Escherich 1886 einen Zusammenhang zwischen Darmbakterien und

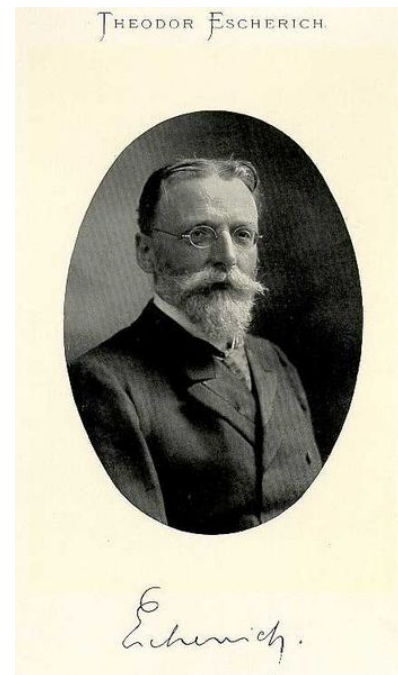


Abbildung 1:
Theodor Escherich 1857-
1911 (Quelle: 31)

der Verdauung von Säuglingen. Diese Forschungsergebnisse verhalfen ihm zu seinem Ruhm. Sein Name findet sich im „Escherichia Coli“-Bakterium wieder. 1890 kehrte er nach Österreich zurück, wo er zum Ao.Professor und Direktor an der *Kinderklinik in Graz* bestellt wurde. Nach weiteren vier Jahren in Graz, wurde er zum ordentlichen Professor ernannt. In Graz verbrachte er seine glücklichsten Jahre, er heiratete die Tochter von Leopold Pfaundler, einem Physiker. Nach dem Tod von Hermann Widerhofer übernahm er 1902 dessen Position als Leiter des St. Anna Kinderspitals in Wien. In Wien gründete er mit viel Unterstützung den „Verein Säuglingsschutz“. Theodor Escherich verstarb am 15. Februar 1911 in Wien [vgl.29, S.1-2].

2. Einleitung

Dieses Kapitel befasst sich mit den Risikofaktoren für eine Frühgeburt, den Überlebenschancen und den Risiken der Frühgeborenen.

2.1. Einteilung

„Neugeborene werden nach dem Gestationsalter, dem Geburtsgewicht und dem Geburtsgewicht bezogen auf das Gestationsalter unterteilt“ [3, S. 172]. Unter Zuhilfenahme der oben genannten Kriterien kann die Einteilung noch spezifischer erfolgen. Erfolgt die Einteilung nach Gestationsalter, kann zwischen Frühgeborenen (GA<37 Wochen), Termingeborenen (GA 37-42 Wochen) und übertragenen Neugeborenen (GA>42 Wochen) unterschieden werden. Zieht man die Einteilung nach Geburtsgewicht heran, kann folgendermaßen unterschieden werden: Geburtsgewicht < 2500 g (low birth weight infant), Geburtsgewicht <1500 g (very low birth weight infant) und Geburtsgewicht <1000 g (extremely low birth weight infant). Unterteilt man nach Geburtsgewicht, bezogen auf das Gestationsalter, unterscheiden wir ein hypotrophes Neugeborenes (small for gestational age) GG<10. Perzentile, eutrophes Neugeborenes (appropriate for gestational age) GG10.-90. Perzentile und hypertrophes Neugeborenes GG>90. Perzentile (large for gestational age) [vgl.3, S. 172].

2.2. Risikofaktoren für eine Frühgeburt

Bei den Risikofaktoren unterscheiden wir 3 Gruppen: *mütterliche allgemeine*, *mütterliche lokale* und *kindliche Risikofaktoren*. Zu den mütterlichen allgemeinen zählen u.a. Alter der Mutter (<18 Jahre, >30 Jahre), Diabetes mellitus, Schilddrüsenfunktionsstörungen, starker Nikotinkonsum, Präeklampsie. Bei den mütterlichen lokalen sind Blutungen, Infektionen z.B. durch Chlamydien, vorausgegangene Schwangerschaftsabbrüche und vorzeitige Wehentätigkeit zu nennen. Die dritte Gruppe betrifft die kindlichen Risikofaktoren. Dies sind z.B. Mehrlingsschwangerschaft, Polyhydramnion, vorzeitiger Blasensprung und veränderte Funktion der Plazenta [vgl.30].

2.3. Überlebenschancen

Durch die permanente medizinische Forschungsarbeit, im speziellen in der perinatalen Medizin, und die daraus resultierenden Erkenntnisse gelingt es mittlerweile die Überlebensrate sehr unreifer Frühgeborener laufend zu erhöhen [vgl.2, S. 1.148]. „Wir können heute davon ausgehen, dass mehr als 75 % der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von 600-1000 g und mehr als 90 % aller Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1500 g überleben“ [4, S. 56].

2.4. Risiken der Frühgeborenen

Im Vergleich zu den Termingeborenen sind Frühgeborene zusätzlichen Risiken ausgesetzt, u.a. Gehirnblutungen, Lungenfunktionsstörungen bei unreifer Lunge, Atemstillstand (weil der Atemreflex noch unreif ist) sowie ausgeprägter Neugeborenenikterus und erhöhte Infektionsgefahr [vgl.30].

3. Grundlagen der Entwicklung

Bezugnehmend auf den Titel der vorliegenden Dissertation behandelt dieses Kapitel nur die Entwicklung des Respirationstraktes. Betont werden muss, dass auch andere physiologische Vorgänge bei der Entwicklung eine wichtige Rolle spielen.

3.1. Entstehung der Lunge

Während seiner Entwicklungsphase verzweigt sich der Bronchialbaum in immer kleinere Äste. Bis zum 7. Monat ist die Aufzweigung grösstenteils abgeschlossen. Ab diesem Zeitpunkt ist das Überleben bei einer Frühgeburt möglich [vgl.5, S. 242-244].

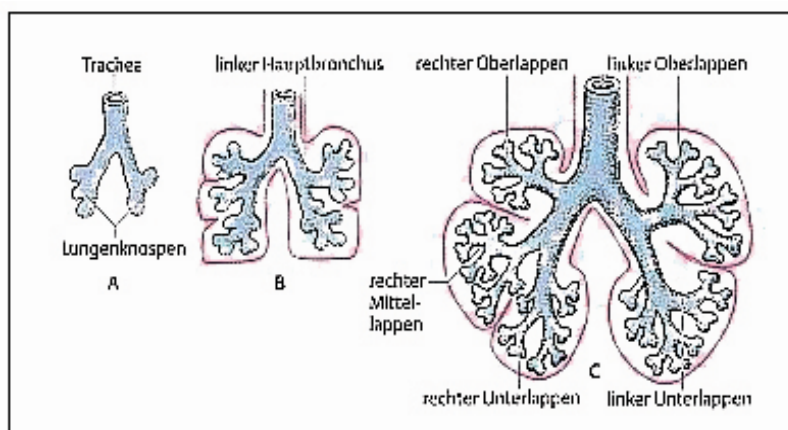


Abbildung 2:
Entwicklung von
Trachea und Lunge
Quelle:[5, S. 242]

3.1.1. Surfactant

Surfactant, ein Phospholipid-Eiweissgemischt, spielt bei der Entstehung des neonatalen Atemnotsyndroms (=ANS) eine entscheidende Rolle [Anmerkung von Prof. Reiterer]. Surfactant ist in der Lage die Oberflächenspannung in den Alveolen herabzusetzen und der Ausbildung von Atelektasen vorzubeugen [vgl. 5, S. 246]. Die Bildung dieser Substanz erfolgt durch Alveolarzellen vom Typ II [vgl.6, S. 255]. Dank der Herstellung von Surfactant Präparaten, welche seit Anfang der 90er Jahre erhältlich sind, hat die Mortalität von sehr kleinen Frühgeborenen signifikant abgenommen [vgl.7, S. 570].

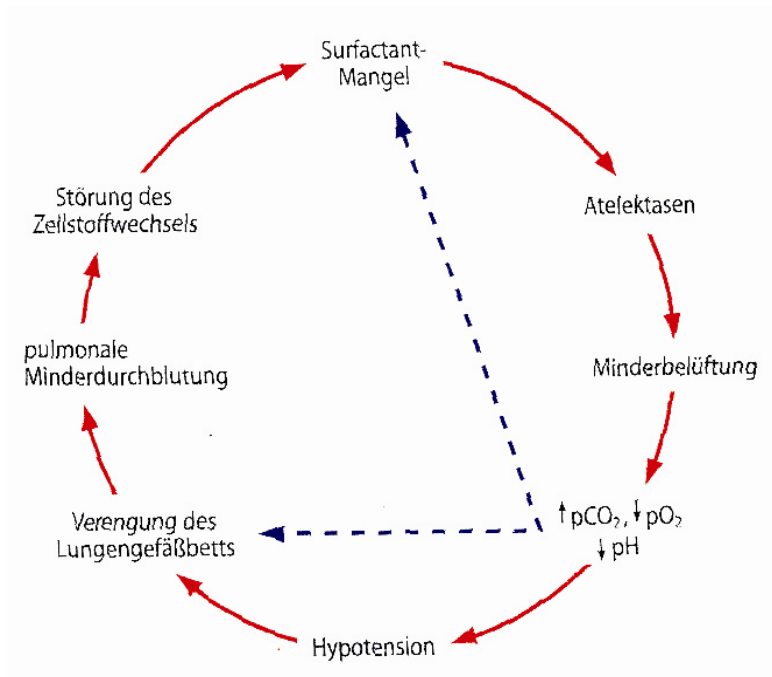


Abbildung 3: „Circulus vitiosus“ bei Surfactantmangel
Quelle:[4, S. 58]

4. Unreife der Organsysteme und assoziierte Probleme

Bei Frühgeborenen stellen sich Grundprobleme, die auf die Unreife von Organsystemen und Organfunktionen zurückzuführen sind, dar. Nach der Geburt können diese Probleme zu akuten oder aber auch chronischen Folgeschäden führen [vgl.4, S. 57]. Das Hauptaugenmerk richtet sich hier, wie schon im vorangegangenen Kapitel, auf die Atemwege.

4.1. Atemnotsyndrom (=ANS)

Diese Lungenerkrankung beruht auf einem Surfactant-Mangel und wird auch „respiratory distress syndrome“ (=RDS) oder „hyalines Membransyndrom“ genannt und stellt die häufigste Todesursache bei Frühgeborenen dar. Mit steigendem Gestationsalter nimmt die Inzidenz der Erkrankung ab [vgl.3, S. 195]. Das Atemnotsyndrom wird histologisch in 3 Stadien eingeteilt. Stadium 1 bezieht sich auf den 1. Lebenstag. Hier steht eine Schädigung der Epithelien im Vordergrund. Am 2. bis 4. Lebenstag kommt es zum Einstrom von Plasmabestandteilen. Dieser Einstrom hat die Ausbildung von hyalinen Membranen zur Folge. In Stadium 3, welches jenseits des 4. bis 5. Lebenstages liegt, wandern Makrophagen ein und beginnen mit der Abräumreaktion. Zusätzlich wird auch der Reparaturprozess in Gang gesetzt. Das Stadium 3 ist auch ein sehr kritisches Stadium, weil sich hieraus eine bronchopulmonale Dysplasie entwickeln kann [vgl.1, S. 486]. Für die Prävention des Atemnotsyndroms ist eine Steroid Gabe vonnöten. Zu den Steroiden, die präventiv verabreicht werden, zählen Betamethason und Dexamethason. Die Kombination einer pränatalen Steroidgabe und einer Surfactantapplikation nach der Geburt reduzieren die Sterblichkeit sowie die pulmonalen und extrapulmonalen Komplikationen [vgl.3, S. 198].

4.2. Bronchopulmonale Dysplasie (=BPD)

Unter bronchopulmonaler Dysplasie versteht man eine chronische Lungenerkrankung von Frühgeborenen. Eine Reduktion der BPD wurde für Frühgeborene mit einem GG>1000g unter Surfactantgabe erreicht. Sehr kleine Frühgeborene mit einem GG<1000g mit Surfactantgabe entwickeln oft eine BPD

ohne wesentliches ANS auch bei milder Beatmung [vgl.3, S. 200]. Die folgende Skizze stellt die Risikofaktoren für die Entstehung einer BPD dar.

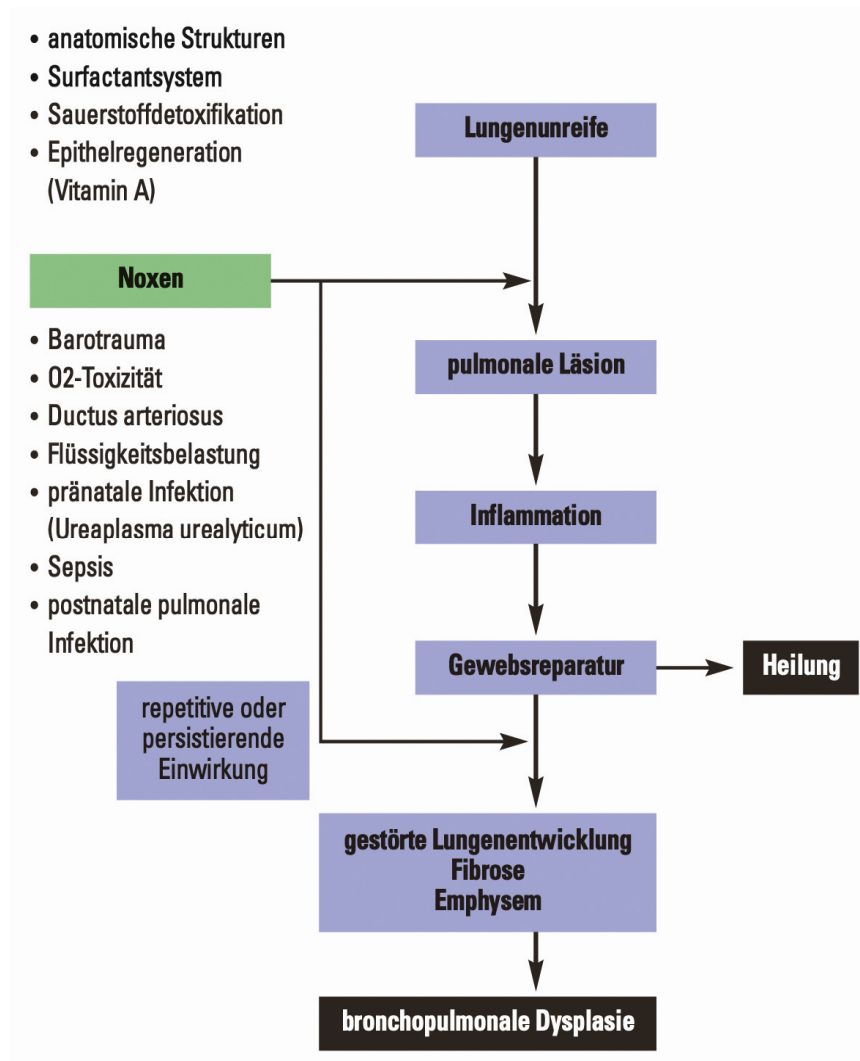


Abbildung 4:
Entstehung der
bronchopulmonalen
Dysplasie
Quelle:[3, S. 201]

5. Steroide: Wirkungen und Nebenwirkungen

Wie bereits im vorigen Kapitel erwähnt, werden Steroide zur Prävention des Atemnotsyndroms eingesetzt. In diesem Kapitel sollen die Wirkungen und Nebenwirkungen etwas genauer diskutiert werden.

