



# Bronchopulmonale Dysplasie/CLD

## Definition I

- Seit der Erstbeschreibung durch Northway 1967 kontinuierliche Änderung der Definition
- Ursprünglich drei unterschiedliche Definitionen:
  - O<sub>2</sub>-Bedarf für 28 Tage
  - O<sub>2</sub>-Bedarf für 36 Wochen des PMA
  - Kriterien des NICHD basierend auf der Gestationswoche und der BPD-Schwere
- NICHD-Workshop 2001: vorerst endgültige Fassung

# Definition II

**TABLE 1. DEFINITION OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA: DIAGNOSTIC CRITERIA**

Gestational Age	< 32 wk	≥ 32 wk
Time point of assessment	36 wk PMA or discharge to home, whichever comes first	> 28 d but < 56 d postnatal age or discharge to home, whichever comes first
	Treatment with oxygen > 21% for at least 28 d plus	
Mild BPD	Breathing room air at 36 wk PMA or discharge, whichever comes first	Breathing room air by 56 d postnatal age or discharge, whichever comes first
Moderate BPD	Need* for < 30% oxygen at 36 wk PMA or discharge, whichever comes first	Need* for < 30% oxygen at 56 d postnatal age or discharge, whichever comes first
Severe BPD	Need* for ≥ 30% oxygen and/or positive pressure, (PPV or NCPAP) at 36 wk PMA or discharge, whichever comes first	Need* for ≥ 30% oxygen and/or positive pressure (PPV or NCPAP) at 56 d postnatal age or discharge, whichever comes first

*Definition of abbreviations:* BPD = bronchopulmonary dysplasia; NCPAP = nasal continuous positive airway pressure; PMA = postmenstrual age; PPV = positive-pressure ventilation.

\* A physiologic test confirming that the oxygen requirement at the assessment time point remains to be defined. This assessment may include a pulse oximetry saturation range.

BPD usually develops in neonates being treated with oxygen and positive pressure ventilation for respiratory failure, most commonly respiratory distress syndrome. Persistence of clinical features of respiratory disease (tachypnea, retractions, rales) are considered common to the broad description of BPD and have not been included in the diagnostic criteria describing the severity of BPD. Infants treated with oxygen > 21% and/or positive pressure for nonrespiratory disease (e.g., central apnea or diaphragmatic paralysis) do not have BPD unless they also develop parenchymal lung disease and exhibit clinical features of respiratory distress. A day of treatment with oxygen > 21% means that the infant received oxygen > 21% for more than 12 h on that day. Treatment with oxygen > 21% and/or positive pressure at 36 wk PMA, or at 56 d postnatal age or discharge, should not reflect an "acute" event, but should rather reflect the infant's usual daily therapy for several days preceding and following 36 wk PMA, 56 d postnatal age, or discharge.

■ Einteilung: 1.) < 32. GW

2.) > 32. GW

■ Begutachtungszeitpunkt:

1.) 36. Woche PMA

oder bei Entlassung

2.) > 28. LT aber < 56. LT

oder bei Entlassung

■ O<sub>2</sub>-Bedarf

Quelle: Jobe, AH, Bancalari, E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:1723.

# Epidemiologie

- Inzidenz von Zentrum abhängig ( $\text{♂} > \text{♀}$ )
- NICHD Neonatal Research Network (1995-1996):

1251g-1500g	7 Prozent
1001g-1240g	15 Prozent
751g-1000g	34 Prozent
501g-750g	52 Prozent

- Kohortenstudie 1994 – 2002: signifikanter Rückgang der schweren BPD von 10 % auf 4 % (J Pediatr 2005)

# Pathogenese I

- Multifaktorielle Ätiologie (mechanisch, infektiös, O<sub>2</sub>)
- Lunge vor dem Saccularstadium am empfindlichsten (31.-34. SSW)
- Mechanische Schäden:
  - Volutrauma > Barotrauma
  - pCO<sub>2</sub>↓ → BPD Risiko↑
  - PIP → Bronchiolarläsionen → Resistance ↑
- O<sub>2</sub>-Toxizität:
  - reaktive Sauerstoffradikale (Superoxide etc.)
  - Mangel an antioxidanten Enzymen (Katalase etc.)

