

Diplomarbeit

**Einfluss der Ureaplasma-Urealyticum-Infektion auf die
pulmonale Morbidität Frühgeborener – eine
retrospektive Fall-Kontrollstudie**

eingereicht von

Christina Elisa Gutmann

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde

Klinische Abteilung für Neonatologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. Bernhard Resch

Graz, 04.05.2015

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig 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.

Graz, am 04.05.2015

Christina Elisa Gutmann eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinem Diplomarbeitsbetreuer Univ.-Prof. Bernhard Resch für die Bereitstellung dieses spannenden Themas und die kompetente Betreuung bedanken. Ein Dank auch für die Nachsicht und Geduld in der Anfangsphase dieser Arbeit, als diese noch unter Startschwierigkeiten gelitten hat.

An Frau Maria Fuchs ein Dank für das zweite Paar Augen beim Korrekturlesen.

Nicht zuletzt ein Danke an Matthias, meine Familie und Freunde, die mir in diesem inspirierenden, prägenden und lehrreichen Lebensabschnitt zur Seite gestanden sind.

Zusammenfassung

Hintergrund Eine Besiedelung des weiblichen Urogenitaltrakts mit dem Bakterium *Ureaplasma urealyticum* kommt sehr häufig vor und bleibt dabei meist asymptomatisch. In der Perinatalphase kann es vor allem bei Frühgeborenen zu einer Übertragung der Ureaplasmen kommen. Bis dato zeigt die Studienlage inkonklusive Ergebnisse in Bezug auf die Korrelation von Ureaplasmen und neonatalen Erkrankungen bzw. auf die Frage, ob eine antibiotische Therapie diese Komplikationen vermindern kann.

Methoden Für diese „single center“ retrospektive Fall-Kontroll Studie wurden mittels abteilungsinternem Patientenregister und den elektronischen Datenarchiven Medocs und KIS alle Frühgeborenen mit positivem Ureaplasmatrachealsekret, die im Zeitraum von 1990 – 2012 an der Neugeborenenintensivstation der Medizinischen Universität Graz hospitalisiert waren, erfasst. Diese Gruppe wurde anhand von Geburtsjahr, Geschlecht, Geburtsgewicht (± 100 g) und Gestationsalter (± 1 Woche) mit einer Kontrollgruppe gematcht und hinsichtlich folgender Parameter verglichen: Peri- und neonatale Daten einschließlich Häufigkeit von Small-for-dateness (GG <10.Perzentile), Mehrlingsgeburt, Sectio, Apgarwert (nach 1,5 und 10 min), Antibiotikagabe, respiratorische Parameter [IRDS-Schweregrad Grad 1-4/Häufigkeit, Beatmungsdauer (inkl. CPAP), BPD, Apnoesyndrom], nekrotisierende Enterokolitis-NEC, Early und Late onset Sepsis, neurologische Morbiditäten (Krampfanfälle, intra-/periventrikuläre Blutungen-I/PVH, periventrikuläre Leukomalazie-PVL), Persistierender Ductus Arteriosus sowie maternale Daten (Alter, vorzeitiger Blasensprung-PROM, Zeichen einer Chorioamnionitis-CA, antenatale Steroidgabe, antenatale Antibiotikagabe).

Ergebnisse 62 Frühgeborene hatten in diesem Zeitraum eine *Ureaplasma-urealyticum*-Infektion, nachgewiesen durch eine positive Kultur aus dem Trachealsekret. *Ureaplasma urealyticum* war signifikant mit der BPD assoziiert (24% vs. 6%, $p=0.003$). Sowohl für IRDS (79% vs. 61%, $p=0.015$) als auch für I/PVH (45% vs. 24%, $p=0.028$, bedingt durch ein Überwiegen der IVH Grad 1 in der Fallgruppe) zeigte sich eine Korrelation mit der Ureaplasmeninfektion. Die maschinelle Beatmungsdauer sowie die Gesamtbeatmungsdauer (invasive und CPAP-Beatmung) waren in der Fallgruppe signifikant länger (median 11 vs. 6 Tage, $p=0.006$ und 25 vs. 16.5 Tage, $p=0.019$). Bei den infektiologischen Komplikationen Early/Late onset Sepsis und NEC sowie der PVL waren keine Assoziationen mit der Ureaplasmeninfektion feststellbar wie auch bei den übrigen untersuchten Parametern.

Schlussfolgerung Wir fanden eindeutige Hinweise auf eine erhöhte pulmonale Morbidität in Zusammenhang mit einer Ureaplasma-urealyticum-Infektion bei Frühgeborenen. Schwerwiegende neurologische Komplikationen waren nicht mit einer Ureaplasma-urealyticum-Infektion assoziiert.

Abstract

Introduction Colonization of the female urogenital tract with the bacterium Ureaplasma urealyticum is very common and mostly asymptomatic. During the perinatal phase a transmission of Ureaplasma is possible, which frequently occurs in premature infants. Hitherto there have been inconclusive results regarding the correlation of Ureaplasma urealyticum and neonatal morbidities or the question whether antibiotic treatment can reduce its sequelae.

Methods For this “single center”-case-control study all premature infants with positive Ureaplasma urealyticum tracheal secretion, who had been hospitalized at the Neonatal Intensive Care Unit of the Medical University of Graz between 1990 – 2012, were recorded using local patient registers and the electronic data archives KIS and Medocs. This case group was matched with a control group on the basis of birth year, birth weight (± 100 g), sex and gestational age (± 1 week). The following parameters were collected: incidence of being small for date (BW <10.percentile), multiple birth, sectio caesarea, Apgar-score (after 1,5 and 10 minutes), antibiotics, respiratory parameters [IRDS, duration of ventilation, BPD, apnea], necrotizing enterocolitis – NEC, early onset sepsis, late onset sepsis, neurological morbidities (seizures, intra-/periventricular haemorrhages-I/PVH, periventricular leukomalacia-PVL), persistent ductus arteriosus and maternal data (age, premature rupture of the membrane-PROM, Chorioamnionitis-CA, antenatal steroids, antenatal antibiotics).

Results Sixty-two preterm infants were diagnosed as having Ureaplasma urealyticum infection. Ureaplasma urealyticum was significantly associated with BPD (24% vs. 6%, $p=0.003$), IRDS (79% vs. 61%, $p=0.015$) and I/PVH (45% vs. 24%, $p=0.028$, only differences regarding IVH I grade). The duration of mechanical ventilation and the total duration of ventilation (including CPAP) was significantly longer in the case group (median 11 vs. 6 days $p=0.006$ and 25 vs. 16.5 days $p=0.019$, respectively). No association was found regarding early/ late onset sepsis, NEC as well as PVL and other parameters.

Conclusion We found a significant association between *Ureaplasma urealyticum* infection of the preterm infant and pulmonary morbidities including BPD. No severe neurological complications were associated with *Ureaplasma urealyticum*.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Inhaltsverzeichnis	vi
Glossar und Abkürzungen	viii
Abbildungsverzeichnis	ix
Tabellenverzeichnis	x
1 Einleitung	1
1.1 Medizinischer Hintergrund der Diplomarbeit	1
1.2 Ureaplasma urealyticum	3
1.2.1 Beschreibung	3
1.2.2 Diagnostik	3
1.2.3 Rolle in der Gynäkologie und Neonatologie	4
1.2.4 Therapie	7
1.3 IRDS	8
1.3.1 Definition und Einteilung	8
1.3.2 Pathogenese	9
1.3.3 Pathophysiologie	10
1.3.4 Symptome und Klinik	11
1.3.5 Prävention und Therapie	11
1.4 Bronchopulmonale Dysplasie	12
1.4.1 Definition	12
1.4.2 Symptome und Diagnostik	13
1.4.3 Ätiologie und Pathogenese	15
1.4.4 Prävention und Therapie	17
1.4.5 Folgen und Prognose	21
1.5 IVH/ PVL	22
1.6 Late onset Sepsis / Early onset Sepsis	23
1.7 Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)	24
2 Material und Methoden	26
2.1 Fragestellung und Zielsetzung	26
2.2 Studiendesign	27
2.3 Ausschlusskriterien	27
2.4 Statistische Auswertung	27
3 Ergebnisse – Resultate	28
3.1 Studienpopulation	28
3.2 Bronchopulmonale Dysplasie	33
3.3 Beatmung	33
3.4 IRDS	35
3.5 Neurologische Komplikationen	36
3.6 Sepsis	37
3.7 NEC	38
4 Diskussion	39

4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	39
4.2	Vergleich der Ergebnisse mit aktueller Literatur	40
4.2.1	Pulmonale Morbiditäten	40
4.2.2	Neurologische Komplikationen	43
4.2.3	Weitere neonatale Morbiditäten	44
4.3	Stärken und Limitationen der Studie	45
4.4	Interpretation der Basisdaten	46
4.5	Schlussfolgerung und Ausblick	47
5	Literaturverzeichnis	49

Glossar und Abkürzungen

IRDS	infant respiratory distress syndrome
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CPAP	continuous positive airway pressure
SIMV	synchronized intermittent mandatory ventilation
GA	Gestationsalter
SFD	small for date
PMA	postmenstruelles Alter
ROP	retinopathy of prematurity
NEC	nekrotisierende Enterokolitis
IVH	intraventrikuläre Hämorrhagie
PVH	periventrikuläre Hämorrhagie
PVL	periventrikuläre Leukomalazie
PDA	persistierender Ductus arteriosus
PCR	polymerase chain reaction
ANS	Atemnotsyndrom
CLD	chronic lung disease
EOS	early onset sepsis
LOS	late onset sepsis
PROM	premature rupture of the membrane
SPP.	Spezies
VLBW	very low birth weight
PPV	positive pressure ventilation
CA	Chorioamnionitis
BW	birth weight

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ureaplasmenkolonie auf Agar gewachsen, unter 126-facher Vergrößerung (9)	3
Abbildung 2: IRDS Grad I (38)	9
Abbildung 3: IRDS Grad II (38)	9
Abbildung 4: IRDS Grad III (38)	9
Abbildung 5: IRDS Grad IV (38)	9
Abbildung 6: Circulus vitiosus des Surfactantmangels (42)	10
Abbildung 7: Histologisches Bild einer Bronchopulmonalen Dysplasie bei milder (A) und schwerer Verlaufsform (B) (53)	15
Abbildung 8: Signifikante Unterschiede der maternalen Basisdaten	30
Abbildung 9: Signifikante Unterschiede der neonatalen Basisdaten	31
Abbildung 10: Häufigkeit einer Bronchopulmonalen Dysplasie	33
Abbildung 11: Häufigkeit einer maschinellen Beatmung	34
Abbildung 12: Unterschiede der Beatmungsdauer in den beiden Gruppen	34
Abbildung 13: Häufigkeit eines infant respiratory distress syndrome	35
Abbildung 14: Verteilung der IRDS – Schweregrade	35
Abbildung 15: I/PVH und PVL in der Fallgruppe und der Kontrollgruppe	36
Abbildung 16: Verteilung der I/PVH Schweregrade	37
Abbildung 17: Häufigkeit einer Late onset Sepsis	37
Abbildung 18: Häufigkeit einer Early onset Sepsis	38
Abbildung 19: Häufigkeit einer nekrotisierenden Enterokolitis	38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kurz – und Langzeitfolgen der neonatalen Ureaplasmeninfektion	7
Tabelle 2: Unterschiede zwischen "alter" und "neuer" (BPD) (53)	13
Tabelle 3: Diagnostische Kriterien der bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) (54)	13
Tabelle 4: Perinatale und maternale Basisdaten der Studienpopulation.....	29
Tabelle 5: Hauptzielgrößen und Nebenzielgrößen der Studienpopulation.....	32

1 Einleitung

1.1 Medizinischer Hintergrund der Diplomarbeit

Die Besiedelung des weiblichen Geschlechtstrakts mit *Ureaplasma urealyticum* kommt relativ häufig vor und bleibt auf Grund der geringen Virulenz oft auch asymptomatisch. In der Perinatalphase kann es jedoch zur Besiedelung des Respirationstraktes der Neugeborenen und in Folge dessen zu einer Ureaplasmenpneumonie kommen. Prädisponiert für solche Infektionen sind Frühgeborene. Bei positivem Nachweis erfolgt in der Regel eine kindliche Therapie mittels Makrolidantibiotika. Obwohl bei positivem Ureaplasmenbefund immer eine entsprechende antibiotische Therapie durchgeführt wird, so besteht noch immer keine sichere Aussage, welche Auswirkungen eine Infektion durch Ureaplasmen hat. Arbeiten zu diesem Thema liefern bisher keine eindeutigen Ergebnisse, wobei sich aber ein Hinweis zeigt, dass sich bei Ureaplasma positiven Frühgeborenen vermehrt respiratorische Komplikationen, wie etwa eine Bronchopulmonale Dysplasie (BPD), zeigen. (1-3) Die BPD ist eine wichtige Ursache für neonatale Morbidität und steht in Verbindung mit verzögertem Wachstum, rezidivierenden respiratorischen Infekten, einer gestörten Lungenfunktion und einer verzögerten neuronalen Entwicklung. (4)

Doch der Einfluss einer Ureaplasmeninfektion beschränkt sich nicht nur auf respiratorische Komplikationen. In der Literatur wird auch eine Assoziation mit neurologischen Morbiditäten beschrieben. So wird etwa angenommen, dass Neugeborene mit positivem Ureaplasma-befund vermehrt intraventrikuläre Blutungen entwickeln. (5)

Zudem sind Zusammenhänge mit der Entwicklung von Meningitiden, nekrotisierender Enterokolitis (NEC) oder systemischer Infektion (Sepsis) beschrieben. (6) Neben den neonatalen Morbiditäten konnten auch erhöhte Raten an Infertilität, Aborten, Frühgeburtslichkeit und Chorioamnionitis gezeigt werden. (7)

Die einzige Arbeit zum Thema Ureaplasmenpneumonie an der Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde wurde von Zotter et al. 1999 durchgeführt. Es wurde die Häufigkeit und die Beatmungsparameter von Neugeborenen mit *Ureaplasma-urealyticum*-Infektion + Pneumonie und *Ureaplasma-urealyticum*-Infektion ohne Pneumonie verglichen, wobei sich besonders bei Frühgeborenen mit einer Ureaplasmenpneumonie signifikant erhöhte Beatmungsparameter zeigten. Der Untersuchungszeitraum lag dabei von 1995 – 1997. (8)

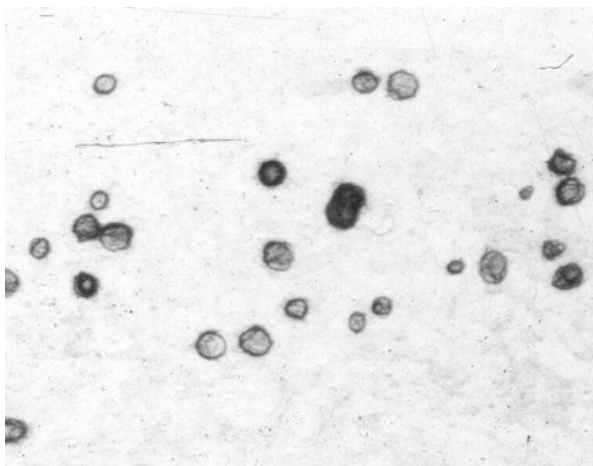
Mit dieser Diplomarbeit wurden erstmals alle Frühgeborenen mit positivem Ureaplasmabefund, die an der Univ. Klinik für Kinder – und Jugendheilkunde Graz im Zeitraum von 1990 – 2012 hospitalisiert waren, erfasst und die Auswirkungen dieser Infektion statistisch ausgewertet. Es sollen damit vor allem Aussagen auf die pulmonale Morbidität mit den Hauptzielgrößen BPD, infant respiratory distress syndrome (IRDS) und Beatmungsdauer getroffen werden können. Aber auch die Auswirkungen auf andere neonatale Komplikationen werden untersucht. Darunter fallen die intraventrikuläre Blutung (I/PVH), die periventrikuläre Leukomalazie (PVL), Early/Late onset Sepsis und die NEC.

1.2 *Ureaplasma urealyticum*

1.2.1 Beschreibung

Ureaplasma urealyticum ist ein Bakterium der Gattung der Mollicutes, welcher Mykoplasmen und andere verwandte Organismen angehören. *Ureaplasma* spp. sind primär schleimhautassoziiert und besiedeln den Respirations- und Urogenitaltrakt. Alle Serotypen der Ureaplasmen besitzen keine Zellwand und sind deshalb gramnegativ, hydrolysieren Urea, um ATP zu produzieren, und verfügen über limitierte biosynthetische Fähigkeiten. (9) Obwohl Ureaplasmenstämme als fakultativ pathogene Krankheitserreger keine typischen Erreger von neonatalen Infektionen sind, spielen sie eine Rolle bei dem Schwangerschaftsverlauf und bei neonatalen Erkrankungen. (10)

Abbildung 1: Ureaplasmenkolonie auf Agar gewachsen, unter 126-facher Vergrößerung (9)



1.2.2 Diagnostik

Als Untersuchungsmaterial für die Diagnostik eignen sich Körperflüssigkeiten und Abstrichmaterial. In dieser Studie wurde dazu Trachealsekret verwendet. Die Erreger lassen sich innerhalb von 1 – 5 Tagen auf einem Spezialnährboden anzüchten. Anhand der Morphologie von kleinen braunen Kolonien und des Urease – Nachweises erfolgt die Identifizierung. Als Untersuchungsmaterial kommen Abstriche und Sekrete aus Urogenitaltrakt und Respirationstrakt in Frage. Daneben gibt es auch die Möglichkeit einer PCR, welche schnellere Ergebnisse und eine höhere Sensitivität liefern kann. Darüber hinaus kann mittels einer PCR auch die Unterscheidung zwischen den Serotypen *Ureaplasma urealyticum* und *Ureaplasma parvum* erfolgen. (11,12)

Diese Unterscheidung hat bis jetzt wenig klinische Bedeutung, es gibt aber Hinweise, dass diese beiden Biotypen unterschiedliches Virulenzverhalten zeigen. (13)

1.2.3 Rolle in der Gynäkologie und Neonatologie

Ureaplasma spp. gehören zu den häufigsten Erregern von Urogenitalinfektionen, wie etwa die non – Gonokokken – Urethritis beim Mann. (14)

Ureaplasmen können in etwa 40 % der sexuell inaktiven und in 67 % der sexuell aktiven Frauen nachgewiesen werden, wobei eine vertikale Übertragung der Ureaplasmen in etwa 18-55 % bei Reifgeborenen und in 29-60 % bei Frühgeborenen erfolgt. (10,15) Schon kurz nach der ersten Beschreibung von Ureaplasmen gab es Hinweise über einen möglichen Zusammenhang mit Schwangerschaftskomplikationen. Seitdem zeigte sich Evidenz für das erhöhte Risiko von Infertilität, Chorioamnionitis, Aborten, Frühgeburtslichkeit und chronic lung disease (CLD) bzw. BPD. (9) Es wird angenommen, dass die alleinige Präsenz von Ureaplasmen nicht zu pathologischen Konsequenzen führt, sondern wahrscheinlich die Kombination mit anderen Faktoren, wie etwa einer bakteriellen Vaginosis oder einer Cervixinsuffizienz. (7)

Bei extrem kleinen Frühgeborenen (<1501g) ist bei 20-40% der Respirationstrakt mit Ureaplasma urealyticum besiedelt. (16)

