



# Zusammenhang zwischen kindlichem Geschlecht und Atemnotsyndrom bei Frühgeborenen

Schnorf Virginia  
Matrikelnummer S16545634

Zeller Larissa  
Matrikelnummer S16545840

Departement Gesundheit  
Institut für Hebammen  
Studienjahr: HB16  
Eingereicht am: 03.05.2019  
Begleitende Lehrperson: Elisabeth Spiegel-Hefel

**Bachelorarbeit  
Hebamme**

## ABSTRACT

Das Atemnotsyndrom (ANS) ist die häufigste pulmonale Komplikation im Zusammenhang mit frühgeborenen Kindern. Die Inzidenz des ANS unterscheidet sich zwischen Knaben und Mädchen im Verhältnis von 1.7:1. Somit stellt sich die Frage, welche pathophysiologischen Ursachen diesen Zusammenhang von kindlichem Geschlecht und Morbidität des ANS bei frühgeborenen Kindern begründen.

Mittels aktueller Literatur wird die Fragestellung dieser themengeleiteten Bachelorarbeit beantwortet. Anhand drei Hauptstudien wird über die Unterschiede in der Lungenstruktur, in der Natrium-Transportaktivität sowie über den Einfluss der Geschlechtshormone die Geschlechterdisparität untersucht. Dabei sind die Geschlechtshormone der Hauptfaktor. Sie haben Einfluss auf der genetischen, hormonellen und strukturellen Ebene. Östrogene beeinflussen den Natriumtransport stimulierend, während Androgene hemmend wirken. In den Lungen von weiblichen Feten ist die Natrium-Transportaktivität höher als bei männlichen. Durch die vermehrte Wirkung von Östrogen entsteht ein Unterschied in der Lungenstruktur. Mädchen haben im Vergleich zu Knaben mehrere und kleinere Alveolen und folglich eine grössere Gasaustausch-Oberfläche. Ebenfalls beeinflussen die Geschlechtshormone die Surfactantproduktion qualitativ und quantitativ.

Weitere Forschungen sind nötig, um ein umfangreicheres Wissen über den Geschlechterunterschied in Bezug auf das ANS zu erlangen. In Zukunft soll ein Praxis-Transfer stattfinden, um die betroffenen Eltern evidenzbasiert beraten zu können. Durch therapeutische Massnahmen könnte die Benachteiligung der männlichen Feten verbessert werden.

**Keywords:** *Geschlecht, Geschlechterunterschied, Atemnotsyndrom, Ursachen, Lungenentwicklung, Surfactant*

## VORWORT

Diese Arbeit ist im Rahmen der Bachelorarbeit der Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften (ZHAW) Gesundheit entstanden. Sie behandelt ein übergeordnetes Thema der Geburtshilfe und Neonatologie. Ihr Ziel ist, den Berufen der Geburtshilfe Informationen in der behandelnden Thematik zur Verfügung zu stellen. Ebenfalls sollen betroffene Eltern und Familien fundierte Erklärungen auf ihre Fragen erhalten.

Da es in dieser Arbeit um Geschlechterunterschiede geht, ist es wichtig, die Arbeit auch geschlechtergerecht zu formulieren. Die Schweizerische Bundeskanzlei hat zusammen mit der ZHAW einen "Leitfaden für das geschlechtergerechte Formulieren im Deutschen" erstellt (Schweizerische Bundeskanzlei, in Zusammenarbeit mit der ZHAW, 2009). In Anlehnung an diesen Leitfaden bedeutet dies für die Bachelorarbeit, dass im folgenden Text geschlechtergerechte Begriffe eingesetzt werden und dementsprechend beispielsweise von Ärzten sowie Ärztinnen geschrieben wird. Wenn möglich werden geschlechtslose oder -neutrale Ausdrücke, wie 'die Studierenden' verwendet.

Bei der Berufsbezeichnung 'die Hebamme' wird die männliche und weibliche Bezeichnung gemeint, weil zurzeit in der Deutschschweiz keine männliche Hebamme diplomiert ist und darum bisher keine geschlechtergerechte Anpassung der Schweizer Berufsbezeichnung vorgenommen worden ist.

Als 'Autoren und Autorinnen' werden die Herausgeber und Herausgeberinnen der Literatur genannt, während die 'Verfasserinnen' die Autorinnen dieser Bachelorarbeit sind. Spezifische, mehrheitlich lange Begriffe werden bei der Erstnennung ausgeschrieben und in Klammern mit der Abkürzung angegeben. Im Folgenden wird entweder der ausgeschriebene Begriff oder die Abkürzung verwendet. Die Abkürzungen sind zusätzlich im Abkürzungsverzeichnis des Quellenverzeichnis aufgelistet. Begriffe, welche im Glossar weiter erklärt werden, sind bei der Erstnennung im Fliesstext *kursiv* markiert.

Die Voraussetzung an den Leser und die Leserin dieser Arbeit ist ein medizinisches Grundverständnis und ein Grundwissen in wissenschaftlichem Schreiben.

## **INHALTSVERZEICHNIS**

<b>1</b>	<b><u>EINLEITUNG</u></b>	<b>5</b>
1.1	FRAGESTELLUNG	6
1.2	ZIELSETZUNG	6
1.3	HEBAMMENRELEVANZ	6
1.4	ABGRENZUNG	6
1.5	GLIEDERUNG	7
<b>2</b>	<b><u>METHODE</u></b>	<b>9</b>
2.1	METHODIK DER ARBEIT	9
2.2	LITERATURRECHERCHE	9
2.3	EIN- / AUSSCHLUSSKRITERIEN	10
2.4	EVALUATIONSTRUMENTE	10
2.5	AUSWAHL DER HAUPTLITERATUR	11
2.6	WEITERE LITERATURRECHERCHE	13
<b>3</b>	<b><u>THEORETISCHER HINTERGRUND</u></b>	<b>14</b>
3.1	FRÜHGEBURT	14
3.2	SURFACTANT	15
3.3	ATEMNOTSYNDROM	17
3.4	DIE PHYSIOLOGISCHE LUNGENENTWICKLUNG & -REIFUNG	21
3.4.1	DIE EMBRYONALE PHASE	21
3.4.2	DIE PSEUDOGLANDULÄRE PHASE	21
3.4.3	DIE KANALIKULÄRE PHASE	22
3.4.4	DIE SAKKULÄRE PHASE	22
3.4.5	DIE ALVEOLÄRE PHASE	23
3.4.6	LUNGENANPASSUNG UND BELÜFTUNG WÄHREND DER GEBURT	24
3.5	HAUPTSTUDIE 1: LUNGENSTRUKTUR	25
3.6	HAUPTSTUDIE 2: NATRIUM-TRANSPORTAKTIVITÄT	27
3.7	HAUPTSTUDIE 3: GESCHLECHTSHORMONE	30
<b>4</b>	<b><u>DISKUSSION</u></b>	<b>33</b>
4.1	HAUPTSTUDIE 1: LUNGENSTRUKTUR	33
4.1.1	ZUSAMMENFASSUNG DER STUDIE VON ISHAK ET AL. (2014)	33
4.1.2	DISKUSSION DER LUNGENSTRUKTUR	33
4.2	HAUPTSTUDIE 2: NATRIUM-TRANSPORTAKTIVITÄT	36
4.2.1	ZUSAMMENFASSUNG DER STUDIE VON KALTOFEN ET AL. (2015)	36
4.2.2	DISKUSSION DER NATRIUM-TRANSPORTAKTIVITÄT	36
4.3	HAUPTSTUDIE 3: GESCHLECHTSHORMONE	39
4.3.1	ZUSAMMENFASSUNG DES REVIEWS VON SEABORN ET AL. (2010)	39
4.3.2	DISKUSSION DER GESCHLECHTSHORMONE	39
<b>5</b>	<b><u>SCHLUSSTEIL</u></b>	<b>43</b>
5.1	BEZUG ZUR FRAGESTELLUNG	43
5.2	PRAXISTRANSFER & HEBAMMENRELEVANZ	46
5.3	AUSBLICK IN DIE ZUKUNFT	48
5.4	SCHLUSSFOLGERUNG	49
5.5	LIMITATIONEN DER BACHELORARBEIT	50

<b>QUELLENVERZEICHNIS</b>	<b>53</b>
<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>53</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>58</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>59</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>59</b>
<b>WORTZAHL</b>	<b>60</b>
<b>DANKSAGUNG</b>	<b>60</b>
<b>EIGENSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG</b>	<b>60</b>
<b>ANHANG A: GLOSSAR</b>	<b>61</b>
<b>ANHANG B: LITERATURRECHERCHE-PROTOKOLL</b>	<b>76</b>
<b>ANHANG C: KRITISCHE WÜRDIGUNGEN</b>	<b>78</b>

## 1 EINLEITUNG

Welche Faktoren beeinflussen die *Mortalitätsrate* von Frühgeborenen?

Warum sind die Mortalitäts- und *Morbiditätsrate* von frühgeborenen Knaben höher als von Mädchen? Gibt es evidenzbasierte Studien zu diesem Phänomen? Welchen Einfluss haben allfällige Erkenntnisse auf die Arbeit der Hebamme?

Gegenstand dieser Arbeit ist es, den Zusammenhang zwischen dem kindlichen Geschlecht und dem Vorkommen des *Atemnotsyndroms (ANS)* bei Frühgeborenen aufzuzeigen. Das Thema gehört dem Bereich der Neonatologie an.

Die Mortalitätsrate von Frühgeborenen wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Die wichtigsten zu beachtenden Faktoren sind das *Gestationsalter* des Kindes, das geschätzte Geburtsgewicht, das kindliche Geschlecht, ob es sich um Einlinge oder Mehrlinge handelt und ob eine Lungenreifebehandlung durchgeführt worden ist.

Die Statistik zeigt, dass ein frühgeborenes Zwillingmädchen, welches in der 24+0. bis 24+6. Schwangerschaftswoche geboren wird, keine *Lungenreifungsinduktion* erhalten hat und 600 Gramm wiegt, eine Überlebenschance von 36% hat. Im Vergleich dazu hat ein Zwillingjunge mit den gleichen Voraussetzungen eine Überlebenschance von nur 27%. (Berger, Bernet, El Alama, Fauchère, Hösli, Irion, Kind, Latal, Nelle, Pfister, Surbek, Truttmann, Wisser, Zimmermann, 2011) Dieses Phänomen, dass die Mortalität und Morbidität von frühgeborenen Knaben höher ist als diejenige von Mädchen, wird schon seit geraumer Zeit beobachtet (Peacock, Marston, Marlow, Calvert, & Greenough, 2012). Doch was sind die möglichen Ursachen für diesen Geschlechterunterschied?

Es ist die Erfahrung von vielen Hebammen, Gynäkologen, Gynäkologinnen und Pädiater sowie Pädiaterinnen, dass weibliche Frühgeborene eine bessere Überlebenschance haben als männliche Frühgeborene. Auch die Studienlage zeigt eindeutig, dass die *Inzidenz* des Atemnotsyndroms, welche die häufigste Todesursache bei Frühgeborenen ist, bei männlichen Frühgeborenen höher ist als bei weiblichen Frühgeborenen (Seaborn, Simard, Provost, Piedboeuf, Tremblay, 2010). Doch was hat das Geschlecht mit dem Atemnotsyndrom zu tun?

Das Atemnotsyndrom entsteht durch eine mangelnde Lungenreife und ist für die Morbidität und Mortalität bei Frühgeborenen von höchster Bedeutung (Schneider, Helmer, in Schneider, Husslein, Schneider, 2016, zit. nach Lucy et. al., 1991). Dies lässt die Frage aufkommen, wie sich die Lungenreife der Mädchen von den Knaben unterscheidet.

Somit ist klar, dass viele Fragen ungeklärt sind und folglich untersucht werden sollten.

## **1.1 FRAGESTELLUNG**

Die Fragestellung dieser Arbeit lautet: Welche pathophysiologischen Ursachen begründen den Zusammenhang zwischen dem kindlichen Geschlecht und der Morbiditätsrate in Bezug auf das Atemnotsyndrom bei Frühgeborenen?

## **1.2 ZIELSETZUNG**

Das Ziel dieser Arbeit ist, ein evidenzbasiertes Wissen über die Ursachen und Zusammenhänge zwischen dem kindlichen Geschlecht und dem Vorkommen des Atemnotsyndroms zu erlangen.

## **1.3 HEBAMMENRELEVANZ**

Mittels des erlangten evidenzbasierten Wissens und der erfahrenen Zusammenhänge von Geschlecht und Atemnotsyndrom soll bei den Hebammen eine Wissenslücke gefüllt werden. Hebammen sollen sensibilisiert und befähigt werden, mögliche Fragen der Betroffenen bezüglich dieses Themas zu beantworten. Es soll eine bestärkende und realistische Beratung und Betreuung ermöglicht werden.