5.1. Grundgerüst der Steroide

Zur Herstellung von Steroiden wird Cholesterol als Ausgangsstoff herangezogen. Progesteron, welches über verschiedene Zwischenstufen entsteht, dient Glukokortikoiden und Mineralokortikoiden als Verzweigungsstelle [vgl.8, S. 451].

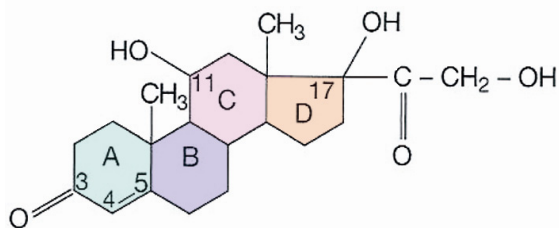


Abbildung 5:
Strukturformel eines
Steroids (Kortisol)
Quelle: [8, S. 452]

5.2. Nebenniere

Die Nebennierenrinde ist für die Bildung von Mineralokortikoiden, Glukokortikoiden und Androgenen verantwortlich. Die Nebennierenrinde (=NNR) wird in 3 Zonen eingeteilt, in welchen die einzelnen Steroide gebildet werden. Das übergeordnete Zentrum der NNR ist der Hypophysenvorderlappen, welcher seinerseits dem Hypothalamus untergeordnet ist. Der Hypothalamus ist die letzte Instanz vor dem Zentralnervensystem. Durch Rückkoppelungsmechanismen zwischen den 3 Organen erfolgt eine Freisetzung bzw. Hemmung der Freisetzung von Steroiden. Das Nebennierenmark grenzt sich deutlich gegenüber der NNR ab und ist für die Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin zuständig [vgl.6, S. 382-383]. Die genauen Aufgaben der einzelnen Zonen sowie der Rückkoppelungsmechanismus kann der unten angeführten Skizze entnommen werden.

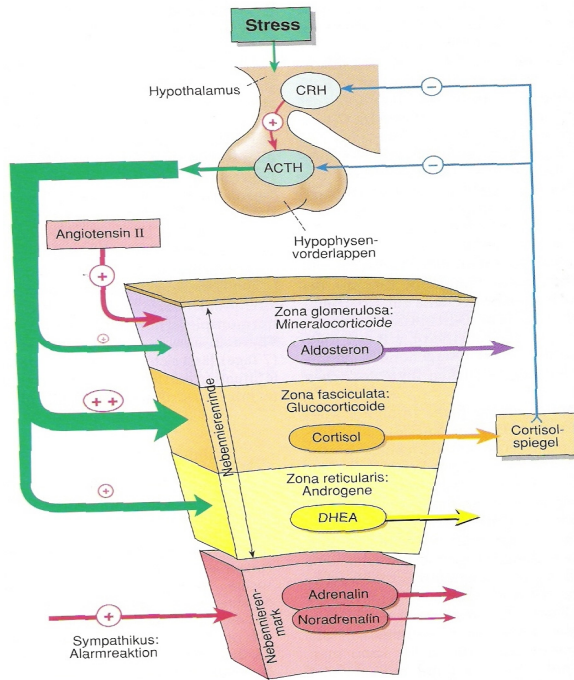


Abbildung 6: Aufbau der NN

Quelle:[6, S. 382]

5.2.1. Zirkadiane Rhythmik

Die Freisetzung von Kortisol unterliegt einer zirkadianen Rhythmik. Die zirkadiane Rhythmik sollte während einer Therapie beachtet werden [vgl.8, S. 452]. Nach längerer Gabe müssen Glukokortikoide ausgeschlichen werden. Bei abruptem Absetzen der selben kann es zu einer lebensbedrohlichen NNR-Insuffizienz kommen. Bedarf es einer langfristigen Anwendung, ist darauf zu achten, dass unterhalb der Cushing-Schwelle dosiert wird [vgl.9, S. 117]. „Die Cushing-Schwellendosis ist die maximale tägliche Dauerdosis eines Glukokortikoids, die gerade noch kein Cushing-Syndrom auslöst“ [8, S. 453].

5.3. Wirkung von Glukokortikoiden

Glukokortikoide nehmen Einfluss auf sämtliche Stoffwechselfvorgänge im Körper. Sie sind wichtig für die Stabilität von Zellmembranen. Glukokortikoide sind auch am Elektrolythaushalt des Körpers beteiligt, indem sie Natrium retinieren und die Kalium-Ausscheidung fördern. Im Herz-Kreislauf-System haben sie eine positive inotrope Wirkung. Weiters ist die Wirkung auf den Eiweißstoffwechsel von Bedeutung, weil Glukokortikoide katabolische Wirkungen aufweisen [vgl.8, S.

453]. Ihre antientzündliche Wirkung macht man sich bei der Beatmung zu Nutze. Durch diesen Effekt kann die Beatmungsdauer und die Sauerstoffabhängigkeit verkürzt werden [vgl.1, S. 444].

5.3.1. Betamethason und Dexamethason

Diese beiden Wirkstoffe zählen zu den Glukokortikoiden und ihre relative antiphlogistische Wirkung bei 30, die Cushing-Schwelle bei 1mg/d. Im Vergleich dazu liegt die antiphlogistische Wirkung von Cortisol bei 1 und die Cushing-Schwelle bei 30 mg/d [vgl.9, S. 118]. Bei Verabreichung ist auch das Körpergewicht von entscheidender Bedeutung, dosiert wird in mg/kg Körpergewicht [Anmerkung des Verfassers]. Sie haben jedoch eine sehr lange Halbwertszeit, deshalb ist die Einhaltung eines zirkadianen Rhythmus nicht möglich [vgl.9, S. 118]. Betamethason ist unter dem Handelsnamen Betnesol® und Dexamethason unter Fortecortin® bekannt [vgl.10, S. 161].

5.3.2. Antenatale Gabe von Betamethason

Erhält die Mutter vor der Geburt Betamethason, wird die Surfactant-Produktion verbessert und die Häufigkeit ein RDS zu entwickeln nimmt ab. Ebenso werden mögliche Faktoren für eine Frühgeburt reduziert [vgl.22, S.308].

5.3.3. Postnatale Dexamethason Gabe

Dexamethason sollte postnatal nicht routinemässig zur Vermeidung einer BPD bei Frühgeborenen eingesetzt werden, weil es neurologische Langzeitschäden verursachen kann. Ausserdem sollten folgende mögliche Nebenwirkungen nicht ausser acht gelassen werden: Bluthochdruck, Hyperglykämie und Darmperforationen [vgl.22, S. 308].

5.3.4. Dexamethason - Einfluss auf das pulmonale Outcome

Aus einer Studie die im Journal of Pediatrics publiziert wurde geht hervor, dass eine postnatale Gabe von Dexamethason keinen Einfluss auf die Entwicklung der

Lungenfunktion bis zum Schulalter nimmt. Es sind viel mehr die anderen neonatalen Erkrankungen wie z.B. BPD. Nixon betont in dieser Studie die Wichtigkeit einer Weiterverfolgung ehemals Frühgeborener [vgl.19, S. 345].

5.3.5. Hydrokortison

Watterberg und Mitarbeiter waren die ersten die einen Zusammenhang zwischen Kortisolmangel, der inadäquaten Ansprechbarkeit auf Kortikostypin und des Risikos einer BPD Entwicklung bei Frühgeborenen festgestellt haben. Aus einer Pilotstudie, welche von ihnen durchgeführt wurde geht hervor, dass eine niedrig dosierte Hydrokortisongabe die Entwicklung einer BPD reduziert. Eine grösser angelegte randomisierte Multizenterstudie relativierte diese Erkenntnis jedoch wieder. Hydrokortison hat aber einen positiven Effekt bei Chorioamnionitis. Neue Daten lassen schliessen, dass eine Vorbehandlung mit Kortisol nützlich sein könnte um Säuglinge zu identifizieren, welche wahrscheinlich einen grossen Nutzen von einer Hydrokortisolbehandlung hätten. Es ist unsicher, ob aus Sicherheitsgründen oder Forschungsethik weitere Studien mit einer niedrigen Hydrokortisongabe genehmigt werden. Diese Studien wären aber erforderlich, um die Gefahr und Vorteile dieser Therapie besser bewerten zu können [vgl.22, S. 308-309].

5.4. Steroide im Tierversuch

Bei antenataler Kortikosteroidgabe zeigten fetale Schafe und Affen eine verminderte Entwicklung von Mesenchym und ein vergrössertes Lungenvolumen. Diese Entwicklung zeigte sich bereits in den ersten 24 Stunden. Des weiteren sind weniger Alveolen vorhanden und die vorhandenen sind vergrössert. Bei den Schafen verursachten die Kortikosteroide Lungenveränderungen während deren Entwicklung, am Termin waren diese jedoch nicht mehr nachweisbar. Bei Nagetieren, die mit Kortikosteroiden behandelt wurden ist die Alveolarseptation aufrechtgeblieben. Weiters wurde festgestellt, dass die Kortikosteroid-Effekte auf eine Alveolarisation unabhängig von einer Entzündung sind [vgl.26, S. 534-535].

6. Beatmung

Die neuen Erkenntnisse der Physiologie und der Pathophysiologie der Lunge sowie die technische Weiterentwicklung der Beatmungsgeräte haben die Intensivpflege zur Gänze modernisiert. Die unterschiedlichsten respiratorischen Probleme verlangen eine gezielte Abstimmung der Therapie [vgl.1, S. 424].

6.1. Beatmungsmethoden

„Grundsätzlich unterscheidet man invasive (mit Intubation oder Tracheotomie) und nichtinvasive (ohne Instrumentierung der Trachea) Beatmungsformen bzw. Atemhilfen“ [1, S. 424]. Eine weitere Unterteilung erfolgt in konventionelle und unkonventionelle Beatmungsformen. Bei der konventionellen mechanischen Beatmung unterscheiden wir zwischen volumenkontrollierter Beatmung und druckkontrollierter Beatmung. Die unkonventionellen Beatmungsmethoden sind Hochfrequenz-Überdruckbeatmung, Jet-Ventilation und die Oszillation. Andere Beatmungsformen sind der CPAP (=continuous positive airway pressure) und der BIPAP (=biphasic positive airway pressure). Bei dieser Methode wird konventionell mit Maske, nasalem oder nasopharyngealem Tubus beatmet. Zu den augmentierenden Atemhilfen zählen u.a. die synchronisierte intermittierende mandatorische Ventilation (=SIMV), BIPAP und der CPAP [vgl.1, S. 425].

6.2. Die richtige Beatmungsform

Um eine optimale Beatmung für die kranken Kinder gewährleisten zu können, ist eine genaue Kenntnis der Lungenmechanik vonnöten. Nur so ist ein optimaler Gasaustausch und eine minimale Lungenparenchymschädigung möglich. Auch auf die Interferenzen mit dem Kreislaufsystem ist zu achten [vgl.1, S. 426].

6.3. Das Monitoring

Die Überwachung der Beatmung geschieht mittels Monitoring und kann in direktes und indirektes Monitoring eingeteilt werden. Beim direkten Monitoring werden die

einzelnen Beatmungsparameter genau überwacht. Das indirekte Monitoring bezieht sich auf die Monitorisierung des Patienten [vgl.1, S. 434].

6.3.1. Beatmungsparameter für direktes und indirektes Monitoring

Im Buch „Pädiatrische Pneumologie“ sind die Beatmungsparameter für direktes und indirektes Monitoring dargestellt. In der hier angeführten Tabelle sind einige aufgezählt.

direktes Monitoring	indirektes Monitoring
Beatmungsdruck	Atemfrequenz
Apnoemonitoring	Herzfrequenz
Volumenüberwachung	Pulsoxymetrie
Frequenzüberwachung	endtidales CO ₂
Druck-Volumen- und Druck-Flow-Diagramme	

Tabelle 1: Direktes und indirektes Monitoring

6.4. Kontrollierte Beatmung

Hier übernimmt das Beatmungsgerät alleine die Funktion der Sauerstoffzufuhr. Die In- und Expirationsparameter sowie deren zeitliches Intervall sind voreingestellt, der Patient kann keinen Einfluss nehmen. Bei der kontrollierten Beatmung unterscheiden wir eine druckkontrollierte-volumenkonstante, druckkontrollierte, volumenkontrollierte und drucklimitierte Beatmung [vgl.1, S. 435-436].

6.4.1. Druckkontrollierte-volumenkonstante Beatmung

Bei der druckkontrollierten-volumenkonstanten Beatmung ist das Atemzugvolumen voreingestellt. Verändert sich z.B. die Compliance oder die Resistance, passt sich die Beatmungsmaschine an diese Gegebenheiten an [vgl.1, S. 437].

6.4.2. Druckkontrollierte Beatmung

Diese Beatmungsform wird bei Tubusleckage und bei schweren Pathologien der Lunge wie z.B. beim ARDS verwendet. Der Inspirationsdruck wird während der gesamten Inspirationszeit konstant gehalten, Veränderungen von Compliance und Resistance können bei dieser Beatmung nicht kompensiert werden [vgl.1, S. 436].

6.5. Mischform der Beatmung

Diese Form der Beatmung ermöglicht dem Patienten, aktiv ins Beatmungsgeschehen einzugreifen. Das bedeutet, die Patienten werden zwar beatmet, können aber auch selbst spontan dazuatmen. Die Mischform der Beatmung hat mehrere Vorteile, deshalb sollte sie auch einer kontrollierten Beatmung vorgezogen werden [vgl.1, S. 435].

6.5.1. IMV Beatmung

Die intermittierende mandatorische Beatmung wird häufig eingesetzt, um den Patienten von der Beatmungsmaschine zu entwöhnen. Sie ist einer der ersten Schritte in Richtung CPAP [vgl.1, S. 437].

6.5.2. SIMV Beatmung

Die Abkürzung steht für synchronisierte intermittierende mandatorische Beatmung. Der Patient hat die Möglichkeit innerhalb einer bestimmten Zeit selbst einzuatmen, tut er das nicht, bekommt er von der Maschine einen Atemhub. Der Hub kann volumen- oder druckgetriggert stattfinden [vgl.1, S. 438].