## Pathogenese II

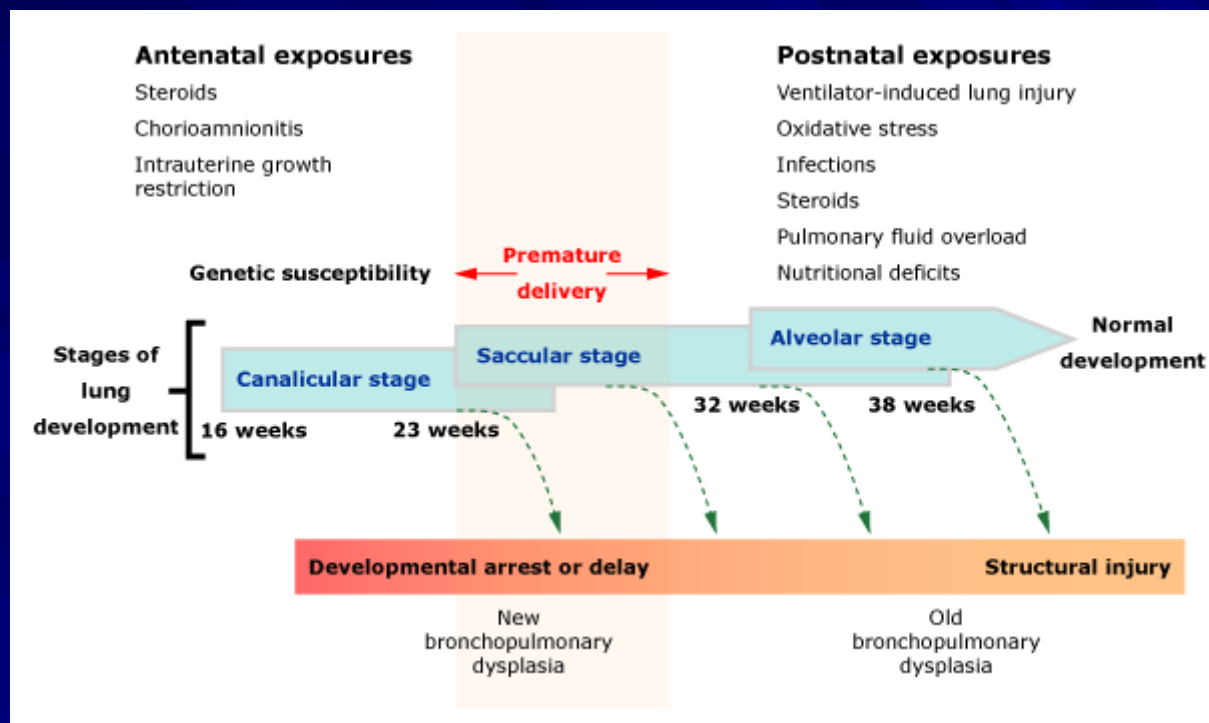
- Nährstoffmangel der FG → Antioxidantien ↓ bzw. Enzymunreife → Grundlage für BPD
- Gluthation-S-Transferase P1 Polymorphismus

### ■ Infektion:

- nosokomiale Infektionen (v.a. in Verbindung mit einem hämodynamisch wirksamen PDA!) → erhöhtes BPD-Risiko
- antenatale Infektion (proinflammatorische Zytokine in Amnionflüssigkeit ↑), Ureaplasma urealyticum

## Pathogenese III

- Entzündungsreaktion:
  - Makrophagen, Lymphozyten, etc. → inflammatorische Mediatoren
  - Komplementaktivierung, erhöhte Gefäßpermeabilität, etc.
- Bombesin-like peptides:
  - Rolle bei Lungenwachstum und -reifung
  - bei BPD erhöht



The timing of the exposure of pulmonary insults (ie, the gestational age and the stage of lung development) results in either developmental arrest or delay in pulmonary maturation ("new" BPD) or structural pulmonary injury ("old" BPD). Quelle: Baraldi, E, Filippone, M. Chronic lung disease after premature birth. New England Journal of Medicine 2007; 357:1946.



# Risikofaktoren

- Niedriges Geburtsgewicht
- PDA
- Sepsis
- Sepsis und PDA → Risiko erhöht
- Fraglich: Familienanamnese für Asthma
- Exzessive frühe Flüssigkeitszufuhr
- Vasopressin ↑ und ANP ↓
- Inositolclearance ↑ und damit Surfactantproduktion ↓

# Pathologie I

## ■ Mit Surfactanttherapie:

- Unterbrechung der Lungenentwicklung
- Alveolarhypoplasie
- weniger und größere Alveolen
- ev. Parenchymfibrose, Hypertrophie der glatten Bronchialmuskulatur, interstitielles Ödem

## ■ Ohne Surfactanttherapie:

- Entzündung
- Parenchymfibrose
- Hypertrophie der Bronchialmuskulatur

## Pathologie II

- Fibrose
- interstitielles Ödem
- Hypertrophie der glatten Gefäßmuskulatur – ev. Verschluß der Pulmonalgefäße
- Verdicktes Interstitium und erhöhter Anteil an elastischen Komponenten des Gewebes führen zu erhöhter Kollapsneigung der Alveolen

# Klinik I

- V.a. ELBW
- Grundlage: v.a. schweres RDS
- Typisch: respiratorische Situation wird ab der 2. LW immer schlechter, O<sub>2</sub>-Bedarf steigt, Atelektasen verursachen Schwankungen im O<sub>2</sub>-Bedarf
- Status:
  - Tachypnoe
  - subcostale Einziehungen
  - Rasselgeräusche

## Klinik II

- Thoraxröntgen: → „nebelig“
- Atelektasen/Emphysem
- ev. Lungenödem
- zystische Veränderungen (Fibrose)

## Klinischer Verlauf

- Meist innerhalb von 3-4 Monaten: Beatmung → CPAP → Sauerstoffgabe → Raumluft
- Schwere BPD: pulmonale Instabilität, intermittierend akute Verschlechterung, pulmonale Hypertension (Behinderung des Lymphabflusses → Interstitiumödem ↑), Cor pulmonale, Tidalvolumen ↓, Lungenresistance ↑, Compliance ↓, Hyperkapnie, Hypoxämie, Emphysem