## **1.4 ABGRENZUNG**

Mithilfe von Studien, Fachbüchern und Fachjournalen soll untersucht werden, welche Hypothesen und Erklärungsansätze für die zurückgesetzte Reife der Lungen von männlichen Feten beziehungsweise Neugeborenen im Vergleich zu den weiblichen in der Literatur zu finden sind. Diese Arbeit fokussiert sich nur auf den Geschlechterunterschied in Bezug auf respiratorische Schwierigkeiten, genauer auf das Atemnotsyndrom. Es wird ausschliesslich von zwei Geschlechtern, männlich und

weiblich, ausgegangen. Diese Arbeit grenzt sich klar von der ethischen Thematik des Geschlechtervergleichs ab. Es werden nur die klinischen Unterschiede untersucht und nicht nach 'besser' beziehungsweise 'schlechter' gewertet. Kinder mit kongenitalen Fehlbildungen werden nicht in die Arbeit miteinbezogen. Jedoch werden sowohl Studien über Einlinge als auch Zwillinge zur Erarbeitung dieser Fragestellung berücksichtigt. Zwillinge werden trotz der möglichen zusätzlichen Komplikationen, welche bei Mehrlingen gehäuft vorkommen, miteinbezogen. Da jedoch Zwillinge bezüglich der Genetik und Umwelteinflüssen dieselben Voraussetzungen aufweisen, bieten sie eine gute Vergleichsmöglichkeit für dieses Phänomen. (Zhao, Zou, Liu, Zhan, 2017) Es werden jedoch lediglich Zwillinge einbezogen, Mehrlinge von einer höheren Anzahl werden nicht in die Recherche integriert. Zudem wird darauf geachtet, dass Kinder von Müttern mit maternalen Auffälligkeiten ausgeschlossen werden. Zusätzlich werden Studien, welche an Tieren durchgeführt werden, in die Recherche nach den Ursachen für die Geschlechterdisparität im Vorkommen des Atemnotsyndroms inkludiert. Viele Untersuchungen werden aus ethischen Gründen nicht an Menschen durchgeführt und somit stellen Tierstudien eine der einzigen, wenn auch eingeschränkte Möglichkeit, für einen Transfer auf den Menschen dar. Diese Bachelorarbeit soll nur die Ursachen für den Geschlechterunterschied aufzeigen. Es soll daraus kein Beratungsprozess erstellt werden.

## 1.5 GLIEDERUNG

Zur Analyse der Fragestellung und zum Aufbau des Hintergrundwissens werden zuerst relevante Begriffe, wie das Atemnotsyndrom, die Frühgeburt und das *Surfactant* definiert. Des Weiteren werden die allgemeine physiologische Entwicklung und Reifung der fetalen Lunge dargestellt. Die verwendete Literatur für diese themengeleitete Bachelorarbeit besteht aus Studien und Fachbüchern. Sie werden verwendet, um die pathophysiologischen Ursachen für den Zusammenhang zwischen dem kindlichen Geschlecht, der Morbiditäts- und Mortalitätsrate in Bezug auf das Atemnotsyndrom bei Frühgeborenen zu vertiefen. Dabei werden die dem aktuellen Stand der Forschung entsprechenden diskutierten Hypothesen aufgezeigt. Hierzu haben sich die Verfasserinnen dieser Bachelorarbeit auf drei Haupthypothesen beschränkt, welche am häufigsten in den Reviews und Studien als



mögliche Ursachen genannt werden. Des Weiteren werden Studien aufgegriffen, deren Ergebnisse zur Unterstreichung der verschiedenen Hypothesen dienen. In der Diskussion werden die Literaturergebnisse thematisch geordnet und in Bezug zur Fragestellung kritisch miteinander verglichen. Aus dieser kritischen Auseinandersetzung der Resultate wird die Fragestellung beantwortet. Ebenfalls soll ein Praxistransfer für die Hebammen gemacht werden. Zudem wird ein Ausblick in die Zukunft gegeben.

## 2 METHODE

Für die Beantwortung der Fragestellung wird in diesem Kapitel die Vorgehensweise erläutert.

### 2.1 METHODIK DER ARBEIT

Die Form der Arbeit entspricht einer themengeleiteten Arbeit. Das Thema steht im Vordergrund und wird vertieft. Auf diese Art wird der Zusammenhang vom kindlichen Geschlecht und dem Atemnotsyndrom optimal beleuchtet. Mit dieser Methode besteht die Möglichkeit, Wissen aus Fachjournalen und Guidelines zu verwenden.

### 2.2 LITERATURRECHERCHE

Die Literaturrecherche stellt die Basis der Bachelorarbeit dar. In einem ersten Schritt werden aus der Fragestellung abgeleitete Schlüsselwörter in die englische Sprache übersetzt. Bestückt werden diese danach mit Synonymen sowie Unter- und Oberbegriffen. Dies zeigt die Darstellung der Keywordtabelle (**Tabelle 1**).

**Tabelle 1:** Keywordtabelle (Darstellung der Verfasserinnen, 2018)

Schlüsselwörter	Keywords / Stichwörter	Synonyme, Unter- und Oberbegriffe
Frühgeborene	preterm infants	premature / newborn / preterm birth / prematurity / preterm babies
Geschlecht	gender	(fetal) sex / female / male / boys / girls
Atemnotsyndrom (ANS)	respiratory distress syndrome (RDS)	surfactant / respiratory problems / respiratory maturity
Mortalität / Morbidität	mortality / morbidity	viability / survival rate / birth outcome / development
Zusammenhang	interaction	impact / connection / influence / association / discordance / differences / disparities
Lunge	lung	Lung development / lung disease / alveolar
Ursachen	causes	Sodium / sex hormones / lung development

Diese Keywords bieten die Grundlage für eine systematische Literaturrecherche. Google SCHOLAR dient dazu als erste Datenbank. Im Anschluss wird in den

biomedizinischen, gesundheitswissenschaftlichen und pflegerischen Datenbanken MIDIRS, MEDLINE, CINAHL, PUBMED und AMED intensiv recherchiert. Damit die Recherchen entweder eingeschränkt oder erweitert werden können, helfen Verbindungen mit den Booleschen Operatoren, wie AND oder OR. Anhand der Titel der Studien wird entschieden, ob die dazugehörigen Abstracts gelesen werden. Mit dieser Methode können schon sehr viele angegebene Treffer ausgeschlossen werden. Mittels des Schneeballsystems können jedoch weitere ansprechende Studien ausgewählt werden.

### 2.3 EIN- / AUSSCHLUSSKRITERIEN

In einem weiteren Schritt werden, anhand von festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe **Tabelle 2**, respektive **3**), die Studien der selektionierten Abstracts genauer angeschaut und im Hinblick auf die Beantwortung der Fragestellung getestet. Dieser Vorgang zur Beurteilung der Relevanz der Studien geschieht durch zwei unabhängige Personen.

**Tabelle 2:** *Einschlusskriterien (Darstellung der Verfasserinnen, 2018)*

Kriterien	Beschreibung
Inhalt	Weibliche und männliche Frühgeborene jeder Schwangerschaftswoche mit Einlingen sowie Zwillingen, welche alle ein Atemnotsyndrom postpartal aufweisen.
Sprache	Die Studien müssen in englischer oder deutscher Sprache geschrieben sein.

**Tabelle 3:** *Ausschlusskriterien (Darstellung der Verfasserinnen, 2018)*

Kriterien	Beschreibung
Inhalt	Keine Mehrlinge (ab Drillinge), keine kongenitalen Fehlbildungen, keine bekannten maternalen Auffälligkeiten.
Alter der Studien	Die Studien sollten nicht älter als 10 Jahre sein (ab Jahrgang 2008), damit der Stand der Forschung aktuell ist.

### 2.4 EVALUATIONSTRUMENTE

Für das weitere Vorgehen werden die eingeschlossenen und ausgewählten Studien gelesen, zusammengefasst, beurteilt und kritisch gewürdigt. Für die Bewertung der Güte scheint den Verfasserinnen das Evaluationsinstrument AICA für quantitative

sowie qualitative Studien als geeignet (Ris, Preusse-Bleuler, 2015). Das Evaluationsinstrument CASP wird für die Beurteilung von Reviews verwendet (Oxford Centre for Triple Value Healthcare, 2018). Die Studienbeurteilungen dienen vor allem im theoretischen Hintergrund und in der Diskussion dazu, Angaben zur Güte und Vertrauenswürdigkeit der Literatur zu geben. Die ausführlichen Zusammenfassungen, Würdigungen sowie Beurteilungen sind im Anhang dargestellt.

## 2.5 AUSWAHL DER HAUPTLITERATUR

Nach intensiver Auseinandersetzung mit der Literatur, werden drei Studien als Hauptstudien der Bachelorarbeit definiert. Diese sind mit Oberthema, Titel, Art der Literatur, Publikationsjahr, Verlag sowie mit wenigen Informationen über die Autoren und Autorinnen in **Tabelle 4** visualisiert. Im Anhang ist das Suchprotokoll mit den wichtigsten Literaturquellen zu finden. Zudem ist ersichtlich, wie und auf welcher Datenbank die Literatur zu finden ist.

**Tabelle 4:** *Hauptliteratur (Darstellung der Verfasserinnen, 2019)*

Oberthema & Titel	Informationen zu Autoren & Autorinnen
Art der Literatur & Publikationsjahr & Verlag	
<p>Hauptstudie 1: Lungenstruktur</p> <p>“Does lung development differ in male and female fetuses?”</p> <p>quantitative Studie, 2014, veröffentlicht durch ‘informa Healthcare’ USA.</p>	<p>Ishak, N., Sozo, F., Harding, R. und De Matteo, R.</p> <p><b>Ishak Noreen</b> hat einen Doktor der Philosophie (PhD) in biomedizinischen Wissenschaften. Sie arbeitet an der technologischen Universität Nanyang, China. Sie hat schon einige Publikationen veröffentlicht, wobei es um geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich der Atmung von Frühgeborenen geht.</p> <p><b>Sozo Foula</b> hat einen Dokortitel in Anatomie und Entwicklungsbiologie der Monash Universität, Melbourne (Australien). Sie hat viel publiziert, meistens über Themen zu Feten, Frühgeborenen und Neugeborenen. Beispielsweise untersucht sie geschlechtsspezifische Unterschiede in der Surfactantkomposition.</p>

**Harding Richard** ist Professor der 'organisational history' und hilft bei Master-Programmen. Er ist an der Entwicklung von Doktor-Ausbildungen interessiert. Zusätzlich unterstützt er Forschungsprojekte als Betreuer.

**De Matteo Robert** hat einen PhD und Dokortitel. Er arbeitet im Bereich der Lungenentwicklung an der Universität Monash, Melbourne (Australien). Seine Hauptthemen, welche er erforscht, sind der männliche Nachteil, der Einfluss von zu viel Sauerstoff für das fetale Gehirn sowie Möglichkeiten, das Kind vor fetalen Hirnschäden zu schützen.

---

Hauptstudie 2: Natrium-Transportaktivität

"Male sex is associated with a reduced alveolar epithelial sodium transport"

quantitative Studie, 2015, veröffentlicht im PlosOne-Journal.

Kaltofen, T. R. H., Haase, M., Thome, U. H. und Laube, M.

Diese Studie ist im Rahmen der Dissertationsarbeit zum Erlangen des Dokortitels entstanden. Dr. med. **Till Rolf Hans Kaltofen** hat durch diese Arbeit seinen Dokortitel erhalten.

**Melanie Haase** ist die Zweitautorin der Originalpublikation. Jedoch lassen sich bei der Internetrecherche keine Informationen über sie finden.

Prof. Dr. med. **Ulrich H. Thome** ist Professor für Allgemeine Pädiatrie, Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin und Abteilungsleiter der Neonatologie und pädiatrischen Intensivmedizin an der Universitätsklinik Leipzig. Er hat als Betreuer mitgewirkt.

Dr. rer. nat. **Mandy Laube** arbeitet an der Universität Leipzig, am Zentrum für pädiatrische Forschung in der Abteilung Neonatologie. Sie hat ebenfalls als Betreuerin und Forschungskollegin an der Erstellung dieser Studie mitgewirkt.

---

Hauptstudie 3: Geschlechtshormone

"Sex hormone metabolism in lung development and maturation"

Seaborn, T., Simard, M., Provost, P.R., Piedboeuf, B. und Tremblay, Y.

**Seaborn Tommy** ist PhD der Universität Laval, Québec, Kanada.

**Simard Marc** ist ein Medical Doctor (MD), PhD der Universität Maryland, USA, und Professor der Neurochirurgie. Er praktiziert aktiv in der Neurochirurgie und als Wissenschaftler hat er schon viele Publikationen veröffentlicht.

**Provost Pierre R.** ist PhD und arbeitet an der Universität Laval, Québec (Kanada). Er hat viele Publikationen, meist über die zelluläre und hormonelle Ebene bezüglich der fetalen Lunge, veröffentlicht.

---

---

Review, 2010, veröffentlicht durch Elsevier in "Trends in Endocrinology and Metabolism"

**Piedboeuf Bruno** ist MD und Professor der Universität Laval, Québec (Kanada). Er ist ein Forscher der Reproduktion und des Themas 'Mutter-Kind'. Dabei hat er sich auf die Lungenentwicklung spezialisiert. Dazu hat er die Methode SAGE (Serial Analysis of Gene Expression) entwickelt, womit Veränderungen der genetischen Expression charakterisiert werden können.

**Tremblay Yves** ist an der Universität Laval, Québec (Kanada) tätig. Er ist Professor der Geburtshilfe, Gynäkologie und Reproduktion. In seiner Forschung hat er sich schon vor 25 Jahren auf die fetale Entwicklung und Steroidhormone spezialisiert. Eine Unterbrechung in dessen Metabolismen führt zu Entwicklungsstörungen und -pathologien sowie zu Problemen der Lunge, wie zum ANS.

---

## 2.6 WEITERE LITERATURRECHERCHE

Im Hinblick auf eine weitflächige und tiefgründige Beleuchtung des Themas wird, nebst der systematischen Literaturrecherche und den Studienbeurteilungen, in diversen medizinischen Fachbüchern und Fachjournalen, wie der Paediatrica, nachgeschlagen. Dazu helfen Suchvorgänge in der NEBIS-Datenbank der Bibliotheken in Zürich und Winterthur. Die dabei ausgewählten und ausgeliehenen Bücher werden ebenfalls auf ihre Qualität geprüft. Diesbezüglich wird das im Jahr 2010 erstellte Beurteilungsinstrument "Beurteilung von Quellen" von Karall, P., Weikert, A. angewendet. Die detaillierten Literaturbeurteilungen zu den Büchern sind ebenfalls im Anhang zu finden.

Für genaue medizinische Definitionen, Erklärungen von Sachverhalten sowie medizinischen Vorgängen werden Medizinbücher, wie der Pschyrembel, konsultiert. Daraus abgeleitete Begriffserklärungen sind als Unterstützung des Verständnisses im Glossar des Anhangs A formuliert.