Es gibt drei verschiedene Möglichkeiten, wie eine vertikale Transmission von Ureaplasmen erfolgen kann. Bei einer ascendierenden intrauterinen Infektion gelangt der Organismus durch das Amnion, vermehrt sich und gelangt somit in die fetale Lunge. Dies kann auch schon in der Frühschwangerschaft und bei intaktem Amnion geschehen. Die Übertragung kann aber auch hämatogen durch Miteinbeziehung der Umbilikalgefäße erfolgen. (17) Schlussendlich ist auch eine direkte Übertragung im Rahmen der Geburt durch einen besiedelten Geburtsweg möglich. (1)

Infertilität

Obwohl Ureaplasmen mit Infertilität in Verbindung gebracht werden, ist es schwierig, eine genaue Aussage über die Auswirkungen von Ureaplasmen auf die Reproduktion zu stellen. So zeigten sich etwa bei Ureaplasma – urealyticum – positiven infertilen Männern ein reduziertes Volumen, eine geringere Spermienzahl und eine gestörte Morphologie in Spermaproben. (18) Ureaplasmen konnten auch als ätiologischer Faktor für weibliche Infertilität festgemacht werden. Eine Kultur zum Nachweis einer Kolonisation wird daher Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch empfohlen. (19) Da neben der

Ureaplasmenbesiedelung auch andere Faktoren zur Pathophysiologie beitragen, finden sich verschiedenen Ergebnisse zum Einfluss auf Schwangerschaftskomplikationen. Außerdem sind die Ergebnisse auch von der Sensitivität des Tests abhängig, die eingesetzt werden, um Pathogene der Vaginalflora nachzuweisen. (10)

Frühgeburtlichkeit

Eine infektionsinduzierte Frühgeburtlichkeit ist das Ergebnis einer inflammatorischen Kaskade, initiiert von Bakterien in Interaktion mit host pattern recognition receptors, wie etwa toll-like Rezeptoren. Toll-like-Rezeptoren sind Teil des angeborenen Immunsystems und dienen dem Erkennen von speziellen Strukturen, die auf Krankheitserregern vorkommen. Die vermehrte Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen und Leukotrienen trägt zu uterinen Kontraktionen, der Aufdehnung des Muttermundes und dem vorzeitigem Blasensprung bei. (20,21) Während der Großteil der Frauen mit subklinischen Ureaplasmen - Infektionen termingerecht entbinden, haben vor allem Frauen mit erhöhten IL-6 Werten im Nabelschnurblut ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit und Fehlgeburt. (22,23)

Invasive Erkrankungen

Ureaplasmen wurden etwa auch im Liquor von Kindern mit Meningitis und Hydrocephalus detektiert. (24) Eine Studie zeigte ein 2.5-mal erhöhtes Risiko einer schwerwiegenden IVH (Grad \geq III) bei Kindern mit positivem Ureaplasma-PCR des Serums. Ähnlich wie bei der Frühgeburtlichkeit, scheint eine zytokinmedierte Immunreaktion des Gehirns auf Ureaplasmen eine Rolle zu spielen. (5) Diese Beobachtungen werden von aktuellen tierexperimentellen Studien unterstützt. So zeigten die Gehirne von Ureaplasma positiven Mäusen eine verzögerte Myelinisierung und eine gestörte neuronale Entwicklung. (25)

Lungenerkrankungen

Ureaplasmen gehören zu den häufigsten Erregern, die im Respirationstrakt, der Plazenta und der Amnionflüssigkeit gefunden werden. Ihre Fähigkeit zur Induktion von Inflammationsprozessen ist mittlerweile unbestritten. Aufgrund der Biologie und des Verhaltens von Ureaplasmen scheint die Pathogenität nicht vorrangig auf eine direkte Schädigung zurückzuführen zu sein, sondern vielmehr auf die Initiierung einer Inflammationskaskade durch Zytokine. (9) Die Auswirkungen von Ureaplasmen auf die Entwicklung einer BPD wurde bereits in verschiedenen Metaanalysen untersucht. Es zeigte

sich durchwegs eine signifikante Assoziation. (1,26) Cultrera et al. zeigten, dass eine Kolonisation des unteren Respirationstraktes auch in Zusammenhang mit akuten Lungenerkrankungen, wie RDS, in Verbindung steht. (27) Obwohl es Hinweise für einen ätiologischen Zusammenhang von Ureaplasma mit RDS und anderen akuten Lungenerkrankungen gibt, so wird diese Ursache als eher ungewöhnlich angesehen. Eine Untersuchung sollte bei unklaren Pneumonien erfolgen. (10)

Weitere Komplikationen

Ureaplasmen wurden unter anderem auch in Stuhlkulturen und Sekreten des Gastrointestinaltrakts gefunden. Vor allem in den ersten Lebenswochen waren Ureaplasma spp. die dominierende Spezies, während nach einem Monat Ureaplasmen nicht mehr nachgewiesen werden konnten. (28) Vor kurzem wurde gezeigt, dass Frühgeborene < 28 Wochen Gestationsalter (GA) eine 3.3-mal höhere Inzidenz von NEC zeigten, wenn sie Ureaplasma positiv waren. Ureaplasmen könnten zur Pathogenese durch eine intestinale Mukosaschädigung und/oder durch eine Änderung der Immunreaktion beitragen. (29)

Tabelle 1 zeigt zusammenfassend mögliche Komplikationen einer Ureaplasmeninfektion. (6)

Tabelle 1: Kurz – und Langzeitfolgen der neonatalen Ureaplasmeninfektion

Betroffenes Organ oder System	Akute Probleme	Chronische Probleme
<u>Lunge</u>	Pneumonitis, Pneumonie, BPD	BPD, Asthma
<u>Gastrointestinaltrakt</u>	Nekrotisierende Enterokolitis	Kurzdarmsyndrom
<u>Zentralnervensystem</u>	Intraventrikuläre Hämorrhagie, Meningitis	Posthämorrhagischer Hydrozephalus, Entwicklungsrückstände
<u>Ophthalmologisch</u>	Retinopathie des Frühgeborenen	Blindheit, Kurzsichtigkeit, Strabismus
<u>Kardiovaskulär</u>	Pulmonale Hypertension	-
<u>Immunologisch</u>	Leukozytose, Bakteriämie	Noch unklar

1.2.4 Therapie

Da Ureaplasmen keine Zellwand besitzen, sind die Möglichkeiten der antibiotischen Therapie begrenzt. Zur Verfügung stehen dabei Makrolide, Tetrazykline, Chinolone, Chloramphenicol und Aminoglykoside, wobei Tetrazykline und Chloramphenicol nur unter strenger Indikationsstellung eingesetzt werden sollten. (11) Die am häufigsten verwendeten Makrolide zur Therapie der Ureaplasmeninfektion sind Azithromycin, Clarithromycin und Erythromycin. Es gibt nur begrenzte Hinweise auf den Nutzen einer prophylaktischen Makrolidtherapie bei Frühgeborenen, ungeachtet einer Ureaplasmeninfektion (30). Flemmer et al. zeigten, dass eine tatsächliche Eradikation aus dem Trachealsekret nur in den wenigsten Fällen durch eine Erythromycintherapie erfolgt. (31) Makrolidantibiotika weisen eine schlechte zentralnervöse Penetranz auf, wodurch

auch andere Antibiotika, wie Chinolone und Tetrazykline, meist off-label, in Gebrauch sind. (32) Die Behandlung von schwangeren Frauen, die Ureaplasmen im Genitaltrakt aufweisen, wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Es zeigen sich aber Hinweise, dass die Rate von Frühgeburten und die neonatalen Komplikationen, wie die respiratorische Morbidität, reduziert werden können. (33) Grigsby et al. zeigten, dass Azithromycin die Schwangerschaft verlängerte und kindliche Lungenerkrankungen verhindern konnte, aber nicht die Rate an akuter Chorioamnionitis reduzierte. (34)

1.3 IRDS

1.3.1 Definition und Einteilung

In der Regel sind sehr unreife Frühgeborene vom IRDS betroffen, welches auch als hyaline Membranenkrankheit bezeichnet wird. Charakterisiert ist es durch einen primären Surfactantmangel in einer anatomisch unreifen Lunge. Neben einer physiologischen Unreife kann auch eine gestörte Surfactantproduktion vorliegen, etwa durch intrauterine Komplikationen oder mütterlichen Diabetes. (35) Das Atemnotsyndrom (ANS) tritt fast ausschließlich bei Neugeborenen < 35 SSW auf. Bei Neugeborenen > 34 SSW ist diese Erkrankung meist auf eine Infektion oder auf eine perinatale Hypoxie zurückzuführen. (36) Die Prävalenz beträgt ca. 1% aller Neugeborenen, wobei etwa 60% der Frühgeborenen < 30 SSW davon betroffen sind. Vor Einführung der Surfactanttherapie verstarben noch etwa 50% der Kinder mit Atemnotsyndrom. (37)

Die Einteilung der Schweregrade IRDS I – IV erfolgt anhand des radiologischen Befundes, die in Abb. 2 – 5 dargestellt werden. (38)

Grad I: feinretikuläre Transparenzminderung, nicht immer eindeutig diagnostizierbar

Grad II: Aerobronchogram, welches die Herzgrenzen überschreitet, zart schlierige Transparenzminderung

Grad III: zusätzlich Unschärfe von Zwerchfell und Herz

Grad IV: weiße Lunge, homogene Lungenverschattung

Abbildung 2: IRDS Grad I (38)

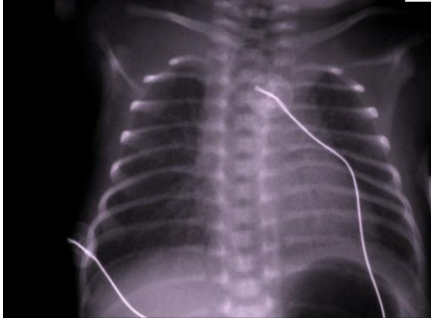


Abbildung 3: IRDS Grad II (38)

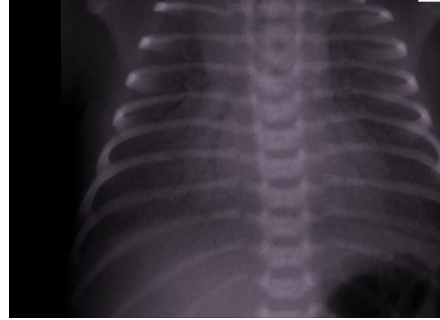
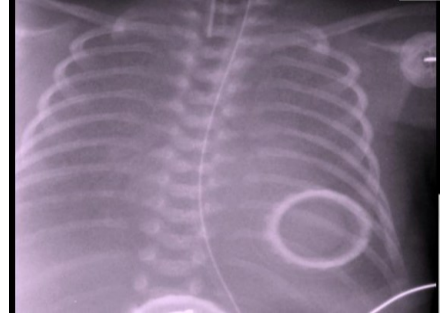


Abbildung 4: IRDS Grad III (38)



Abbildung 5: IRDS Grad IV (38)



1.3.2 Pathogenese

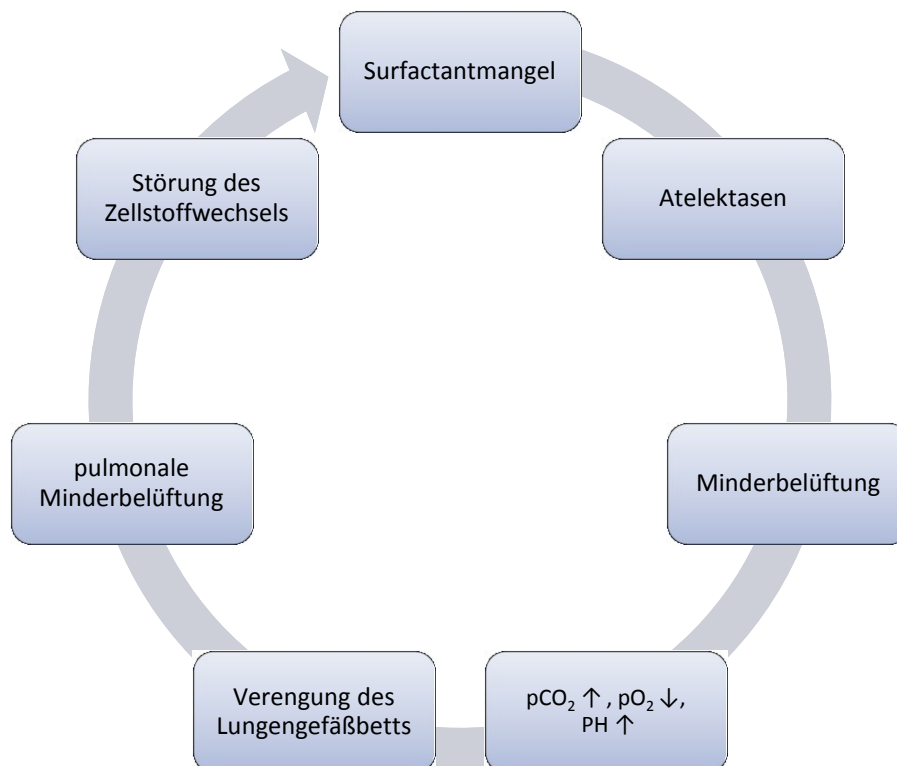
Im Vordergrund steht die Unreife der Lunge, vor allem die der Typ II Pneumozyten. Kinder mit einem GA von 24 – 26 Wochen befinden sich in der späten kanalikulären Phase der Lungenentwicklung, welcher die sakkuläre Phase und in den letzten Wochen vor der Geburt schließlich die alveoläre Phase folgt. (39) Die Unreife führt in Abhängigkeit des GA zu einem mehr oder weniger ausgeprägten Surfactantmangel. (40) Surfactant ist eine komplexe Mischung aus Phospholipiden und Proteinen, dessen Hauptaufgabe es ist, die Oberflächenspannung in den Alveolen herabzusetzen und damit zur Stabilität des Alveolarsystems beizutragen. Daneben haben gewisse Surfactantproteine antibakterielle und antivirale Eigenschaften. Sie sind somit wichtige Bestandteile des bronchoalveolären humoralen Abwehrsystems. Surfactant wird von den Typ II Pneumozyten sezerniert, welche sich ab der 22 – 24 SSW differenzieren. Eine ausreichende Surfactantbildung ist etwa ab der 34. SSW erreicht. Eine verzögerte Surfactantproduktion wird bei Asphyxie, Sectio, Mehrlingsgeburten und mütterlichem Diabetes mellitus beobachtet. Präeklampsie, ein vorzeitiger Blasensprung und ein Amnioninfektionssyndrom tragen dagegen zu einer beschleunigten Lungenreifung bei. (37,41)

1.3.3 Pathophysiologie

Unmittelbar nach der Geburt entwickeln sich durch einen progredienten Alveolarkollaps Atelektasen in den Lungen der Frühgeborenen. Die alveoläre Minderbelüftung führt zu einer Hypoxämie/Hypoxie und zu einem Anstieg des $p\text{CO}_2$. Darauf folgend entwickelt sich eine systemische Hypotension und Vasokonstriktion der pulmonalen Gefäße, die eine pulmonale Minderperfusion sowie die Bildung intrapulmonaler Shunts und eines Rechts-Links-Shunts auf Vorhofebene nach sich ziehen. Durch die intraalveoläre Akkumulation von Plasmaproteinen wird die Surfactantwirkung direkt inhibiert und hyaline Membranen entstehen. Die pulmonale Compliance und die Ventilation sind durch Atelektasen, die Bildung hyaliner Membranen und durch ein interstitielles Ödem massiv beeinträchtigt. (37,42)

In Abb. 6 wird der circulus vitiosus des Surfactantmangels zusammenfassend dargestellt.

Abbildung 6: Circulus vitiosus des Surfactantmangels (42)



1.3.4 Symptome und Klinik

Die Neugeborenen werden unmittelbar nach der Geburt, oder wenige Stunden danach, auffällig. Klinisch zeigen sich Tachypnoe und Dyspnoe, expiratorisches Stöhnen, sternale und interkostale Einziehungen und Nasenflügel. Als Zeichen der schweren Systemkrankheit zeigen sie eventuell auch Zeichen der Mikrozirkulationsstörungen, wie ein blass-graues Hautkolorit und Zyanose. (37,43)

1.3.5 Prävention und Therapie

Antenatale Kortikosteroide

Die sogenannte Lungenreifebehandlung durch Kortikosteroide während der Schwangerschaft beeinflusst die Lungenentwicklung durch verschiedene Mechanismen. Unter anderem fördern Kortikosteroide die Entwicklung von Typ II Pneumozyten, führen zur Verdünnung der Kapillarwände und tragen zur partiellen Unterdrückung von sekundären Septen bei. Obwohl die Alveolarisierung beschleunigt wird, zeigt sich die gesamte Anzahl der Alveolen reduziert. (44) Studien weisen auf ein reduziertes Wachstum von Schädel und Gehirn hin. Vor allem in Zusammenhang mit einer postnatalen Surfactanttherapie reduzieren sich die Sterblichkeit sowie pulmonale und extrapulmonale (wie etwa IVH) Komplikationen. (42)

Surfactant

Surfactant, der zur Therapie eingesetzt wird, kann auf Grund der Herstellung in 3 Gruppen eingeteilt werden: Synthetische Erzeugnisse, die kein tierisches Material enthalten, endogenes Surfactant aus tierischen Lungen und Surfactant aus prozessierten tierischen Lungengewebe. Synthetisch hergestelltes Surfactant bietet die Vorteile der Reinheit und Reproduzierbarkeit und hat kein Risiko einer Pathogenität (etwa durch Prionen). Jedoch zeigen sich Schwächen in der Wirksamkeit gegenüber dem tierischen Surfactant. (45) Mittlerweile haben viele Studien den Nutzen von Surfactant in Bezug auf ein erniedrigtes Risiko von Pneumothorax, Emphysem und Mortalität gezeigt. Darüber hinaus zeigte sich, dass eine mehrmalige Gabe die Oxygenierung und die Beatmungspflichtigkeit verbessern. (46,47) Nach der Applikation, die intratracheal erfolgt, müssen die Beatmungsparameter rasch angepasst werden, um eine Hyperventilation und ein zusätzliches Barotrauma zu vermeiden.

Zu den Supportivmaßnahmen zählen alle intensivmedizinischen Maßnahmen, wie die maschinelle Beatmung und die strenge Flüssigkeitsbilanz sowie ein minimal handling. (37)

1.4 Bronchopulmonale Dysplasie

1.4.1 Definition

Die BPD ist eine potentiell reversible, bedrohliche Lungenerkrankung Frühgeborener. (48) Sie ist durch das Auftreten von pulmonalen Fibrosen, einem Alveolaruntergang, einem hyperreagiblen Bronchialsystem und Emphyseblasen charakterisiert. (49) Im Frühstadium stehen exsudative Prozesse mit Lungenödem im Vordergrund, später reparativ – proliferative Veränderungen der Alveolen. (50) Das Auftreten dieser Erkrankung steht in Zusammenhang mit dem Grad der Unreife. Bei einem Geburtsgewicht unter < 1000g oder einer Schwangerschaftsdauer unter 28 Wochen sind etwa 15 % - 30 % der Neugeborenen davon betroffen. (51)

Der Begriff der BPD wurde 1967 zum ersten Mal eingeführt. Seither haben sich die Definitionen geändert. (37) Eine chronische Lungenerkrankung sehr unreifer Frühgeborener (< 32 Wochen), die bei einem postmenstruellen Alter von 36 Wochen einen Sauerstoffbedarf über Raumluft benötigen, um eine adäquate Sauerstoffsättigung aufrecht zu erhalten, wird jetzt als BPD (neu) bezeichnet. (52) Bei einem Geburtsalter über 32 Wochen wurde der Diagnosezeitpunkt mit 28 Lebenstagen bzw. beim Tag der Entlassung festgelegt. (53) Vor der Surfactantära waren auch mäßig Unreife betroffen, und das Bild der Erkrankung hat sich seither geändert. Die sogenannte alte BPD war durch diffuse Schäden der Luftwege, einer interstitiellen Fibrose sowie einer gestörten Epithelialisierung gekennzeichnet. Bei der neuen BPD kommt es vermehrt zu einer gestörten Alveolarisierung und zu einer Störung der pulmonalen Gefäßentwicklung. (51,53) Die bei weniger unreifen Frühgeborenen in den 70er und 80er Jahren beobachteten Überblähungen und interstitiellen Fibrosemuster sind bei den jetzt Betroffenen fast nicht mehr zu beobachten und wurden vor allem durch aggressive Beatmungsstrategien mitverursacht (43)

Tab.2 zeigt die Unterschiede zwischen der alten (oder schweren) BPD und der neuen BPD, wie sie seit der Surfactantära vorkommt.