6.6. Nicht invasive Beatmungsformen

Zu den nicht invasiven Beatmungsformen zählen der nasale und der nasopharyngeale CPAP sowie der Masken-CPAP. Der CPAP wird zur Behandlung von Apnoen und zur Verbesserung der Oxygenierung eingesetzt. Es ist jedoch die Eigenatmung des Patienten, die den Einsatz von CPAP zulässt. Die Geräte sind heute so einfach aufgebaut, dass sie auch problemlos von den Eltern

zu Hause bedient werden können. Seit der Einführung des Nasen-CPAP mussten immer weniger kleine Frühgeborene intubiert werden [vgl.1, S. 440].

7. Atemwegserkrankungen im Kindesalter

Diverse Atemwegserkrankungen im Kindesalter sind wohl die häufigsten Gründe für eine stationäre Aufnahme. Die Dauer der Hospitalisation richtet sich nach der Schwere und der Art der Erkrankung [Anmerkung des Verfassers].

7.1. Krupp

Der Krupp wird auch als stenosierende subglottische Laryngitis bezeichnet und tritt bei Kindern zwischen dem 2. bis 5. Lebensjahr gehäuft auf. Anfangs sind die Symptome oft leicht, können sich aber innerhalb von nur wenigen Stunden so verschlechtern, dass sie einen lebensbedrohlichen Zustand auslösen. Üblicherweise eilt dem Krupp eine Rhinopharyngitis voraus. Am Anfang der Krupp-Symptomatik stehen Heiserkeit und bellender Husten. Im weiteren Verlauf entwickeln sich ein inspiratorischer Stridor, Einziehungen im Jugulum, Epigastrium sowie Flankeneinziehungen. Durch die Luftnot werden die Kinder zunehmend unruhiger und haben Erstickungsangst. Durch diese Symptomatik wird der O₂ – Verbrauch weiter gesteigert [vgl.11, S. 129-130].

7.1.1. Ätiologie

Es gibt einen viralen Krupp und einen rezidivierenden Krupp. Der virale Krupp wird durch Viren (Parainfluenza-Virus Typ 1-3, RS-, Rhino-, Influenza- und Adenoviren) ausgelöst und ist gleichzeitig die am häufigsten auftretende Kruppform. Der rezidivierende Krupp hat eine Schadstoff- und eine Allergen Pathogenese. Er tritt seltener auf und hat weder vorausgehende noch begleitende virale Zeichen. Stridor und Heiserkeit trifft auf beide Arten zu. Bellender Husten ist hingegen beim viralen Krupp stärker ausgeprägt. Das bevorzugte Alter beim viralen Krupp ist 0,5-3 Jahre. Der rezidivierende Krupp tritt in einem Alter von 0,5-6 Jahren auf [vgl.1, S. 657-658].

7.1.2. Krupp Score

Der Krupp Score ermöglicht eine genauere Differenzierung des Schweregrades. Es werden Punkte vergeben und je nach Punkteanzahl wird über die weitere

Vorgehensweise entschieden. Einen Einfluss auf die weitere Vorgehensweise nehmen aber auch der Zeitpunkt des Erkrankungsbeginns, das Therapieansprechen sowie die ärztliche Versorgung [vgl.1, S. 662].

7.2. Bronchitis

Die Bronchitis stellt sich in verschiedenen Formen dar. Es gibt eine akute obstruktive sowie eine chronische Bronchitis.

7.2.1. akute obstruktive Bronchitis

Sie tritt akut auf und betrifft die Schleimhäute der Bronchien und der Trachea. Sie geht oft einher mit einer viralen Infektion der oberen Atemwege, z.B. Rhinitis. Eine akute Bronchitis hat fast immer einen viralen Ursprung [vgl.1, S. 667]. Die Viren, die bei Kindern eine akute Bronchitis verursachen können, sind z.B. respiratorische Synzytialviren (=RSV), Adenoviren aber auch Coxsackie- und Echo-Viren fallen in diesen Bereich [vgl.12, S. 317]. Die Symptome, die bei einer akuten Bronchitis im Vordergrund stehen, sind Hustenreiz und spärlicher Auswurf. Bei der Laboruntersuchung ergibt sich meist ein normales CRP [vgl.12, S. 318]. Die akute Bronchitis kann aber auch Bakterien als Erregerspektrum haben, jedoch kommt dies nur in einem sehr geringen Prozentsatz vor [vgl.1, S. 667].

7.2.2. chronische Bronchitis

Die chronische Bronchitis kann mehrere Ursachen haben. Es besteht die Möglichkeit, dass es sich um eine bakterielle Superinfektion, welche auf dem Nährboden einer primär viralen akuten Bronchitis entsteht, handelt. Die Ursache kann auch eine primäre bakterielle Infektion sein oder aber es gibt Faktoren, die eine ständige Entzündung begünstigen. Ein Leitsymptom für eine chronische Bronchitis ist ein morgendlicher, produktiver Husten. Die typischen Allgemeinsymptome, die es bei einer akuten Bronchitis gibt, fehlen [vgl.1, S. 668]. „Ob es eine primär chronische Bronchitis im Kindesalter überhaupt gibt, wird in der pädiatrischen Fachliteratur kontrovers diskutiert. Die Mehrzahl der Autoren sieht in

der Diagnose einer chronischen Bronchitis im Kindesalter eine Umschreibung für eine Verlaufsvariante der asthmatischen Erkrankung“ [1, S. 668].

7.3. RSV (*respiratorische Synzytialviren*)

Das RS-Virus ist ein bekannter Erreger von Atemwegsinfektionen im Kindesalter. Eine RSV-Infektion der unteren Atemwege in der frühen Kindheit wird epidemiologisch assoziiert mit wiederkehrendem Keuchen und Asthma in der späteren Kindheit. Frühgeborene haben ein höheres Risiko für diese Erkrankungen. Eingeschlossen sind auch Frühgeborene, die keine CLD entwickelt haben. Kindern, denen Palivizumab prophylaktisch verabreicht worden ist, hatten weniger Hospitalisationen [vgl.13, S. 34]. Palivizumab ist unter dem Handelsnamen Synagis® bekannt [vgl.21, S. 1.965]. Zugelassen ist Synagis® für FG unter der 36. SSW und ist von einer BPD Entwicklung völlig unabhängig. Eine Behandlung mit Palivizumab verursacht hohe Kosten; um diese Kosten zu reduzieren wurde eine deutliche Indikationseinschränkung vorgeschlagen. Dieser Vorschlag wurde von internationalen Fachgesellschaften unterbreitet. Ob und ab wann ein erhöhtes Risiko für eine RSV-Infektion besteht, kann der unten stehenden Tabelle entnommen werden [vgl.14, S.382-383].

7.3.1. RSV Risiko Score bei FG

Chronologisches Alter < 3 Monaten	1
neurologische Erkrankung	1
Gewicht < 10.Perzentile	1
Risikoentlassung (1.10.-31.3.)	1
ältere Geschwister	1
Mehrlinge	0,5
Krabbelstube (vermeidbar?!) Tabakrauchbelastung (vermeidbar?!)	0,5
Sozialstatus	<u>0,5</u>
<i>Summe</i>	<i>ab 4 Pkt. ist eine Prophylaxe mit Palivizumab indiziert</i>

Ältere Geschwister stellen insofern ein Risiko dar wenn sie im Kindergarten- bzw. Schulalter, weil dadurch das Risiko einer Infektionsübertragung stärker gegeben ist. Der Sozialstatus wurde mitaufgenommen, weil ein niedriger sozioökonomischer Status und enge Wohnverhältnisse auch eine potenzielle Infektionsquelle darstellen [vgl.14, S. 382].

7.4. Asthma bronchiale

„Asthma bronchiale ist der klinische Begriff für eine anfallsweise einsetzende Atemnot, hervorgerufen durch einen Spasmus der Bronchialmuskulatur, eine Hypersekretion mukösen Schleims und ein Ödem der Bronchialschleimhaut“ [15, S. 195]. Beim Asthma bronchiale unterscheiden wir zwei Formen a) exogenes Asthma und b) endogenes Asthma [vgl.15, S. 196].

7.4.1. Exogenes Asthma

Exogenes Asthma wird durch Allergene ausgelöst. Auslösende Allergene sind z.B. Pollen, Hausstaub oder Tierhaare. Kommt nun ein Atopiker mit dem Allergen in Kontakt, wird in seinem Körper eine allergische Reaktion vom Typ I ausgelöst. Mastzellen degranulieren und schütten Histamin, Leukotriene, Prostaglandin D₂ sowie Heparin aus. Durch die Ausschüttung von Histamin und Heparin wird die Kapillarpermeabilität erhöht und als mögliche Komplikation kommt es zum Schleimhautödem. Für die vermehrte Schleimproduktion sind hingegen die Leukotriene, Prostaglandin D₂ und Heparin verantwortlich. Leukotriene und Prostaglandin D₂ verursachen zusätzlich noch eine Bronchokonstriktion [vgl.15, S. 196].

7.4.2. Endogenes Asthma

Es wird auch als nichtimmunologisches, intrinsisches Asthma bezeichnet und wird u.a. durch Infektionen, Medikamente, Nebel, kalte Luft und psychische Faktoren ausgelöst. Durch die Vagusfaserstimulation vom afferenten als auch efferenten Typ kommt es zur Ausschüttung von Acetylcholin. Dieser Transmitter löst sowohl eine Konstriktion von glatten Muskelzellen als auch die Mastzellendegranulation aus [vgl.15, S. 195-196].

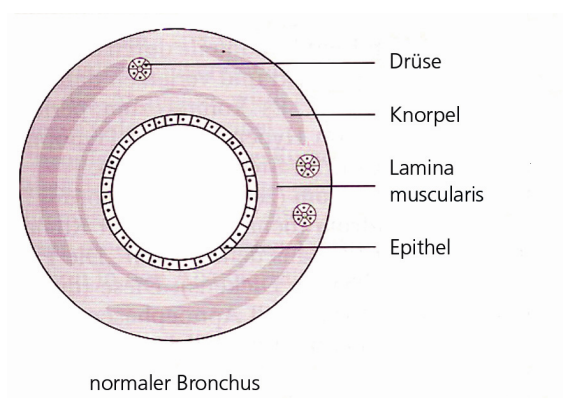


Abbildung 7: Normaler Bronchus
Quelle:[15, S. 197]

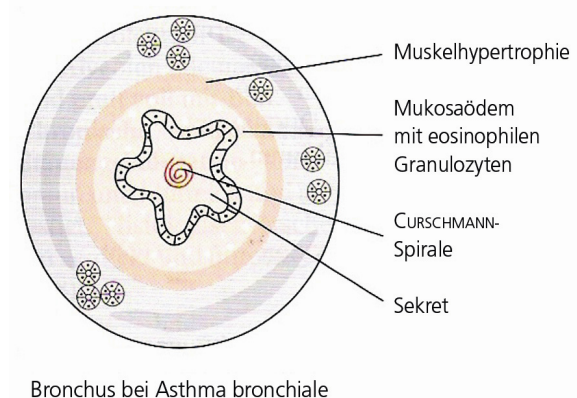


Abbildung 8: Bronchus bei Asthma bronchiale
Quelle:[15, S. 197]

7.5. Prävalenz von Asthma bronchiale

Die Prävalenz für diese Erkrankung erfuhr einen stetigen Anstieg. Mittlerweile scheint aber eine Plateau Phase erreicht zu sein [Anmerkung des Verfassers]. In Mitteleuropa beträgt die Prävalenz für die kindliche Bevölkerung ca. 10 %. Es besteht auch ein Unterschied zwischen den Geschlechtern. So erkranken vom Säuglingsalter bis zur Pubertät mehr Buben als Mädchen. Nach der Pubertät erkranken mehr Mädchen. Ein Grund dafür könnten die kleineren Atemwege der Jungen sein. Generell nehmen andere atopische Erkrankungen auch zu [vgl.1 S. 680].

7.5.1. West-Ost-Gefälle

Aus verschiedenen Studien geht hervor, dass es in Europa ein West-Ost-Gefälle gibt. Eine der Studien verdeutlicht den Unterschied zwischen westdeutschen- und den ehemaligen ostdeutschen Bundesländern, wobei die Prävalenz für Asthma bronchiale 9,3 % zu 7,2 % beträgt, die des Heuschnupfens ist sogar signifikant höher. Diese Prävalenz beträgt 8,6 % im Westen und 2,7 % im ehemaligen Osten. Eine Messung mit Hilfe des Hautpricktests hat ergeben, dass die Häufigkeit der atopischen Sensibilisierung bei den Kindern die seit ihrer Geburt im Westen gelebt haben bei 36,7 % liegt. Bei Kindern die im ehemaligen Osten geboren wurden beträgt die Prävalenz 18,2 %. Die Studiendaten beziehen sich auf Kinder im Alter von 9-11 Jahren. Ähnliche Studien wurden bei Kindern im Alter von 10-12 Jahren in Estland und in Polen durchgeführt und mit Schweden verglichen. So beträgt die Prävalenz für die atopische Sensibilisierung in Estland 13,6 %, in Polen 19,9 %, in Schweden sind es sogar 30,3 %. Auch hier ist ein deutliches West-Ost-Gefälle zu erkennen [vgl.16, S. 87].

7.5.2. Unterschiede zwischen Land- und Stadtgebieten

Studien weisen darauf hin, dass Asthma und allergische Erkrankungen in Städten häufiger vorkommen. Aus Studien welche in ländlichen Regionen der Schweiz, Österreich, Deutschland, Kanada und Finnland durchgeführt worden sind, geht jedoch hervor, dass es innerhalb von ländlichen Regionen ebenfalls grosse Unterschiede gibt [vgl.16, S. 87]. Aus einer Studie, die am Kinderkrankenhaus in

Salzburg durchgeführt wurde, geht hervor, dass Kinder, die am Bauernhof aufwachsen ein signifikant geringeres Risiko für Heuschnupfen, Asthma bronchiale und atopische Sensibilisierung haben. Kinder, die am Bauernhof leben und Stallkontakt haben, kommen vermehrt mit bakteriellen Antigenen in Kontakt und haben somit eine deutlich höhere Exposition als andere Kinder. „Bauernhofkinder“ entwickeln wahrscheinlich eine höhere Immuntoleranz, eine bessere Stimulation von TH₁ Zellen und auch die Suppression von TH₂ Zellen ist wahrscheinlich besser [vgl.17, S. 194, 198].