### 3 THEORETISCHER HINTERGRUND

Um die Resultate der ausgewählten Literatur miteinander vergleichen und ergänzen zu können, wird in diesem Kapitel primär das benötigte Fachwissen erklärt. In einem zweiten Schritt werden die jeweiligen Studienresultate einzeln als Zusammenfassung aufgeführt.

#### 3.1 FRÜHGEBURT

Von einer Frühgeburt spricht man, wenn die Schwangerschaft weniger als 37+0 Schwangerschaftswochen, respektive weniger als 259 Tage (*post menstruationem*) dauert. Dabei spielt das Gewicht keine Rolle. (Schneider, Helmer, in Schneider, Husslein, Schneider, 2016) Laut WHO werden die Frühgeburten nach dem Gestationsalter eingeteilt. Unter 24+0 Schwangerschaftswochen sind es 'extrem frühe' Frühgeburten. Zwischen 24+0 und 27+6 Schwangerschaftswochen gelten es als 'sehr frühe' Frühgeburten. Die Zeitspanne zwischen 28+0 bis 33+6 Schwangerschaftswochen definiert die 'frühe' Frühgeburt. Ab 34+0 bis zu 36+6 Schwangerschaftswochen sind es die 'späten' oder 'terminnahen' Frühgeburten. (Münzer, in Mändle, Opitz-Kreuter, 2015, zit. nach WHO)

Schweizweit gelten die Empfehlungen, ab 24+0 Schwangerschaftswochen mit intensivmedizinischen Massnahmen zu starten, sofern das bei der Geburt anwesende Neonatologie-Team sich dafür entscheidet. Unter 24+0 Schwangerschaftswochen werden in der Regel Palliativmassnahmen eingeleitet. Doch in den letzten Jahren der Forschung spielt in der Entscheidungsfindung nicht mehr allein das Gestationsalter eine wichtige Rolle. Es wird bereits bei 23+0 Schwangerschaftswochen eruiert, ob es positive Zusatzfaktoren, wie fetales Geschlecht, Geburtsgewicht, Lungenreifebehandlung, Einlinge oder Mehrlinge, gibt. Ob die Prognose dadurch günstig beeinflusst ist, wird individuell entschieden und gegebenenfalls auf Intensivmedizin umgestellt. (Berger et al., 2012)

Die Frühgeburt ist meist mit verschiedensten Komplikationen assoziiert. Die Probleme der Frühgeborenen resultieren primär aus einer funktionellen und anatomischen Unreife der Organe. Hier gilt speziell die Unreife der Lungen, des

Gehirns und des zentralen Nervensystems (ZNS). (Schneider, Helmer, in Schneider, Husslein, Schneider, 2016, zit. nach Goldenberger et al., 2008) Die Komplikationen können auf verschiedenen Ebenen stattfinden. Im Bereich der Atmung stehen vor allem die Krankheitsbilder des Atemnotsyndroms, der *Asphyxie* und der *Apnoe* im Vordergrund. In Bezug auf das ZNS und das Gehirn sind Temperaturregulationsstörungen, wie *Hypothermie*, *Hypoxie* und *Azidose* zu erwarten. Zuletzt kommen auch Komplikationen im Bereich der Kreislaufinsuffizienz vor. (Schneider, Helmer, in Schneider, Husslein, Schneider, 2016, zit. nach Leitlinie 024/001 der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2008)

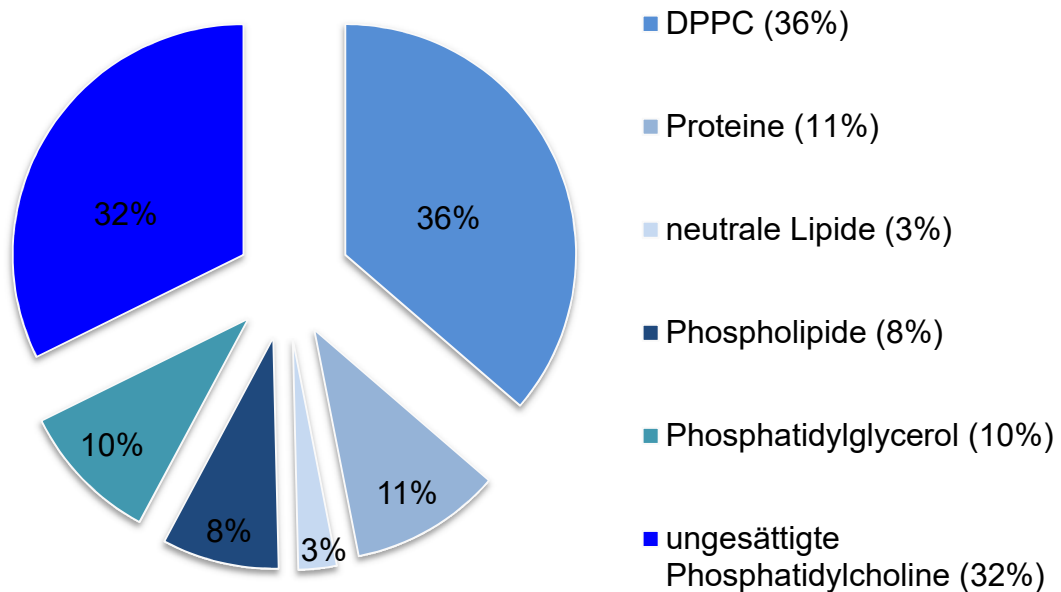
### 3.2 SURFACTANT

Im Buch "Fetonatale Lunge" definieren R. Hentschel und G. Jorch das Surfactant (surface active agent) als ein System von oberflächenaktiver Substanz, welche die Alveolen der Lungen überzieht. Es hat die Aufgabe, die Alveolen *postnatal* zu entfalten und zu stabilisieren, damit eine optimale Atmung ermöglicht werden kann. Dies erreicht das Surfactant durch die Senkung der Alveolen-Oberflächenspannung. (Herting, in Hentschel, Jorch, 2017) Die Oberflächenspannung wird bei der Ausdehnung der Alveolen auf einen Zehntel vermindert. Dabei ist die Wirkung des Surfactants bei kleinen Alveolen grösser als bei Alveolen mit grösserem Durchmesser. Dies bedeutet, dass bei kleineren Alveolen die Surfactantkonzentration höher ist und dadurch die Oberflächenspannung mehr verringert werden kann. (Hauch, Jürgen, 2015) Ohne Surfactant würden die Alveolen kollabieren. Das Surfactant ist wichtig für die Aufrechterhaltung der Lunge, beziehungsweise der Alveolen und folglich für die Atmung des Neugeborenen. Ein Surfactantmangel kann beim Neugeborenen ein Atemnotsyndrom auslösen. (Davies, Moores, 2010)

Das Surfactant besteht primär aus *Phospholipiden*, *Lipiden* und *Proteinen*. Die genaue Zusammensetzung ist in der **Abbildung 1** ersichtlich (Whitsett, in Polin, Fox, Abman, 2011). Die Zusammensetzung des Surfactants variiert je nach Gestationsalter. Frühgeborene haben dementsprechend eine leicht andere Zusammensetzung wie Termingeborene. Die Zusammensetzung hat einen Effekt auf die Wirksamkeit und Qualität des Surfactants. So haben Frühgeborene eine



geringere Menge an *Phosphatlipiden* im Vergleich zu Phospholipiden, was eine reduzierte Aktivität der alveolären Oberfläche zur Folge hat. Zudem ist die Anzahl der *Phosphatidylinositol* höher als jene des *Phosphatidglycerols*, was auf eine Unreife der *Typ-II-Epithelzellen* hindeutet. (Whitsett, in Polin, Fox, Abman, 2011)



**Abbildung 1:** Zusammensetzung des pulmonalen Surfactants (Schnorf, 2019, in Anlehnung an Whitsett, in Polin, Fox, Abman, 2011)

Die Alveolen werden durch das *Dipalmitoylphosphatidylcholin (DPPC)* mittels Phosphatlipiden stabilisiert. Die Phosphatlipide bilden das ‚*Surfactant-Pool*‘. (Herting, in Hentschel, Jorch, 2017) Das Surfactant-Pool befindet sich in den *Typ-II-Zellen* der Alveolen. Diese lagern das Surfactant und sekretieren es bei Bedarf. Die Grösse dieses Surfactant-Pools beträgt bei einem gesunden Neugeborenen etwa 100mg/kg. Bei einem Kind mit einem Atemnotsyndrom besteht es aus lediglich 5mg/kg. Das Vorhandensein von aktivem und inaktivem Surfactant ist physiologisch. Kinder mit Atemnotsyndrom haben einen höheren Anteil an inaktivem Surfactant als gesunde Neugeborene. Insgesamt ist folglich neben der Qualität auch die Quantität des Surfactants bei Kindern mit Atemnotsyndrom vermindert. (Jobe, Ikegami, in Polin, Fox, Abman, 2011)

Die Entstehung der Surfactantlipide und -proteine geschieht durch die Typ-II-Epithelzellen. Diese entwickeln sich wiederum während der 16. bis 28.

Schwangerschaftswoche aus den Epithelzellen der Lunge. (Scaal, in Hentschel, Jorch, 2017) Der Lebenszyklus des Surfactants sieht wie folgt aus: Nachdem die Surfactantproteine in den Typ-II-Zellen gebildet worden sind, werden sie über das endoplasmatische Retikulum, den Golgiapparat und weiter über die Vesikel zum *Lamellarkörper* transportiert. Nachdem das Surfactant in Form von *tubulärem Myelin*, einer Phospholipid-produzierenden Surfactantform, sekretiert wird, kann die Oberflächenspannung auf den Alveolen gesenkt werden. Zum Schluss des Lebenszyklus werden verbrauchte Surfactantanteile entweder zur Wiederverwendung zurück in die Typ-II-Zellen eingeschleust oder über alveoläre Makrophagen ausgeschieden. Dieser Stoffwechselfvorgang wird durch die *Granulozyten-Makrophagen Kolonie-Stimulierenden Faktoren (GM-CSF)* gesteuert. Somit spielen diese Faktoren eine zentrale Rolle in der Regulierung der Konzentration der Surfactant-Phospholipide in den Alveolen. (Whitsett, in Polin, Fox, Abman, 2011)

### 3.3 ATEMNOTSYNDROM

Das Atemnotsyndrom (ANS) ist eine in der *Neonatalzeit* auftretende Anpassungsstörung der Lunge mit insuffizienter Atmung und ungenügendem Gasaustausch (Polleit, Stiefel, Ortmeier, in Stiefel, Geist, Harder, 2013). Das Atemnotsyndrom ist für die Mortalität und die Morbidität von Frühgeborenen ein zentraler Faktor (Schneider, Helmer, in Schneider, Husslein, Schneider, 2016). Bei sehr unreifen Frühgeborenen beträgt die *Letalität* durch das Atemnotsyndrom etwa 20%. Die Inzidenz des Atemnotsyndroms variiert je nach Gestationsalter. In Bezug auf alle Geburten beträgt sie 1%. (Schneider, Helmer, in Schneider, Husslein, Schneider, 2016) Bei Frühgeborenen unter der 26+0. Schwangerschaftswoche beträgt die Inzidenz über 80% und bei jenen um die 28-30. Schwangerschaftswoche noch etwa 60%. In den Wochen oberhalb der 34+0. Schwangerschaftswoche ist die Zahl der betroffenen Kinder zwar geringer, aber immer noch deutlich erhöht im Vergleich zu den Termingeborenen. (Schneider, Helmer, in Schneider, Husslein, Schneider, 2016, zit. nach Lucy et. al., 1991) Bei den Frühgeborenen mit einem

Atemnotsyndrom sind männliche Neugeborene doppelt so häufig betroffen wie weibliche (Coad, Dunstall, 2012).

Neben der Frühgeburtlichkeit und dem Geschlecht bestehen noch weitere prädisponierende Faktoren für das Atemnotsyndrom. Bei diesen handelt es sich um den maternalen *Diabetes mellitus*, fetale pulmonale Fehlbildungen, eine Asphyxie oder Azidose, den Geburtsmodus der primären Sectio, wie auch um einen Wärmeverlust nach der Geburt. (Gollor, in Mändle, Opitz-Kreuter, 2015)

Als Hauptursache des Atemnotsyndroms wird die mangelnde Lungenreife genannt (Schneider, Helmer, in Schneider, Husslein, Schneider, 2016). Dies erklärt, warum die Inzidenz des Atemnotsyndroms bei Frühgeborenen mit deren Lungenunreife erhöht ist. Zudem ist die Lungenreife zwischen Mädchen und Knaben unterschiedlich. (Liptzin, Landau, Taussig, 2015) Dies ist eine mögliche Erklärung, weshalb männliche Frühgeborene von einem Atemnotsyndrom zweimal häufiger betroffen sind als weibliche (Coad, Dunstall, 2012).