Tabelle 2: Unterschiede zwischen "alter" und "neuer" (BPD) (53)

Prä – surfactant (alt)	Post- surfactant (neu)
Schwerwiegende epitheliale Störungen (Hyperplasie, squamöse Metaplasie)	Wenig epitheliale Läsionen
Reduzierte Alveolarisierung und Oberfläche	Weniger, größere und „verplumpte“ Alveolen
Diffuse Fibroproliferation	Wenig fibroproliferative Veränderungen
Hypertensive Veränderungen der Pulmonalarterien	Weniger Arterien, dysmorph
Ausgeprägte Muskularisierung der Atemwege	Geringe Muskularisierung der Atemwege
Abwechselnd Atelektasen und überblähte Bereiche	Weniger Heterogenität der Veränderungen

1.4.2 Symptome und Diagnostik

In Tabelle 3 sind die die diagnostischen Kriterien, abhängig vom Lebensalter, dargestellt.

Tabelle 3: Diagnostische Kriterien der bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) (54)

	<32 Wochen GA	>32 Wochen GA
Zeitpunkt der Diagnose	36 Wochen PMA oder Zeitpunkt der Entlassung (was früher eintritt)	>28 Tage aber <56 Tage Lebensalter oder Zeitpunkt der Entlassung (was früher eintritt)
	Mindestens 28 Tage Sauerstoffzufuhr >21%	
Milde BPD	Raumluft	Raumluft
Moderate BPD	<30% Sauerstoff	<30% Sauerstoff
Schwere BPD	>30% Sauerstoff und/ oder Überdruckbeatmung (NCPAP oder PPV)	> 30% Sauerstoff und /oder Überdruckbeatmung (NCPAP oder PPV)

PMA postmenstruelles Alter; GA Gestationsalter, NCPAP nasal continuous positive airway pressure; PPV positive pressure ventilation

Klinik

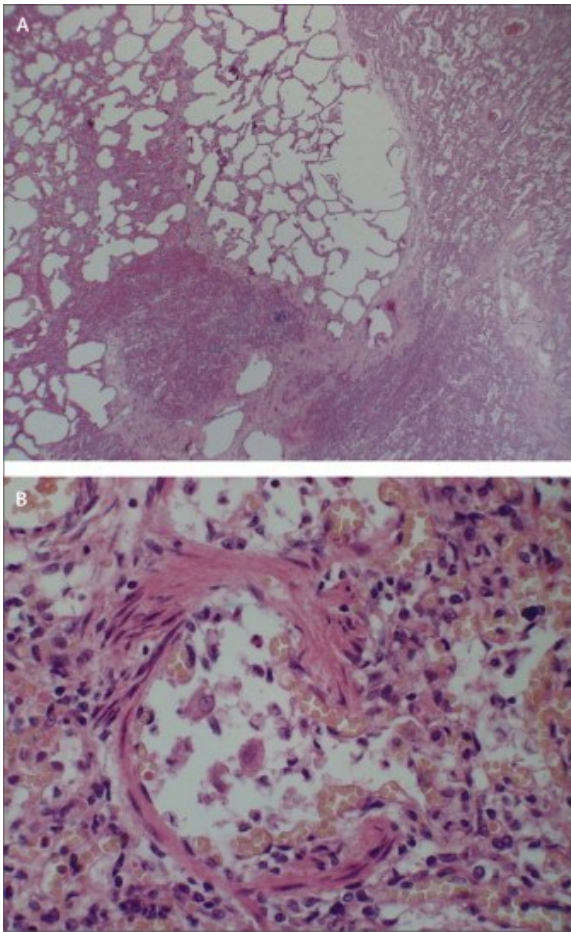
Frühgeborene mit einer BPD zeigen folgende Symptome und Charakteristika (48)

- Langzeitbeatmung, schwierige Beatmungsentwöhnung
- Kardiopulmonale Instabilität mit Neigungen zu O₂-Sättigungsabfällen
- Nach der Extubation: anhaltende Atemnot mit Tachypnoe, sternalen und kostalen Einziehungen, Sauerstoffbedarf
- Chronische Hyperkapnie
- Gedeihstörungen
- Anfälle von Bronchospasmus
- Vermehrte Schleimproduktion

Radiologie

Radiologisch zeigen sich fein- bis grobstreifige fächerförmig angeordnete, bis in die Peripherie ziehende sowie perihiläre Verdichtungen. Bei schwereren Verlaufsformen zeigen sich typisch überblähte Areale neben atelektatischen Bezirken. Der Schweregrad kann dabei in einem konventionellen Röntgenbild schlecht abgeschätzt werden. Hierzu eignet sich ein High – Resolution – CT der Lunge (48,55)

Abbildung 7: Histologisches Bild einer Bronchopulmonalen Dysplasie bei milder (A) und schwerer Verlaufsform (B) (53)



Histologisch zeigen sich verdickte alveolare Septen mit Fibrose und Muskularisierung, einhergehend mit vaskulären Veränderungen, die mit einer pulmonalen Hypertension korrelieren. Zwischen den fibrotischen Arealen zeigt sich überblähtes, emphysematöses Parenchym. (53)

1.4.3 Ätiologie und Pathogenese

Die Pathogenese der BPD ist multifaktoriell.

Inflammation

Im Vordergrund der Pathogenese steht eine pulmonale Inflammationsreaktion in den terminalen Luftwegen und im Interstitium. (56) Ein Ungleichgewicht zwischen Proteasen und Inhibitoren führt zur chronischen Entzündungsreaktion und schlussendlich zur Zerstörung des Lungengewebes. (57) Das proinflammatorische Zytokin IL-1 ist bei Säuglingen, die eine BPD entwickelten, höher. Eine Imbalance zwischen IL-1 und dessen

Inhibitor IL-1Ra scheint zur verlängerten Inflammation und dadurch auch zur Chronifizierung und schlechteren Heilung der BPD zu führen. (58)

Mechanische Ventilation

Bei langzeitbeatmeten frühgeborenen Lämmern zeigten sich inhomogene Überblähungsbereiche, eine reduzierte Alveolarisierung, eine vermehrte Muskularisierung der terminalen Bronchiolen, Inflammation und Ödeme. Diese Veränderungen konnten durch eine Surfactantgabe nicht verhindert werden. Diese histopathologischen Veränderungen waren ähnlich denen von Frühgeborenen, die mit einer BPD verstorben sind. (59) Tierexperimentelle Studien zeigten, dass eher ein Volutrauma als ein Barotrauma, demzufolge das Atemzugsvolumen als der zu hohe Druck für die Schäden verantwortlich ist. Die Schädigung ist am größten, wenn die Alveolen aufgrund eines unzureichenden Residualvolumens endexpiratorisch kollabieren und in der Inspiration wieder rekrutiert werden müssen. (57)

Infektion

Eine Chorioamnionitis löst in der unreifen Lunge über multiple Gewebsläsionen eine bronchoalveoläre und intrapulmonale Entzündungsreaktion aus. (48) Säuglinge mit einer schwerwiegenden Chorioamnionitis zeigten ein reduziertes Ansprechen auf eine Surfactantgabe, was mit einer längeren Beatmung und einer erhöhten Rate von BPD einherging. (60) Besonders für eine Infektion mit Ureaplasma urealyticum zeigen sich starke Hinweise für ein gehäuftes Risiko. (2,61)

Sauerstofftoxizität, Antioxidantiendefizienz

Eine erhöhte Sauerstoffempfindlichkeit kann möglicherweise durch eine verminderte Wirkung der Antioxidantiensysteme erklärt werden. (50)

Darüber hinaus zeigte sich ein Einfluss auf die Entstehung dieser Krankheit durch unzureichende Kalorien- und Proteinzufuhr und übermäßige Flüssigkeitszufuhr. Zusätzlich wird auch angenommen, dass genetische Faktoren zur individuellen Sensibilität beitragen. (57)

Persistierender Ductus Arteriosus (PDA)

Ein PDA wird mit einem nachteiligen respiratorischen Outcome in Verbindung gebracht. Vor allem bei Frühgeborenen mit very low birth weight (VLBW) wird eine Assoziation von einem PDA mit dem Entstehen einer BPD gesehen, jedoch gibt es keine sicheren Belege für die Wirksamkeit eines PDA – Verschlusses auf die Verhinderung respiratorischer Morbiditäten. (62) Bei Terek et al. zeigte sich bei einer vor kurzem veröffentlichten, retrospektiven Studie keine Auswirkungen der Behandlung eines PDA in Bezug auf die Mortalität und die Entwicklung einer BPD. (63) Eine prophylaktische Indomethacingabe wird als nachteilig angesehen, da sie Kinder mit spontanem Verschluss einem unnötigen Risiko aussetzt. (64)

1.4.4 Prävention und Therapie

Pränatale Prävention

Da es sich um eine typische Erkrankung von Frühgeborenen handelt, spielen hier alle Maßnahmen eine Rolle, die eine Frühgeburt verhindern, wobei vor allem bei mütterlichen Infektionen das Risiko einer Frühgeburt mit jenem einer pränatalen Infektion/Inflammation abgewogen werden muss. Eine antenatale Kortikosteriodgabe induziert die Surfactantproduktion und verbessert somit die pulmonale Situation der Frühgeborenen. (57)

Medikamentös

Surfactant

Bei einer frühzeitigen Surfactantgabe (Curosurf[®]) zeigte sich in mehreren Studien eine geringere Ausprägung eines IRDS, der Mortalität und der BPD. Es stellte sich auch heraus, dass eine prophylaktische bzw. frühzeitige Gabe von Surfactant einer späteren Gabe in Bezug auf Verringerung der Inzidenz von CLD, Pneumothorax, Lungenemphysem und Mortalität überlegen ist. (65-67)

Steroide

Eine Behandlung mit systemischen Steroiden führt zu einer Verbesserung der Compliance und der Oxygenierung, was wahrscheinlich über eine Herabsetzung der Inflammationsreaktion stattfindet. Zwischen dem 7. – 14. Lebenstag eingesetzt, zeigt sich eine Verringerung der Mortalität und der BPD. Durch die positiven Studienergebnisse kam es ab den 90ern zu einem sehr verbreiteten Einsatz von Steroiden, jedoch zeigten sich vor allem bei Kindern < 1000g und bei frühem Einsatz Nebenwirkungen. Diese umfassen ein

erhöhtes Risiko von Zerebralpareesen, mentalen Entwicklungsstörungen, Darmperforationen, Hyperglykämien und Wachstumsstörungen. (68) Auf Grund dieser Datenlage werden Kortikosteroide heute nur mehr restriktiv und unter Nutzen-Risiko Abwägung eingesetzt. (69) Inhalative Steroide zeigen weniger Nebenwirkungen, aber auch ein geringeres Herabregeln der pulmonalen Inflamationsreaktion. Eine gute Wirksamkeit zeigt sich vor allem bei maschinell beatmeten Säuglingen. Derzeit wird eine routinemäßige Verabreichung nicht empfohlen. (51,68,69)

Behandlung von Infektionen

Bei Verdacht auf ein Amnioninfektionssyndrom sollte dieses frühzeitig behandelt werden und die Therapie nach Erhalt von Kulturergebnissen spezifisch angepasst werden. Bei positivem Ureaplasma urealyticum Nachweis im Trachealsekret erfolgt meist eine Therapie mittels Makrolidantibiotika. (70)

Diuretika

Bei einer BPD besteht eine erhöhte mikrovaskuläre Permeabilität, die zu einem alveolären und interstitiellen Ödem führen kann. Durch eine gesteigerte Diurese wird das Extrazellulärvolumen reduziert, was zu einer Steigerung der pulmonalen Flüssigkeitsresorption führt. Hydrochlorthiazid wird wegen der geringeren Nebenwirkungsrate Furosemid vorgezogen. Die verbesserte Oxygenierung und Lungenfunktion ist aber nur von passagerer Dauer. Es konnten keine Langzeiterfolge in Bezug auf die BPD gezeigt werden. (68)

Bronchodilatoren

Inhalative Anticholinergika und β -Mimetika allein oder in Kombination können durch die Relaxierung der glatten Muskulatur zu einer schnellen Besserung der Lungenfunktion führen. Die Datenlage zur prophylaktischen und therapeutischen Therapie der BPD ist nicht eindeutig. Deshalb wird ein routinemäßiger Einsatz zur Prävention der BPD nicht empfohlen. (71,72)

Inhalatives NO

Bei den Atemnotsyndromen und der etablierten BPD bestehen ein zunehmendes Ventilations-Perfusions-Missverhältnis in der Lunge sowie eine pulmonale Vasokonstriktion, mit daraus resultierendem Rechts-Links-Shunt. Inhaliertes NO führt in der Lunge zu einer selektiven Vasodilatation in den ventilerten Bereichen und damit zu einer Verbesserung des Ventilation-Perfusion-Missverhältnisses sowie zu einer Senkung des pulmonalvaskulären Drucks. Eventuell sind auch Auswirkungen auf die pulmonalen Inflamationsprozesse möglich. (68) Die aktuelle Studienlage zeigt, dass Kinder mit

einem moderaten IRDS in Hinblick auf Mortalität und BPD von dem NO profitieren. (73) Bei einem schweren respiratorischen Versagen führt NO zwar zu einer Senkung des akuten Sauerstoffverbrauchs, es zeigten sich aber keine signifikanten Ergebnisse in Bezug auf Mortalität oder Entwicklung einer BPD. (74,75) Bei Kindern mit bereits etablierter BPD kann eine verbesserte Oxygenierung erwartet werden. (76)

Clarazellprotein (CC10)

Dieses Protein wird von den Bronchiolarepithelzellen (Clarazellen) sezerniert und verfügt über starke antiinflammatorische Eigenschaften. Im Trachealsekret von Frühgeborenen, die eine BPD entwickelten, zeigten sich signifikant erniedrigte Spiegel von CC10. (77) Levine et al. untersuchten die Wirkung von intratracheal applizierten, rekombinanten humanen CC10. Eine signifikante Reduktion von respiratorischen Komplikationen bei den Behandelten konnte dadurch erreicht werden. (78)

Vitamin A

Vitamin A spielt eine wichtige Rolle bei der Entwicklung und bei Reparaturvorgängen von Lungengewebe. Niedrige Vitamin-A-Spiegel in den ersten Lebenswochen sind mit einer erhöhten Rate von BPD assoziiert. (79) Eine Metaanalyse verschiedener Studien zeigte eine signifikante Reduktion von Mortalität oder Sauerstoffbedarf mit 28 Tagen sowie der BPD mit 36 Wochen bei Kindern unter 1000 g Geburtsgewicht durch Substitution mit Vitamin A. Die prophylaktische Behandlung mit Vitamin A bei Frühgeborenen mit hohem Risiko für die Entwicklung einer BPD ist empfohlen. (80)

Koffein

Koffein wird seit langem erfolgreich zur Therapie und Prävention von Frühgeborenenapnoen verwendet. Eine große randomisierte Multicenterstudie konnte ein verbessertes neurologisches Outcome sowie eine geringere BPD-Rate bei extrem unreif Geborenen, die mit Koffein behandelt wurden, zeigen. Der Wirkungsmechanismus wird durch die höhere Rate an spontanen Ductusverschlüssen, der diuretischen sowie der antiinflammatorischen Effekte erklärt. Trotz der positiven Auswirkungen wird Koffein primär zur Apnoetherapie eingesetzt und nicht zur alleinigen BPD-Prävention. (79)

Beatmung

Grundsätzlich ist jede maschinelle Beatmung schädigend für die Lunge des Frühgeborenen. Deshalb gilt als oberste Regel, so wenig invasiv wie möglich vorzugehen. Es gibt Hinweise, dass eine frühe Extubation mit anschließender CPAP-Behandlung die Inzidenz und den Schweregrad der Krankheit positiv beeinflusst. Eine

Hochfrequenzoszillationsbeatmung hat bisher keine Überlegenheit gegenüber einer konventionellen Beatmung gezeigt. (48,68) Für diejenigen, die maschinell beatmet werden müssen, ist das optimalste Beatmungsschema nicht eindeutig. Die übliche Strategie ist, den peak pressure und das Tidalvolumen so gering wie möglich zu halten und eine kurze Inspirationszeit anzuwenden. Das Konzept der permissiven Hyperkapnie wurde auch in Hinblick auf die Entwicklung einer BPD untersucht. Dabei zeigte sich, dass ein paCO_2 von 45 – 55 mmHg im Gegensatz zu einem paCO_2 von 35 – 45 mmHg tendenziell zu einer verkürzten Beatmungsdauer und einer erniedrigten BPD-Inzidenz führt. Daneben konnten auch positive Auswirkungen auf die CO_2 Elimination und die Sauerstoffversorgung des Gewebes gezeigt werden. In Bezug auf ein schlechteres neurologisches Outcome gab es keine Hinweise. Andere Beatmungsmodalitäten, wie etwa SIMV, eine patientengetriggerte Beatmung, zeigte keine signifikanten Ergebnisse auf die Reduzierung der BPD. (81,82)

Sauerstoff

Hypoxische Phasen, die vorwiegend im Schlaf auftreten, lösen einen Bronchospasmus aus und führen zu einem erhöhten pulmonalen Gefäßwiderstand. (50) Genaue Empfehlungen zum Sättigungsbereich von Kindern mit inzipienter oder etablierter BPD können bis jetzt nicht gemacht werden. Die angestrebten pO_2 – Werte werden zwischen 70 - 93 mmHg angegeben. Diese große Streuung ist durch zwei verschiedene Ansätze begründet. Befürworter einer niedrigen Sauerstoffsättigung berufen sich darauf, dass auch intrauterin eine geringe Sättigung herrscht, die eine optimale Entwicklung ermöglicht. Hohe Sauerstoffsättigungen zeigen unter anderem positive Effekte auf den Atemwegwiderstand, den Lungengefäßwiderstand und die Gewichtszunahme. (68) Doch eine Sauerstoffzufuhr führt nachgewiesener Weise durch die hochreaktiven und destruktiven Radikale auch zu Gewebsschäden, die eine BPD wiederum aufrechterhalten. Die Unreife der intrazellulären antioxidativen Enzyme macht Frühgeborene besonders anfällig für die Sauerstofftoxizität. (83,84) Aufgrund der unterschiedlichen Datenlage gibt es keine genaue Empfehlung zum optimalen Sättigungsbereich. Schwankungen in den hypoxischen bzw. hyperoxischen Bereich sollten auf jeden Fall vermieden werden. (85)