7.5.3. Genetische Prädisposition

Die genetische Komponente hat ohne Zweifel einen Einfluss auf die Entstehung von Asthma und Allergien. Verschiedene Gene wurden als potenzielle „Asthma-Gene“ identifiziert. Diese Gene weisen Polymorphismen auf. Assoziationsstudien zufolge haben einige Polymorphismen Anteile an der Entstehung und Expression von atopischen Erkrankungen [vgl.18, S. 103]. Aus einem in der Fachzeitschrift „Nature“ veröffentlichten Artikel geht hervor, dass mehrere Mutationen auf dem Chromosom 17 das Asthmarisiko um 50 % erhöhen. Dieses Chromosom nimmt Einfluss auf die Bildung eines bisher unbekanntes Proteins Namens ORMDL3. Das Blut von Asthmakindern zeigt eine Vermehrung von ORMDL3 im Vergleich zu Nicht-Atopikern. Die Forscher sind sich einig ein wichtiges Asthma-Gen entdeckt zu haben. Derzeit ist aber noch unklar, in welcher Art und Weise es die Entstehung von Asthma beeinflusst [vgl.20, S. 470-473].

7.5.4. Umwelteinflüsse

Auf Grund dessen, dass Asthma eine multifaktorielle Genese aufweist kann eine Unterscheidung zwischen genetischer Prädisposition und Umwelteinflüssen nur schwer getroffen werden. Bestimmte Umwelteinflüsse gelten jedoch als Risikofaktoren für die Manifestation der Erkrankung [vgl.18, S.95].

7.6. Asthmatherapie bei Kindern und Jugendlichen

Asthma wird vor Therapiebeginn in drei Schweregrade unterteilt. Die Therapie variiert nach dem Grad der Ausprägung. Grad I wird bei Bedarf mit einem Beta-2-Mimetikum therapiert. Bei Grad II-III steht eine antiinflammatorische Therapie im Vordergrund, welche bei Bedarf durch Beta-2-Mimetika unterstützt wird [vgl.25, S. 13-14].

Schweregrad	Symptome	Lungenfunktion	Therapie
Selten episodisches Asthma	Episoden seltener als alle 6 Wochen	Lungenfunktion normal	Beta-II-Mimetikum bei Bedarf
Häufig episodisches Asthma	Episoden häufiger als alle 6 Wochen	Lungenfunktion normal oder obstruktiv	Antiinflammatorische Therapie plus Beta-II-Mimetikum bei Bedarf
Persistierendes Asthma	Dauernde Beschwerden	Lungenfunktion obstruktiv	Antiinflammatorische Therapie plus Beta-II-Mimetikum bei Bedarf

Tabelle 2: Einteilung des Schweregrades vor Therapiebeginn Quelle: [25, S. 13]

7.6.1. Asthmaverlaufskontrolle

Im Abstand von 3 Monaten sollten Verlaufskontrollen erfolgen. Diese Kontrollen dienen der Asthmakontrolle unter Therapie. Die Eltern schätzen ihre Kinder oft falsch ein, wodurch die Compliance für eine Langzeittherapie abnimmt [vgl.25, S. 15].

	kontrolliert (alles trifft zu)	teilweise kontrolliert (mind. eines trifft zu)	nicht kontrolliert (mind. eines trifft zu)
Tagessymptome	keine, geringe oder selten	bis 2 x pro Woche	mehr als 2 x pro Woche
Aktivitätseinschränkungen	keine, geringe oder selten	bis 2 x pro Woche	mehr als 2 x pro Woche
Nächtliche Symptome/Aufwachen	keine	gering oder selten	mehr als 2 x pro Woche
Notwendigkeit für Notfallmedikament	keine, gelegentlich oder vor Anstrengung	bis 2 x pro Woche	mehr als 2 x pro Woche
Lungenfunktion	normal	geringgradige eingeschränkt, vor allem auch in Bezug auf den persönlichen Bestwert	mittelgradig bis schwer eingeschränkt, vor allem auch in Bezug auf den persönlichen Bestwert

Tabelle 3: Grad der Asthma Kontrolle unter Therapie Quelle:[25, S.15]

8. Material und Methoden

Bei dieser retrospektiven Studie handelt es sich um ein Pilotprojekt mit Parallelgruppen, welches in der Zeit von 28. Februar bis einschliesslich 14. April 2008 an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Klinische Abteilung für Neonatologie, durchgeführt worden ist. Es wurden Eltern von ehemals frühgeborenen Kindern zu Atemwegserkrankungen sowie allergischen Symptomen ihres Kindes befragt. Die Befragung wurde mit einem modifizierten ISAAC Fragebogen, welcher die ISAAC Kernfragen enthält, durchgeführt. Modifiziert bedeutet hier, dass es sich zwar um den validierten, d.h. auf seine Gültigkeit hin überprüften internationalen ISAAC Fragebogen handelt, dieser aber zum besseren Verständnis für unsere Untersuchungsteilnehmer vom Englischen ins Deutsche übersetzt wurde. Der Fragebogen wurde von meinem Zweitbetreuer Univ.-Prof. Dr. Ernst Eber zur Verfügung gestellt. Der ins Deutsche übersetzte Fragebogen wurde den Eltern nach kurzer telefonischer Rücksprache inkl. Begleitbrief und Rückantwortkuvert zugesandt.

8.1. ISAAC Fragebogen

ISAAC steht für „International **S**tudy of **A**sthma and **A**llergies in **C**hildhood“. Die internationale Studie über Asthma und Allergien im Kindesalter nahm ihren Ursprung in Auckland, *Neuseeland*, und Bochum, *Deutschland*. Hierbei handelt es sich um 2 multinationale Gruppen die sich zusammenschlossen mit dem Ziel die Tendenzen und den Ursprung von Asthma und Allergien im Kindesalter international zu evaluieren. Diese Studien haben weltweites Interesse auf sich gezogen, sodass letztendlich 721.601 Kinder daran teilnahmen. Die Kinder wurden dabei in 2 Altersgruppen eingeteilt. Die 1. Gruppe waren die 6-7 jährigen Kinder und die 2. Gruppe bestand aus den 13-14 jährigen. In der Altersgruppe der 6-7 jährigen Kinder nahmen 38 Länder und insgesamt 91 Zentren teil. An der Erforschung der 2. Gruppe beteiligten sich 91 Zentren in 56 Ländern.

Die Ziele dieser Studie sind:

- 1) Die Prävalenz und Schwere von Asthma, allergischer Rhinokonjunktivitis und atopischem Ekzem bei Kindern zu beschreiben und gleichzeitig einen nationalen und internationalen Vergleich zu haben.
- 2) Eine Basis für die Bewertung von zukünftigen Tendenzen in der Prävalenz und Schwere dieser Erkrankungen zu erhalten.
- 3) Rahmenbedingungen für Untersuchungen zur Ätiologie aufzustellen. Mögliche Einflussfaktoren sind z.B. Umwelt, Lebensweise und die medizinische Betreuung.

Die nun mehr grossangelegte Studie wurde in 3 Phasen eingeteilt. In **Phase I** nimmt man den erarbeiteten Fragebogen zu Hilfe um Informationen über Prävalenz und Schwere von Asthma und allergischen Krankheiten in einer definierten Population zu erhalten. In **Phase II** werden die möglichen ätiologischen Faktoren, besonders diejenigen die in Phase I signifikant waren, untersucht. Phase III stellt eine Wiederholung von Phase I dar um die Tendenzen der Prävalenzen zu bewerten [vgl.23, S. 315; vlg.24, S. 483].

8.2. Kernfragen

Die folgenden 20 Fragen werden als Kernfragen bezeichnet, weil diese Fragen am ehesten geeignet sind, Kinder mit (Verdacht auf) Asthma, allergischer Rhinokonjunktivitis bzw. atopischem Ekzem herauszufinden. Weiters wird immer auch nach „in den letzten 12 Monaten“ gefragt. Diese Formulierung spiegelt die übliche Definition von „current“ bzw. „derzeit“ wider. Die Kernfragen gliedern sich in 3 Hauptkategorien, diese Hauptkategorien sind:

- Kernfragen zu Asthma
- Kernfragen zu allergischer Rhinokonjunktivitis
- Kernfragen zu atopischem Ekzem

8.3. Der Fragebogen

1. Sind bei Ihrem Kind jemals pfeifende bzw. keuchende Atemgeräusche aufgetreten?

Ja

Nein

NEIN ⇒ Frage 6

2. Sind bei Ihrem Kind in den letzten 12 Monaten pfeifende bzw. keuchende Atemgeräusche aufgetreten?

Ja

Nein

NEIN ⇒ Frage 6

3. Wie viele Attacken mit pfeifenden bzw. keuchenden Atemgeräuschen sind bei Ihrem Kind in den letzten 12 Monaten aufgetreten?

Keine

1-3

4-12

Mehr als 12

4. Wie oft ist der Schlaf Ihres Kindes in den letzten 12 Monaten im Durchschnitt durch pfeifende bzw. keuchende Atemgeräusche gestört worden?

Nie

weniger als 1x/Woche

1x oder öfter/Woche

5. Sind die pfeifenden bzw. keuchenden Atemgeräusche in den letzten 12 Monaten einmal so ausgeprägt gewesen, dass Ihr Kind zwischen den Atemzügen nur 1-2 Worte hat sprechen können?

Ja

Nein

6. Hat Ihr Kind jemals Asthma gehabt?

Ja

Nein

7. Sind bei Ihrem Kind in den letzten 12 Monaten während körperlicher Belastung pfeifende bzw. keuchende Atemgeräusche aufgetreten?

Ja

Nein

8. Hat Ihr Kind in den letzten 12 Monaten in der Nacht einen trockenen Husten gehabt, der nicht im Zusammenhang mit einer Erkältung oder anderen Atemwegsinfektionen gestanden ist?

Ja

Nein

Die nachfolgenden Fragen betreffen Beschwerden, die auch dann vorliegen, wenn Ihr Kind **keine** Erkältung oder Grippe hat.

9. Hat Ihr Kind jemals ein Problem mit Niesreiz u/o einer rinnenden u/o einer blockierten Nase gehabt, wenn es **keine** Erkältung oder Grippe hatte?

Ja

Nein

NEIN ⇒ Frage 14

10. Hat Ihr Kind in den letzten 12 Monaten ein Problem mit Niesreiz u/o einer rinnenden u/o einer blockierten Nase gehabt, wenn es **keine** Erkältung oder Grippe hatte?

Ja

Nein

NEIN ⇒ Frage 14

11. Hat Ihr Kind in den letzten 12 Monaten mit den Nasenbeschwerden auch juckende u/o rinnende Augen gehabt?

Ja

Nein

12. In welchem/welchen der letzten 12 Monate hat Ihr Kind diese Nasenbeschwerden gehabt?

Januar	Februar	März	April	Mai	Juni
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Juli	August	September	Oktober	November	Dezember
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

13. Wie sehr wurde Ihr Kind in den letzten 12 Monaten durch seine Nasenbeschwerden in seinen täglichen Aktivitäten beeinträchtigt?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
überhaupt nicht	wenig	mittelmässig	sehr

14. Hat Ihr Kind jemals Heuschnupfen gehabt?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ja	Nein

15. Hat Ihr Kind jemals einen juckenden Hautausschlag gehabt, der zumindest 6 Monate lang vorgelegen ist?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ja	Nein

NEIN ⇒ Frage 20

16. Hat Ihr Kind in den letzten 12 Monaten einen juckenden Hautausschlag gehabt?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ja	Nein

NEIN ⇒ Frage 20

17. Hat Ihr Kind den juckenden Hautausschlag irgendwann einmal auch an Stellen wie Ellenbeugen, Kniekehlen, Fussgelenken, Gesässbacken, Nacken, Ohren und Augen gehabt?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ja	Nein

18. Hat sich dieser Ausschlag in den letzten 12 Monaten irgendwann einmal auch wieder rückgebildet?

Ja

Nein

19. Wie oft ist Ihr Kind in den letzten 12 Monaten durch den juckenden Hautausschlag im Durchschnitt in der Nacht aufgewacht?

nie

weniger als 1 Nacht/Woche

1 oder mehrere Nächte/Woche

20. Hat Ihr Kind jemals Neurodermitis (Ekzem) gehabt?

Ja

Nein

8.4. Patienten

Es wurden insgesamt 103 ehemalige Patienten bzw. Patientinnen rekrutiert, die teilweise schon an einer anderen Studie, welche ebenfalls an der Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde zwischen August 2002 und Jänner 2003 durchgeführt wurde, teilgenommen hatten. In der damaligen Studie ging es um das neurologische Outcome von sehr kleinen Frühgeborenen unter Dexamethason-Therapie. Von den insgesamt 103 Patienten bzw. Patientinnen stammen 62 aus dem Datenpool der neurologischen Follow-up Studie. Die verbleibenden 41 Patienten bzw. Patientinnen wurden unter zu Hilfenahme von klinischen Aufzeichnungen, z.B. Karteikarten, Arztbriefen und mit Unterstützung von Medocs rekrutiert. Medocs ist das elektronische Patientenerfassungssystem des Universitätsklinikums Graz. Zum Teil sind die Patienten vor einigen Jahren zum letzten Mal an der Klinik gewesen, deshalb wurden die Adressen mit Hilfe von diversen Meldeämtern überprüft. Das Alter der Patienten bzw. Patientinnen zum Studienzeitpunkt variierte zwischen 7 und 14 Jahren.

8.5. Kriterien zur Teilnahme bzw. zum Ausschluss

Als Einschlusskriterien galten: ehemals Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g, welche in der Zeit zwischen 1994 und 2001 an der Universitätsklinik

Graz geboren wurden und deren Gestationsalter zwischen der 25. und 31. Woche lag. Auch Gemini wurden in die Studie mit einbezogen. Von der Studie ausgeschlossen wurden Frühgeborene mit grösseren chirurgischen Eingriffen in der Neonatalperiode, schweren neurologischen Störungen, wie z.B. periventrikuläre Leukomalazie oder Zerebralparese. Weitere Ausschlusskriterien waren intraventrikuläre Hirnblutungen Grad III-IV und eine angeborene Malformation.

In der Planungsphase wurden die ehemals Frühgeborenen in 3 Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 Untersuchungsgruppe, Gruppe 2 Vergleichsgruppe und Gruppe 3 sollte als Kontrollgruppe dienen. Gruppe 3 kam jedoch aus Compliance-Mangel sowie auf Grund des ursprünglich schon kleinen Patientengutes nicht zu Stande. Die Untersuchungsgruppe umfasst ehemals beatmete Frühgeborene mit RDS und intravenöser Steroidtherapie. In der Vergleichsgruppe sind ehemals beatmete Frühgeborene ohne intravenöse Steroidtherapie. In der Kontrollgruppe wären ehemals nicht beatmete Frühgeborene ohne Steroidtherapie zu finden gewesen.

8.6. Ethikkommission

Der Antrag wurde am 15.2.2008 bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz eingereicht. Die Genehmigung für die Durchführung der Studie erfolgte bereits 12 Tage später.

8.7. Hypothesen

Für unsere Untersuchung haben wir eine gerichtete Hypothese aufgestellt. Die Alternativhypothese H_1 behauptet, dass Frühgeborene, welche während der Neonatalperiode Steroide bekamen, eine deutlich schlechtere Prognose im Hinblick auf ihre respiratorische Morbidität haben, verglichen mit Kindern, die keine Steroidtherapie bekamen.