In der **Abbildung 2**, in der Grafik von Liptzin, Landau, Taussig (2015), wird der Geschlechterunterschied der Lungenreife, respektive der Lungenunreife veranschaulicht. Geschlechterunterschiede in der Lungenentwicklung sind schon ab einer frühen Schwangerschaftswoche zu erkennen. Dabei ist die Struktur der weiblichen Lunge fortgeschrittener, verglichen mit derselben Schwangerschaftswoche der männlichen Lunge. Die Lungenreife der Knaben scheint im Vergleich zu den Mädchen etwa eins bis zwei Wochen verzögert zu sein. Dieser Unterschied verschwindet jedoch ab der 32. Schwangerschaftswoche. (Liptzin, Landau, Taussig, 2015)

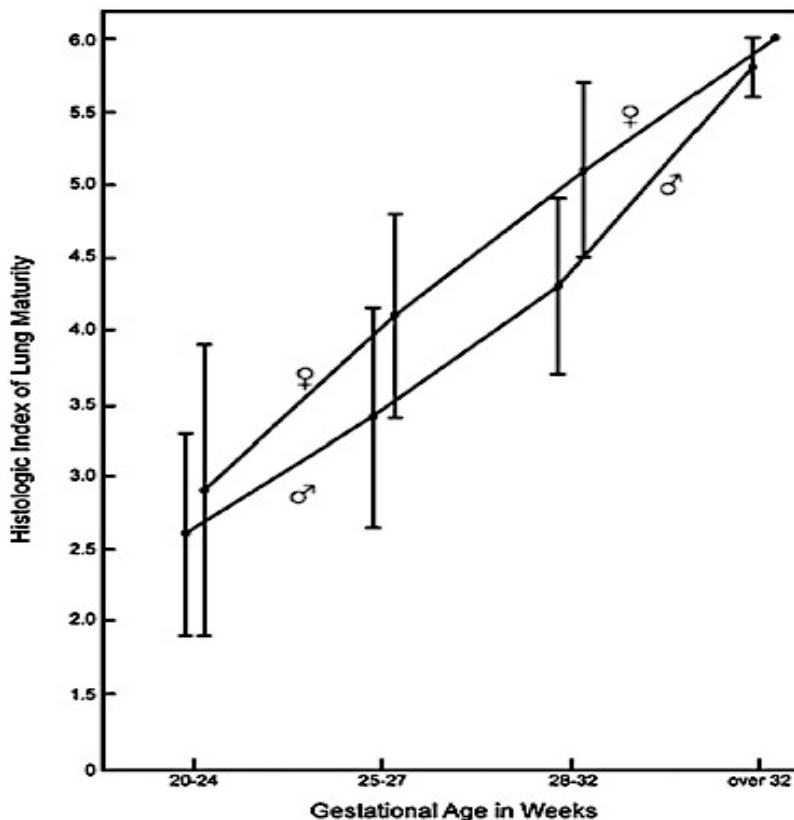


Fig. 1. Histologic index of lung maturity by gestational age, from Naeye et al., with permission.<sup>21</sup>

**Abbildung 2:** Geschlechtervergleich bezüglich histologischem Lungenreife-Index und Schwangerschaftswoche (Liptzin, Landau, Taussig, 2015, zit. nach Naeye et al., 1974).

Der Grund für die Lungenunreife und somit die Hauptursache des Atemnotsyndroms bei Frühgeborenen ist eine mangelnde Qualität und Quantität des Surfactants (Chen, Tian, Liu, Zhang, Fu, 2018). Dieser Mangel führt weiter zu einer ungenügenden *Lungen-Compliance* und einem insuffizienten Gasaustausch. (Chen et al., 2018) Der Surfactantmangel führt postnatal zum Kollabieren der *Alveolen* in den Lungen und zu einer Erhöhung des Atemwiderstandes. Der Mangel an Surfactant ist verknüpft mit dem Gestationsalter und der Lungenreife. (Coad, Dunstall, 2012) Feten zwischen der 24.-26. Schwangerschaftswoche haben aufgrund des physiologischen Entwicklungsstandes zu wenig Surfactant für die Lungenatmung (Moore, Persaud, Torchia, 2013). Die Inzidenz des ANS ist bei Frühgeborenen hauptsächlich durch eine mangelnde Produktion des Surfactants durch die *Typ-II-Pneumozyten* bedingt (Townsel, Emmer, Campbell, Hussain, 2017). Diese sind für die Surfactantproduktion essenziell (Polin, Fox, Abman, 2011). Obwohl die Enzyme zur Synthese der Surfactantkomponenten, Phospholipide und *Lipoproteine*, bereits in der 18.

Schwangerschaftswoche vorhanden sind, beginnen die Typ-II-Epithelzellen erst ab der 26. Schwangerschaftswoche, Surfactant zu sekretieren (Moore, Persaud, Torchia, 2013). Ab der 30. Schwangerschaftswoche steigt die Sekretion nochmals steil an, weshalb die Inzidenz des Atemnotsyndroms ab diesem Zeitpunkt stark sinkt (Coad, Dunstall, 2012).

Die klinischen Erkennungszeichen des Atemnotsyndroms sind *Tachypnoe* (> 60 Atemzüge pro Minute), *Apnoe* (Atemunterbrechung > 20 Sekunden), Nasenflügeln, expiratorisches Stöhnen, sternale und interkostale Einziehungen und *Zyanose* (Polleit, Stiefel, Ortmeier, in Stiefel, Geist, Harder, 2013). Dies tritt meist unmittelbar nach der Geburt oder aber in der ersten Stunde *postpartal* auf (Speer, in Hoffmann, Lentze, Spranger, Zepp, 2014).

Bei drohender Frühgeburt zwischen der 24.-34. Schwangerschaftswoche werden der Mutter *pränatal* beziehungsweise *perinatal* *Glukokortikoide* verabreicht. Die Glukokortikoide, genauer *Dexamethason* oder *Betamethason*, können über die Plazenta beim Kind die strukturelle und biochemische Reifung der Lunge beschleunigen und führen damit bei Frühgeborenen zu einer Reduktion der Mortalität durch das Atemnotsyndrom. (Münzer, in Mändle, Opitz-Kreuter, 2015) Aus mehreren Metaanalysen geht hervor, dass mit einer zeitlich korrekten Therapie von Glukokortikoiden die Inzidenz des ANS um 40% vermindert und die Mortalität um 30%, im Vergleich zu Kontrollgruppen ohne Therapie, gesenkt werden kann (Gortner, in Jorch, Hübler, 2010). Dank dieser Prophylaxe lässt sich zudem *postpartal* häufig eine mildere Verlaufsform des Atemnotsyndroms beobachten. Der maximale Nutzen der Glukokortikoidgabe entsteht bei Verabreichung 24 bis 48 Stunden bis sieben Tage vor der Geburt. (Münzer, in Mändle, Opitz-Kreuter, 2015 & Roberge, Lacasse, Tapp, Tremblay, Kari, Liu, Bujold, 2011) Diese Behandlung wird Lungenreifungsinduktion genannt (Schneider, Helmer, in Schneider, Husslein, Schneider, 2016).

Zusätzlich kann *postnatal* eine Surfactanttherapie mit synthetischem oder tierischem Surfactant durchgeführt werden (Moore, Persaud, Torchia, 2013). Dies ist vor allem bei Frühgeborenen unter der 28. Schwangerschaftswoche zu empfehlen, da diese

noch unreife Alveolen mit weniger Typ-II-Epithelzellen besitzen (Coad, Dunstall, 2012).

Im anschließenden Abschnitt wird auf die physiologische Entwicklung und Reifung der fetalen Lunge eingegangen. Dort wird der Einfluss der unreifen Lunge auf die Atmung der Frühgeborenen beschrieben.

### 3.4 DIE PHYSIOLOGISCHE LUNGENENTWICKLUNG & -REIFUNG

Die Strukturen der Lunge entwickeln sich von den Lungenknospen über vier Phasen zur funktionstüchtigen, reifen Lunge. Die pseudoglanduläre, die kanalikuläre, die sakkuläre sowie die alveoläre Phase sind die verschiedenen Stadien der Lungenentwicklung beim Fetus. Sie sind durch spezielle Entwicklungen gekennzeichnet und laufen mehrheitlich nacheinander ab. Die letzte Phase dauert bis über das Kleinkindalter hinaus. (Moore, Persaud, Torchia, 2013)

#### 3.4.1 DIE EMBRYONALE PHASE

Die embryonale Phase wird auch als Phase der Lungenknospen genannt. Zwischen der dritten und der sechsten Schwangerschaftswoche werden die *Haupt-, Lappen-* sowie *Segmentbronchien* aus dem zukünftigen Lungengebiet des *embryonalen Vorderdarmes* gebildet. Für die Spezifizierung der Lungenfelder wird der *Fibroblasten-Wachstumsfaktor (FGF)* benötigt. (Scaal, in Hentschel, Jorch, 2017)

#### 3.4.2 DIE PSEUDOGLANDULÄRE PHASE

Die pseudoglanduläre Phase dauert von der sechsten bis zur sechzehnten Schwangerschaftswoche. Sie ist gekennzeichnet durch die Verzweigung des *Bronchialbaumes* bis zu den *terminalen Bronchiolen*. Die für den Gasaustausch notwendigen Strukturen sind zu dieser Zeit noch nicht entwickelt. Somit ist diese Phase nicht mit dem Überleben vereinbar, da keine Atmung möglich ist. (Moore, Persaud, Torchia, 2013) Es entwickelt sich ein *Mesenchym*, welches den Bronchialbaum als dünne Gewebsschicht überzieht (Scaal, in Hentschel, Jorch, 2017). Aus diesem Mesenchym bildet sich später Muskulatur, Knorpel und Bindegewebe (Jähne, Georgi, 2017).

### 3.4.3 DIE KANALIKULÄRE PHASE

Von der 16. bis 26. Schwangerschaftswoche spriessen aus dem respiratorischen Teil des Bronchialbaumes sogenannte Tubuli oder Canaliculi. Aus jedem terminalen Bronchiolus entwickeln sich mindestens zwei respiratorische Bronchiolen. Diese jedoch verzweigen sich ihrerseits in drei bis sechs Alveolargänge. An deren Ende bilden sich dünnwandige Sacculi terminales, primitive respektive unreife Alveolen. Des Weiteren wird in dieser Phase das Mesenchym stark vaskularisiert. Die Lumina der *Bronchien* und Bronchiolen erweitern sich, wobei die oberen Lungensegmente schneller reifen als die unteren. (Moore, Persaud, Torchia, 2013) Spezifische Epithelzellen, wie die *Pneumozyten Typ I und II*, differenzieren sich, sodass die Typ-II-Pneumozyten ab der 24. Schwangerschaftswoche das Surfactant in den respiratorischen Bronchiolen bilden können (Hentschel, Jorch, 2017). Diese ablaufenden Prozesse ermöglichen nun gegen Ende der kanalikulären Phase das Atmen (Moore, Persaud, Torchia, 2013).

### 3.4.4 DIE SAKKULÄRE PHASE

Die dritte Phase dauert von der 26. Schwangerschaftswoche bis zur Geburt, wobei sie sich mit der vierten Phase überschneidet. Diese dritte Phase trägt ihren Namen durch die zahlreichen Sacculi terminales (primitive oder unreife Alveolen), welche an den Enden der Alveolargänge gebildet werden. Die dünne Wand der primitiven Alveolen wird nun zu einem *Plattenepithel*. Die primitiven Alveolen werden von sehr dünnen Epithelzellen, den Pneumozyten Typ I, ausgekleidet. Das Lymphgefässnetz bildet sich aus. Das Kapillarnetz proliferiert und die Kapillaren ziehen sich bis hin in die Sacculi terminales. Die für den Gasaustausch notwendige Blut-Luft-Schranke entsteht durch nahe beieinander liegende Lungenepithel- und Kapillarendothelzellen. Verteilt zwischen den Plattenepithelzellen befinden sich die Pneumozyten-Typ-II-Zellen. Das von ihnen gebildete Surfactant überzieht die Innenwand der unreifen Alveolen in Form eines dünnen Films. Dabei ist das Reifen der Pneumozyten Typ II und die Surfactantproduktion abhängig vom Gestationsalter. Dies bedeutet, dass erst in der späten Fetalzeit genügend Surfactant für eine ausreichende Luftatmung vorhanden ist. Die Entwicklung bei einem Frühgeborenen ist also abhängig einerseits von der Ausbildung und Reifung des Kapillarnetzes und der Surfactantmenge, andererseits von der Reifung der Pneumozyten Typ I, beziehungsweise der Reifung der Blut-Luft-Schranke. (Moore, Persaud, Torchia, 2013)

### 3.4.5 DIE ALVEOLÄRE PHASE

Diese Phase beginnt in der 32. Schwangerschaftswoche und dauert bis in das achte Lebensjahr. Es ist die Phase der Alveolarisierung, respektive der Ausbildung der Alveolen. Ab der 32. Schwangerschaftswoche hat jeder respiratorische Bronchiolus ein Bündel dünnwandiger Alveolargänge und -säcke. Letzteres bezeichnet eine Gruppe von Lungenbläschen. (Moore, Persaud, Torchia, 2013) Die Vermehrung der Alveolen wird durch Vitamin A unterstützt (Snyder, in Polin, Fox, Abman, 2011). Die unreifen Alveolen wachsen. Die Oberfläche für den Gasaustausch vergrössert sich. Die epitheliale Auskleidung wird dünner. Glukokortikoide fördern diesen Vorgang der Verfeinerung der Alveolenwand. Glukokortikoide selbst sind *Steroidhormone* aus der Nebenniere. Sie fördern die *antenatale* Lungenreife durch Verfeinerung der Alveolenwände und durch Unterstützung der Surfactantproduktion. Bei antenataler Gabe von Glukokortikoiden (LRI) wird das Risiko eines ANS reduziert. (Moore, Persaud, Torchia, 2013)

Diesem negativen Effekt wirkt Vitamin A und *Östrogen* entgegen. Durch die Wirkung von Östrogen lassen sich bei Mädchen eher kleinere, dafür mehr Alveolen und somit eine grössere Gasaustauschoberfläche als bei Knaben beobachten. Nebst der Alveolarisierung muss das Surfactant weiter produziert werden. Ab der 38. Schwangerschaftswoche wird nochmals eine grosse Menge Surfactant produziert. Der *vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF)* fördert die Zellteilung der surfactantbildenden Pneumozyten Typ II. Dabei ist die VEGF-Konzentration gegen Ende der Schwangerschaft und am Anfang der Neonatalzeit am höchsten. Zusätzlich fördern Glukokortikoide diese Surfactantbildung. (Wert, in Polin, Fox, Abman, 2011) Folglich, wenn die Blut-Luft-Schranke stark ausgedünnt ist und genügend Surfactant produziert worden ist, können die Lungen atmen.