Flüssigkeits-Ernährungsmanagement

Die optimale Kalorienzufuhr konnte bis jetzt anhand von Studien nicht eindeutig geklärt werden, doch es ist bekannt, dass eine verminderte Protein- und Kalorienzufuhr die Anzahl der Alveolen signifikant erniedrigt. (86)

Eine restriktive Flüssigkeitszufuhr, ohne dabei die Kalorienzufuhr einzuschränken, kann die Lungenfunktion verbessern, die benötigte Sauerstoffzufuhr reduzieren und das Risiko einer BPD senken. (87)

Behandlung der pulmonalen Hypertension

Neben der gestörten Alveolarisierung kommt es auch zu Störungen der Vaskularisierung, welche zu einer Rechtsherzbelastung und Rechtsherzhypertrophie führen können. Bei schwerer BPD stehen die potentiell lebensbedrohlichen pulmonal-vaskulären Veränderungen im Vordergrund, was eine Behandlung des pulmonalen Hochdrucks so wichtig macht. Dazu eignen sich inhalatives NO und Prostacyclin sowie die systemische Gabe von Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (Sildenafil) und Endothelin-1-Rezeptorantagonisten. (88,89)

1.4.5 Folgen und Prognose

Neben den pulmonalen Folgen hat eine BPD auch Auswirkungen auf die neurologische Entwicklung der Kinder. Ehrenkranz et al. zeigten, dass 62% der Kinder mit einer schweren BPD im korrigierten Alter von 18 – 22 Monaten entwicklungsneurologische Defizite aufwiesen, während dies nur bei 28% der Kinder ohne BPD der Fall war. (90) Betreffend Gewicht, Körperlänge und Kopfumfang ist das Wachstum bei mittlerer und schwerer BPD eingeschränkt. Oft wird dieses Defizit etwa im Vorschulalter nachgeholt. (79)

Nach der Neonatalzeit kommt es bei den meisten erkrankten Kindern zu einer langsamen Besserung der Lungenfunktion, nur sehr wenige entwickeln einen pulmonalen Hypertonus mit Rechtsherzbelastung. Im Schulalter und frühen Erwachsenenalter sind die ehemaligen PatientInnen zumeist kardiopulmonal leistungsfähig. (51) Es zeigten sich jedoch bei 2/3 der PatientInnen mit schwerer BPD bis in junge Erwachsenenalter ausgeprägte Lungenfunktionsstörungen, wie etwa Atemwegsobstruktionen, Überblähungen und bronchiale Hyperreaktivität. Ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines allergischen Asthmas bronchiale scheint nicht zu bestehen. (48)

1.5 IVH/ PVL

Trotz der großen Errungenschaften in der Neonatalmedizin in den letzten Jahrzehnten, bleiben Hirnschädigungen und neurologische Entwicklungsstörungen ein häufiges Problem. (91)

Periventrikuläre Leukomalazie

Die periventrikuläre Leukomalazie (PVL) ist die dominierende Form der Hirnschädigung und die häufigste Ursache für kognitive Defizite und Zerebralparese bei Frühgeborenen. Die unreife Oligodendroglia und deren Vorläuferzellen der weißen Substanz, direkt an die Ventrikel angrenzend, sind besonders verletzlich. (85) Ischämische periventrikuläre Infarkte im Bereich der Grenzzonen können im unreifen Gehirn häufig nebeneinander vorkommen. Sie können als Folge einer grenzwertigen Blutversorgung mit Sauerstoffmangel vor, während oder nach der Geburt auftreten. Durch die Unreife ist ebenso die Autoregulation der zerebralen Blutgefäße gestört, wodurch die Hirndurchblutung dann nur mehr vorwiegend druckpassiv erfolgt. Die unreife Oligodendroglia ist sehr empfindlich gegenüber Zytokinen und Interleukinen, wie sie bei inflammatorischen Prozessen vorkommen. Bei Frühgeborenen mit einer PVL konnten signifikant gehäuft Zeichen einer Chorioamnionitis gefunden werden. (92)

Intraventrikuläre Blutungen

Die intraventrikuläre Blutung (IVH) ist gekennzeichnet durch eine Blutung der subependymal gelegenen germinalen Matrix. (93) Studien haben gezeigt, dass Blutungen schon innerhalb der ersten Lebensminute diagnostiziert werden können, was nahe legt, dass diese auch schon intrauterin oder während der Geburtsvorganges auftreten können. (94) Die germinale Matrix besteht nur zwischen 24 und 34 Gestationswochen. Danach findet eine Involution statt, weshalb Reifgeborene in der Regel nicht von einer IVH betroffen sind. Eine Reihe von Risikofaktoren begünstigt das Auftreten dieser Blutungen. Dazu gehören Unreife, maternale Chorioamnionitis, Asphyxie, Azidose, traumatische Geburt, Blutdruckschwankungen, Volumenexpansion und Gerinnungsstörungen. (95)

Die ursprüngliche Einteilung des Schweregrades erfolgte nach Papile in Grad I-IV: (96)

- I: subependymale Blutung
- II: Ventrikeleinbruchsblutung ohne Ventrikelerweiterung
- II: Ventrikeleinbruchsblutung mit Ventrikelerweiterung
- IV: Ventrikeleinbruchsblutung mit Blutung ins Hirnparenchym

Eine neue Einteilung erfolgt nach der DEGUM (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin):

- I: subependymale Blutung
- II: kleine Ventrikelblutung, die weniger als 50% des Ventrikellumens ausfüllt
- III: große Ventrikelblutung, die mehr als 50% des Ventrikellumens ausfüllt
- Periventrikuläre Parenchymläsionen

In dieser Arbeit werden die Schweregrade von IVH I – IVH IV (PVH) angegeben, da diese Einteilung in den dokumentierten Krankengeschichten üblich war.

Die klinische Ausprägung ist stark vom Schweregrad der Hirnschädigung abhängig und kann bei geringgradigen Blutungen auch asymptomatisch verlaufen. Schwere Verläufe können unter anderem zu Atemstillstand, Blutdruckabfall, schlaffen Paresen und Krampfanfällen führen. Eine Hirnblutung lässt sich therapeutisch nicht rückgängig machen, sondern kann nur durch optimale Supportivmaßnahmen so gut wie möglich im Ausmaß begrenzt werden. Eine Prognose der neurologischen Beeinträchtigungen ist nur schwierig zu tätigen. (95)

Innerhalb von 1 – 3 Wochen ändern diese Blutungen ihre Echogenität und zeigen sich später als Pseudozysten und Parenchymdefekte. Ventrikelerweiterungen entstehen durch Blutkoagel und/oder durch ein Ungleichgewicht in Produktion und Abfluss. (96)

1.6 Late onset Sepsis / Early onset Sepsis

Verschiedene Organismen können zu einer aufsteigenden Infektion vom Geburtskanal durch ein durchlässiges Amnion, vor oder während der Geburt, führen und so eine Chorioamnionitis verursachen. Dies stellt ein erhöhtes Risiko für eine neonatale Sepsis dar, die entweder intrauterin oder Stunden bis Tage nach der Geburt auftritt. (97) Die meisten Neugeborenen entwickeln eine Early onset Sepsis (EOS) innerhalb von 24 h, seltener kann diese bis zu 72h später beginnen. Die häufigsten Erreger sind E.coli, Gruppe-B-

Streptokokken, koagulasenegative Staphylokokken, *Hämophilus influenzae* und Listerien. (98) Zu den Hauptrisikofaktoren der EOS zählen Frühgeburtlichkeit, mütterliche Gruppe-B-Streptokokken Kolonisation, ein vorzeitiger Blasensprung und Zeichen einer Amnioninfektion. (97)

Je nachdem, wie die Einteilung erfolgt, kann die Late onset Sepsis von 3 – 7 Tagen bis zu 4 – 6 Wochen nach der Geburt auftreten. Die Haut, der Respirationstrakt oder die Nabelschnur können dabei von einer Kolonisation von Mikroorganismen der Umgebung betroffen sein. Vektoren dafür umfassen invasive Katheter, Sonden und die kolonisierte Haut von Bezugspersonen. Während bei einer EOS eine Pneumonie häufiger auftritt, kommt es bei einer LOS häufiger zur Meningitis und Bakteriämie. Das Erregerspektrum umfasst KNS, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Klebsiella* und *Staphylokokkus aureus*. (98,99)

Ureaplasmen haben die Potenz, systemische Infektionen bei Neugeborenen auszulösen und können oft bei einer Neonatalsepsis nachgewiesen werden. Die ätiologische Rolle der Ureaplasmen ist aber noch weitgehend unklar. (17,100)

Klinik

Die Diagnose einer Sepsis gestaltet sich oft schwierig, weil die Symptome oft sehr unspezifisch sind und eine Bakteriämie auch bei Fehlen jeglicher klinischer Symptome auftreten kann. (101)

Häufig fällt nur eine geringere Aktivität und Unruhe des Säuglings auf. Doch dieser undifferenzierte Eindruck „das Kind wirkt nicht gesund“ besitzt eine hohe Sensitivität. Hinweise auf eine bakterielle Infektion sind unter anderem: Tachykardie, Zentralisation, Dyspnoe, Erbrechen, Obstipation, Trinkschwäche, Krampfanfälle und eine gespannte Fontanelle. All diese Symptome sind unspezifisch und können auch im Rahmen anderer Erkrankungen auftreten. Spätsymptome und Zeichen eines manifesten septischen Schocks sind Lebervergrößerung, Thrombozytopenie, Blutdruckabfall, grau-blasses Kolorit und eine metabolische Azidose. (102)

1.7 Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)

Die nekrotisierende Enterekolitis (NEC) ist eine hämorrhagisch-nekrotisierende Erkrankung, von der hauptsächlich Frühgeborene betroffen sind. Primär besteht eine Störung der intestinalen Mukosa des unteren Dünndarms und des oberen Kolonbereichs. Bei Reifgeborenen äußert sich diese Erkrankung meist schon in den ersten Lebenstagen,

bei sehr kleinen Frühgeborenen auch noch nach mehreren Wochen, in der Regel aber erst nach Beginn der enteralen Ernährung. Die Inzidenz hat im letzten Jahrzehnt zugenommen, wobei neben sporadischem Auftreten auch ein epi- und endemisches Auftreten beobachtet wurde. (103,104)

Ätiologie und Pathogenese

Die Pathogenese der NEC ist multifaktoriell und bis heute noch nicht vollständig geklärt. Als wesentliche Risikofaktoren werden die perinatale Asphyxie, Nabelgefäßkatheterisierung, Blutaustauschtransfusionen, ein PDA, Medikamente, ein Hyperviskositätssyndrom und die Ernährung mit hyperosmolaren Lösungen angeführt. Viele dieser Risikofaktoren führen über eine Minderperfusion der mesenterialen Gefäße zu einer Sauerstoffunterversorgung des Darms, welche eine bakterielle Invasion begünstigt. (104) Darüber hinaus konnte auch ein Zusammenhang mit einer *Ureaplasma urealyticum* Besiedelung gezeigt werden. (29)

Klinik

Leitsymptome sind ein geblähtes Abdomen mit fehlender Peristaltik und sichtbare, erweiterte Darmschlingen. Hinzu kommt eine Nahrungsunverträglichkeit mit gallig-blutigem Erbrechen. Der Stuhl ist meist blutig durchzogen. Durch eine Durchwanderungsperitonitis, die sich durch eine abdominelle Abwehrspannung und Schmerzen zeigt, kommt es zum septischen Zustandbild. (105)

Therapie

Wenn noch keine Perforation des Darms vorliegt, ist ein konservatives Vorgehen indiziert. Dieses beginnt mit einer sofortigen Nahrungskarenz, dem Legen einer Magensonde und einer intravenösen antibiotischen Breitbandtherapie. Nach Normalisierung der Befunde kann ein Nahrungsaufbau etwa nach 7 – 10 Tagen begonnen werden. Bei einer Perforation oder Sekundärschäden, wie Darmstrikturen, wird ein operativer Eingriff notwendig. (105)

2 Material und Methoden

2.1 Fragestellung und Zielsetzung

Obwohl bei positivem Ureaplasma-Befund immer eine entsprechende antibiotische Therapie durchgeführt wird, besteht noch immer keine sichere Aussage, welche Auswirkungen eine Infektion durch Ureaplasmen hat. Arbeiten zu diesem Thema liefern bisher keine eindeutigen Aussagen, wobei sich aber ein Hinweis zeigt, dass sich bei Ureaplasma-positiven Frühgeborenen vermehrt respiratorische Komplikationen, wie etwa eine Bronchopulmonale Dysplasie (BPD), zeigen.

Fragestellung

Gibt es Unterschiede in der pulmonalen Morbidität bei Frühgeborenen mit einer Ureaplasma-urealyticum-Infektion gegenüber einer Kontrollgruppe von Ureaplasma-negativen Frühgeborenen? Hat ein positiver Ureaplasma-Befund Auswirkungen auf neonatale Komplikationen wie NEC, Sepsis und Hirnblutungen?

Zielgrößen

Hauptzielgrößen:

Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) definiert als O₂-Bedarf mit 28 Tagen und zum Zeitpunkt korrigiert 36 Wochen

Häufigkeit/Schweregrad des Infant Respiratory Distress Syndrome (IRDS)

Dauer der Beatmung inkl. CPAP

Nebenzielgrößen:

Hirnblutungen (I/PVH), periventrikuläre Leukomalazie (PVL), Early onset sepsis und Late onset sepsis, nekrotisierende Enterokolitis (NEC)

Nullhypothese

Frühgeborene mit einer Ureaplasmenpneumonie entwickeln häufiger eine BPD und werden länger beatmet

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz (Votum Nr.27-080 ex 14/15) genehmigt.

2.2 Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine „single-center“ retrospektive Fall-Kontroll-Studie. Frühgeborene mit positivem Ureaplasmabefund wurden anhand des klinikinternen Codierungssystems aus dem PatientInnenregister des LKH Graz erfasst. Es wurden alle Frühgeborenen mit positivem Ureaplasmabefund herangezogen, die zwischen 1990 und 2012 geboren wurden und an der Kinderklinik Graz hospitalisiert waren. Die patientenbezogenen relevanten Daten wurden aus den elektronischen Datenarchiven Medocs und KIS bzw. den abteilungsinternen PatientInnenregistern entnommen. Diese Gruppe wurde anhand von Geburtsjahr, Geschlecht, Geburtsgewicht ($\pm 100\text{g}$) und Gestationsalter (± 1 Woche) mit einer Kontrollgruppe gematcht.

Dabei wurden folgende peri- und neonatale Daten erhoben: Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Gestationsalter (GA), Geburtsgewicht (BW), Small-for-dateness (GG <10.Perzentile), Mehrlingsgeburt, Sectio, Apgarwert (nach 1,5 und 10 min), Antibiotikagabe, respiratorische Parameter [IRDS-Schweregrad Grad 1-4/Häufigkeit, Beatmungsdauer (inkl. CPAP), BPD, Apnoesyndrom], nekrotisierende Enterokolitis-NEC, Early und Late onset Sepsis, neurologische Morbiditäten (Krampfanfälle, intra-/periventrikuläre Blutungen-I/PVH, periventrikuläre Leukomalazie-PVL), Persistierender Ductus Arteriosus sowie maternale Daten (Alter, vorzeitiger Blasensprung-PROM, Zeichen einer Chorioamnionitis-CA, antenatale Steroidgabe, antenatale Antibiotikagabe).

2.3 Ausschlusskriterien

Frühgeborene, die während des Krankenhausaufenthaltes verstorben sind, wurden nicht in die Studie mitaufgenommen, da sonst Zielgrößen wie etwa Beatmungstage verfälscht werden würden. Zudem war es nicht möglich anhand der Matchingkriterien allen Fällen eine passende Kontrolle zuzuordnen. Auch diese wurden nicht zur weiteren Analyse herangezogen.

2.4 Statistische Auswertung

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit Hilfe der deskriptiven Statistik mittels Microsoft Excel 2007. Zur statistischen Analyse wurde für numerische Daten der t-Test und Wilcoxon Test nach Testung der Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Test verwendet. Kategorische Daten wurden mittels Chi-Quadrat unter Verwendung der Yates Korrektur sowie Fisher Exact Test getestet. Ein Wert < 0.05 wurde als signifikant gewertet.

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Studienpopulation

Von 1990 bis 2010 wurde bei 74 Frühgeborenen eine Ureaplasma-Urealyticum-Infektion diagnostiziert. Von diesen 74 verstarben 8 (10,8%) während des Krankenhausaufenthaltes. Von den verbliebenen 66 wurden die PatientInnendaten gesammelt. Diesen 66 wurde anhand der Matchingkriterien eine Kontrollgruppe zugeordnet. Bei 62 war es möglich eine passende Kontrolle zuzuordnen, was einer Gesamtstudienzahl von n=124 entspricht.

Tabelle 4 zeigt die Basisdaten der Fallgruppe und der Kontrollgruppen mit den p-Werten. Signifikante p – Werte sind fett markiert

Tabelle 4: Perinatale und maternale Basisdaten der Studienpopulation

Basisdaten der Studienpopulation			
	Fallgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Anzahl	62	62	
Gestationsalter (Wochen)	27 [23-36]	27 [24-36]	0.229
Geschlecht (männlich:weiblich)	36:26 (58:42)	36:26 (58:42)	0.500
Geburtsgewicht (in Gramm)	945 [532 -2948]	1000 [470 - 2950]	0.487
Small for date (SFD)	2 (3)	2 (3)	0.500
Mehrlingsgeburten	6 (10)	15(24)	0.019
Beckenendlage	1 (2)	1 (2)	0.257
Antenatale Steroidgabe	48 (78)	33 (53)	0.051
Maternale Antibiotikagabe	35 (57)	26 (42)	0.064
Mütterliches Alter	27	29	0.368
Chorioamnionitis	33 (53)	22 (35)	0.028
Sectio	35 (56)	42 (68)	0.099
PROM (vorzeitiger Blasensprung)	46 (74)	30 (48)	0.002
Apgar 1	6,5 [2-9]	6 [2-9]	0.142
Apgar 5	8 [3-10]	8 [5-10]	0.362
Apgar 10	9 [6-10]	9 [5-10]	0.196
Neonatale Steroidgabe	30 (48)	12 (19)	<0.001
Neonatale Krampfanfälle	14 (23)	3 (5)	0.002
Apnoesyndrom	50 (81)	49 (79)	0.482

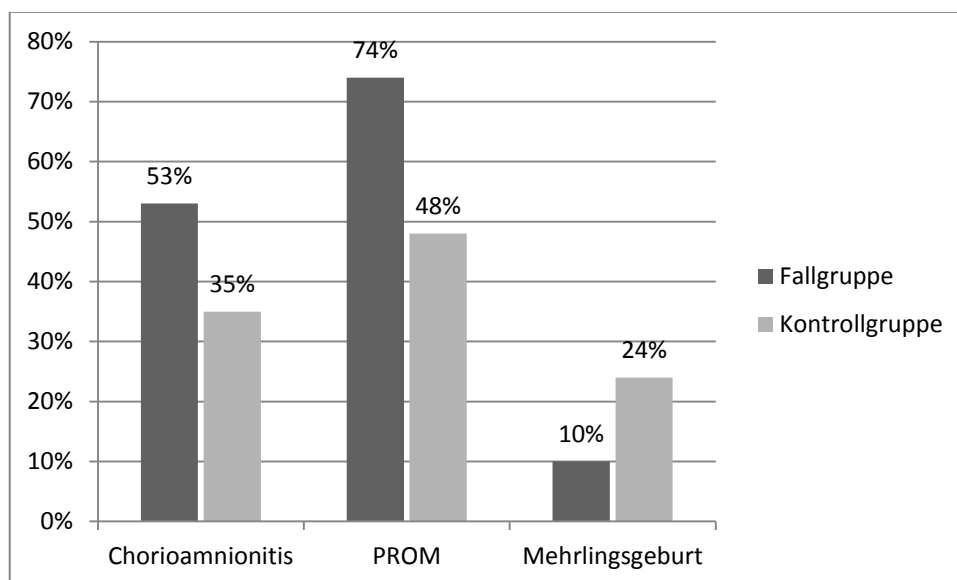
Die Daten sind als Median [Minimum-Maximum] oder als Anzahl (%) angegeben

Signifikante Gruppenunterschiede der Basisdaten:

In der Fallgruppe (n=62) gab es 33 (53%) Fälle von Chorioamnionitis, während in der Kontrollgruppe (n=62) 22 (35%) davon betroffen waren. ($p = 0.028$) Ein vorzeitiger Blasensprung (PROM) kam in der Fallgruppe (n=62) bei 46 (74%) Schwangerschaften vor, in der Kontrollgruppe (n=62) fand bei 30 (48%) Schwangerschaften ein PROM statt.