Unsere Nullhypothese H_0 kommt zur Anwendung, wenn H_1 nicht zutrifft. Die Nullhypothese besagt, dass die respiratorische Morbidität der Kinder, die Steroide

bekamen gleich gut oder sogar besser ist als die der Kinder, die keine Steroide bekamen.

8.8. Auswertung und Hypothesenprüfung

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit den Programmen Microsoft Excel Version 2000 und SPSS Version 11.5. MS Excel sowie SPSS sind zwei umfangreiche und leistungsstarke Statistikprogramme, mit deren Hilfe die wichtigsten Verfahren der deskriptiven und induktiven Statistik durchgeführt werden können. SPSS ist das Synonym für „Statistical Product and Service Solution“. Beide Programme haben ein ähnliches Oberflächenprofil [vgl.28, S.10-11]. Zur Überprüfung der genannten Hypothesen wurden die Fragebögen mittels t-Test sowie χ^2 -Test ausgewertet. Diese beiden Tests erlauben die Berechnung der Irrtumswahrscheinlichkeit [vgl.27, S.113] „Es ist dies die Wahrscheinlichkeit, sich zu irren, wenn man die Nullhypothese verwirft und die Alternativhypothese annimmt“ [27, S. 113]. Die Irrtumswahrscheinlichkeit wird mit p bezeichnet und ist folgend klassifiziert: $p > 0.05$ nicht signifikant, $p \leq 0.05$ signifikant, $p \leq 0.01$ sehr signifikant und $p \leq 0.001$ höchst signifikant [vgl.27, S. 113]

8.9. Fragebogen Rücklauf

Insgesamt wurden 93 von 103 verschickten Fragebögen an uns retourniert. Dies entspricht einer Ausfallsquote von 8,8 %. Wir haben mit einer Ausfallsquote von 10-20 % gerechnet. Der Rücklauf hat somit unsere Erwartungen übertroffen. Wie bereits unter Punkt 8.5. genannt kam die Gruppe 3 nicht zustande, deshalb sind ab hier 10 Probanden nicht in die Berechnungen eingeschlossen. Die prozentuelle Geschlechterverteilung nach deren Ausschluss kann der unten angeführten Grafik entnommen werden.

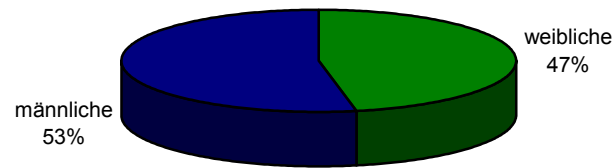


Diagramm 1: Geschlechterverteilung der 83 Probanden in Prozenten

8.10. Untergliederung der Fragebögen

Die Fragebögen wurden nach der Rücksendung in folgende Gruppen eingeteilt:

- Eltern, die zumindest einem geforderten Kriterium zustimmen konnten
- Eltern, die alle gestellten Fragen mit Nein beantwortet haben

Bei der Ausarbeitung dieser Punkte zeigt sich folgendes Bild:

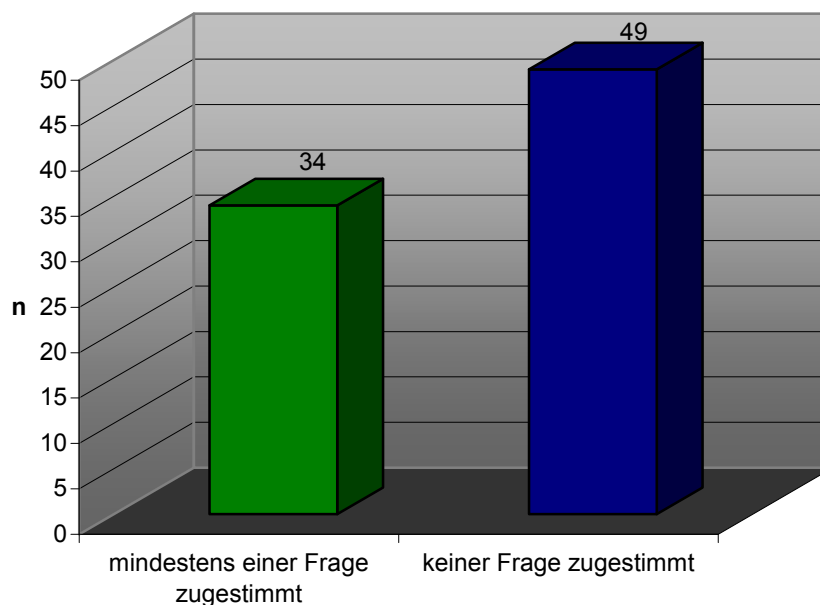


Diagramm 2: Fragebogen Ja-Nein

Eine detailliertere Auswertung ergab, dass insgesamt 12 Kinder Steroide erhalten hatten und mindestens eine Frage mit Ja beantwortet wurde. 22 Kinder hatten während der Neonatalperiode keine Steroide bekommen, und es wurde

mindestens eine Frage mit Ja beantwortet. Von den 49 Probanden deren Eltern alle Fragen mit Nein beantworteten, hatten 22 Steroide während der Neonatalperiode erhalten. Das mediane GA der Steroidgruppe und der nicht Steroidgruppe waren vergleichbar (27. SSW vs. 28. SSW).

Wie bereits im Kapitel 8.5. erwähnt, waren Kinder zwischen der 25. bis 31. Gestationswoche eingeschlossen. Die genaue Aufteilung kann dem Diagramm 3 entnommen werden.

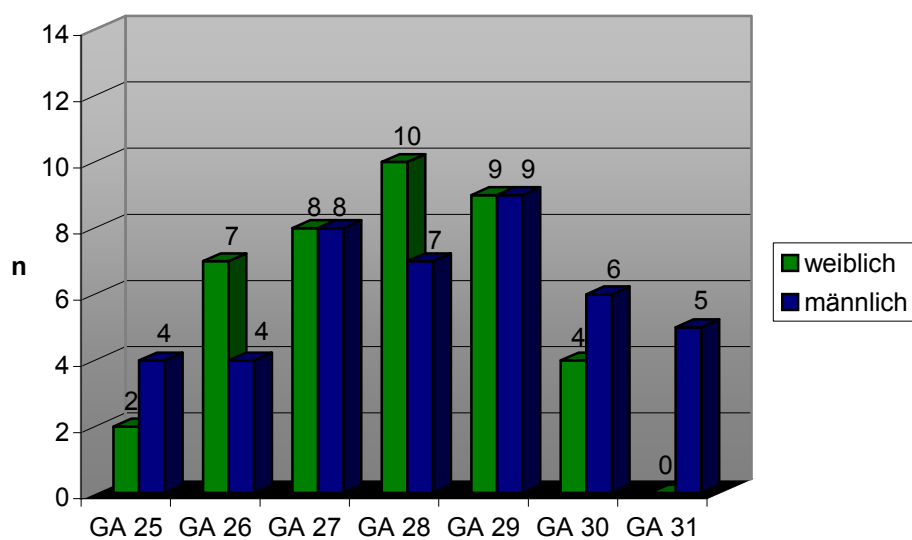


Diagramm 3: Gestationsalter im Verhältnis weiblich zu männlich

9. Detaillierte Fragebogenauswertung

Den Fragebögen wurde eine Nummer zugewiesen, um die Anonymität der Patienten bzw. Patientinnen zu wahren. Es wird schon vorweg festgehalten, dass die statistische Auswertung auf Grund der geringen Probandenzahl von eingeschränkter Aussagekraft ist.

9.1. Geschlechterverteilung und Steroidgabe

Von den insgesamt 83 Probanden bekamen 34 Steroide. Von den 34 sind 16 weiblich und 18 männlich. Bei den Probanden, die keine Steroide bekamen, es sind dies 49, teilen sich die Geschlechter auf in 23 weibliche und 26 männliche Probanden. Die prozentuelle Verteilung kann den unten stehenden Diagrammen entnommen werden.

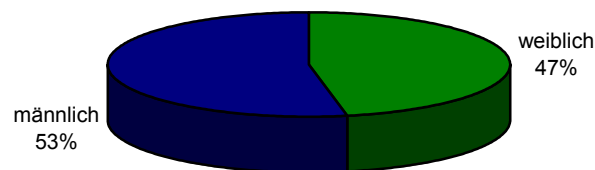


Diagramm 4: Prozentuelle Verteilung der Geschlechter mit Steroidtherapie



Diagramm 5: Prozentuelle Verteilung der Geschlechter ohne Steroidtherapie

9.2. Auswertung der 20 Fragen

Frage 1, jemals Atemgeräusche

Diese Frage gehört zu den Asthmakernfragen und wurde von allen 83 Probanden beantwortet. Insgesamt hatten 23 Kinder Atemgeräusche, davon bekamen 9 Steroide und 14 hatten keine Steroidtherapie. Von den insgesamt 83 Probanden bekamen 34 Steroide und 49 bekamen keine Steroide.

	Steroid - ja	Steroid - nein	Gesamt
Atemgeräusch - ja	9 (10,8 %)	14 (16,9 %)	23 (27,7 %)
Atemgeräusch - nein	25 (30,1 %)	35 (42,2 %)	60 (72,3 %)
Gesamt	34 (41 %)	49 (59,0 %)	83 (100%)

Tabelle 4: Atemgeräusch x Steroid

Der Chi²-Test zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen neonataler Steroidgabe vs. keine neonatale Steroidgabe, $\chi^2 (N=83)=0.04$, $p=0.833$.

Frage 2, pfeifende/keuchende Atemgeräusche in den letzten 12 Monaten

Diese Frage musste von den Probanden nur beantwortet werden, wenn die Frage 1 mit ja beantwortet wurde. Wie aus Tabelle 4 ersichtlich wurden 23 Teilnehmer aufgefordert diese Zusatzfrage zu beantworten.

	Steroid - ja	Steroid - nein	Gesamt
Atemgeräusch letzte 12 Monate - ja	1 (4,3 %)	5 (21,7 %)	6 (26,1 %)
Atemgeräusch letzte 12 Monate - nein	8 (34,8 %)	9 (39,1 %)	17 (73,9 %)
Gesamt	9 (39,1 %)	14 (60,9 %)	23 (100%)

Tabelle 5: Atemgeräusch letzte 12 Monate x Steroid

Nach Fisher gibt es keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung, $\chi^2 (N=23)$, $p=0.340$.

Frage 3, Attacken pfeifende/keuchende Atemgeräusche in den letzten 12 Monaten

Bei dieser Frage handelt es sich wie bereits bei den ersten zwei Fragen um eine Asthmakernfrage. Gleichzeitig ist es aber auch eine Vertiefung zu Frage 2. 6 Studienteilnehmer mussten, weil sie die Frage 2 mit Ja beantwortet hatten auch diese Vertiefungsfrage beantworten. Die anteilmässige Verteilung kann der Grafik entnommen werden.

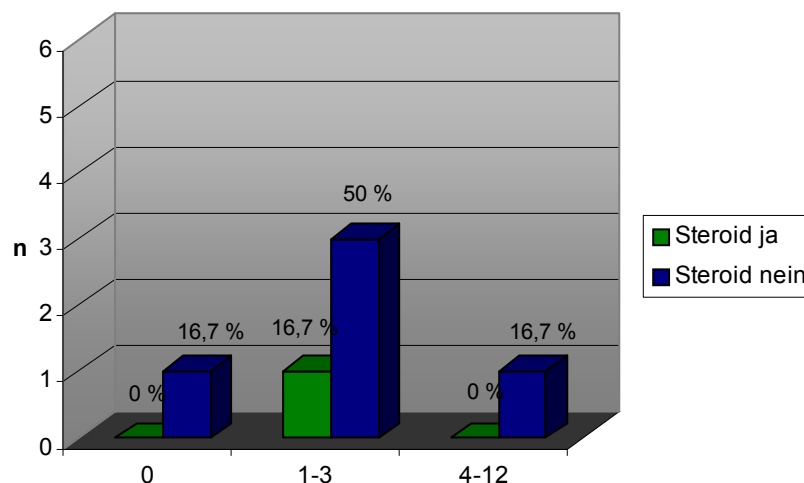


Diagramm 6: Prozentuelle Verteilung der Attacken

Frage 4, Schlafstörungen durch Atemgeräusche

Der Schlaf kann auf Grund von pfeifenden bzw. keuchenden Atemgeräuschen gestört werden. Insgesamt beantworteten 6 Probanden diese Frage. Diese 6 Probanden hatten alle vorangegangenen Fragen mit Ja beantwortet. 16,7 % gaben an, Probleme während des Schlafes gehabt zu haben. Diese Kinder bekamen in der Neonatalperiode Steroide. 83,3 % bekamen keine Steroide, hatten jedoch Probleme während des Schlafes.

Frage 5, Sprechprobleme, max. Wortanzahl 1-2

Diese Frage ist die vorletzte der Asthmakernfragen. Die Frage konnte statistisch nicht ausgewertet werden, weil alle 83 Probanden diese Frage mit Nein beantwortet haben.

Frage 6, jemals Asthma

Es ist dies die wichtigste Frage aus dem Fragenkernbereich Asthma und wurde von allen 83 Studienteilnehmern beantwortet.

	Steroid - ja	Steroid - nein	Gesamt
jemals Asthma - ja	3 (3,6 %)	5 (6,0 %)	8 (9,6 %)
jemals Asthma - nein	31 (37,3 %)	44 (53 %)	75 (90,4 %)
Gesamt	34 (41 %)	49 (59 %)	83 (100%)

Tabelle 6: Jemals Asthma x Steroid

Der χ^2 Test, welcher nach Fisher interpretiert wurde, zeigt auch hier ein nicht signifikantes Ergebnis, χ^2 (N=83), p=1.000. Die Besetzung der Zellen ist proportional.

Frage 7, Atemgeräusche bei körperlicher Belastung

3 Probanden gaben an, in den letzten 12 Monaten Atemgeräusche bei körperlicher Belastung gehabt zu haben. 80 Probanden hatten keine Probleme bei körperlicher Anstrengung.

	Steroid - ja	Steroid - nein	Gesamt
Atemgeräusche bei Belastung - ja	1 (1,2 %)	2 (2,4 %)	3 (3,6 %)
Atemgeräusche bei Belastung - nein	33 (39,8 %)	47 (56,6 %)	80 (96,4 %)
Gesamt	34 (41 %)	49 (59 %)	83 (100%)

Tabelle 7: Atemgeräusche bei körperlicher Belastung x Steroid

Wie in der Tabelle ersichtlich, gibt es keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung, χ^2 (N=83), p=1.000. Zur Interpretation der Häufigkeitsverteilung wurde der Fisher exakt herangezogen.