Doch erst mit dem Luftaustausch entstehen die reifen Alveolen. Bei der Geburt besitzt die neugeborene Lunge 50 Millionen Alveolen. Dies ist nur ein Bruchteil der Anzahl Alveolen eines Erwachsenen. Das bedeutet, dass sich die Alveolen nach der Geburt vergrössern und um 85% vermehren müssen. Bis zum achten Lebensjahr entwickeln sich die unreifen zu reifen Alveolen, bis dann schliesslich 300 Millionen Alveolen fertig ausgebildet sind. (Moore, Persaud, Torchia, 2013)



### 3.4.6 LUNGENANPASSUNG UND BELÜFTUNG WÄHREND DER GEBURT

Für die Lungenanpassung bei der Geburt helfen bereits die fetalen Atembewegungen, welche die Atemmuskulatur trainieren und die Lungenentwicklung fördern, indem sie ein Druckgefälle zwischen Lunge und Fruchtwasser erzeugen. So zeigt sich bei einem *Oligohydramnion*, häufig eine verzögerte Lungenentwicklung. Als Erfolgsfaktoren gelten somit vorab die fetalen Atembewegungen, genügend Fruchtwasser und genügend Raum für die Lungenentwicklung. (Moore, Persaud, Torchia, 2013)

Jede ausgebildete Lunge muss sich während der Geburt von einem ausschliesslich sekretorischen in ein sekretorisches und gasaustauschendes Organ umwandeln. Dabei laufen verschiedene Anpassungsvorgänge ab. Beim ersten Atemzug und dem ersten Schrei werden die Lungen und Alveolen erweitert. Die Kapillaren werden vermehrt durchblutet und es wird mehr Surfactant produziert. Zusätzlich muss sich der Lungenkreislauf vom Körperkreislauf trennen. Dies passiert aufgrund eines Blutdruckabfalls der Lungenarterien und einem folgerichtigen Verschluss des Foramen ovales. (Moore, Persaud, Torchia, 2013)

Nun geschieht der Vorgang der Absorption der alveolären Flüssigkeit (AFC). Dies bedeutet, dass die Lungenflüssigkeit entweder durch erhöhten Druck bei einer Spontangeburt abgegeben, durch Mund und Nase ausgepresst oder durch Blut- und Lymphgefäße aufgenommen und abtransportiert wird. Somit gilt die Belüftung der Lunge primär als schneller Ersatz der intraalveolären Flüssigkeit durch Luft und nicht als Entfaltung einer leeren, kollabierten Lunge. (Moore, Persaud, Torchia, 2013)

Wie stark die Lungenstruktur für Geschlechterunterschiede verantwortlich ist, wird im nächsten Abschnitt angeschaut.

### 3.5 HAUPTSTUDIE 1: LUNGENSTRUKTUR

Als erstes Hauptthema werden mithilfe der Studie "Does lung development differ in male and female fetuses?" von Ishak, Sozo, Harding, De Matteo (2014) die Geschlechterunterschiede in der Lungenstruktur angesehen. Die im Jahr 2014 in Australien veröffentlichte Studie entspricht dem aktuellen Forschungsstand. Ebenfalls kann der australische Medizin-Standard mit dem Schweizerischen verglichen werden. Das Evidenzlevel der Studie wird von den Autoren und Autorinnen nicht erwähnt, allerdings wird es aufgrund der Kohortenstudie auf IIb vermutet. Die Studie kann als objektiv, reliabel und valide gewertet werden. Durch Hinzuziehen vieler Studien und als Tochterstudie wird sehr viel verglichen und reflektiert. Dennoch lässt sich die Übertragbarkeit der Resultate auf Menschen diskutieren, zumal die Untersuchungen an Lämmern durchgeführt werden.

Das zu untersuchende Phänomen betrifft den Geschlechterunterschied bezüglich der respiratorischen Probleme bei Neugeborenen. Es zeigt sich, dass Knaben häufiger respiratorisch bedingte Schwierigkeiten haben. Dies ist nicht nur bei frühen Frühgeborenen, sondern auch bei späten Frühgeburten oder Termingeborenen der Fall. Diese Fakten lassen vermuten, dass die Lungen von Knaben langsamer reifen als jene der Mädchen.

Als Studienobjekt werden frühgeborene Lämmer gewählt, an welchen Folgendes untersucht wird; erstens die *Morphologie* der Lungen von frühgeborenen Männchen und Weibchen, zweitens soll mithilfe modernster Technologien die Reife des Surfactantsystems bei frühgeborenen Weibchen und Männchen analysiert werden.

Die Hypothese lautet, dass die Unterschiede in der Lungenstruktur und im Surfactantsystem für den geschlechtsspezifischen Unterschied im respiratorischen *Outcome* bei frühgeborenen Lämmern verantwortlich sind.

Die Stichprobe der Studie betrifft frühgeborene männliche und weibliche Lämmer. Sie wird anhand einer Wahrscheinlichkeits-Stichprobenziehung gemacht. Anhand zweier Kohorten mit je zwanzig Lämmern werden die Daten erhoben. Dabei werden unterschiedliche Untersuchungen an den jeweiligen Gruppen durchgeführt. An der ersten Kohorte werden die folgenden Parameter untersucht; Messung des

Lungenvolumens, histologische Untersuchung des Lungengewebes, morphometrische Analyse der Lungen, Analyse des *Elastins* und *Kollagens*, Untersuchung der *Zellproliferation* und *Zellapoptose* sowie die *Genexpression* des Untersuchungsmaterials. In der zweiten Kohorte werden die Surfactant-Phospholipide analysiert.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass kein oder nur ein minimaler, nicht signifikanter Unterschied zwischen den weiblichen und männlichen Testsubjekten besteht. Einzig bei der Zusammensetzung der Surfactant-Phospholipide ist ein signifikant höherer Anteil von Phosphatidylinositol bei den männlichen Lämmern gefunden worden.

In der Diskussion vergleichen die Forscher und Forscherinnen ihre Ergebnisse mit jenen anderer Studien mit ähnlicher Fragestellung. Abschliessend kommen die Forscher und Forscherinnen zum Schluss, dass sie anhand der erhobenen Daten die aufgestellte Hypothese nicht bestätigen können und somit die Ursache für das Phänomen nicht gefunden worden ist. Zudem erwähnen die Forscher und Forscherinnen, dass die funktionelle Bedeutung des gefundenen signifikanten Faktors von erhöhtem Phosphatidylinositol in der männlichen *Trachealflüssigkeit* nicht bekannt ist. So stellen sie weitere Hypothesen auf. Diese besagen, dass die Benachteiligung der männlichen Neugeborenen möglicherweise auf eine verminderte Fähigkeit, sich an die Lungenatmung anzupassen, zurückzuführen ist. Die Vermutung liegt in der unterschiedlichen Phospholipid-Zusammensetzung und / oder in einer ungenügenden Surfactantfunktion bei männlichen Frühgeborenen. (Ishak, Sozo, Harding, De Matteo, 2014)

### 3.6 HAUPTSTUDIE 2: NATRIUM-TRANSPORTAKTIVITÄT

Als zweites Hauptthema wird der Einfluss der *Natriumkanäle* auf den Geschlechterunterschied in Bezug auf das Atemnotsyndrom dargestellt. Die Studie "Male sex is associated with a reduced alveolar epithelial sodium transport" von Kaltofen, Haase, Thome und Laube aus dem Jahr 2015 zeigt ein Evidenzlevel von IIb auf. Die Gütekriterien werden in der Studie zwar nicht explizit erwähnt, können aber aus den Beschreibungen der Autoren und Autorinnen nachvollzogen werden. Zudem wird die Studie in Leipzig, Deutschland, durchgeführt und somit kann angenommen werden, dass die Resultate auf die Schweiz übertragbar sind. Da die Stichprobe Ratten beinhaltet, ist es eine Tierstudie und somit ist eine vollständige Übertragung auf den Menschen nur mit Vorbehalt möglich.

Die Relevanz des Surfactantmangels in Bezug auf das Atemnotsyndrom ist bekannt, wird aber mit steigendem Gestationsalter weniger bedeutsam, während die Absorption der alveolären Flüssigkeit (AFC) vermehrt in den Vordergrund rückt. Diese AFC wird durch den Transport von Natrium ( $\text{Na}^+$ ) durch die *epithelialen  $\text{Na}^+$ -Kanäle (ENaC)* auf dem Alveolarepithel beeinflusst. Wird dieser Prozess gestört, kann es zu einer Ansammlung von Lungenflüssigkeit kommen, was wiederum ein Risikofaktor für das Atemnotsyndrom bei Frühgeborenen ist. So lautet das Ziel dieser Studie: Die Forscher und Forscherinnen wollen den Geschlechterunterschied beim  $\text{Na}^+$ -Transport auf dem Alveolarepithel untersuchen und herausfinden, welche geschlechtsspezifischen Faktoren, respektive Mechanismen diesen Transport beeinflussen können.

Der Mechanismus des Natriumtransportes wird im Folgenden kurz erklärt: Natrium gelangt passiv durch die epithelialen  $\text{Na}^+$ -Kanäle (ENaC), welche auf der Alveolarmembran lokalisiert sind, in die Zellen. Danach wird es wiederum aktiv durch die *Natrium-Kalium-Pumpe ( $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -Pumpe)* aus der Zelle geschafft. Dabei wird Natrium aus der Zelle transportiert und Kalium in die Zelle eingeschleust. Die pulmonale Flüssigkeit wird passiv, durch Osmose, in direkter Verbindung mit dem  $\text{Na}^+$ -Transport in die Zelle eingeschlossen.

Die Stichprobe für die Studie betrifft frühgeborene männliche und weibliche Ratten. Die Anzahl der untersuchten Ratten wird von den Autoren und Autorinnen nicht

explizit genannt, die Forscher und Forscherinnen erwähnen einzig, dass es gleich viele männliche wie weibliche Ratten sind. Es werden unterschiedliche Experimente durchgeführt, um jeweils geschlechtsspezifische Unterschiede herzuleiten. Erstens werden Messungen anhand der 'Ussing-Kammer' durchgeführt, zweitens wird das Verhältnis der 'Lung *wet-to-dry-weight*' gemessen und zuletzt wird die *mRNA-Expression* analysiert.

Einfach zusammengefasst zeigen die Untersuchungen der 'Ussing-Kammer', dass weibliche Testsubjekte einerseits einen erhöhten Na<sup>+</sup>-Transport in den alveolären Epithelzellen aufweisen und ebenfalls eine höhere ENaC- und Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-Pumpenaktivität aufweisen als die männlichen Subjekte.

Die Anzahl von fetalen *Lungenepithelzellen* in weiblichen Subjekten ist signifikant höher als bei männlichen. Zudem haben sie ein tieferes Lungen-'*wet-to-dry-weight*'-Verhältnis und somit weniger Flüssigkeit in den Lungen, 24 bis 48 Stunden vor der Geburt.

Die Analyse der mRNA-Expression zeigt eine unterschiedliche Anzahl und Verteilung von Na<sup>+</sup>-Kanälen und Hormonrezeptoren auf den Epithelzellen. Die Untersuchung der mRNA, welche codiert ist für die Bildung der Hormonrezeptoren und der ENaC, zeigt eine höhere Expressionsrate bei weiblichen als bei männlichen Testsubjekten. Dabei zeigt sich eine höhere Expressionsrate von Östrogen- sowie *Progesteronrezeptoren* und den ENaC bei weiblichen Epithelzellen.

Weiter wird erforscht, ob Östrogen einen Einfluss auf den Na<sup>+</sup>-Transport in den ENaC hat. Hierbei kann kein signifikanter Zusammenhang zwischen Östrogen und Na<sup>+</sup>-Transport nachgewiesen werden. Die Untersuchungen zeigen jedoch, dass weibliche fetale Lungenepithelzellen besser auf *Estradiol*- (ein Östrogen) Stimulation ansprechen. Was dies im weiteren Sinn bedeutet, wird nicht genannt.

In der Diskussion der Ergebnisse kommen die Forscher und Forscherinnen abschliessend zum Schluss, dass weibliche Subjekte eine höhere Na<sup>+</sup>-Transportaktivität in den fetalen Alveolarepithelzellen haben. Die höhere Na<sup>+</sup>-Transportaktivität bei weiblichen Feten wird positiv beeinflusst durch die höhere mRNA-Expression der ENaC und der Natrium-Kalium-Pumpe. Diese sind wiederum

durch das bessere Ansprechen der Weibchen auf Steroidhormone, wie Östrogen und Progesteron, zu erklären. Der Geschlechterunterschied beim Na<sup>+</sup>-Transport hat ebenfalls einen Zusammenhang zwischen der Menge der fetalen Lungenepithelzellen pro Fetus und der Menge an Lungenflüssigkeit. Weibliche Feten haben weniger Lungenflüssigkeit als männliche Feten. Da der Na<sup>+</sup>-Transport zusätzlich die 'Alveolar Fluid Clearance' (AFC) steuert, ist diese erhöhte Na<sup>+</sup>-Transportaktivität bei den Weibchen grundlegend für die postnatale Adaptation und das Überleben nach der Geburt. Dies deutet darauf hin, dass die perinatale Anpassung der Lunge an die Luftatmung vorteilhafter ist bei weiblichen Lungen. Alle diese Faktoren sind mögliche Mechanismen, welche die Imbalance zwischen den Geschlechtern in Bezug auf das Atemnotsyndrom bei Frühgeborenen erklären. (Kaltofen, Haase, Thome, Laube, 2015)

### 3.7 HAUPTSTUDIE 3: GESCHLECHTSHORMONE

Das dritte Hauptthema sind die *Geschlechtshormone* per se. Hierbei werden die Geschlechtshormone *Androgen* und *Östrogen* beleuchtet. Diese können die Unterschiede in der Lungenentwicklung und -reife verursachen. Dazu dient die Übersichtsarbeit "Sex hormone metabolism in lung development and maturation" von den Autoren Seaborn, Simard, Provost, Piedboeuf und Tremblay (2010) aus Kanada. Das Review lässt ein hohes Evidenzlevel vermuten. Kanada hat einen ähnlichen medizinischen Standard wie die Schweiz, was somit eine Übertragung erlaubt. Da die Resultate aufgrund von Zellen von Mäusen sowie Menschen entstanden sind, lassen sich die Ergebnisse auf andere Populationen übertragen. Dieses Review dient vielmehr als Zusammenführung und Diskussion von Informationen und Resultaten, als dass es eine Auswertung der verwendeten Studien ist. Das Ziel dieses Review ist es, das aktuelle Wissen zum Androgen- und Östrogen-Metabolismus aufzuzeigen und deren Wirkung auf die fetale Lunge darzustellen.