Eine Mehrlingsschwangerschaft trat in der Fallgruppe (n=62) bei 6 (10%) ein. In der Kontrollgruppe (n=62) war dies bei 15 (24%) Schwangerschaften der Fall.

Abbildung 8: Signifikante Unterschiede der maternalen Basisdaten



30 (48%) Frühgeborene wurden in der Fallgruppe (n=62) mit Kortikosteroiden behandelt. In der Kontrollgruppe (n=62) kamen bei 12 (19%) Frühgeborenen Kortikosteroide zum Einsatz. ($p= 0.002$)

In der Fallgruppe (n=62) waren 14 (23%) Frühgeborene von neonatalen Krampfanfällen betroffen. In der Kontrollgruppe (n=62) traten bei 3 (5%) Frühgeborenen Krampfanfälle auf. ($p < 0.001$)

Abbildung 9: Signifikante Unterschiede der neonatalen Basisdaten

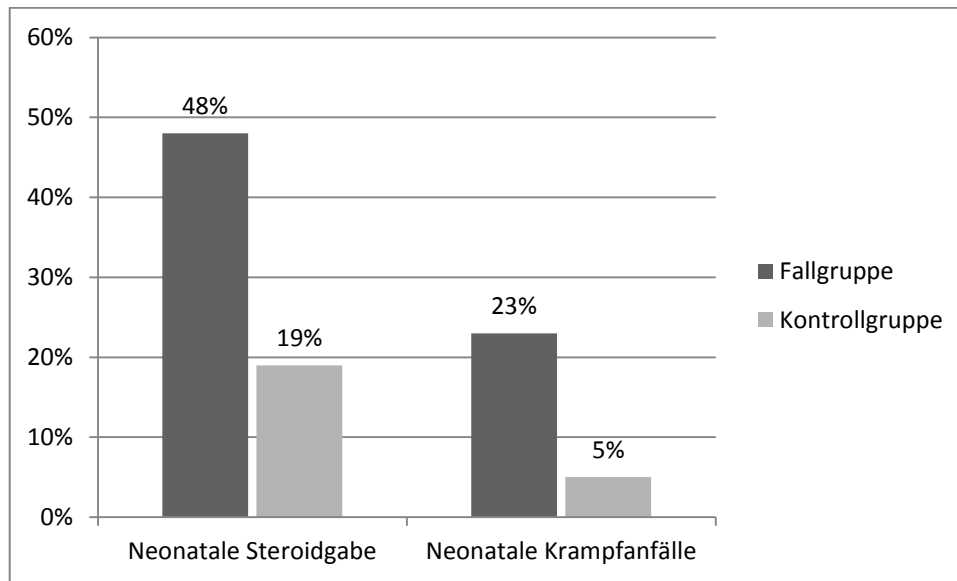


Tabelle 5 fasst die Ergebnisse der Haupt- und Nebenzielgrößen zusammen und beschreibt die Gruppenunterschiede mittels p – Wert. Signifikante p – Werte wurden fett markiert.

Tabelle 5: Hauptzielgrößen und Nebenzielgrößen der Studienpopulation

Hauptzielgrößen und Nebenzielgrößen der Studienpopulation				
	Fallgruppe	Kontrollgruppe	p - Wert	
Anzahl	62	62		
Bronchopulmonale Dysplasie	15 (24)	4 (6)	0.003	
Infant Respiratory Distress Syndrome (IRDS)	49 (79)	38 (61)	0.015	
IRDS I	9 (18)	5 (13)		
IRDS II	16 (33)	9 (24)		
IRDS III	15 (31)	11 (29)		
IRDS IV	9 (18)	13 (34)	*	
Beatmung	59 (95)	50 (81)	0.005	
Maschinelle Beatmung (in Tagen)	11 [0-95]	6 [0 – 50]	0.006	
CPAP (in Tagen)	10 [0-59]	6 [0 – 55]	0.166	
Gesamt (Beatmung+CPAP in Tagen)	25 [0-95]	16,5 [0 – 71]	0.019	
Early onset Sepsis	11 (18)	5 (8)	0.059	
Late onset Sepsis	10 (16)	14 (23)	0.184	
IVH gesamt	25 (45)	15 (24)	0.028	
IVH I	16 (64)	7 (47)	0.019	
IVH II	2 (8)	3 (20)	0.326	
IVH III	4 (16)	3 (20)	0.350	
IVH IV/PVH	3 (12)	2 (12)	0.326	
Periventrikuläre Leukomalazie	10 (16)	6 (10)	0.144	
Nekrotisierende Enterokolitis	1 (2)	4 (6)	0.087	
Die Daten sind als Median [Minimum-Maximum] oder als Anzahl (%) angegeben				

IVH= intraventrikuläre Hämorrhagie

PVH/IVH IV= periventrikuläre Hämorrhagie

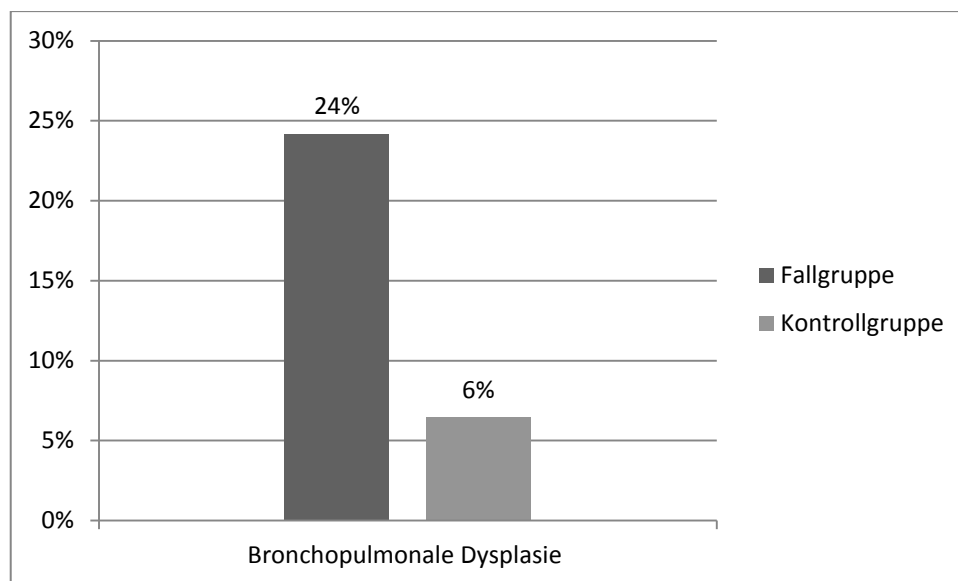
* die IRDS – Schweregrade zeigen keinen Unterschied ($p=0.201$)

3.2 Bronchopulmonale Dysplasie

Da in dieser Studienpopulation nur Frühgeborene mit einem Gestationsalter < 32 Wochen von einer Bronchopulmonalen Dysplasie betroffen waren, sind die Ergebnisse zur BPD nur auf die BPD36 bezogen. Definiert ist die BPD36 bei Frühgeborenen < 32 Wochen GA als Sauerstoffbedarf $> 21\%$ um eine adäquate Sauerstoffsättigung aufrecht zu halten. Der Diagnosezeitpunkt ist bei einem PMA von 36 Wochen oder zum Zeitpunkt der Entlassung, je nachdem was früher eintritt. (52,54)

In der Fallgruppe wurde bei 15 (24 %) Frühgeborenen eine BPD diagnostiziert. In der Kontrollgruppe wiesen 4 (6%) eine BPD auf ($p= 0.003$).

Abbildung 10: Häufigkeit einer Bronchopulmonalen Dysplasie



3.3 Beatmung

In der Fallgruppe ($n=62$) wurden 49 (95%) Frühgeborene maschinell beatmet, in der Kontrollgruppe ($n=62$) waren es 38 (81%). ($p=0.005$) Die mediane maschinelle Beatmungsdauer betrug in der Fallgruppe 11 Tage [0-95], in der Kontrollgruppe 6 Tage [0-50]. ($p= 0.006$) Die mediane nichtinvasive CPAP-Beatmungszeit war in der Fallgruppe 10 Tage [0-59], in der Kontrollgruppe 6 Tage [0-55]. ($p= 0.166$)

Die Gesamtbeatmungszeit wurde als Gesamtdauer, in der eine Beatmungshilfe in Form von maschineller Beatmungshilfe und/oder nichtinvasiver CPAP-Beatmung in Anspruch genommen wurde, festgelegt. Die mediane Gesamtbeatmungszeit in der Fallgruppe war 25 Tage [0-95], während diese in der Kontrollgruppe bei 16,5 Tagen [0-71] lag. (p=0.019)

Abbildung 11: Häufigkeit einer maschinellen Beatmung

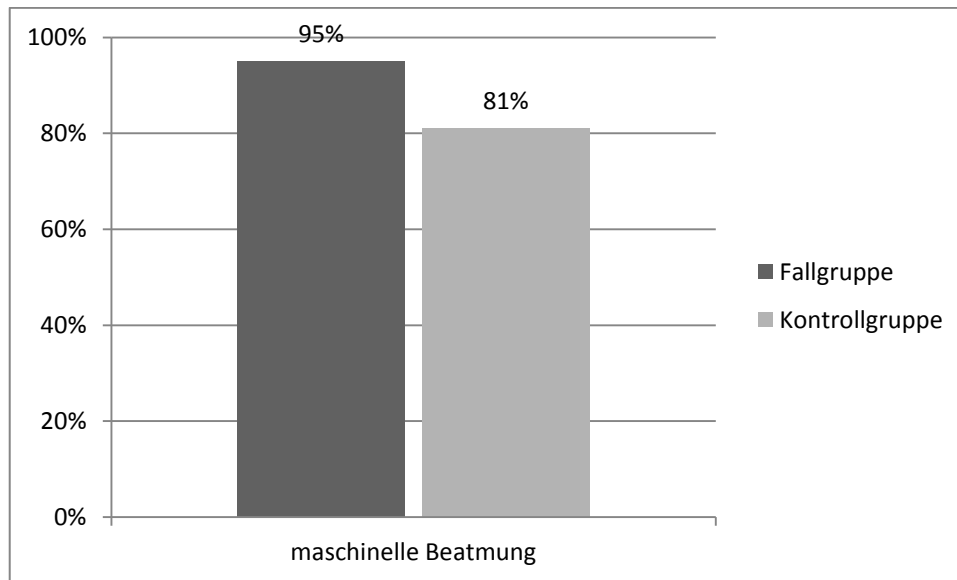
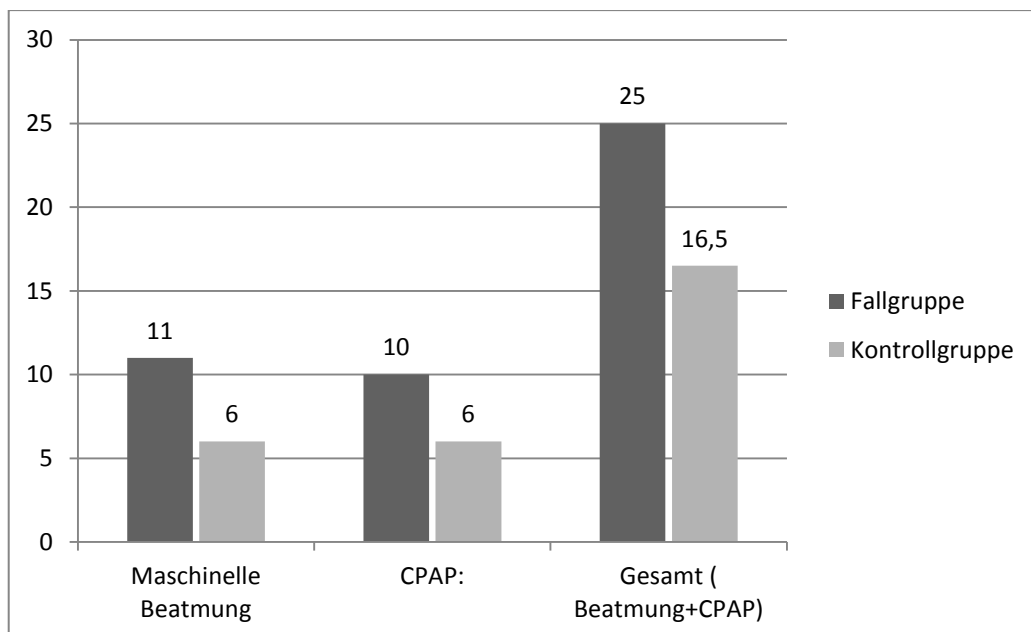


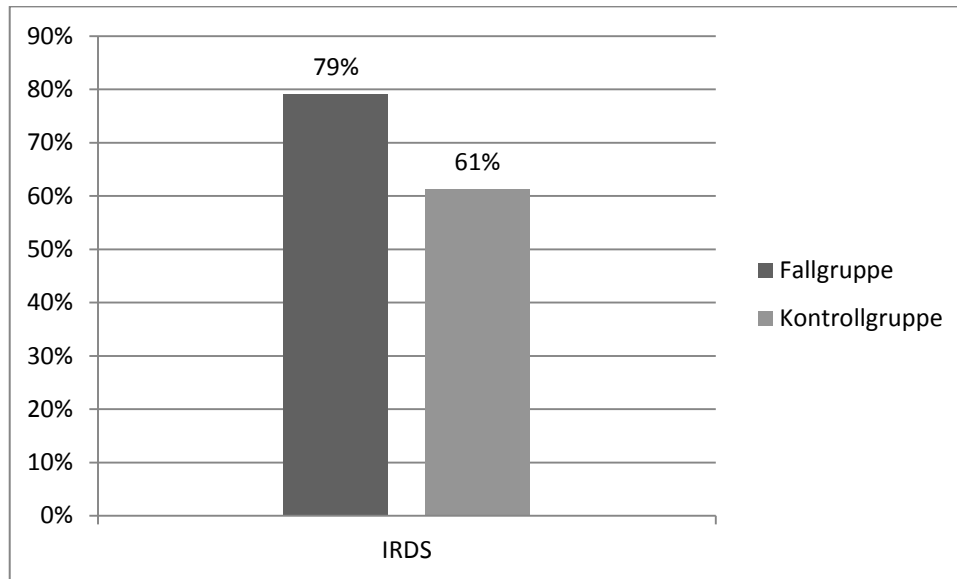
Abbildung 12: Unterschiede der Beatmungsdauer in den beiden Gruppen



3.4 IRDS

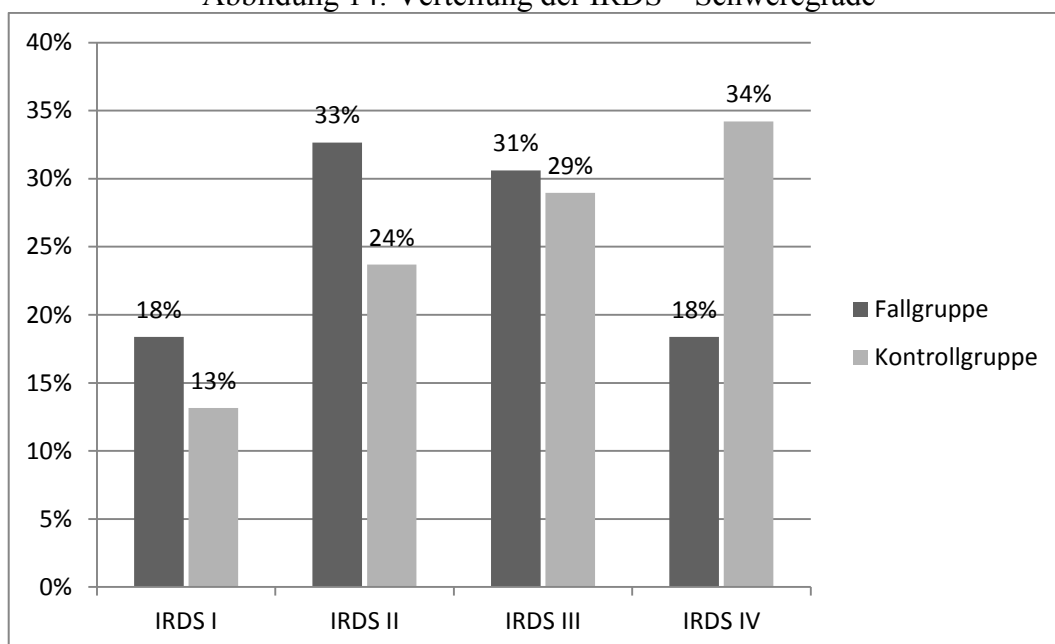
In der Fallgruppe (n=62) wurde bei 49 (79%) Frühgeborenen ein infant respiratory distress syndrome (IRDS) diagnostiziert. In der Kontrollgruppe (n=62) waren 38 (61%) von einem IRDS betroffen. ($p= 0.015$)

Abbildung 13: Häufigkeit eines infant respiratory distress syndrome



Die Verteilung der IRDS – Schweregrade zeigte keine Gruppenunterschiede. ($p= 0.201$)