Frage 8, trockener Husten

Wie bereits bei Frage 5 konnte auch hier keine statistische Auswertung erfolgen, weil 88 % der Probanden diese Frage mit Nein beantwortet haben. Diese Frage war die Abschlussfrage von den Kernfragen zu Asthma.

Aus dem Kernfragenbereich Asthma sind Frage 1 und Frage 6 die wichtigsten. Für diese Fragen wurde deshalb ein t-Test durchgeführt. Der t-Test dient dazu, herauszufinden ob sich die beiden Gruppen, Steroid vs. kein Steroid, in den Mittelwerten von einander unterscheiden.

	Steroid	N	Mittelwert
Summe Fr 1 und Fr 6	ja	34	3,65
	nein	49	3,61

Tabelle 8: Mittelwerte der Fr 1 und Fr 6

Der Levens t-Test für unabhängige Stichproben zeigt, dass sich die Gruppen im Mittelwert nicht unterscheiden, $t_{81}=0.251$, $p=0.803$.

Die nächsten 6 Fragen sind Kernfragen zur allergischen Rhinokonjunktivitis. Die Fragen betreffen Beschwerden, die auch dann vorliegen, wenn das Kind keine Erkältung oder Grippe hatte.

Frage 9, jemals Problem mit Niesreiz u/o rinnende u/o blockierte Nase

Dies ist die erste Frage aus dem Kernbereich allergischer Rhinokonjunktivitis und wurde von allen 83 Teilnehmer beantwortet.

	Steroid - ja	Steroid - nein	Gesamt
jemals Niesreiz - ja	8 (9,6 %)	8 (9,6 %)	16 (19,3 %)
jemals Niesreiz - nein	26 (31,3 %)	41 (49,4 %)	67 (80,7 %)
Gesamt	34 (41 %)	49 (59 %)	83 (100%)

Tabelle 9: Jemals Niesreiz x Steroid

Die Berechnung der Häufigkeiten hat ergeben, dass sich Kinder die jemals Niesreiz hatten und Steroide bekamen nicht von den Kindern unterscheiden, welche zwar jemals Niesreiz hatten jedoch keine Steroide bekamen, $\chi^2 (N=83)=0.669$, $p=0.413$.

Frage 10, Probleme mit Niesreiz u/o rinnender u/o blockierter Nase in den letzten 12 Monaten

Diese Frage ist wiederum eine Vertiefungsfrage zu Frage 9, deshalb wurde sie nur von 16 Studienteilnehmern beantwortet. Alle Teilnehmer, die Frage 9 verneint hatten wurden gebeten den Fragebogen ab Frage 14 weiter zu beantworten.

	Steroid - ja	Steroid - nein	Gesamt
Niesreiz letzte 12 Monate - ja	5 (31,3 %)	6 (37,5 %)	11 (68,8 %)
Niesreiz letzte 12 Monate - nein	3 (18,8 %)	2 (12,5 %)	5 (31,3 %)
Gesamt	8 (50 %)	8 (50 %)	16 (100%)

Tabelle 10: Niesreiz in den letzten 12 Monaten x Steroid

Auch hier zeigt der χ^2 Test ein nicht signifikantes Ergebnis, $\chi^2 (N=16)=0.291$, $p=0.590$.

Frage 11, Augenbeschwerden letzten 12 Monate

Um einem eventuellen Zusammenhang zwischen Niesreiz und gleichzeitig auftretenden Augenbeschwerden nach zu gehen wurden diejenigen Studienteilnehmer welche die Frage 10 mit Ja beantwortet haben zu dieser Frage weiter verwiesen.

	Steroid - ja	Steroid - nein	Gesamt
Augenbeschwerden letzten 12 Monate - ja	4 (36,4 %)	4 (36,4 %)	8 (72,7 %)
Augenbeschwerden letzten 12 Monate - nein	1 (9,1 %)	2 (18,2 %)	3 (27,3 %)
Gesamt	5 (45,5 %)	6 (54,5%)	11 (100%)

Tabelle 11: Augenbeschwerden x Steroid

Hinsichtlich der Häufigkeiten unterscheiden sich die Kinder die Steroide bekamen nicht von den Kinder die keine Steroide bekamen, $\chi^2 (N=11)$, $p=1.000$. Die Interpretation der Häufigkeitsverteilung erfolgte mit dem Fisher Test.

Frage 12, Beschwerdemonate

Bei den 11 Probanden, welche Frage 12 beantwortet haben zeigt sich folgendes Bild. Ab den Monaten März und April haben die Beschwerden zugenommen. Im Zeitraum Mai bis August hatten die Probanden am meisten Beschwerden. Dieser Zeitraum korreliert mit der Hauptpollenflugzeit. Im Juni hatten 15,7 % Beschwerden, im Vergleich dazu waren es im Februar nur 5,9 %. Während der Herbst/Winter-Monate September bis Dezember hatten noch 3 Probanden Probleme.

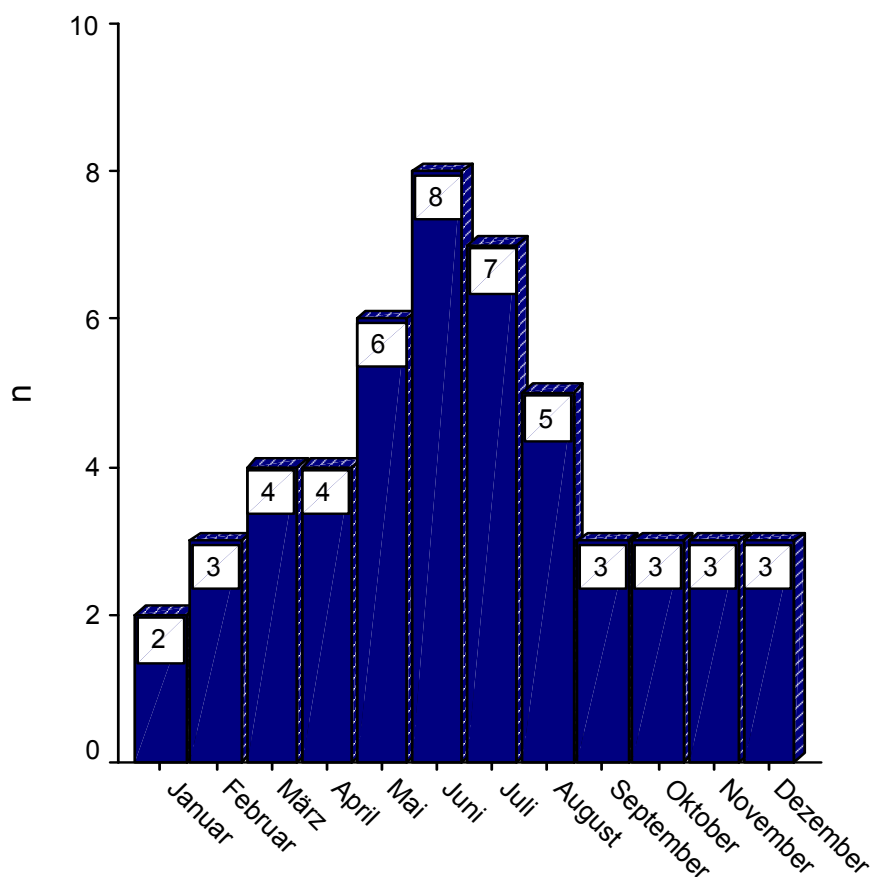


Diagramm 7 : Beschwerdemonate

Frage 13, Beeinträchtigung im Alltag durch Nasenbeschwerden

Ständiges Niesen und Schnäuzen kann Personen im Alltag behindern, deshalb wurden die Probanden welche Frage 12 mit Ja beantwortet hatten auch nach der alltäglichen Behinderung, welche durch die Nasenbeschwerden auftreten kann

gefragt. Wie die 11 Probanden diese Frage beantwortet haben kann dem untenstehenden Diagramm entnommen werden.

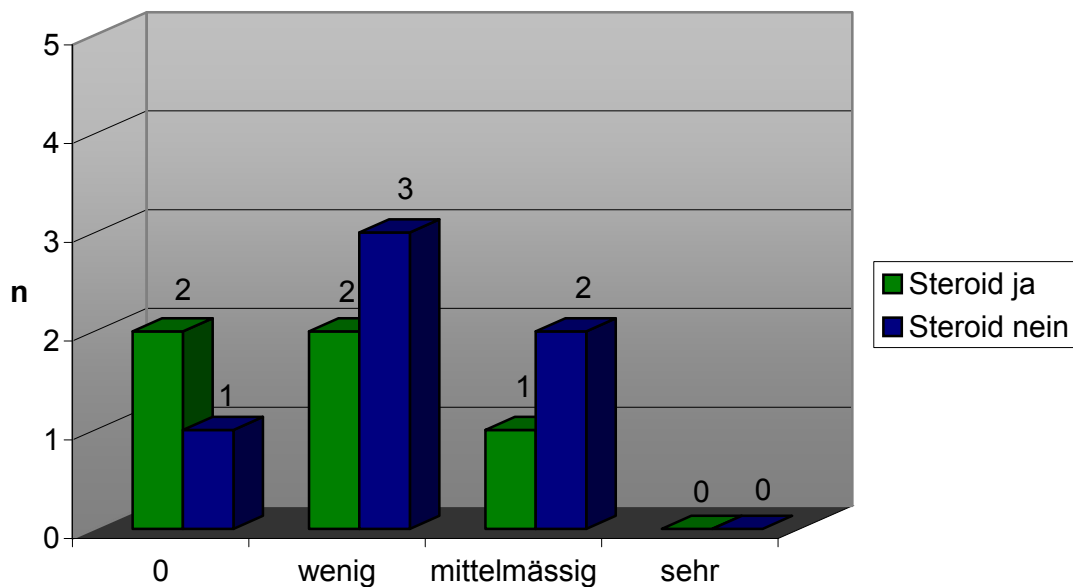


Diagramm 8: Alltägliche Beeinträchtigung

Der χ^2 Test zeigt auch hier keinen Unterschied in der Häufigkeit, χ^2 ($N=11$)=0.782, $p=0.676$.

Frage 14, jemals Heuschnupfen

Mit dieser Frage sind auch die Kernfragen zu allergischer Rhinokonjunktivitis komplettiert. Bei dieser Frage handelt es sich wiederum um eine Hauptfrage, deshalb hätte eigentlich keiner der 83 Probanden diese auslassen sollen. Ein Elternteil dürfte diese Frage aber übersehen haben und hat gleich bei Frage 15 weitergemacht.

	Steroid - ja	Steroid - nein	Gesamt
jemals Heuschnupfen - ja	2 (2,4%)	4 (4,9%)	6 (7,3%)
jemals Heuschnupfen - nein	32 (38,6%)	44 (54,1%)	76 (92,7%)
Gesamt	34 (41%)	48 (59%)	82 (100%)

Tabelle 12: Jemals Heuschnupfen x Steroid

Bei der Häufigkeitsverteilung gab es keine signifikanten Unterschiede dieser Variablen, χ^2 ($N=82$)=0.879, $p=0.644$.

Aus dem Kernfragenbereich allergische Rhinokonjunktivitis sind Frage 9 und Frage 14 am wichtigsten. Für diese Fragen wurde deshalb wie auch schon bei den zwei wichtigsten Kernfragen zu Asthma ein t-Test durchgeführt.

	Steroid	N	Mittelwert
Summe Fr 9 und Fr 14	ja	34	3,71
	nein	49	3,71

Tabelle 13: Mittelwerte der Fr 9 und Fr 14

Der t-Test zeigt, dass auch diese Gruppen sich im Mittelwert nicht unterscheiden, $t_{81} = -0.061$, $p=0.952$.

Der nächste Abschnitt betrifft die Kernfragen zu Hautproblemen. Dieser Teil beinhaltet 6 Fragen.

Frage 15 jemals juckender Hautausschlag

Diese Frage beantworteten 82 Probanden, was den Schluss zulässt, dass auch hier ein Elternteil die Frage übersehen haben dürfte. 78 Probanden haben diese Frage mit Nein beantwortet und konnten somit gleich zur Beantwortung der letzten Frage weiter gehen.

	Steroid - ja	Steroid - nein	Gesamt
juckenden Hautausschlag - ja	2 (2,4%)	2 (2,4%)	4 (4,9%)
juckenden Hautausschlag - nein	32 (39%)	46 (56,1%)	78 (95,1%)
Gesamt	34 (41,5%)	48 (58,5%)	82 (100%)

Tabelle 14: Juckender Hautausschlag x Steroid

Wie Tabelle 14 zeigt, gibt es keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung, $\chi^2 (N=82)$, $p=1.000$. Interpretiert wurde der Fisher exakt.

Insgesamt haben nur 4 Studienteilnehmer die Frage 15 mit Ja beantwortet; weil die folgenden 4 Fragen Unterfragen zu Frage 15 sind wurde ab hier bis einschliesslich Frage 19 auf eine statistische Auswertung verzichtet. Kein Test

kann eine gute statistische Aussage liefern, weil die Probandenzahl definitiv zu klein ist. Für diese Fragen wurden Grafiken angefertigt um die Verteilung darzustellen.

Frage 16, juckender Hautausschlag in den letzten 12 Monaten

4 Probanden haben diese Frage beantwortet. Die Verteilung kann dem Diagramm entnommen werden.

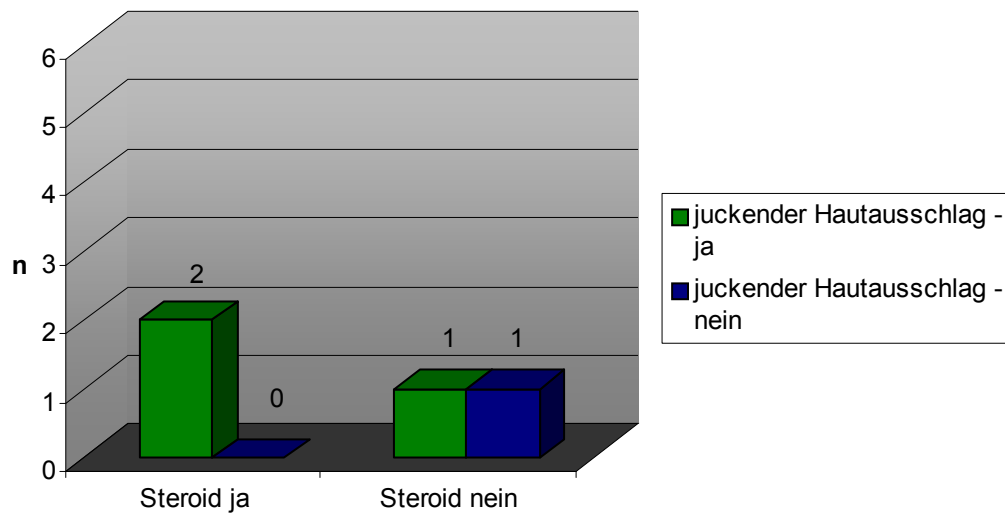


Diagramm 9: Juckender Hautausschlag in den letzten 12 Monaten

Frage 17, juckender Hautausschlag an den angegebenen Stellen

Ein Proband hat die Frage 16 mit Nein beantwortet und konnte somit gleich bei Frage 20 weiter machen. Die grafische Darstellung der Frage 17 passiert somit auf der Basis von nur 3 Studienteilnehmern.