Das Atemnotsyndrom resultiert hauptsächlich aus einem Mangel der Surfactantproduktion verbunden mit einer unvollständigen fetalen Lungenreife bei der Geburt. Dabei spielt der Grad der Frühgeburtlichkeit eine grosse Rolle. Die höhere Inzidenz (1.7:1) (Kaltofen et al., 2015) bei männlichen versus weiblichen Frühgeborenen ist schon seit 30 Jahren bekannt. (Seaborn, Simard, Provost, Piedboeuf, Tremblay, 2010) Obwohl es die Surfactanttherapie gibt, ist die Morbidität bei Knaben immer noch erhöht. Ein Geschlechtshormon, welches als einer der Einflussfaktoren gesehen werden kann, ist das Androgen.

Androgene spielen eine wichtige Rolle in der Lungenentwicklung. Sie haben dabei zwei unterschiedliche Funktionen. Während sie in der Proliferation der Lungen stimulierend wirken, haben sie auf die Reifung der Lungen einen hemmenden Effekt. So sind sie ein positiver Regulator in der frühen Lungenproliferation und Entwicklung der Bronchien. Dieser Effekt zeigt sich bei beiden Geschlechtern. Zudem wirkt das Androgen als negativer Regulator, indem es unter anderem den plötzlichen Anstieg der Surfactantproduktion in der Mitte bis zur späten Schwangerschaft verzögert. Das Androgen hat einen hemmenden Effekt auf die Zellreifung der Pneumozyten Typ II. Diese sind eine Art von Pneumozyten, die für die Produktion, Lagerung und

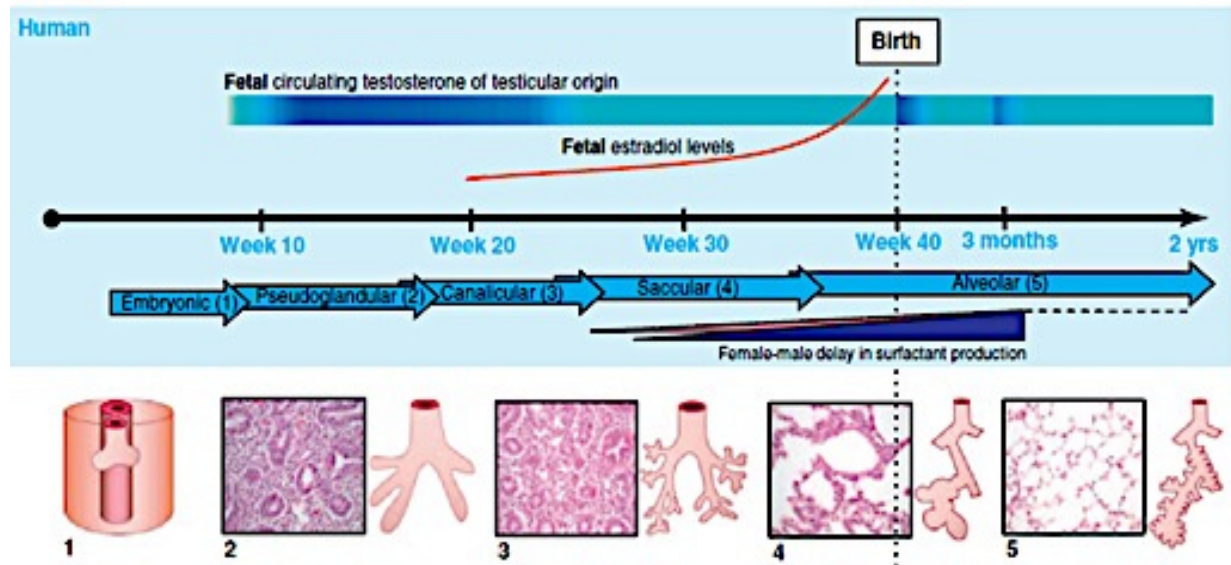
Sekretion des Surfactants verantwortlich sind. Durch diesen hemmenden Effekt wird die Surfactantproduktion verzögert. Somit ist das Androgen verantwortlich für die beobachtete Verzögerung bei der männlichen Lungenreife.

Auch Östrogene zeigen bei beiden Geschlechtern Effekte auf die Lungenentwicklung. Sie regulieren die Entstehung und die Dimension der Alveolen und stimulieren die Bildung und Freisetzung von oberflächenaktiven Phospholipiden. Sie erhöhen den Gehalt an Phospholipiden und Phosphatidylcholinen und stimulieren die Entstehung von *Surfactantproteinen*. Folglich wird die Produktion von Surfactantkomponenten, wie beispielsweise Phospholipiden, gefördert. Zusätzlich erhöhen die Östrogene die Zahl der Pneumozyten Typ I und Typ II. Diese fördern ihrerseits die Surfactantproduktion. Insgesamt beeinflusst dies die Lungenreife positiv.

Die durch Östrogen bedingten Geschlechterunterschiede in der Lungenstruktur werden in einer Untersuchung mit Nagetieren veranschaulicht. Dort zeigen sich bei weiblichen Nagern kleinere und vermehrte Alveolen pro Body Mass Index und somit mehr alveoläre Oberfläche als bei männlichen Nagern. Östrogene haben also einen geringeren Effekt auf das Lungenvolumen und die alveoläre Dimension von männlichen als auf jene von weiblichen Mäusen.

Die fetale Lunge ist zirkulierenden Geschlechtshormonen ausgesetzt. Die **Abbildung 3** zeigt die Lungenentwicklungsstadien von Menschen in Bezug auf *Testosteron*- (ein Androgen) und Estradiol- (ein Östrogen) Niveaus. Die geschlechtsspezifische Surfactantproduktion ist mit den pinken (Mädchen) und blauen (Knaben) Triangeln dargestellt. Histologische Fotografien sowie schematische Illustrationen zeigen Lungengewebe von Mäusen in den unterschiedlichen Entwicklungsstadien. Der blaue Streifen ganz oben stellt das zirkulierende Testosteronlevel dar, je dunkler, desto höher ist das Level. (Seaborn et al., 2010)





**Abbildung 3:** Stadien der Lungenentwicklung (Seaborn et al., 2010).

Die maximale Blutserumkonzentration des testikulären Testosterons wird kurz vor dem plötzlichen Anstieg der Surfactantproduktion durch Pneumozyten Typ II erreicht. Die maximale Konzentration wird zwischen der 12. und 18. Schwangerschaftswoche gemessen. Der Surfactantanstieg beginnt zwischen der 28. und der 34. Schwangerschaftswoche. In der Zeit des Surfactantproduktionsanstieges ist die männliche Lunge einem höheren Pegel an Testosteron ausgesetzt, da männliche Feten in den Hoden bereits selbst Androgene produzieren. Dies bedeutet, dass die Surfactantproduktion durch Testosteron, respektive Androgen, vermehrt gehemmt werden kann. Umgekehrt kann angenommen werden, dass der erhöhte Estradiol-Spiegel von Mitte bis Ende der Schwangerschaft die Surfactantproduktion bei weiblichen Feten vermehrt fördert.

Folglich sind hormonelle Einflüsse auf die fetale Lunge während den kritischen Perioden der Reife abhängig vom zirkulierenden Niveau dieser Hormone. Es ist zu vermuten, dass es ein Gleichgewicht der beiden Hormone für eine physiologische Lungenreife und -entwicklung braucht. (Seaborn et al., 2010)

## 4 DISKUSSION

Die Fragestellung dieser Bachelorarbeit lautet: Welche pathophysiologischen Ursachen begründen den Zusammenhang zwischen dem kindlichen Geschlecht und der Morbiditätsrate in Bezug auf das Atemnotsyndrom bei Frühgeborenen? Zur Beantwortung dieser Fragestellung werden die Ergebnisse der Studien von Ishak et al. (2014), Kaltofen et al. (2015) und dem Review von Seaborn et al. (2010) in den folgenden Abschnitten erst separat kritisch beleuchtet, im Anschluss miteinander verglichen. Es wird versucht, Zusammenhänge herzustellen sowie Widersprüche aufzuzeigen.

### 4.1 HAUPTSTUDIE 1: LUNGENSTRUKTUR

#### 4.1.1 ZUSAMMENFASSUNG DER STUDIE VON ISHAK ET AL. (2014)

Die Untersuchungen der Studie, welche an Lämmern durchgeführt worden ist, ergeben, dass keine Unterschiede zwischen den Lungen von weiblichen und männlichen Feten in der Lungenstruktur, des Körper- / Lungengewicht-Verhältnisses und der Genexpression im Lungengewebe festzustellen sind. Einzig in der Zusammensetzung des Surfactants lassen sich unterschiedliche Verhältnisse der Surfactantkomponenten zwischen den Geschlechtern finden. Somit spekulieren die Forscher und Forscherinnen, dass die männliche Benachteiligung möglicherweise auf eine verminderte Fähigkeit, sich an die Luftatmung anzupassen sowie auf eine unterschiedliche Phospholipid-Zusammensetzung und / oder auf eine ungenügende Surfactantfunktion bei einer Frühgeburt zurückzuführen ist. (Ishak et al., 2014)

#### 4.1.2 DISKUSSION DER LUNGENSTRUKTUR

In dieser Diskussion über die Studie von Ishak et al. (2014) benennen die Verfasserinnen einige Aussagen, welche den Ergebnissen anderer Quellen widersprechen. Diese Widersprüche, wie auch Gemeinsamkeiten werden hier aufgezeigt und beziehen sich vor allem auf die Dimensionen der Alveolen.

Ob es geschlechtsspezifische Unterschiede in der Struktur des *Lungenparenchyms* gibt, wird von der Kohortenstudie von Ishak et al. (2014) verneint. Diese Aussage bestärken die Autoren und Autorinnen von Ishak et al. (2014) mit den Resultaten der

älteren Studien von Langston et al. (1984) sowie von Willet et al. (1997). Die Annahme, dass die Lungenstruktur keinen Einfluss auf die Geschlechterdisparität hat, kann den Aussagen des etwas neueren Reviews von Liptzin et al. (2015) gegenübergestellt werden. Denn die Ergebnisse dieses Reviews zeigen, dass weibliche Lungen im gleichen Gestationsalter eine fortgeschrittenere Lungenstruktur aufweisen als die Lungen männlicher Feten (Liptzin et al., 2015). Zudem besagen die Ergebnisse von Kaltofen et al. (2015), dass die Anzahl von fetalen Lungenepithelzellen bei weiblichen Feten signifikant höher ist als bei männlichen Feten. (Kaltofen et al., 2015)

In Bezug auf die Dimensionen der Alveolen können Widersprüche in der Literatur gefunden werden. Unterstützt durch die Resultate der Studien von Langston et al. (1984) und Willet et al. (1997) spekulieren die Forscher und Forscherinnen von Ishak et al. (2014), dass ein Unterschied in der Gasaustausch-Oberfläche nicht die Ursache für den Geschlechterunterschied in Bezug auf das Atemnotsyndrom sein kann (Ishak et al., 2014). Diesen Erkenntnissen sind die Ergebnisse des Reviews von Carey et al. (2007) entgegenzusetzen. Denn hier entdecken die Forscher und Forscherinnen bei ihren Untersuchungen, dass weibliche Ratten kleinere und zahlreichere Alveolen haben wie männliche. Somit haben die Lungen weiblicher Ratten auch eine grössere Gasaustausch-Oberfläche und daraus resultierend ein kleineres Risiko für ein Atemnotsyndrom. (Carey et al., 2007) Diese Aussage wird zusätzlich, durch das im Vergleich aktuellere Review von Townsel et al. (2017) unterstützt. Dieses besagt, dass sich die Dimensionen der Alveolen von weiblichen Mäusen, durch Entzug des Einflusses von Östrogen, den Dimensionen von männlichen Mäusen annähern. Denn die Alveolen der weiblichen Mäuse, welche ursprünglich kleiner und in einer höheren Anzahl vorhanden gewesen sind, weisen nun einen grösseren Durchmesser auf und sind in einer kleineren Anzahl vorhanden. (Townsel et al., 2017) Dabei wird der Vorgang dieser Veränderung nicht genauer erläutert. Auch die in der Kohortenstudie von Ishak et al. (2014) zitierten Studie von Adamson et al. (1984) kann ähnliche Erkenntnisse aufzeigen. Denn die Resultate dieser Untersuchungen besagen, dass weibliche Feten mehr alveoläre Epithelzellen besitzen, welche sich früher differenzieren und zudem mehr Lamellarkörper aufweisen (Ishak et al., 2014, zit. nach Adamson et al., 1984). Die Lamellarkörper sind in den Prozess der Surfactantbildung involviert (Whitsett, in Polin, Fox, Abman, 2011). Damit wird wiederum die weit verbreitete Hypothese unterstützt, dass

weibliche Feten früher mit der Surfactantproduktion beginnen (Ishak et al., 2014). Dies kann durch die früher differenzierten Lamellarkörper erklärt werden. Die höhere Anzahl an Lamellarkörper ermöglicht möglicherweise eine gesteigerte Surfactantproduktion. (Ishak et al., 2014, zit. nach Adamson et al., 1984)

Die schlussfolgernde Hypothese der Studie von Ishak et al. (2014) schreibt die männliche Benachteiligung einer ungenügenden Surfactantfunktion, -menge und einer abweichenden Phospholipid-Zusammensetzung bei Frühgeborenen zu. (Ishak et al., 2014) Diese Aussage wird von Polin et al. (2011), einem qualitativ hochstehenden Buch, unterstützt. Dieses besagt, dass das Surfactant bei weiblichen Feten eine überlegene Qualität besitzt und sich die Zusammensetzung zwischen den Geschlechtern unterscheidet. (Jobe, Ikegami, in Polin, Fox, Abman, 2011) Dieser Unterschied in der Zusammensetzung hat, laut Polin et al. (2011) und Ishak et al. (2014), einen noch nicht vollständig untersuchten Einfluss auf die Lungencompliance (Jobe, Ikegami, in Polin, Fox, Abman, 2011 & Ishak et al., 2014).