Abbildung 14: Verteilung der IRDS – Schweregrade

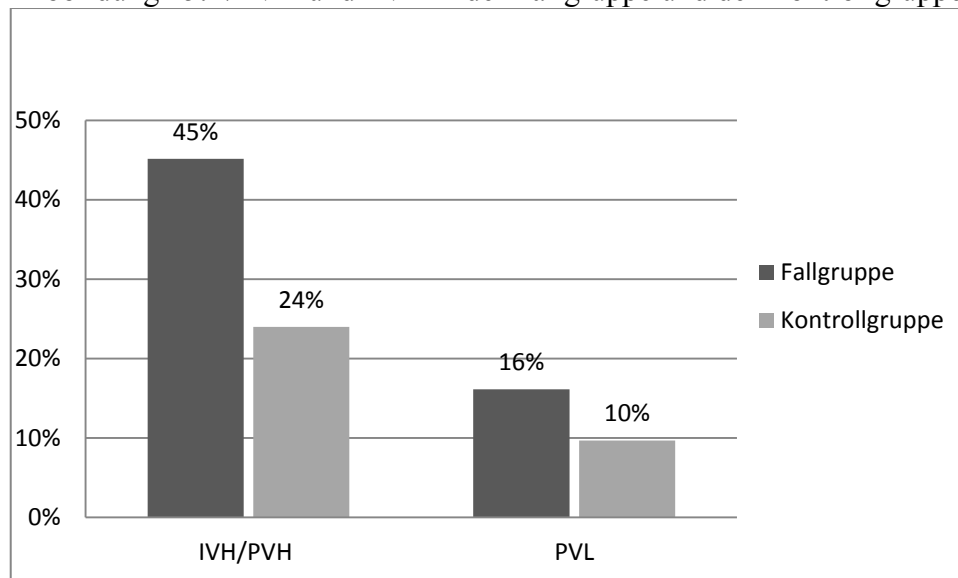


3.5 Neurologische Komplikationen

Bei 25 (45%) Frühgeborenen in der Fallgruppe (n = 62) wurde eine I/PVH diagnostiziert. In der Kontrollgruppe waren 15 (24%) Frühgeborene von einer I/PVH betroffen. (p = 0.028)

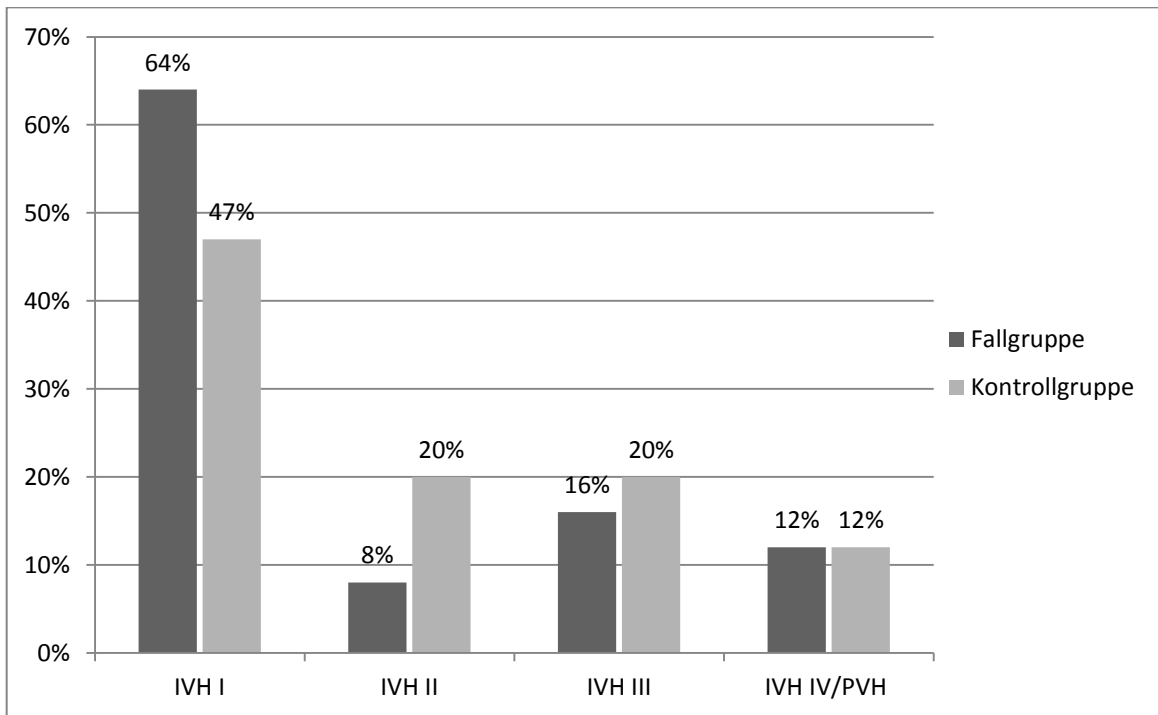
Eine periventrikuläre Leukomalazie (PVL) wurde in der Fallgruppe bei 10 (16%) diagnostiziert, in der Kontrollgruppe bei 6 (10%). (p=0.144)

Abbildung 15: I/PVH und PVL in der Fallgruppe und der Kontrollgruppe



Die Verteilung der I/PVH Schweregrade zeigte innerhalb der Betroffenen nur bei der IVH I einen signifikanten Unterschied. (p=0.019) In der Fallgruppe (n=28) waren 16 Frühgeborene (64%) von einer IVH I betroffen, in der Kontrollgruppe (n=17) waren es 7 (47%). Bei der Verteilung der Schweregrade I/PVH II-IV zeigten sich keine unterschiedlichen Ergebnisse.

Abbildung 16: Verteilung der I/PVH Schweregrade

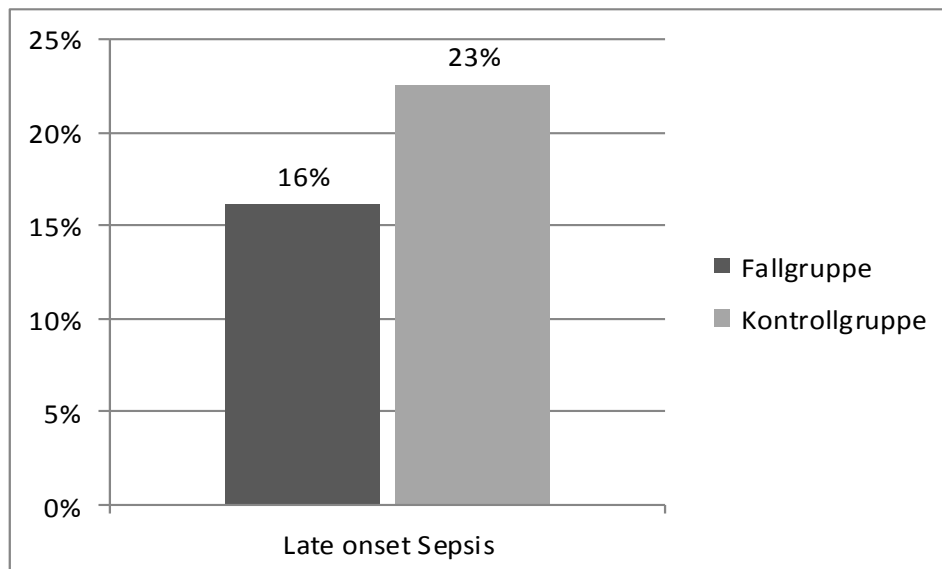


3.6 Sepsis

In der Fallgruppe (n=62) waren 10 (16%) von einer Late onset Sepsis betroffen. In der Kontrollgruppe (n=62) wurde bei 14 (23%) eine Late onset Sepsis diagnostiziert. (p= 0.184)

Late onset Sepsis

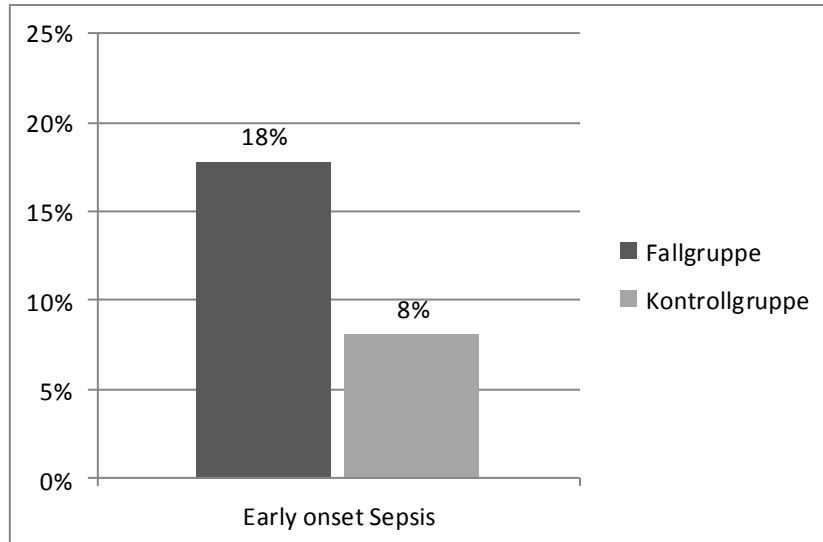
Abbildung 17: Häufigkeit einer Late onset Sepsis



Early onset Sepsis

Von einer Early onset Sepsis waren in der Fallgruppe (n=62) 11 (18%) betroffen. In der Kontrollgruppe (n=62) wurde eine Early onset Sepsis bei 5 (8%) diagnostiziert. (p=0.059)

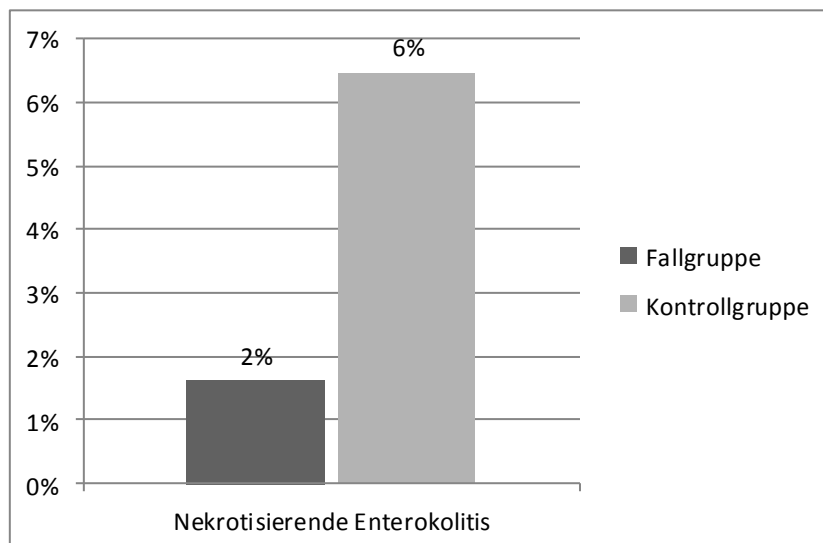
Abbildung 18: Häufigkeit einer Early onset Sepsis



3.7 NEC

Eine nekrotisierende Enterokolitis trat in der Fallgruppe (n=62) bei 1 (2%) Frühgeborenen auf. In der Kontrollgruppe (n=62) waren 4 (6%) davon betroffen. (p=0.087)

Abbildung 19: Häufigkeit einer nekrotisierenden Enterokolitis



Persistierender Ductus Arteriosus/Antibiotikagabe

Zusätzlich wurden auch die neonatalen Daten über einen persistierenden Ductus arteriosus (PDA) erfasst. Da sich über den Zeitraum der Studie das Behandlungsregime in Bezug auf eine prophylaktische Indomethacingabe änderte, war es aus den Arztbriefen nicht eindeutig erkennbar, welche Frühgeborene nur eine Prophylaxe oder schon eine Behandlung erhalten haben. Aufgrund dieser Ungenauigkeiten wurden diese Werte nicht zur weiteren Auswertung verwendet. Da alle Frühgeborenen in der Fallgruppe Makrolidantibiotika erhalten hatten, wurden diese Daten nicht extra aufgelistet.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Wir konnten signifikante Ergebnisse für das Auftreten einer Bronchopulmonalen Dysplasie finden. In der Gruppe mit Ureaplasma-positivem Trachealsekret waren 15 Frühgeborene davon betroffen, in der Kontrollgruppe waren es 4. ($p=0.003$) Auch das Auftreten eines IRDS korrelierte mit der Ureaplasmenbesiedlung. Hier war ein Unterschied von 49 zu 38 diagnostizierten Fällen zu beobachten. ($p=0.015$) Den Schweregrad des IRDS betreffend, gab es keine Unterschiede bei der Verteilung.

Die Beatmungshäufigkeit und die Beatmungsdauer gingen mit dem vermehrten Auftreten von IRDS und BPD einher. In der Fallgruppe wurden 59 Kinder maschinell beatmet, während dies in der Kontrollgruppe bei 50 Kindern der Fall war. ($p=0.005$) Die mediane maschinelle Beatmungszeit in der Fallgruppe betrug 11 Tage, während diese in der Kontrollgruppe bei 6 Tagen lag. ($p=0.006$) Die reine CPAP-Beatmungszeit von median 10 und 6 Tagen lieferte keine unterschiedlichen Ergebnisse. Bei der medianen Gesamtbeatmungszeit, die sich aus maschineller Beatmung und CPAP-Beatmung zusammensetzt, gab es signifikante Gruppenunterschiede. In der Kontrollgruppe lag diese bei 25 Tagen, in der Fallgruppe bei 16,5 Tagen. ($p=0.019$)

Diese Resultate liefern eindeutige Hinweise auf eine erhöhte Inzidenz von respiratorischen Komplikationen bei Frühgeborenen. Sowohl die BPD, das IRDS als auch die untersuchten Beatmungsparameter korrelierten mit einer Ureaplasma-urealyticum-Infektion.

Intraventrikuläre Blutungen wurden in der Ureaplasma-positiven Gruppe signifikant häufiger diagnostiziert, in der Fallgruppe bei 27 Kindern, in der Kontrollgruppe bei 15.

($p=0.028$) Die Verteilung der Schweregrade betreffend, zeigte sich nur bei der IVH I ein Unterschied, wobei davon in der Fallgruppe mit 64 % mehr Frühgeborene betroffen waren als in der Kontrollgruppe mit 47%. ($p=0.019$) Die Fallzahl der periventrikulären Leukomalazie war mit 10 Betroffenen in der Fallgruppe und 6 Betroffenen in der Kontrollgruppe insgesamt eher gering. Dadurch waren auch keine Gruppenunterschiede feststellbar. ($p=0.144$)

Weder bei der Early onset Sepsis noch bei der Late onset Sepsis gab es Unterschiede zwischen den Ureaplasma-positiven und Ureaplasma-negativen. Eine Early onset Sepsis war im Vergleich zur Late onset Sepsis in der Fallgruppe häufiger zu beobachten. In der Kontrollgruppe kam eine Late onset Sepsis häufiger als eine Early onset Sepsis vor. Von einer nekrotisierenden Enterokolitis war in der Fallgruppe nur 1 Frühgeborenes, in der Kontrollgruppe waren 4 Frühgeborene betroffen. Dieser Wert zeigte aber auf Grund der sehr geringen Fallzahl keine Signifikanz.

4.2 Vergleich der Ergebnisse mit aktueller Literatur

4.2.1 Pulmonale Morbiditäten

Zu den Auswirkungen einer Ureaplasmeninfektion auf neonatale Komplikationen gab es in den letzten Jahren zahlreiche Studien sowie auch Metaanalysen und Cochrane reviews. Vor allem in Bezug auf die pulmonale Morbidität zeigten sich Hinweise auf einen signifikanten Einfluss der Ureaplasmen. Unterschiedliche Ergebnisse kamen vor allem durch verschiedene Größe oder Heterogenität der Studienpopulation zustande. Wie in unserer Arbeit befassen sich die meisten Studien nur mit Frühgeborenen, weil diese überproportional häufig von einer BPD und von einem IRDS betroffen sind. Da das Gestationsalter einen der stärksten Prädiktoren für die BPD darstellt, erfolgte vor allem bei Studien, deren Studienpopulation einem größeren Altersumfang entsprach, eine Anpassung der Ergebnisse.

Eine prospektive Studie von van Waarde et al. im Zeitraum von 1990 – 1991 mit 108 beatmeten Neugeborenen zeigt einen signifikanten Zusammenhang von Ureaplasma urealyticum und dem Auftreten einer Bronchopulmonalen Dysplasie. Die stärkste Korrelation von Ureaplasmen zeigte sich aber in Zusammenhang mit dem Gestationsalter (28.9 vs. 31.5 Wochen). Nach Korrektur des Gestationsalters zeigte sich keine Korrelation von Ureaplasmen und BPD. (106)

Kafetzis et al. untersuchten mit einer prospektiven Studie sowohl den Einfluss von *Ureaplasma urealyticum* auf die Frühgeburtlichkeit als auch auf die Entwicklung einer BPD und die Mortalität. Sowohl das mediane Gestationsalter als auch das mediane Geburtsgewicht waren bei Neugeborenen von kolonisierten Müttern niedriger. Eine Kolonisation ging mit einer erhöhten Mortalität und einer höheren BPD – Inzidenz einher. (107)

Bei Kaspar et al. fand sich eine signifikante Assoziation von Ureaplasmen und dem Entstehen einer BPD. Trotz Korrektur anderer Risikofaktoren, wie Geburtsgewicht und Überdruckbeatmung, war die Ureaplasmeninfektion ein positiver Prädiktor. (2) Cassell et al. konnten sogar ein doppeltes Risiko für BPD und den Tod bei Frühgeborenen mit very low birth weight (<1000g) mit *Ureaplasma urealyticum*-Infektion feststellen. (1)

Keine Bedeutung der Ureaplasmen für die Entwicklung einer BPD konnten bei Heggie et al. nachgewiesen werden. In der prospektiven Studie wurde das Trachealsekret von beatmeten Neugeborenen < 1500g untersucht und die Entwicklung einer BPD ausgewertet. (13)

Eine 2005 veröffentlichte Metaanalyse von Schelonka et al. analysierte Artikel zum Thema Ureaplasmen und BPD, die zwischen 1966 und 2004 veröffentlicht wurden. Obwohl eine signifikante Assoziation zwischen *Ureaplasma urealyticum* und BPD zu finden war, wiesen die analysierten Artikel eine große Heterogenität auf. Vor allem kleine Studien zeigten eine Signifikanz, was durch einen eventuellen Bias erklärt werden könnte. (26) Erst 2014 wurde eine weitere Metaanalyse von Lowe et al. publiziert. Auch in dieser Metaanalyse von 39 Arbeiten konnte eine signifikante Assoziation von *Ureaplasma urealyticum* mit BPD28 und BPD36 nachgewiesen werden. (108)

Obwohl es vereinzelt Berichte über eine fehlende Korrelation von Ureaplasmen und BPD gab, wurden unsere Ergebnisse insgesamt von der aktuellen Literatur unterstützt. Die Fallzahl der meisten Studien lag wie bei uns zwischen 100 – 200, jedoch handelte es sich bei dem Großteil der Studien um prospektive Kohortenstudien.

Alle Frühgeborenen in der Fallgruppe wurden mit Makrolidantibiotika behandelt, wobei Erythromycin und Clarithromycin zum Einsatz kamen. Trotz dieser Behandlung laut

Schema, kam es in dieser Gruppe zu einem signifikanten Anstieg von pulmonalen Komplikationen. Es gibt viele Hinweise, dass eine Antibiotikagabe Folgeerkrankungen nicht effizient genug verhindern kann. Vor allem für Erythromycin, das am häufigsten verwendete Antibiotikum, gibt es Belege auf unzureichende Wirksamkeit. (15) Ein 2003 publizierter Cochrane Review konnte keinen Nachweis für die Wirksamkeit von Erythromycin erbringen. Dabei wurde aber auch die Aussagekraft der Studien bemängelt, da auf Grund der geringen Studiengrößen ein Effekt verschleiert werden könnte. (109) Laut Karaby et al. besteht bei bis zu 54% in vitro eine Resistenz gegenüber Erythromycin, wobei diese Zahlen nicht naturgemäß dem in vivo Verhalten entsprechen müssen.