# Therapie I

- **Ziel:** Weitere Schäden der Lunge zu vermeiden und optimale Ernährung zum Gedeihen des Kindes zu gewährleisten!
- **Beatmung:** → Weanen anstreben!
  - niedrige Tidalvolumina anstreben
  - PEEP mit 6 oder 7 mmH<sub>2</sub>O kann Atelektasen vermindern
  - Inspirationszeit auf 0.6s erhöhen, um Lungen gleichmäßig zu entfalten
  - pCO<sub>2</sub> Zielbereich: 55-60 mmHg
- **Sauerstoff:** → pO<sub>2</sub> Zielbereich: > 50-55 mmHg

## Therapie II

- Monitoring:
  - < 32. SSW: SpO<sub>2</sub>: 85%-93%
  - > 32. SSW: SpO<sub>2</sub>: 87%-97%
- Ernährung:
  - Energiebedarf bis 150 kcal/kg/d (CAVE: Atemarbeit!!)
  - erhöhte Atemfrequenz → zusätzliche Energiezufuhr (50 kcal/kg)
- Flüssigkeit:
  - restriktiv halten (CAVE: Lungenödem!!)
  - leichte BPD: 140-150 ml/kg/d
  - schwere BPD: 110-120 ml/kg/d
  - Nahrungsanreicherung (CAVE: Knochenstoffwechsel!!)



## Therapie III

- Diuretika: → wenig Evidence bez. des Langzeitoutcomes
  - Verwendung zur raschen pulmonalen Funktionsverbesserung
  - Furosemid (1 mg/kg/d i.v.)  
alternativ: Chlorothiazid (10-20 mg/kg/d p.o.)
  - CAVE: Nephrokalzinose, Hypokaliämie, -natriämie, Ototoxizität bei Furosemidgaben!

## Therapie IV

- Bronchodilatoren:
  - Effekt nur kurzzeitig
  - beruhend auf Asthma-therapieschemata
  - Salbutamolvernebelung:  
0.15mg/kg alle 20min
  - Ipratropiumbromid:  
25µg/kg/Dosis
- Kortikoide: → **Trotz zahlreicher Studien bleibt es unklar, ob die postnatale Glucokortikoidgabe gerechtfertigt ist! (NW und frgl. Langzeitbenefit)**

## Therapie V

- keine Routinegaben!
- Trotz der Besserung der Lungenfunktion ist der Kurz- bzw. Langzeitbenefit unklar und somit das Akzeptieren der NW nicht akzeptierbar.
- **Anwendung von Hydrokortison nur bei schwerer BPD (max. Beatmungsaufwand und O<sub>2</sub>-Bedarf), da hohe Beatmungsdrücke und Sauerstoffgaben die Mortalität erhöhen!**
- Hydrokortison ist Dexamethason vorzuziehen (2mg/kg - 1mg/kg - 0.5mg/kg)

## Therapie VI

- NW: Hyperglykämie, Hypertonie, GI-Blutung, -Perforation, CP, Infektion
- Inhalative Kortikoide: → Beclomethason 42µg/Hub/12h  
→ Fluticason 50µg/Hub/12h
- Vitamin A: → bei langanhaltender Beatmung zu erwägen  
→ 5000 IU i.m. 3x/Woche für die ersten 28 LT
- Coffeincitrat: → Reduzierung der BPD Rate  
→ Verbesserung des Outcomes der kognitiven Entwicklung
- NO? Cromoglycinsäure?

## Akute respiratorische Verschlechterung

- Vernebelung von 0.15 mg/kg Salbutamol alle 20 Minuten (3xig), anschließend alle 1-4 Stunden einmalige Dosis wiederholen
- Oder: kontinuierliche Vernebelung von Salbutamol mit 0.5 mg/kg/h für 1-2 Stunden
- Schlechtes Ansprechen → Ipratropium (25µg/kg) zur Inhalation
- Akuter Bronchospasmus → inhalatives Corticosteroid und Salbutamolinhalation → Ausbleiben der Wirkung: Hydrokortison i.v. lt. Schema

# Outcome I

- Erhöhte Gefahr für pulmonale Infekte (RSV, Bronchiolitis) innerhalb der ersten 2 LJ
- Erhöhte Mortalitätsrate (PAH, Cor pulmonale, Sepsis)
- Spätes Säuglingsalter: → abnormales CT (subpleurale Verschattungen etc.)  
→ FRC↓, FEF↓
- Kleinkinder: → FRC↓, Compliance↓  
→ allmähliche Besserung der Funktion mit steigendem Alter!

## Outcome II

- Unterschied zwischen Präsurfactant Ära und heute??  
(CAVE: erhöhte Überlebensrate der ELBW!)
- Erhöhtes Risiko für motorische und kognitive Entwicklungsstörungen (CAVE: Co-Faktoren wie IVH, ROP, Gehörschäden, niedriger soz. Schicht,)
- Beeinflussung des Körperwachstums??