## 4.2 HAUPTSTUDIE 2: NATRIUM-TRANSPORTAKTIVITÄT

### 4.2.1 ZUSAMMENFASSUNG DER STUDIE VON KALTOFEN ET AL. (2015)

Die Forschungen, welche an Ratten durchgeführt worden sind, ergeben, dass weibliche Feten eine höhere Na<sup>+</sup>-Transportaktivität in den fetalen alveolären Epithelzellen haben als männliche Feten. Zudem besitzen sie eine höhere Anzahl von fetalen *distalen* Lungenepithelzellen und eine geringere Menge an Lungenflüssigkeit, 24 bis 48 Stunden vor der Geburt. Die Autoren und Autorinnen spekulieren über den möglichen Einfluss von Geschlechtshormonen auf diesen Geschlechterunterschied. (Kaltofen et al., 2015)

### 4.2.2 DISKUSSION DER NATRIUM-TRANSPORTAKTIVITÄT

Zu den Aussagen dieser Hauptstudie können die Verfasserinnen keine widersprechenden Quellen finden. Alle zu dieser Ursache gefundenen Quellen bestätigen das gleiche Phänomen, dass weibliche Feten eine höhere Na<sup>+</sup>-Transportaktivität, mehr fetale Lungenepithelzellen und bei der Geburt weniger Lungenflüssigkeit aufweisen (Kaltofen et al., 2015). So können für den Geschlechterunterschied beim Atemnotsyndrom lediglich Verknüpfungen zu den anderen Hauptursachen, wie der Lungenstruktur und den Geschlechtshormonen, gemacht werden.

Durch die in Kaltofen et al. (2015) zitierten Studie von Kooijman et al. (2011) zeigt sich, dass weibliche Mäuse eine höhere Alveolar-Flüssigkeit-Clearance-Aktivität (AFC-Aktivität) aufweisen als männliche. Nach einer *Ovarektomie* weiblicher Mäuse, ist diese höhere AFC-Aktivität nicht mehr vorhanden. Diese Erkenntnisse lassen einen Einfluss von Östrogen auf die AFC-, beziehungsweise die Na<sup>+</sup>-Transportaktivität vermuten. (Kaltofen et al., 2015) Dies erklärt jedoch noch nicht den Geschlechterunterschied in der AFC-Aktivität. Denn in utero haben weibliche und männliche Feten das gleiche Serumlevel an Geschlechtshormonen, da diese hauptsächlich durch die Plazenta gebildet werden. (Kaltofen et al., 2015) Aus dem Review von Townsel et al. (2017) geht hervor, dass weibliche Feten über eine höhere Anzahl von Östrogenrezeptoren verfügen. Dies wiederum deutet stark darauf hin, dass weibliche Lungenepithelzellen, welche über mehr Östrogenrezeptoren

verfügen, sensibler auf Östrogene ansprechen und diese somit eine stärkere Wirkungskraft haben. (Townsel et al., 2017)

Neben der stimulierenden Wirkung des Östrogens auf die AFC-Aktivität, hat es auch einen Einfluss auf die fetalen distalen Lungenepithelzellen. Die Resultate der Studie zeigen, dass weibliche Feten mehr distale Lungenepithelzellen besitzen als männliche Feten. Die Forscher und Forscherinnen vermuten einen Zusammenhang zwischen der Anzahl der fetalen distalen Lungenepithelzellen und der Östrogenwirkung auf die Ausbildung der Lungenstruktur. (Kaltofen et al., 2015) Nebst dem Einfluss von Östrogen auf die Lungenstruktur, verursacht Östrogen zusätzlich die Entstehung einer höheren Anzahl kleinerer Alveolen. Weibliche Feten haben kleinere und eine höhere Anzahl Alveolen. Dies bedeutet wiederum eine grössere Gasaustausch-Oberfläche. Zusätzlich besitzt das weibliche Lungenepithel mehr Östrogenrezeptoren und so hat das Östrogen eine stärkere Wirkung auf die weiblichen fetalen Zellen. (Wert, in Polin, Fox, Abman, 2011) So nehmen die Forscher und Forscherinnen an, dass der Effekt des Östrogens auch eine stimulierende Wirkung auf die Anzahl der fetal distalen Lungenepithelzellen hat (Kaltofen et al., 2015).

Der Zusammenhang, dass weibliche Feten mehr Östrogenrezeptoren haben als männliche, zeigt sich umgekehrt in einer erhöhten Anzahl an Androgenrezeptoren bei männlichen Feten. Während Östrogene bei weiblichen Feten eine grössere Wirkungskraft haben, kann ein Zusammenhang bei den männlichen Lungenepithelzellen und der stärkeren Wirkung der Androgene gefunden werden. (Kaltofen et al., 2015)

Die Wirkung von Androgenen auf das Lungengewebe und die Na<sup>+</sup>-Transport-Aktivität wird in der Studie von Kaltofen et al. (2015) nicht untersucht. Trotzdem verweisen die Autoren und Autorinnen der Studie von Kaltofen et al. (2015) auf eine frühere Studie von Kienitz et al. (2009), welche den Einfluss von Androgenen auf die ENaC-Expression in den Nierenepithelzellen untersucht. Das Resultat besagt, dass Androgen eine hemmende Wirkung auf die ENaC-Expression und somit den Na<sup>+</sup>-Transport hat, da weniger ENaC gebildet werden. Aufgrund dieses Wissens spekulieren die Autoren und Autorinnen von Kaltofen et al. (2015), dass Androgene

auch in Lungengewebe diesen Einfluss auf die ENaC-Expression und den Na<sup>+</sup>-Transport haben. (Kaltofen et al., 2015)

Ein letztes Resultat der Studie von Kaltofen et al. (2015) betrifft die Menge der amniotischen Flüssigkeit in den Lungen. Die Ergebnisse der Forschung zeigen, dass weibliche Feten 24 bis 48 Stunden vor der Geburt weniger Flüssigkeit in den Lungen haben. Dies lässt ebenfalls eine höhere AFC-Aktivität oder aber einen früheren Beginn der Absorption der alveolären Flüssigkeit vermuten. Letzteres wird aber nicht untersucht und daher kann nur darüber spekuliert werden. (Kaltofen et al., 2015) Die Verfasserinnen haben hierzu auch in anderen konsultierten Studien keine Erkenntnisse darüber gewinnen können.

### 4.3 HAUPTSTUDIE 3: GESCHLECHTSHORMONE

#### 4.3.1 ZUSAMMENFASSUNG DES REVIEWS VON SEABORN ET AL. (2010)

Das Review von Seaborn et al. (2010) beschreibt die Wirkung von Androgenen als einen positiven Regulator der Proliferation sowie des Wachstums der Lunge. Androgen ist jedoch auch für die Verzögerung der männlichen Lungenreife verantwortlich, indem es die Alveolarisierung hemmt. Zudem verzögert es den plötzlichen Surfactantanstieg. Östrogene hingegen regulieren die alveoläre Entwicklung, fördern die Surfactantproduktion und führen somit zu einer besseren Lungenreife. Zusätzlich haben Östrogene bei den Weibchen einen grösseren Effekt auf das Lungenvolumen und die alveoläre Dimension. Zusätzlich stimuliert das durch Östrogen und Progesteron geförderte VEGF die Surfactantproduktion. Das Zusammenspiel von vermehrter Androgen- und verminderter Östrogenwirkung bewirkt bei Knaben eine verminderte Alveolarisierung. (Seaborn et al., 2010)

#### 4.3.2 DISKUSSION DER GESCHLECHTSHORMONE

Als eines der wohl wichtigsten Geschlechtshormone für die Geschlechterdisparität wird das Androgen betrachtet. Verschiedene Studien widersprechen sich darin, ob es sich bei der Disparität um einen Unterschied in der Konzentration des Androgens im Körper (Liptzin, Landau, Taussig, 2015) oder dessen Wirkungskraft handelt (Townsel et al., 2017). Genau genommen bedingt das eine nicht zwingend das andere. Einige Studien berichten, dass bei Knaben mehr Androgen im Kreislauf vorhanden ist, da es mehr produziert wird. Denn obwohl Testosteron intrauterin in den Hoden aber auch im Ovar sowie durch die Plazenta produziert wird, ist der Testosteronspiegel im männlichen Fetus höher (Carey et al., 2007).

Andere gehen davon aus, dass gleich viel Androgen im Kreislauf zirkuliert, aber mehr Androgenrezeptoren vorhanden sind, an welche das Androgen andocken und dadurch seine Wirkung stärker entfalten kann. Genau gleich verhält es sich mit dem Hormon Östrogen. So haben weibliche Feten laut Townsel et al. (2017) das gleich hohe Östrogen-Serumlevel, aber mehr Östrogen-Rezeptoren als männliche Feten. (Townsel et al., 2017)

Über die Art der Wirkung, beziehungsweise über den Einfluss der Geschlechtshormone auf die Lungenentwicklung und -reifung, sind sich die Autoren



einig. Die Hormone haben einen Einfluss auf die Lungenreife und -entwicklung und infolge dessen auf das Atemnotsyndrom (Seaborn et al., 2010). So zeigt sich, dass das Risiko, an ANS zu erkranken, steigt, wenn weniger Östrogen während der Surfactantbildung vorhanden ist (Rooney, in Polin, Fox, Abman, 2011). Durch die grössere Wirkung von Östrogen bei Mädchen, ist die Bildung von Surfactantkomponenten eins bis zwei Wochen früher zu beobachten als bei Knaben (Townsel et al., 2017). Je mehr Östrogen verfügbar ist, desto mehr Surfactant kann produziert werden und desto schneller reift die Lunge (Rooney, in Polin, Fox, Abman, 2011).

Durch die hemmende Wirkung von Androgen auf die Lungenentwicklung, kommt es zu einer verzögerten Lungenreife bei Knaben (Rooney, in Polin, Fox, Abman, 2011). Je mehr Androgen im Kreislauf vorhanden ist, desto stärker wird die Surfactantproduktion gehemmt und desto höher ist das Risiko für ein ANS (Liptzin, Landau, Taussig, 2015).

Das Review von Townsel et al. (2017) berichtet hierzu über eine spannende Untersuchung. Einige weibliche Kaninchen erhalten in utero Androgen, was zu einer verzögerten Lungenentwicklung führt. Wiederum erhalten männliche Feten *Antiandrogen* (Androgen-Antagonisten), was zu einer verbesserten Lungenentwicklung führt. Diese Beobachtung zeigt, dass die Geschlechterunterschiede aufgehoben werden, wenn die Unterschiede im Hormonhaushalt behoben werden. Dieses Experiment zeigt eindeutig, dass der männliche Nachteil nicht einfach eine Konsequenz von insuffizientem Surfactant ist. (Townsel et al., 2017)

Zudem lässt sich nachweisen, dass Androgene eine hemmende Wirkung auf die Epithel-Wachstumsfaktoren haben, was insgesamt die Surfactantproduktion hemmt (Carey et al., 2007). Zusätzlich kann abgeleitet werden, dass Androgene einen negativen Effekt auf die Alveolarzellen (Townsel et al., 2017) und somit auch auf die Alveolarisierung haben (Snyder, in Polin et al., 2011).

Dass Androgen bei beiden Geschlechtern die Proliferation, die Entwicklung der Bronchien und das Wachstum der fetalen Lunge stimuliert, geht aus dem Review von Seaborn et al. (2010) hervor. Townsel et al. (2017) schreibt den Grund für diesen eben genannten Effekt den Androgen-Rezeptoren zu. Diese sind bei Knaben in einer

höheren Dichte auf der Oberfläche der epithelialen Zellen zu finden (Townsel et al., 2017).