Bessere Ergebnisse konnten etwa für Clarithromycin und Azithromycin erzielt werden. In einer Arbeit von Ramazan et al. konnte bei Frühgeborenen mittels Clarithromycin eine signifikante Reduktion von BPD nachgewiesen werden. Eine Eradikation der Ureaplasmen erfolgte in 68%. (110)

Viscardi et al. konnten zwar mittels Azithromycin eine Eradikation der Ureaplasmen erreichen, aber die Auswirkungen auf die Verhinderung einer BPD blieben dort ungeklärt. (111) Die aktuellste Metaanalyse zur Makrolidtherapie bei Ureaplasmen zeigte nur für Azithromycin eine reduzierte Inzidenz der BPD, nicht aber für Makrolide im Allgemeinen. Die „number needed to treat“ für Azithromycin war 10. (30)

Nur eine optimal ausgeführte randomisierte Studie kann wirklich Aussagen über Wirksamkeit dieser Therapien geben.

Zwischen 2007 – 2010 wurden Frühgeborene < 33 Wochen GA an der University of Maryland auf die Kolonisation mit Ureaplasmen urealyticum und Ureaplasma parvum untersucht. Ein Unterschied der Inzidenz einer BPD zwischen den beiden Serotypen konnte auf Grund der geringen Fallzahl nicht nachgewiesen werden. (16) Da es immer wieder Hinweise auf eine unterschiedliche Pathogenität der verschiedenen Ureaplasmen spp. gibt und eine PCR einer Kultur, in Bezug auf Sensitivität und Spezifität, überlegen ist, sollte für weitere Untersuchungen zu diesem Thema eine PCR zur Anwendung kommen. (16,27)

Die Definition der BPD₃₆ wird von einigen Autoren als problematisch angesehen, da allein durch Unreife oder akute pulmonale Erkrankungen ein Sauerstoffbedarf über 36 Wochen PMA bestehen kann. Deshalb wird teilweise gefordert, die radiologischen Veränderungen in die Diagnostik miteinzubeziehen. (112)

Zum Einfluss von *Ureaplasma urealyticum* auf das Entstehen eines IRDS gibt es weniger Forschung als für die Entstehung einer BPD. Cultrera et al. zeigten eine signifikante Assoziation bei Frühgeborenen zwischen einer erhöhten Inzidenz von IRDS und einer Infektion mit *Ureaplasma urealyticum* und *Ureaplasma parvum*, wobei die Korrelation mit *Ureaplasma parvum* stärker war. (27)

In der Arbeit von Hannaford et al. war dagegen eine signifikante Reduktion von IRDS bei *Ureaplasma* positiven Frühgeborenen <28 Wochen GA zu verzeichnen. (3) Es ist belegt, dass intrauteriner Stress, etwa durch einen vorzeitigen Blasensprung oder durch ein Amnioninfektionssyndrom, die im Rahmen einer Ureaplasmeninfektion gehäuft auftreten, zu einer beschleunigten Lungenreifung führt. (37,41) Dies könnte eine Reduktion der IRDS-Inzidenz erklären. Andererseits stellen eine Chorioamnionitis, Pneumonie oder Sepsis durch Inflammationsprozesse auch ein erhöhtes Risiko dar, vor allem zur Entwicklung eines sekundären RDS durch einen Surfactantverbrauch. (113) Es könnte ein Zusammenhang mit dem Zeitpunkt der Ureaplasmeninfektion bestehen. Während eine intrauterine Infektionen durch erhöhten Stress möglicherweise zu einer beschleunigten Lungenreife führt, kann eine spätere Infektion, etwa im Rahmen der Geburt, über eine Pneumonie oder Sepsis zu einem RDS beitragen.

4.2.2 Neurologische Komplikationen

Es ist bekannt, dass das unreife Gehirn sehr empfindlich auf Leukotriene und Zytokine, die etwa im Rahmen einer Chorioamnionitis ausgeschüttet werden, reagiert. (92,95) In unserer Studie zeigte sich ein signifikant häufigeres Auftreten von I/PVH in der Fallgruppe, wobei sich die Schweregrade nur anhand der IVH I unterschieden.

In der Studie von Kapsar et al. wurden neben der BPD auch der Einfluss von Ureaplasmen auf intraventrikuläre Blutungen untersucht. Signifikante Ergebnisse wurden bei der Inzidenz von I/PVH sowie den IVH III und IV Schweregraden beobachtet. (2) Viscardi et al. untersuchten die Assoziation von Ureaplasmen und IVH bei Frühgeborenen mit VLBW. Es konnte ein Zusammenhang zwischen Ureaplasmen und einer erhöhten Rate an IVH sowie zwischen Ureaplasmen und erhöhten Interleukinwerten nachgewiesen werden. (5)

Auch eine Amnionitis mit *Ureaplasma urealyticum* ohne zusätzlichen Nachweis einer kindlichen Transmission konnte als alleiniger Risikofaktor für schwerwiegende intraventrikuläre Blutungen belegt werden. Interessant an dieser Studie war auch, dass bei

nachgewiesener maternaler Ureaplasmaabesiedelung die Ureaplasmen mit Makrolidantibiotika nicht eradiziert werden konnten. (114)

Diese Beobachtungen werden auch durch Tiermodelle unterstützt. Bei Mäusen konnte gezeigt werden, dass eine antenatale Exposition mit *Ureaplasma parvum* sowohl eine zentrale Mikrogliose als auch eine Unterbrechung der Gehirnentwicklung induzieren kann. (25)

Wir konnten keine Unterschiede bei der Inzidenz der periventrikulären Leukomalazie zeigen. Insgesamt war die Fallzahl mit 10 bzw. 6 Betroffenen eher gering, sodass ein eventueller Zusammenhang nicht aufgezeigt werden konnte. Obwohl neurologische Komplikationen (IVH, Meningitis) bei einer Ureaplasmeninfektion bekannt sind, konnten wir keine Arbeiten zum erhöhten Risiko einer PVL finden. (9,92) Da aber auch diese Erkrankung durch Entzündungsprozesse begünstigt wird, könnten weitere Arbeiten zu diesem Thema Aufschluss über einen möglichen Zusammenhang mit Ureaplasmen geben.

4.2.3 Weitere neonatale Morbiditäten

Kein Unterschied war bei dem Auftreten einer Early- oder Late onset Sepsis zu beobachten. Die Rolle von Ureaplasmen bei septischen Erkrankungen ist bis jetzt noch ziemlich unklar. Es ist zwar belegt, dass Ureaplasmen das Potential haben invasive Erkrankungen zu verursachen, ein ätiologischer Zusammenhang mit Sepsis konnte aber noch nicht geklärt werden. (17)

Die Fallzahl mit 1 bzw. 4 Frühgeborenen mit NEC war zu gering, um signifikante Unterschiede der beiden Gruppen festzustellen. Jedoch waren entgegen unserer Erwartungen mehr Ureaplasma-negative als Ureaplasma-positive Kinder von dieser Erkrankung betroffen. Bis dato gibt es nur wenig Daten zu diesem Thema. Okogbule – Wonodi et al. konnten ein 3.3-mal erhöhtes Risiko für eine NEC bei Ureaplasma-positiven Frühgeborenen nachweisen. (29) In einem Schafmodell waren durch intrauterine Ureaplasmeninfektion intestinale Inflammationen, reduzierte Enterozytenproliferation und eine villöse Atrophie zu beobachten. Durch einen Interleukin-1 Antagonisten konnten diese Effekte gemildert werden, was einen Hinweis auf die Pathogenese gibt. (115) Auch hier sind weitere Studien mit größeren Fallzahlen notwendig, um den Pathomechanismus und dadurch entstehende Behandlungsmethoden zu verstehen.

4.3 Stärken und Limitationen der Studie

Mit einer retrospektiven Studie ist es nicht möglich, Kausalitäten und Beweise aufzuzeigen. Durch dieses Studiendesign kann nicht ausgeschlossen werden, dass andere Faktoren in unsere Ergebnisse miteinfließen. Jedoch weisen die eindeutigen Ergebnisse auf Hypothesen hin, die durch weitere Untersuchungen, wie etwa prospektive randomisierte Studien, validiert werden können. Trotzdem konnten erstmals systematisch alle Ureaplasmenfälle der Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde der letzten zwei Jahrzehnte erfasst werden und somit ein Überblick über Häufigkeit und Folgen einer solchen Infektion geschaffen werden. Bei vielen retrospektiven Studien, vor allem bei Fall-Kontroll-Studien, kann ein recall-bias bestehen. Um die Daten der PatientInnen zu erfassen, wurde auf handverfasste Dokumente zurückgegriffen. Trotz sorgfältiger Datenrecherche und Analyse ist es prinzipiell möglich, dass eben diese Daten fehlerhaft oder unzureichend dokumentiert wurden.

Der Beobachtungszeitraum für diese Studie ist mit 22 Jahren relativ lang. Während dieser Zeit haben sich sowohl die Diagnosekriterien wie auch die Behandlungsmodalitäten geändert. So ist etwa das neue Diagnoseschema für die BPD seit 2001 geläufig, die Einteilung der I/PVH Schweregrade nach Degum ist seit 1998 gebräuchlich. Durch bessere technische Ausstattung war es in diesem Zeitraum auch möglich, gewisse Erkrankungen bereits früher zu entdecken. Aufgrund der eng gesetzten Matchingkriterien, die auch das Geburtsjahr betreffen, können die Gruppen aufgrund der Homogenität dennoch gut miteinander verglichen werden, was auch eine der größten Stärken dieser Studie darstellt. Während bei anderen Arbeiten Einflussfaktoren, wie etwa das Gestationsalter, erst im Nachhinein angepasst werden mussten bzw. einen Einfluss auf das Ergebnis haben könnten, so ist es bei unserer Arbeit möglich, die Auswirkungen einer Ureaplasmeninfektion direkt ohne Korrekturverfahren zu vergleichen.

Aufgrund unserer Matchingkriterien wurden 4 Ureaplasma-positive Frühgeborene aus der Studie ausgeschlossen, weil innerhalb der verfügbaren Datenarchive keine passenden Kontrollfälle vorhanden waren. Eventuell hätten einzelne Ergebnisse auf Grund der veränderten Fallzahl anders ausfallen können.

4.4 Interpretation der Basisdaten

Bezüglich der maternalen und neonatalen Parameter, die miterfasst wurden, konnten einige signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen beobachtet werden. Diese Heterogenität der Gruppen kann einen Einflussfaktor auf die Ergebnisse darstellen. In der Fallgruppe wurden häufiger eine Chorioamnionitis und ein vorzeitiger Blasensprung (PROM) erfasst. Diese Ergebnisse sind nicht überraschend, da bekannt ist, dass diese Schwangerschaftskomplikationen bei einer Ureaplasmenbesiedlung häufiger eintreten. (115) Wenn eine vertikale Übertragung bereits während der Schwangerschaft und nicht erst im Laufe der Geburt geschieht, so können schädigende Prozesse durch Ureaplasmen auch zu Schwangerschaftskomplikationen führen. Diese wiederum haben Einfluss auf neonatale Erkrankungen, wie die BPD oder das IRDS. (7)

Bei den Ureaplasma-positiven Frühgeborenen wurde eine gehäufte neonatale Steroidgabe beobachtet. Dies steht in Einklang mit der erhöhten Inzidenz von BPD, da bei Verdacht auf Entwicklung einer chronischen Lungenerkrankung bzw. bei schwierigen Beatmungssituationen häufig Steroide als Prophylaxe oder Therapie eingesetzt werden. (69) Da alle neonatalen Komplikationen dokumentiert wurden, konnte auch eine erhöhte Inzidenz von Krampfanfällen in der Fallgruppe aufgezeigt werden. Krampfanfälle können oft bei intrazerebralen Blutungen oder anderen Formen der Hirnschädigung auftreten. Da eine I/PVH und die PVL in der Fallgruppe häufiger diagnostiziert wurden, sind die Krampfanfälle möglicherweise als Folge dieser Erkrankungen zu sehen.

Die Anzahl von Mehrlingsgeburten war in der Ureaplasma-negativen Gruppe signifikant höher. Da Mehrlingsschwangerschaften mit einer verzögerten Surfactantproduktion einhergehen, können diese wiederum Einfluss auf pulmonale Komplikationen nehmen. (37,41) In unserem Fall scheint es das Ergebnis aber nicht zu verzerren, da die Inzidenz dieser Morbiditäten in der Fallgruppe höher ist, Mehrlingsgeburten aber ein positiv prädiktiver Faktor für BPD oder IRDS sind.

Bezüglich wichtiger Einflussfaktoren auf die pulmonale und neurologische Morbidität Frühgeborener, wie etwa das Gestationsalter und Geburtsgewicht, wurden die Gruppen gematcht und zeigen eine starke Homogenität, sodass ein Einfluss dieser Faktoren auf unsere Ergebnisse vernachlässigbar ist.

4.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Unsere Ergebnisse liefern durch die BPD- und IRDS-Raten sowie durch die Beatmungsdauer eindeutige Hinweise auf die erhöhte pulmonale Morbidität durch Ureaplasmen. Die hohe Anzahl an Chorioamnionitis und PROM in der Fallgruppe legen nahe, dass die Inflammationskaskade der Ureaplasmen oft schon intrauterin beginnt und auch deshalb eine antibiotische Therapie bei den Neugeborenen keine zufriedenstellende Effizienz zeigt. Verschiedene Untersuchungen weisen darauf hin, dass es mit den gängigen Antibiotika nicht möglich ist, die Ureaplasmen zu eradizieren. (109)

Trotz des Wissens um das pathogene Potential der Ureaplasmen gibt es noch viele Unklarheiten um die Relevanz und Auswirkungen dieser Infektion.

Eine Umfrage bei britischen Neonatologen im Jahr 2009 ergab, dass ein Großteil ein sehr begrenztes Wissen um Ureaplasmen und deren Pathogenität zeigten bzw. diese in ihrer Routinearbeit kaum eine Rolle spielten. Vor allem die Rate an kolonisierten Neugeborenen wurde meist viel zu niedrig eingeschätzt. 87% dieser Studienteilnehmer sprachen sich aber für eine randomisierte Studie über den Einsatz von Antibiotika bei Ureaplasmen aus. Ein Großteil favorisierte die Untersuchung von Erythromycin. (117) Diese Umfrage zeigt, dass es nicht nur inkonklusive Ergebnisse der Literatur gibt, sondern auch in der klinischen Praxis Unsicherheiten herrschen.

Da bekannt ist, dass die inflammatorischen Prozesse durch Ureaplasmen bereits intrauterin beginnen, gibt es Ansätze, bereits die Mütter zu therapieren, um eine Transmission auf die Kinder zu verhindern. Auch hierzu wurden in den letzten Jahren mehrere Untersuchungen durchgeführt, die sich bis dato nur auf Tiermodelle beschränkt haben. In einem Schafmodell konnten durch intramuskuläre Gabe von Erythromycin weder eine chronische intra-amniotische Ureaplasmeninfektion eradiziert werden noch neonatale Komplikationen vermindert werden, was auch durch die schlechte Plazentagängigkeit von Erythromycin erklärt werden könnte. (118) Eine ähnliche Studie mit *Ureaplasma parvum* lieferte vergleichbare Ergebnisse und wies sogar darauf hin, dass dadurch Erythromycinresistenzen geschaffen werden könnten. (119) Erfolge konnten dagegen mit Azithromycin und Solithromycin erzielt werden. In verschiedenen Primatenmodellen konnte ein positiver Einfluss auf eine Frühgeburtlichkeit und Lungenerkrankungen gezeigt werden. (34,120) Inwiefern diese Beobachtungen klinische Konsequenzen nach sich ziehen, ist noch unklar.

Um ein bestmögliches Behandlungsmanagement für Ureaplasma-positive Mütter und Neugeborene zu gewährleisten, ist es notwendig, weitere randomisierte Studien zu diesem Thema durchzuführen.

5 Literaturverzeichnis

- (1) Cassell G, Crouse D, Waites K, et al. Association of *Ureaplasma urealyticum* infection of the lower respiratory tract with chronic lung disease and death in very-low-birth-weight infants. *Lancet* 1988 Jul 30;2(8605):240-245.
- (2) Kasper D, et al. In utero exposure to *Ureaplasma* spp. is associated with increased rate of bronchopulmonary dysplasia and intraventricular hemorrhage in preterm infants. *J Perinat Med* 2011 May;39(3):331-6.
- (3) Hannaford K, Todd DA, Jeffery H, John E, Blyth K, Gilbert GL. Role of *Ureaplasma urealyticum* in lung disease of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999 November 01;81(3):F162-F167.
- (4) Short E, Klein NK, Lewis B, Fulton S, Eisengart S, Kerckmar C, et al. Cognitive and Academic Consequences of Bronchopulmonary Dysplasia and Very Low Birth Weight: 8-Year-Old Outcomes. *Pediatrics* 2003 November 01;112(5):e359-e359.
- (5) Viscardi R, Hashmi N, Gross G, et al. Incidence of invasive ureaplasma in VLBW infants: relationship to severe intraventricular hemorrhage. *J Perinatol* 2008 Nov;28(11):759-65.
- (6) Viscardi R. *Ureaplasma* species: Role in Neonatal Morbidities and Outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2004 Jan;99(1):F87-92.
- (7) Capoccia R, Greub G, Baud D. *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* and adverse pregnancy outcomes. *Curr Opin Infect Dis* 2013 June;26(3):231-40.
- (8) Zotter H, Urlesberger B, Reiterer F, Dornbusch HJ, Sixl B, Müller W. *Ureaplasma* pneumoniae und Nachweis von *Ureaplasma urealyticum* im Tubusekret bei Früh- und Neugeborenen. *Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch* 1999;39(4):191-194.
- (9) Waites K, Katz B, Schelonka R. *Mycoplasmas* and *Ureaplasmas* as Neonatal Pathogens. *Clin Microbiol Rev* 2005 Oct;18(4):757-89.
- (10) Viscardi RM. *Ureaplasma* species: Role in Diseases of Prematurity. *Clin Perinatol* 2010 June;37(2):393-402.
- (11) Axel M. Gressner, Torsten Arndt. In: Axel M. Gressner, Torsten Arndt, editor. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. 2nd ed.: Springer; 2013. p. 1363-1363.
- (12) Adam D, Doerr HW, Link H, Lode H. *Die Infektiologie*: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 903.
- (13) Heggie AD, Bar-Shain D, Boxerbaum B, Fanaroff AA, O'Riordan MA, Robertson JA. Identification and quantification of ureaplasmas colonizing the respiratory tract and assessment of their role in the development of chronic lung disease in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 2001 Sep;20(9):854-859.