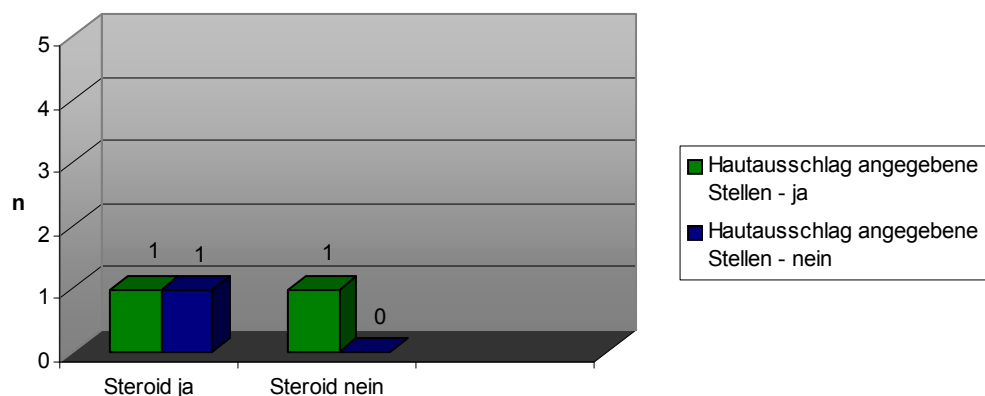


Diagramm 10: Jemals Hautausschlag an den angegebenen Stellen

Frage 18, Hautausschlag Rückbildung

Diese Frage haben 3 Probanden beantwortet.

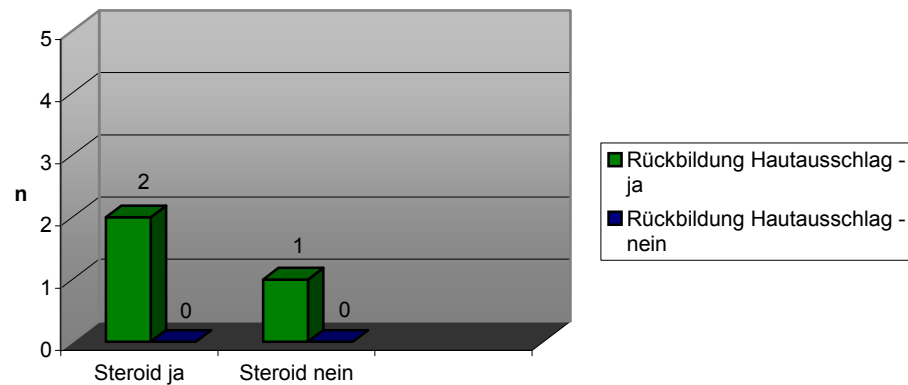


Diagramm 11: Rückbildung des Hautausschlages

Frage 19, Durchschlafstörungen

Dies ist die letzte Frage; und wird ebenfalls nur grafisch dargestellt sie musste von nur 3 Probanden beantwortet werden.

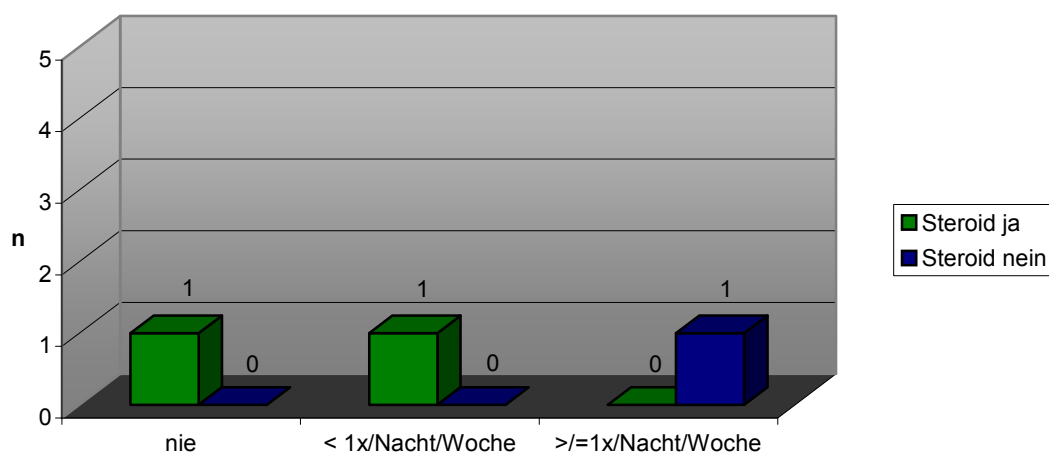


Diagramm 12: Durchschlafstörungen wegen juckendem Hautausschlag

Frage 20, jemals Neurodermitis

Die Frage 20 war die letzte Frage des Fragebogens. Zwei Eltern, deren Kinder Steroide bekamen beantworteten diese Frage nicht. Ein Grund dafür könnte sein,

dass sie Frage 15 mit Nein beantwortet haben und gedacht haben, dass auch Frage 20 deshalb nicht mehr beantwortet werden muss.

	Steroid - ja	Steroid - nein	Gesamt
jemals Neurodermitis - ja	1 (1,2%)	2 (2,5%)	3 (3,7%)
jemals Neurodermitis - nein	31 (38,3%)	47 (58%)	78 (96,3%)
Gesamt	32 (39,5%)	49 (60,5%)	81 (100%)

Tabelle 15: Jemals Neurodermitis x Steroid

Der χ^2 Test hat wie auch schon bei den vorangegangenen 20 Fragen keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit gebracht, $\chi^2 (N=81)=3.003$, $p=0.223$

Aus dem Kernfragenbereich Hautausschlag sind Frage 15 und Frage 20 am wichtigsten. Für diese Fragen wurde auch der t-Test durchgeführt.

	Steroid	N	Mittelwert
Summe Fr 15 und Fr 20	ja	34	3,79
	nein	48	3,92

Tabelle 16: Mittelwerte der Fr 15 und Fr 20

Der Levens t-Test für diese Stichproben zeigt, dass sich auch diese Gruppen im Mittelwert nicht unterscheiden, $t_{80} = -1.345$, $p=0.183$.

10. Diskussion

Ziel der Dissertation war die Erforschung der Prävalenz von Asthma sowie anderer atopischer Erkrankungen von ehemals beatmeten sehr kleinen Frühgeborenen mit und ohne Steroidtherapie im Alter von 7-14 Jahren. Die Gabe von Steroiden in der Neonatalperiode wird in der Fachliteratur noch immer kontroversell diskutiert, weil die Langzeitauswirkungen noch nicht gut erforscht sind. Es existieren bereits einige Studien über negative neurologische Langzeitauswirkungen bei Verabreichung von Dexamethason in der Neonatalperiode, aber fast keine Studien über das pulmonale Langzeitoutcome nach Steroidgabe. Steroide werden den Frühgeborenen zur Vorbeugung einer BPD sowie zur schnelleren Entwöhnung von der Beatmung verabreicht. Für unsere Studie konnten 103 Probanden mit Hilfe von klinischen Aufzeichnungen ausfindig gemacht werden. Letztlich nahmen 83 Probanden an der Studie teil. Zehn schickten den Fragebogen nicht zurück. Die anderen Zehn konnten auf Grund der Ausschlusskriterien nicht mit einbezogen werden. Die Auswertung der Fragebögen ergab, dass Kinder die eine neonatale Steroidtherapie hatten kein schlechteres pulmonales Outcome haben als die Kinder, die keine Steroidtherapie hatten. Die statistische Auswertung dieser Studie ist aber auf Grund der kleinen Teilnehmeranzahl nur eingeschränkt aussagekräftig. Studienwerkzeug war der standardisierte ISAAC Fragebogen, welcher 20 Fragen enthält. Diese waren mit Ja bzw. Nein zu beantworten. Zusätzlich hat auch der Fragebogen in der vorliegenden Form seiner Beurteilung seine Grenzen. So schätzen Eltern ihre Kinder oft falsch ein und beantworten die Fragen dann entweder „falsch positiv“ bzw. „falsch negativ“. Ausserdem sind medizinische Fragen nicht immer klar mit Ja oder Nein zu beantworten; somit ist ein Ja-Nein Fragebogen immer problematisch für den medizinischen „Grauzonen-Bereich“. Fliessende Übergänge sind ein Grundprinzip der Natur. Eine Einberufung der Eltern an unsere Klinik zur Befragung durch medizinisches Fachpersonal wäre jedoch für die Eltern aufwendiger gewesen und hätte vergleichsweise zu einer höheren Ausfallsquote geführt. Am Beginn der Dissertation stand die Frage im Raum, ob wir nach der Fragebogenrücksendung bei den Probanden einen Lungenfunktionstest durchführen sollten, um den aktuellen Status des Kindes besser beurteilen zu können. Nach Überprüfung der klinischen Ressourcen mussten wir jedoch

feststellen, dass weder der zeitlich gesetzte Rahmen der Dissertation noch die Personalmittel dies zulassen würden. Eine weitere Möglichkeit zur genaueren Erforschung der Asthma- und Allergieprävalenz wäre ein Zusatzfragebogen, welcher Fragen wie geografische Gegebenheiten, Wohnverhältnisse und Belastung durch aktives und passives Rauchen beinhaltet. Bei der geografischen Lage des Wohnortes ist zu berücksichtigen, dass sich erhöhte Abgas- und Feinstaubwerte in städtischen Gebieten negativ auf die Lungenfunktion wie auch das Allgemeinbefinden bei vorgeschädigten wie nicht vorgeschädigten Lungen auswirken können. Einen weiteren Einflussfaktor auf die Gesundheit der Probanden stellen die Wohnverhältnisse dar. Besonders zu erwähnen sind hierunter Virusinfektionen durch Geschwister die z.B. eine Krabbelgruppe besuchen. Letztlich ist der Risikofaktor Rauchen ein ernstzunehmender Punkt. Einerseits müsste der Einfluss des Passivrauchens abgeklärt werden, andererseits ist die Existenz eventueller pubertärer Aktivraucher unter den Probanden nicht zu verleugnen. Die Diskussion welche Faktoren die Prävalenz noch beeinflussen könnten, kann sehr weit geführt werden, denn auch Allergene z.B. Schimmelpilze, bestimmte Gensequenzen und viele andere Faktoren können einen direkten oder indirekten Beitrag zur Entwicklung von Asthma leisten. In der ganzen Diskussion bleibt aber der direkte Einfluss der Steroide offen. Um den Einfluss der neonatalen Steroidgabe genauer beleuchten zu können, bedarf es wohl einer gross angelegten Multizenterstudie. Eine grössere Teilnehmerzahl wäre somit gewährleistet. In einer so grossangelegten Studie könnte auch der Zusammenhang zwischen neonatalen Risikofaktoren wie z.B. Ureaplasmeninfektionen, Beatmungsdauer etc. und möglicher Steroidauswirkungen mittels Multivarianzanalysen nachgegangen werden. Bei unserer Studie war dies auf Grund der nicht signifikanten Fragebogenergebnisse und der kleinen Probandenanzahl nicht möglich.

11. Abkürzungsverzeichnis

ANS	Atemnotsyndrom
Ao.Professor	ausserordentlicher Professor
ARDS	adult respiratory distress syndrome
BIPAP	biphasic positive airway pressure
BPD	bronchopulmonale Dysplasie
ca.	circa
CLD	chronic lung disease
CPAP	continuous positive airway pressure
CRP	C-reaktives Protein
d.h.	das heisst
etc.	etcetera
FG	Frühgeborenes
g	Gramm
GA	Gestationsalter
GG	Geburtsgewicht
IMV	intermittierende mandatorische Ventilation
IVH	intraventrikuläre Hirnblutung
max.	maximal
mg/d	Milligramm pro Tag
NN	Nebenniere
NNR	Nebennierenrinde
Pkt.	Punkt
PVL	periventrikuläre Leukomalazie
RDS	respiratory distress syndrome
RSV	respiratorische Synzytialviren
SFD	small for dateness
SIMV	synchronisierte intermittierende mandatorische Ventilation
SSW	Schwangerschaftswoche
tgl.	täglich
u.a.	unter anderem
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

12. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Theodor Escherich.....	10
Abbildung 2: Entwicklung von Trachea und Lunge.....	13
Abbildung 3: „Circulus vitiosus“ bei Surfactantmangel.....	14
Abbildung 4: Entstehung der bronchopulmonalen Dysplasie.....	16
Abbildung 5: Strukturformel eines Steroids (Kortisol).....	17
Abbildung 6: Aufbau der Nebenniere.....	18
Abbildung 7: Normaler Bronchus.....	29
Abbildung 8: Bronchus bei Asthma bronchiale.....	29

13. Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: Geschlechterverteilung der 83 Probanden in Prozenten.....	41
Diagramm 2: Fragebogen Ja-Nein	41
Diagramm 3: Gestationsalter im Verhältnis weiblich zu männlich	42
Diagramm 4: Prozentuelle Verteilung der Geschlechter mit Steroidtherapie.....	43
Diagramm 5: Prozentuelle Verteilung der Geschlechter ohne Steroidtherapie	43
Diagramm 6: Prozentuelle Verteilung der Attacken.....	45
Diagramm 7: Beschwerdemonate	49
Diagramm 8: Alltägliche Beeinträchtigung.....	50
Diagramm 9: Juckender Hautausschlag in den letzten 12 Monaten.....	52
Diagramm 10: Jemals Hautausschlag an den angegebenen Stellen	52
Diagramm 11: Rückbildung des Hautausschlages	53
Diagramm 12: Durchschlafstörungen wegen juckendem Hautausschlag.....	53

14. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Direktes und indirektes Monitoring.....	22
Tabelle 2: Einteilung des Schweregrades vor Therapiebeginn	32
Tabelle 3: Grad der Asthma Kontrolle unter Therapie	32
Tabelle 4: Atemgeräusch x Steroid	44
Tabelle 5: Atemgeräusch letzte 12 Monate x Steroid	44
Tabelle 6: Jemals Atemgeräusch x Steroid	46
Tabelle 7: Atemgeräusche bei körperlicher Belastung x Steroid	46
Tabelle 8: Mittelwerte der Fr 1 und Fr 6	47
Tabelle 9: Jemals Niesreiz x Steroid	47
Tabelle 10: Niesreiz in den letzten 12 Monaten x Steroid	48
Tabelle 11: Augenbeschwerden x Steroid.....	48
Tabelle 12: Jemals Heuschnupfen x Steroid	50
Tabelle 13: Mittelwerte der Fr 9 und Fr 14	51
Tabelle 14: Juckender Hautausschlag x Steroid	51
Tabelle 15: Jemals Neurodermitis x Steroid.....	54
Tabelle 16: Mittelwerte der Fr 15 und Fr 20	54