- (14) Volgmann T, Ohlinger R, Panzig B. *Ureaplasma urealyticum*-harmless commensal or underestimated enemy of human reproduction? A review. *Arch Gynecol Obstet* 2005;273(3):133-139.
- (15) Bowmann E, et al. Impact of erythromycin on respiratory colonization of *Ureaplasma urealyticum* and the development of chronic lung disease in extremely low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998 Jul;17(7):615-20.
- (16) Sung T, Xiao L, Duffy LB. Frequency of *Ureaplasma* Serovars in Respiratory Secretions of Preterm Infants at Risk for Bronchopulmonary Dsyplasia. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 May;30(5):379-83.
- (18) Zeighami H, Peerayeh SN, Yazdi RS, Sorouri R. Prevalence of *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum* in semen of infertile and healthy men. *Int J STD AIDS*. 2009 June 01;20(6):387-390.
- (19) Gupta A, Gupta S, Mittal A. Correlation of mycoplasma with unexplained infertility. *Arch Gynecol Obstet* 2009 Dec;280(6):981-5.
- (20) Peltier M. Immunology of term and preterm labor. *Reprod Biol Endocrinol* 2003 Dec 2;1:122.
- (21) Toll - like receptor. 2015; Available at:http://de.wikipedia.org/wiki/Toll-like_Receptor. Accessed 03/30, 2015.
- (22) Bashiri A, Horowitz S, Huleihel M, Hackmon R, Dukler D, Mazor M. Elevated concentrations of interleukin-6 in intra-amniotic infection with *Ureaplasma urealyticum* in asymptomatic women during. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78(5):379-382.
- (23) Perni SC, Vardhana S, Korneeva I, Tuttle SL, Paraskevas L, Chasen ST, et al. *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in midtrimester amniotic fluid: Association with amniotic fluid cytokine levels and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2004 10;191(4):1382-1386.
- (24) Clifford V, Tebruegge M, Everest N, Curtis N. *Ureaplasma*: Pathogen or Passenger in Neonatal Meningitis? *Pediatr Infect Dis J* 2010 Jan;29(1):60-4.
- (25) Normann E, Lacaze-Masmonteil T, Eaton F, Schwendimann L, Gressens P, Thébaud B. A novel mouse model of *Ureaplasma*-induced perinatal inflammation: effects on lung and brain injury. *Pediatr Res* 2009;65:430-436.
- (26) Schelonka RL, Katz B, Waites KB, Benjamin DK, Jr. Critical appraisal of the role of *Ureaplasma* in the development of bronchopulmonary dysplasia with metaanalytic techniques. *Pediatr Infect Dis J* 2005 Dec;24(12):1033-1039.
- (27) Cultrera R, Seraceni S, Germani R, Contini C. Molecular evidence of *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum* colonization in preterm infants during respiratory distress syndrome. *BMC Infect Dis* 2006 No;6(1):166.

- (28) Milisavljevic V, Garg M, Vuletic I, Miller JF, Kim L, Cunningham TD, et al. Prospective assessment of the gastroesophageal microbiome in VLBW neonates. *BMC Pediatr* 2013 Apr 5;13:49-2431-13-49.
- (29) Okogbule-Wonodi A, Gross G, Sun C, et al. Necrotizing Enterocolitis is associated with *Ureaplasma* Colonization in Preterm Infants. *Pediatr Res* 2011 May;69(5 Pt 1):442-7.
- (30) Nair V, Loganathan P, Soraisham A. Azithromycin and Other Macrolides for Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology* 2014;106(4):337-47.
- (31) Flemmer A, Schubert S, Kramer A, Förster K, Schulze A. Antibiotische Therapie bei *Ureaplasma-Urealyticum* Infektion. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2009 April;213:DOI: 10.1055/s-0029-1222929.
- (32) Friese K, Mylonas I, Schulze A. Infektionserkrankungen Der Schwangeren und Des Neugeborenen. 3rd ed.: Springer; 2013. p. 415.
- (33) Vouga M, Greub G, Prod'hom G, Durussel C, et al. Treatment of genital mycoplasma in colonized pregnant women in late pregnancy is associated with a lower rate of premature labour and neonatal complications. *Clin Microbiol Infect* 2014 10;20(10):1074-1079.
- (34) Grigsby PL, Novy MJ, Sadowsky DW, Morgan TK, Long M, Acosta E, et al. Maternal azithromycin therapy for *Ureaplasma* intraamniotic infection delays preterm delivery and reduces fetal lung injury in a primate model. *Obstet Gynecol* 2012 12;207(6):475.e1-475.e14.
- (35) Gortner M, Sitzmann. Pädiatrie 4 Auflage. 14th ed.: Springer; 2013. p. 120-121.
- (36) Wauer RR. Surfactanttherapie:Grundlagen, Diagnostik, Therapie: Thieme; 2004. p. 91-92.
- (37) Lentze MJ. Lungenkrankheiten Früh-und Neugeborener. Pädiatrie. 3rd ed.: Springer; 2007. p. 473-477.
- (38) Paetzel M. Atemnotsyndrom (Grad 1-4) des Früh- und Neugeborenen (IRDS). Available at: <http://www.kinderradiologie-online.de/radiologie/20021110223558.shtml#a1>. Accessed 10/06, 2014.
- (39) Kotecha S. Lung growth: implications for the newborn infant. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 2000 January 01;82(1):F69-F74.
- (40) Jorch G, Hübler A. Idiopathisches Atemnotsyndrom. In: Gartner L, editor. *Neonatologie:Die Medizin des Früh-und Reifgeborenen*: Thieme; 2010. p. 166-169.
- (41) von Mutius E. -Respiratorische Erkrankungen des Früh-und Neugeborenen. *Pädiatrische Pneumologie*. 3rd ed.: Springer; 2013. p. 336-340.
- (42) Koletzko. Das Frühgeborene. *Kinder-und Jugendmedizin* 14. Auflage. 14th ed.: Springer; 2013. p. 60-61.

- (43) Gortner L, Tutdibi E. Respiratorische Erkrankungen bei Früh- und Neugeborenen – Aktuelle Diagnostik und Therapie. *Geburtshilfe Neonatol* 2011 Aug;215(4):145-151.
- (44) Vyas J, Kotecha S. Effects of antenatal and postnatal corticosteroids on the preterm lung. *Neonatal Ed* 1997 Sep;77(2):F147-50.
- (45) Raghavendran K, Willson D, Notter RH. Surfactant Therapy for Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Clin* 2011 7;27(3):525-559.
- (46) Seger N, Soll R. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Apr 15(2).
- (47) Soll R, Ozek E. Multiple versus single dose of exogenous surfactant for the prevention and treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jan 21(1).
- (48) Lentze MJ. Lungenkrankheiten Früh-und Neugeborener. *Pädiatrie:Grundlagen und Praxis*. 3rd ed.: Springer; 2007. p. 477-481.
- (49) Kretz FJ, Becke K. Anästhesie bei Kindern mit chronisch pulmonalen Erkrankungen. *Anästhesie und Intensivmedizin bei Kindern: Thieme*; 2007. p. 186-187.
- (50) Maier RF, Stiller B, Obladen M, Bahr M. Neugeborenenintensivmedizin: Evidenz Und Erfahrung. 8.Auflage. Springer; 2011. p. 156-161.
- (51) Prävention und Therapie der Bronchopulmonalen Dysplasie Frühgeborener. Available at: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/024-014.html>. Accessed 10/06, 2014.
- (52) Gortner L, Meyer S. Die bronchopulmonale Dysplasie Frühgeborener. 2007 13 Aug;44(8):475-485.
- (53) Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. *The Lancet* ;367(9520):1421-1431.
- (54) Hayes J, Feola D, Murphey B, Shook L. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Respiration* 2010;79(5):425-436.
- (55) Reiser M, Kuhn FP, Debus J. Bildgebende Diagnostik im Kindesalter. *Radiologie: Thieme*; 2011. p. 684-684.
- (56) Harnack GA, Koletzko B. *Kinder-und Jugendmedizin*. 14th ed.:Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 64-65.
- (57) Jorch G, Hübler A. Respiratorische Erkrankungen. *Neonatologie: Die Medizin des Früh-und Reifgeborenen:Thieme*; 2010. p. 177-177.
- (58) Rindfleisch M, Hasday J, Taciak V, et al. Potential role of interleukin-1 in the development of bronchopulmonary dysplasia. *J Interferon Cytokine Res* 1996 May;16(5):365-73.

- (59) Albertine K, Gregory P, Jones B, et al. Chronic Lung Injury in Preterm Lambs. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(3):945-958.
- (60) Been JV, Rours IG, Kornelisse RF, Jonkers F, de Krijger RR, Zimmermann LJ. Chorioamnionitis Alters the Response to Surfactant in Preterm Infants. *J Pediatr* 2010 1;156(1):10-15.e1.
- (61) Kallapur SG, Kramer BW, Jobe AH. Ureaplasma and BPD. *Semin Perinatol* 2013 4;37(2):94-101.
- (62) Bose CL, Laughon MM. Patent ductus arteriosus: lack of evidence for common treatments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007 Nov;92(6):F498-502.
- (63) Terek D, Yalaz M, Ulger Z, Koroglu OA, Kultursay N. Medical closure of patent ductus arteriosus does not reduce mortality and development of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *J Res Med Sci* 2014 Nov;19(11):1074-1079.
- (64) Schmidt B, Roberts RS, Fanaroff A, Davis P, Kirpalani HM, Nwaesei C, et al. Indomethacin prophylaxis, patent ductus arteriosus, and the risk of bronchopulmonary dysplasia: further analyses from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms (TIPP). *J Pediatr* 2006 Jun;148(6):730-734.
- (65) Egberts J, Brand R, Walti H, Bevilacqua G, MD GB, Gardini F. Mortality, Severe Respiratory Distress Syndrome, and Chronic Lung Disease of the Newborn Are Reduced More After Prophylactic Than After Therapeutic Administration of the Surfactant Curosurf. *Pediatrics* 1997 July 01;100(1):e4-e4.
- (66) Yost C, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database* 2000(2).
- (67) Soll R, Morley C. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. . *Cochrane Database Syst Rev* 2001.
- (68) Speer CP, Groneck P. Medikamentöse Prophylaxe und Therapie der bronchopulmonalen Dysplasie. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2005;209(4):119-127.
- (69) Thomas W, Speer CP. Management of infants with bronchopulmonary dysplasia in Germany. *Early Hum Dev* 2005 2;81(2):155-163.
- (70) Reinhardt D. Therapie der Krankheiten im Kindes-und Jugendalter:Springer; 2014. p. 29-29.
- (71) Allen J, Zwerdling R, Ehrenkranz R, et al. Statement on the Care of the Child with Chronic Lung Disease of Infancy and Childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 Aug 1;168(3):356-96.
- (72) Ng G, da Silva O, Ohlsson A. Bronchodilators for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants. *Chochrane Database Syst Rev* 2001(3).

- (73) Schreiber MD, Gin-Mestan K, Marks JD, Huo D, Lee G, Srisuparp P. Inhaled Nitric Oxide in Premature Infants with the Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2003 11/27; 2015/01;349(22):2099-2107.
- (74) Kinsella JP, Walsh WF, Bose CL, Gerstmann DR, Labella J, Sardesai S, et al. Inhaled nitric oxide in premature neonates with severe hypoxaemic respiratory failure: a randomised controlled trial. *The Lancet* 1999 9/25;354(9184):1061-1065.
- (75) Van Meurs KP, Wright LL, Ehrenkranz RA, Lemons JA, Ball MB, Poole WK, et al. Inhaled Nitric Oxide for Premature Infants with Severe Respiratory Failure. *N Engl J Med* 2005 07/07; 2015/01;353(1):13-22.
- (76) Clark PL, Ekekezie II, Kaftan HA, Castor CA, Truog WE. Safety and efficacy of nitric oxide in chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002 January 01;86(1):F41-F45.
- (77) Iyengar A, Davis JM. Drug therapy for the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Front Pharmacol.* 2015 01/13;6:12.
- (78) Levine CR, Gewolb IH, Allen K, Welch RW, Melby JM, Pollack S, et al. The safety, pharmacokinetics, and anti-inflammatory effects of intratracheal recombinant human Clara cell protein in premature infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Res* 2005 Jul;58(1):15-21.
- (79) von Mutius E. Pädiatrische Pneumologie. *Pädiatrische Pneumologie.* 3rd ed.: Springer; 2013. p. 343-352.
- (80) Darlow B, Graham P. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002.
- (81) Ryu J, Haddad G, Carlo WA. Clinical Effectiveness and Safety of Permissive Hypercapnia. *Clin Perinatol* 2012 9;39(3):603-612.
- (82) Greenough A, Sharma A. What is new in ventilation strategies for the neonate? *Eur J Pediatr* 2007 Oct;166(10):133-139.
- (83) Weinberger B, Laskin DL, Heck DE, Laskin JD. Oxygen Toxicity in Premature Infants. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002 5/15;181(1):60-67.
- (84) Saugstad OD. Chronic lung disease: oxygen dogma revisited. *Acta Pædiatrica* 2001;90(2):113-115.
- (85) Greenspan JS, Goldsmith JP. Oxygen Therapy in Preterm Infants: Hitting the Target. *Pediatrics* 2006 October 01;118(4):1740-1741.
- (86) Mataloun M,CM., et a. Pulmonary responses to nutritional restriction and hyperoxia in premature rabbits. *J Pediatr (Rio J)* 2006 May-June;82(3):179-185.
- (87) Biniwale MA, Ehrenkranz RA. The Role of Nutrition in the Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia. *Semin Perinatol* 2006 8;30(4):200-208.

- (88) Parker TA, Abman SH. The pulmonary circulation in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol.* 2003 2;8(1):51-61.
- (89) Farber H, Loscalzo J. Mechanism of disease:pulmonary hypertention. *Discov Me* 2005 Feb;5(25):80-7.
- (90) Ehrenkranz RA, Walsh M, et a. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2005 Dec;116(6):1353-60.
- (91) Larroque B, Marret S, Ancel P, et al. White matter damage and intraventricular hemorrhage in very preterm infants: the EPIPAGE study. *J Pediatr* 2003 10;143(4):477-483.
- (92) Lentze MJ, Schaub J, Schulte F, Spranger J. *Neurologie des Neugeborenen. Pädiatrie.* 3rd ed.: Springer; 2007. p. 453-461.
- (93) Khalessi, N., Farahani, Z., Shariat, M., Rezaeizadeh,G. Risk Factors of Intracranial Hemorrhage in Premature Neonates. *Acta Med Iran* 2014;52(9):687-89.
- (94) Al-Abdi S, Al-Aamri M. A Systematic Review and Meta-analysis of the Timing of Early Intraventricular Hemorrhage in Preterm Neonates: Clinical and Research Implications. *J Clin Neonatol.* 2014 Apr;3(2):76-88.
- (95) Harnack GA, Koletzko B. *Kinder-und Jugendmedizin.* 14th ed.: Springer; 2013. p. 66-67.
- (96) Ehlen M. *Klinikstandards für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin.:* Thieme; 2014.p.
- (97) Polin R. Management of Neonates With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics* 2012 May 01;129(5):1006-1015.
- (98) Anderson-Berry AL. Neonatal Sepsis. 2014; Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/978352-overview>. Accessed Februar, 2015.
- (99) Speer CP, Gahr M. *Pädiatrie.* 4th ed.: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 371-373.
- (100) Valencia GB, Banzon F, Cummings M, McCormack WM, Glass L, Hammerschlag MR. Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum in neonates with suspected infection. *Pediatr Infect Dis J* 1993 Jul;12(7):571-573.
- (101) Ottolini MC, Lundgren K, Mirkinson LJ, Cason S, Ottolini MG. Utility of complete blood count and blood culture screening to diagnose neonatal sepsis in the asymptomatic at risk newborn. *Pediatr Infect Dis J* 2003 May;22(5):430-434.
- (102) Gortner L, Meyer S, Sitzmann C. *Pädiatrie.* 4th ed.: Thieme; 2012. p. 137-138.
- (103) Schweinitz D, Ure B. Nekrotisierende Enterokolitis. *Kinderchirurgie: Viszerale und allgemeine Chirurgie des Kindesalters.* 2nd ed.: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 370-380.

- (104) Harnack GA, Koletzko B. Neonatologie. Kinder-und Jugendmedizin. 14th ed.: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 86-87.
- (105) Gortner L, Meyer S, Sitzmann C. Erkrankungen in der Neugeborenenperiode. Pädiatrie. 4th ed.: Thieme; 2012. p. 142-143.
- (106) van Waarde WM, Brus F, Okken A, Kimpen JL. Ureaplasma urealyticum colonization, prematurity and bronchopulmonary dysplasia. Eur.Respir.J 1997 Apr; 10(4):886-890
- (107) Kafetzis DA, Skevaki CL, Skouteri V, Gavrili S, Peppas K, Kostalos C, et al. Maternal Genital Colonization with Ureaplasma urealyticum Promotes Preterm Delivery: Association of the Respiratory Colonization of Premature Infants with Chronic Lung Disease and Increased Mortality. Clin Infect Dis. 2004 October 15;39(8):1113-1122.
- (108) Lowe J, Watkins WJ, Edwards MO, Spiller OB, Jacqz-Aigrain E, Kotecha SJ, et al. Association between pulmonary ureaplasma colonization and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: updated systematic review and meta-analysis. Pediatr Infect Dis J 2014 Jul;33(7):697-702.
- (109) Mabanta CG, Pryhuber GS, Weinberg GA, Phelps DL. Erythromycin for the prevention of chronic lung disease in intubated preterm infants at risk for, or colonized or infected with Ureaplasma urealyticum. Cochrane Database Syst Rev 2003;4(4):CD003744.
- (110) Ozdemir R, Erdeve O, Dizdar EA, et al. Clarithromycin in Preventing Bronchopulmonary Dysplasia in Ureaplasma urealyticum-Positive Preterm Infants. Pediatrics 2011 Dec;128(6):e1496-501.
- (111) Viscardi RM, Othman AA, Hassan HE, Eddington ND, Abebe E, Terrin ML, et al. Azithromycin To Prevent Bronchopulmonary Dysplasia in Ureaplasma-Infected Preterm Infants: Pharmacokinetics, Safety, Microbial Response, and Clinical Outcomes with a 20-Milligram-per-Kilogram Single Intravenous Dose. Antimicrob Agents Chemother 2013;57(5):2127-33.
- (112) Prabhakar R. Imaging in Bronchopulmonary Dysplasia. 2013; Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/406564-overview>. Accessed April, 2015.
- (113) Roos R, Genzel-Boroviczeny O, Proquitté H. Checkliste Neonatologie. 4th ed.: Thieme; 2010. p. 174-175.
- (114) Kirchner L, Helmer H, Heinze G, Wald M, Brunbauer M, Weninger M, et al. Amnionitis with Ureaplasma urealyticum or other microbes leads to increased morbidity and prolonged hospitalization in very low birth weight infants. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2007 Sep;134(1):44-50.
- (115) Wolfs TG, Kallapur SG, Knox CL, Thuijls G, Nitsos I, Polglase GR, et al. Antenatal ureaplasma infection impairs development of the fetal ovine gut in an IL-1-dependent manner. Mucosal Immunol 2013 May;6(3):547-556.
- (116) Capoccia R, Greub G, Baud D. Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis and adverse pregnancy outcomes. Curr Opin Infect Dis. 2013 Jun;26(3):231-40

(117) Maxwell NC, Nuttall D, Kotecha S. Does *Ureaplasma* spp. cause chronic lung disease of prematurity: Ask the audience? *Early Hum Dev* 2009 5;85(5):291-296.

(118) Dando SJ, Nitsos I, Newnham JP, Jobe AH, Moss TJM, Knox CL. Maternal Administration of Erythromycin Fails to Eradicate Intrauterine *Ureaplasma* Infection in an Ovine Model. *Biology of Reproduction* 2010 October 01;83(4):616-622.

(119) Kemp MW, Miura Y, Payne MS, Watts R, Megharaj S, Jobe AH, et al. Repeated maternal intramuscular or intraamniotic erythromycin incompletely resolves intrauterine *Ureaplasma parvum* infection in a sheep model of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2014 Aug;211(2):134.e1-134.e9.

(120) Miura Y, Payne MS, Keelan JA, Noe A, Carter S, Watts R, et al. Maternal intravenous treatment with either azithromycin or solithromycin clears *Ureaplasma parvum* from the amniotic fluid in an ovine model of intrauterine infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2014 Sep;58(9):5413-5420.