15. Quellenverzeichnis

- 1) C. Rieger, H. von der Hardt, F.H. Sennhauser, U. Wahn, M. Zach (Hrsg.): Pädiatrische Pneumologie, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, 2. Auflage 2004
- 2) L. Gortner, E. Landmann: Prognose extrem unreifer Frühgeborener Monatsschrift Kinderheilkunde 2005 153:1148-1156.
- 3) Speer, Gahr: Pädiatrie, Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2. Auflage, 2004
- 4) Koletzko, Begründet von G.-A. von Harnack: Kinder- und Jugendmedizin, 13. Auflage, Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2007
- 5) Th. W. Sadler, begründet von J. Langman, Deutsche Übersetzung von U. Drews: Medizinische Embryologie, Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen, 10. korrigierte Auflage, Georg Thieme Verlag, 2003
- 6) K. Golenhofen: Basislehrbuch Physiologie, Lehrbuch, Kompendium, Fragen und Antworten, 3. Auflage, Urban & Fischer Verlag, 2004
- 7) L. W. Doyle and the Victorian Infant Collaborative Study Group: Respiratory Function at Age 8-9 Years in Extremely Low Birthweight/Very Preterm Children Born in Victoria in 1991-1992, Pediatric Pulmonology 41:570-576 (2006)
- 8) E. Burgis: Intensivkurs Allgemeine und spezielle Pharmakologie, 3. Auflage, Urban & Fischer Verlag, 2005
- 9) C. Dellas: Crashkurs Pharmakologie, GK 3, 1. Auflage, Urban & Fischer Verlag, 2003
- 10) E. Beubler: Kompendium der Pharmakologie, gebräuchliche Arzneimittel in der Praxis, Springer Wien New York, 2006
- 11) H. W. Olbing, W. Rascher, B. Lettgen (Hrsg.): Kursbuch Pädiatrie, Lehr- und Arbeitshilfe für Untersuchungskurs und Praktikum, 7. vollständig überarbeitete Auflage, Jungjohann Verlagsgesellschaft Neckarsulm Stuttgart, 1993
- 12) G. Herold und Mitarbeiter: Innere Medizin 2008, Gerd Herold, Köln
- 13) E. A. F. Simoes, J. R. Groothuis, X. Carbonell-Estrany; Ch. H. L. Rieger, I. Mitchell, L. M. Fredrick, J. L. L. Kimpen and the palivizumab long-term respiratory outcomes study group: Palivizumab Prophylaxis, Respiratory Syncytial Virus, and Subsequent Recurrent Wheezing, J Pediatr. 2007 Jul;151(1):34-42

- 14) B. Resch, A. Berger, G. Bernert, E. Eber, T. Frischer, B. Simma, A. Zacharasiewicz, M. Zach: Konsensuspapier zur Prophylaxe der RSV-Infektion mit Palivizumab und Post-RSV-Atemwegserkrankung, *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2008 156:381-383, Springer Verlag 2008
- 15) K. J. Bühling, J. Lepenies, K. Witt: Intensivkurs allgemeine und spezielle Pathologie, 3. Auflage, Urban & Fischer Verlag, 2004
- 16) E. von Mutius: Epidemiologie des Asthma bronchiale, *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2001 149:86-93, Springer-Verlag, 2001
- 17) J. Riedler, W. Eder, G. Oberfeld, M. Schreuer: *Clinical and Experimental Allergy*, 2000, Volume 30, pages 194-200, © 2000 Blackwell Science Ltd.
- 18) M. Kabesch: Asthma und Allergie, *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2001 149:94-105, Springer-Verlag 2001
- 19) P. A. Nixon, L. K. Washburn, M. S. Schlechter and T. M. O'Shea: Follow-up Study of a Randomized Controlled Trial of Postnatal Dexamethasone Therapy in Very Low Birth Weight Infants: Effects on Pulmonary Outcomes at Age 8 to 11 Years, *J Pediatr* 2007 April, 150:345-50
- 20) M. F. Moffatt, M. Kabesch, L. Liang, A. L. Dixon, D. Strachan, S. Heath, M. Depner, A. von Berg, A. Bufe, E. Rietschel, A. Heinzmann, B. Simma, Th. Frischer, S. A. G. Willis-Owen, K. C.C. Wong, Th. Illig, Ch. Vogelberg, St. K. Weiland, E. von Mutius, G. R. Abecasis, M. Farrall, I. G. Gut, G. M. Lathrop, W. O.C. Cookson: Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma, *Nature* 2007 Jul26;448(7151):470-474
- 21) o.A., Arzneimittelinformation VIDAL GmbH (Hrsg.): Vidal Pocket Österreich 2006
- 22) L. J. Van Marter: Progress in Discovery and Evaluation of Treatments to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia, *Biol Neonate* 2006;89:303-312
- 23) o.A.: Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), *Eur Respir J* 1998; 12:315-335
- 24) M.I. Asher, U. Keil, H.R. Anderson, R. Beasley, J. Crane, F. Martinez, E.A. Mitchell, N. Pearce, B. Sibbald, A.W. Stewart, D. Strachan, S.K. Weiland, H.C. Williams, International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods; *Eur Respir J*, 1995; 8:483-491

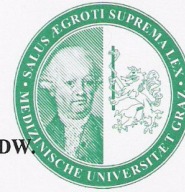
- 25) J. Riedler, E. Eber, Th. Frischer, M. Götz, E. Horak, M. Zach: Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ), Österreichische Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP): Leitlinie zur Behandlung des Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen; Pädiatrie & Pädologie, Österreichische Zeitschrift für Kinder- und Jugendheilkunde, Band 43/Heft 1 2008, Seite 12-16, Springer Verlag Wien New York
- 26) A. H. Jobe: The New BPD; NeoReviews Vol.7 No.10 October 2006, 531-545
- 27) A. Bühl, P. Zöfel: SPSS 12, Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows, 9., überarbeitete und erweiterte Auflage, Pearson Studium 2005
- 28) H. Untersteiner: Statistik – Datenauswertung mit Excel und SPSS, 2., überarb. Auflage 2007, Facultas Verlags- und Buchhandels AG Wien
- 29) <http://www.whonamedit.com/doctor.cfm/1436.html>, 28.01.2008, 19:53 Uhr
- 30) <http://www.netdokter.de/ratschlaege/fakten/fruehgeburt.htm>, 16.02.2008, 9:53 Uhr
- 31) http://de.wikipedia.org/wiki/Theodor_Escherich, 30.05.2008, 12:45 Uhr

16. Anhang

Landeskrankenhaus - Universitätsklinikum Graz

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde

A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 30, Telefon ++ 43 (0) 316 385-DW., Fax ++ 43 (0) 316 385-DW
 Internet: <http://www.uni-graz.at/kinderklinik>



Stmk. Krankenanstaltenges. m.b.H.

Medizinische Universität Graz

Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde
 Auenbruggerplatz 30, A-8036 Graz

Klinikvorstand
 und Leiter der Gemeinsamen Bereiche
 Univ.-Prof. Dr. W. Müller
 Telefon 26 05, Telefax 33 00
 Email: kikli.sek@meduni-graz.at
 Klinische Abteilungen für:

Allgemeine Pädiatrie:
 Univ.-Prof. Dr. W. Muntean, Telefon 26 79, Telefax 32 64

Pädiatrische Hämato-Onkologie:
 Univ.-Prof. Dr. Ch. Urban, Telefon 34 85, Telefax 34 50

Pädiatrische Kardiologie:
 Univ.-Prof. Dr. A. Beitzke, Telefon 36 70; Telefax 36 75

Neonatologie:
 Univ.-Prof. Dr. W. Müller, Telefon 3830, Telefax 2678

Früh- und Neugeborenenstation:
 Telefon 3035, Telefax 3212

Pädiatrische Pulmonologie und Allergologie:
 Univ.-Prof. Dr. M. Zach, Telefon 26 20, Telefax 32 76

Liebe Eltern!

Sie haben nach einem telefonischen Vorgespräch eingewilligt den beiliegenden Fragebogen auszufüllen. Dieser standardisierte Fragebogen (ISAAC: steht für eine internationale Studie über Asthma und Allergien bei Kindern) enthält Fragen zu möglichen Atemwegserkrankungen und allergischen Symptomen Ihres Kindes, welches vor mehreren Jahren an unserer Frühgeburtensstation stationär war. Bitte lesen Sie diese Fragen gut durch beantworten Sie sie wenn zutreffend mit ja oder nein.

Im Rahmen einer Doktorarbeit wollen wir untersuchen ob bestimmte Methoden wie Beatmung und Verabreichung von lungenwirksamen Medikamenten (wie z.B. Kortison) in der Neugeborenenperiode bei Frühgeborenen eventuell spätere Auswirkungen auf die Häufigkeit von Atemwegserkrankungen oder Allergien haben.

Wir bitten Sie den ausgefüllten Fragebogen im beiliegenden frankierten Kuvert an uns zu retournieren. Ihre Mitarbeit ist wichtig, da Sie uns helfen können Zusammenhänge zwischen Problemen in der Neugeborenenperiode und späteren Atemwegserkrankungen besser zu verstehen.

Die Daten Ihrer Kinder werden natürlich streng vertraulich behandelt. Im Falle eines noch nicht erfassten Risikos für eine Erkrankung der Atemwege oder eine Allergie werden Sie von uns nach Auswertung der Ergebnisse informiert.

Wir danken Ihnen im Voraus für Ihre Mitarbeit.

Univ.Prof.Dr. Friedrich Reiterer
 (Stationsoberarzt, Kl. Abt. f. Neonatologie)

Univ. Prof. Dr. Ernst Eber
 (Kl. Abt. f. Pulmonologie und Allergologie)

Sticker Astrid
 (Studentin)

LKH - Univ. Klinikum Graz
 Auenbruggerplatz 1
 A- 8036 Graz
 Telefon:+43(316)385-0
 E-Mail:direktion@klinikum-graz.at

Firmensitz: 8010 Graz, Stiftingtalstraße 4-6
 FN:49003 p, Landesgericht für ZRS Graz
 Gesellschaft m. b. H.
<http://www.kages.at>
<http://www.klinikum-graz.at>

Landeshypothekenbank Steiermark AG
 BLZ 56000, Konto 20241042007
 IBAN AT845600020241042007
 BIC HYSTAT2G
 UID: ATU28619206, DVR:0468533

Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde
Klinische Abteilungen für Pulmonologie und Allergologie und für
Neonatologie
Auenbruggerplatz 30
8036 Graz

Modifizierter ISAAC-Fragebogen

Name: **geb.:**

1. Sind bei Ihrem Kind jemals pfeifende bzw. keuchende Atemgeräusche aufgetreten?

Ja [] Nein []

NEIN → Frage 6

2. Sind bei Ihrem Kind in den letzten 12 Monaten pfeifende bzw. keuchende Atemgeräusche aufgetreten?

Ja [] Nein []

NEIN → Frage 6

3. Wie viele Attacken mit pfeifenden bzw. keuchenden Atemgeräuschen sind bei Ihrem Kind in den letzten 12 Monaten aufgetreten?

Keine [] 1-3 [] 4-12 [] Mehr als 12 []

4. Wie oft ist der Schlaf ihres Kindes in den letzten 12 Monaten im Durchschnitt durch pfeifende bzw. keuchende Atemgeräusche gestört worden?

Nie [] weniger als 1mal pro Woche [] 1mal oder öfter pro Woche []

5. Sind die pfeifenden bzw. keuchenden Atemgeräusche in den letzten 12 Monaten einmal so ausgeprägt gewesen, daß Ihr Kind zwischen den Atemzügen nur 1 – 2 Worte hat sprechen können?

Ja [] Nein []

6. Hat Ihr Kind jemals Asthma gehabt?

Ja [] Nein []

7. Sind bei Ihrem Kind in den letzten 12 Monaten während körperlicher Belastung pfeifende bzw. keuchende Atemgeräusche aufgetreten?

Ja [] Nein []

8. Hat Ihr Kind in den letzten 12 Monaten in der Nacht einen trockenen Husten gehabt, der nicht im Zusammenhang mit einer Erkältung oder anderen Atemwegsinfektion gestanden ist?

Ja [] Nein []

Die nachfolgenden Fragen betreffen Beschwerden, die auch dann vorliegen, wenn Ihr Kind **keine** Erkältung oder Grippe hat.

9. Hat Ihr Kind jemals ein Problem mit Niesreiz u/o einer rinnenden u/o einer blockierten Nase gehabt, wenn es **keine** Erkältung oder Grippe hatte?

Ja [] Nein []

NEIN → Frage 14

10. Hat Ihr Kind in den letzten 12 Monaten ein Problem mit Niesreiz u/o einer rinnenden u/o einer blockierten Nase gehabt, wenn es **keine** Erkältung oder Grippe hatte?

Ja [] Nein []

NEIN → Frage 14

11. Hat Ihr Kind in den letzten 12 Monaten mit den Nasenbeschwerden auch juckende u/o rinnende Augen gehabt?

Ja [] Nein []

12. In welchem/welchen der letzten 12 Monate hat Ihr Kind diese Nasenbeschwerden gehabt?

Januar [] Februar [] März [] April [] Mai [] Juni []
Juli [] August [] September [] Oktober [] November [] Dezember []

13. Wie sehr wurde Ihr Kind in den letzten 12 Monaten durch seine Nasenbeschwerden in seinen täglichen Aktivitäten beeinträchtigt?

überhaupt nicht [] wenig [] mittelmäßig [] sehr []

14. Hat Ihr Kind jemals Heuschnupfen gehabt?

Ja [] Nein []

15. Hat Ihr Kind jemals einen juckenden Hautausschlag gehabt, der zumindest 6 Monate lang vorgelegen ist?

Ja [] Nein []

NEIN → Frage 20

16. Hat Ihr Kind in den letzten 12 Monaten einen juckenden Hautausschlag gehabt?

Ja [] Nein []

NEIN → Frage 20

17. Hat Ihr Kind den juckenden Hautausschlag irgendwann einmal auch an Stellen wie Ellenbeugen, Kniekehlen, Fußgelenken, Gesäßbacken, Nacken, Ohren und Augen gehabt?

Ja [] Nein []

18. Hat sich dieser Ausschlag in den letzten 12 Monaten irgendwann einmal auch wieder rückgebildet?

Ja [] Nein []

19. Wie oft ist Ihr Kind in den letzten 12 Monaten durch den juckenden Hautausschlag im Durchschnitt in der Nacht aufgewacht?

nie [] weniger als 1 Nacht pro Woche [] 1 oder mehrere Nächte pro Woche []

20. Hat Ihr Kind jemals Neurodermitis (Ekzem) gehabt?

Ja [] Nein []