Östrogene fördern die Entwicklung der Alveolen und erhöhen die Surfactantproduktion (Seaborn et al., 2010), indem beispielsweise die dazu wichtigen Wachstumsfaktoren durch Östrogene reguliert werden (Carey et al., 2007). So führen Östrogene zu einer besseren Lungenreife. Zusätzlich wirken sie auf das Lungenvolumen und die Alveolengröße. (Seaborn et al., 2010) Dies zeigt sich in kleineren, aber zahlreicheren Alveolen und in einer grösseren Gasaustausch-Oberfläche bei weiblichen Ratten. Dieser Effekt des Östrogens ist jedoch bei männlichen Ratten nur vermindert zu beobachten und Androgen hat hierzu keinen Einfluss. (Carey et al., 2007) Zu diesem Thema macht Townsel et al. (2017) eine spannende Beobachtung. Eine Eliminierung der Östrogen-Rezeptoren bei weiblichen Mäusen zeigt eine Vergrößerung der Alveolen und eine Verminderung der Gasaustausch-Oberfläche. (Townsel et al., 2017) Grosse Alveolen brauchen mehr Surfactant, um nicht zu kollabieren. Grosse, aber wenige Alveolen haben im Vergleich zu kleinen und vielen Alveolen eine geringere Gasaustausch-Oberfläche (Snyder, in Polin, Fox, Abman, 2011). Somit gleichen sich die weiblichen Mäuse ihrem männlichen Gegenüber an. So wird mithilfe dieses Experimentes ersichtlich, dass durch die Eliminierung der Östrogen-Rezeptoren das Risiko für ein ANS stark beeinflusst werden kann. Durch die rückläufige Entwicklung weiblicher Lungen, würde es zu einem weniger erfolgreichen Gasaustausch in den Alveolen kommen. Folglich wäre das Vorkommen des ANS dann vermehrt zu beobachten. (Townsel et al., 2017)

Estradiol und Progesteron verbessern die Expression von Surfactantproteinen und jene von VEGF. Letzteres stimuliert das Lungenepithelzellwachstum und somit die Surfactantproduktion. Männliche Testsubjekte weisen hier weniger Surfactantproteine und weniger VEGF auf. Dies bewirkt eine verminderte Alveolarisierung bei Knaben. (Seaborn et al., 2010) Die aus der Wirkung von Estradiol und Progesteron abgeleitete und einzig im Review von Seaborn et al. (2010) genannte Therapie, scheint viel versprechend. Die sogenannte Estradiol- und Progesteron-Ersatztherapie, könnte die verminderte Alveolarisierung bei Knaben möglicherweise präventiv aufheben. Um ein weltweites Einsetzen dieser Therapie zu

ermöglichen, fehlen jedoch breiter angelegte Studien. (Seaborn et al., 2010, zit. nach Trotter et al., 2007)

Die Wirkung der Geschlechtshormone ist komplex. Sie haben die Fähigkeit, diverse Vorgänge zu fördern oder zu hemmen und können auch weitere mögliche Einflüsse auf den Geschlechterunterschied haben. So nennen die Autoren von Seaborn et al. (2010) potenzielle *nicht-genomische* Effekte der Geschlechtshormone, wie *steroidbindende Globuline*. Auch erwähnen sie Enzyme, welche andere Hormone in Geschlechtshormone umwandeln können. Klar ist, dass es allgemein für eine physiologische Lungenreife und -entwicklung einen ausgeglichenen Hormonspiegel braucht. (Seaborn et al., 2010)

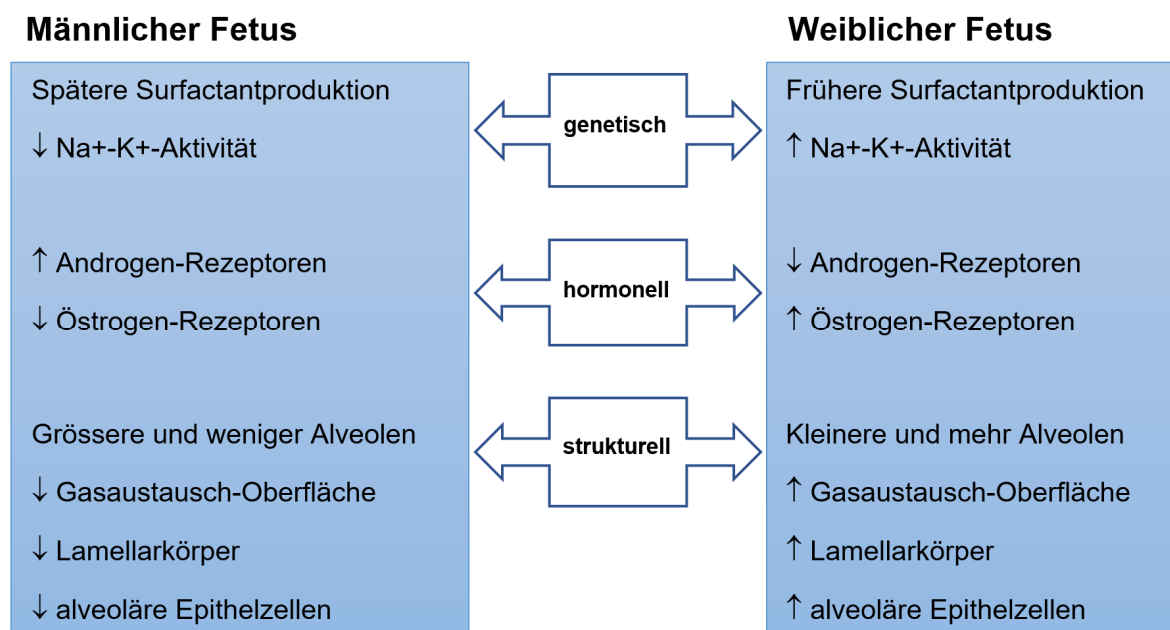
## 5 SCHLUSSTEIL

In diesem Schlussteil werden die wichtigsten Ursachen nochmals zusammengeführt und Verknüpfungen aufgezeigt. Damit soll die Fragestellung dieser Bachelorarbeit beantwortet werden. Danach wird der Vorteil des erlangten Wissens für die Hebammentätigkeit aufgezeigt, ein Ausblick wird in die Zukunft gegeben und der weitere Forschungsbedarf besprochen.

### 5.1 BEZUG ZUR FRAGESTELLUNG

Nach dem Analysieren der von den Verfasserinnen ausgewählten Hauptstudien beziehungsweise -review, von Ishak et al. (2014), Seaborn et al. (2010), Kaltofen et al. (2015), und dem unterstützenden Review von Carey et al. (2007) und dem Review von Townsel et al. (2017), kristallisieren sich nach deren Ermessen die Geschlechtshormone als Hauptfaktoren für den Geschlechterunterschied in Bezug auf das Atemnotsyndrom heraus.

Wie in den **Abbildungen 4** und **5** ersichtlich, sind die Ursachen für die männliche Benachteiligung in Bezug auf das Vorkommen des Atemnotsyndroms auf drei Ebenen zu finden. Es gibt eine genetische, eine hormonelle und eine strukturelle Ebene. Alle diese Ebenen werden durch den Einfluss der Geschlechtshormone gesteuert.



**Abbildung 4:** Beitragende Faktoren für den Geschlechterunterschied bei der *neonatalen* respiratorischen Morbidität und Mortalität. (Zeller, 2019, in Anlehnung an Townsel et al., 2017)

	Geschlechterunterschied	Hormoneffekte
<b>Lungenreife &amp; Surfactantproduktion</b>	M verzögert	A↓, Ö↑
<b>ENaC</b>	W > M	↑ Ö + P
<b>Gasaustausch-Oberfläche</b>	W > M	↑ Ö
<b>Alveolengrösse</b>	W < M	↓ Ö, A ohne Effekt

**Abbildung 5:** Geschlechterunterschiede und entsprechende Hormoneffekte in Bezug auf Lungenreife und Surfactantproduktion, ENaC, Gasaustausch-Oberfläche und Alveolengrösse. M = männlich, W = weiblich, A = Androgen, Ö = Östrogen, P = Progesteron. (Zeller, 2019, in Anlehnung an Carey et al., 2007)

Um zu verstehen, warum Knaben häufiger ein ANS entwickeln, muss zusätzlich der Unterschied der Wirkungsstärke der Geschlechtshormone erklärt werden. Da die Geschlechtshormone in utero teilweise durch die Plazenta gebildet werden (Seaborn et al., 2010), besitzen weibliche und männliche Feten dieselbe Konzentration von beiden Geschlechtshormonen, Östrogen und Androgen, in ihrem Serum (Kaltofen et al., 2015). Jedoch haben männliche Feten eine höhere Anzahl Androgenrezeptoren, versus weibliche Feten mit einer höheren Anzahl an Östrogenrezeptoren (Kaltofen et

al., 2015). Somit kann sich bei weiblichen Feten das Östrogen an mehrere Rezeptoren binden. Dadurch reagieren die weiblichen Zellen sensibler auf die Wirkung des Hormons. Das Östrogen hat folglich eine grössere Wirkung auf die Entwicklung der weiblichen Lunge. Dasselbe ist bei den männlichen Feten im Zusammenhang mit Androgenen zu beobachten. (Seaborn et al., 2010)

Es zeigt sich in der Analyse der Hauptstudien, dass Androgene eine hemmende Wirkung auf die Surfactantproduktion haben. Dies geschieht über Mechanismen, welche die Entwicklung der Typ-II-Zellen und verschiedener Wachstumsfaktoren, die in die Surfactantproduktion involviert sind, hemmen (Seaborn et al., 2010). Des Weiteren hemmt das Androgen auch die AFC-Aktivität, indem es einen Einfluss auf die ENaC-Expression auf den Lungenepithelzellen hat (Kaltofen et al., 2015). Im Gegensatz dazu ist eine stimulierende Wirkung des Östrogens auf diese Prozesse zu erkennen (Townsel et al., 2017). Zusätzlich haben Östrogene eine stimulierende Wirkung auf die Lungenstruktur, hauptsächlich in Bezug auf die Alveolengrösse. (Townsel et al., 2017)

Mittels des Einflusses von Östrogen auf die Lungenstruktur weisen weibliche Feten mehr alveoläre Epithelzellen auf (Kaltofen et al., 2015). Zudem besitzen sie mehr Lamellarkörper, welche in den Prozess der Surfactantbildung involviert sind. Durch die frühere Differenzierung der alveolären Epithelzellen mit den Lamellarkörpern und deren besseres Ansprechen auf Östrogen beginnt die Surfactantproduktion früher und ist gesteigert. (Ishak et al., 2014, zit. nach Adamson et al., 1984)

Zusammenfassend zeigt sich für die Verfasserinnen die unterschiedliche Anzahl der Rezeptoren als Ursprung des geschlechtsspezifischen Unterschiedes in der Lungenstruktur, Lungenreifung, der Surfactantbildung und der AFC-Aktivität. Es ist anzunehmen, dass die geringere Wirkungskraft von Östrogen im männlichen Fetus einen Einfluss auf die verzögerte Lungenreife, die AFC-Aktivität und Lungenstruktur hat und somit mitverantwortlich ist für das häufigere Auftreten des Atemnotsyndroms bei Knaben. Dies lässt sich aus der Analyse der Hauptquellen von Ishak et al. (2014), Kaltofen et al. (2015), Seaborn et al. (2010) und Townsel et al. (2017) ableiten.

Die eben genannten Unterschiede in der Entwicklung und in den Mechanismen der fetalen Lunge stellen mögliche Gründe für die geschlechtsspezifische Disparität in der respiratorischen Morbidität dar.

## **5.2 PRAXISTRANSFER & HEBAMMENRELEVANZ**

In der Einleitung dieser Arbeit wird über die Erfahrung von vielen Hebammen, Gynäkologen, Gynäkologinnen und Pädiater sowie Pädiaterinnen gesprochen, dass weibliche Frühgeborene eine bessere Überlebenschance in Bezug auf das Atemnotsyndrom haben als männliche Frühgeborene. Es wird auch erwähnt, dass keine fundierten Antwort über die Ursachen dafür gegeben werden kann.

Die Notwendigkeit einer fundierten Antwort über die Ursachen, zeigt sich in verschiedenen Anwendungsbereichen, von der Pränatalstation bis zur Neonatologie. Dabei ist das Hauptziel, Wissen an die Eltern und Fachkräfte zu bringen.

Auf der Pränatalstation ist das Thema der Frühgeburtlichkeit allgegenwärtig. Die Hebamme ist auf der Pränatalstation immer die erste Ansprechperson, welche mit Fragen der Eltern konfrontiert wird. Durch das erlangte Wissen können Hebammen zusammen mit den Ärzten und Ärztinnen den betroffenen Eltern das mögliche Outcome des Frühgeborenen aufzeigen. So kann den werdenden Eltern die Wichtigkeit der Aufrechterhaltung der Schwangerschaft erklärt werden. Auch können die Mechanismen der geschlechtsspezifischen Ungleichheit dargelegt und das Verständnis der Eltern erlangt werden.

Mittels der interdisziplinären Zusammenarbeit mit den Ärzten und Ärztinnen der Abteilung, den Hebammen sowie weiterem Fachpersonal, kann dann das weitere Vorgehen mit den Eltern bestimmt und die Eltern darin einheitlich motiviert werden, nach dem Motto: 'alle ziehen am selben Strick'. Durch das an die Eltern weitergereichte evidenzbasierte Wissen und die Aufklärung, können diese ihrerseits eine informierte Entscheidung über das weitere Vorgehen treffen.

Auch nach der Geburt auf der Neonatologie kann das Wissen bei einem Atemnotsyndrom hilfreich sein. Mit dem in der Einleitung genannten Zwillingsbeispiel

von Frühgeborenen ohne LRI zwischen der 24+0. bis 24+6.

Schwangerschaftswoche, kann den Eltern mit evidenzbasierten Zahlen gezeigt werden, dass das Zwillingmädchen eine 9% höhere Überlebenschance hat als ihr Zwilling Bruder (Berger et al., 2011). Anhand des evidenzbasierten Wissens und statistischen Zahlen, können den Eltern so die Ursachen und Mechanismen in Bezug auf den Geschlechterunterschied beim Atemnotsyndrom aufgezeigt werden. In einem weiteren Schritt können dadurch mögliche Unterschiede in der Therapie, warum ihr Sohn respektive ihre Tochter welche Therapie bekommt, begründet werden. Auch hier kann das Verständnis der Eltern über die Situation, die Behandlungen und über das Outcome des Kindes gewonnen werden.

Bei der Betreuung und Beratung der betroffenen Eltern ist es besonders wichtig, dass auf die Ethik geachtet wird. Es darf nicht von einem 'besseren' oder 'schlechteren' Geschlecht gesprochen werden. Es soll wertfrei informiert werden und ein realistisches Bild aufgezeigt werden.

Ein ethisch vertretbarer Betreuungs- und Beratungsbogen für die Hebamme wäre hier wünschenswert. Das Erstellen eines solchen würde allerdings den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Dennoch kann das hier erlangte Wissen in die Praxis übertragen werden.

Für uns Hebammen und Verfasserinnen dieser Bachelorarbeit bedeutet es konkret, dass wir die Erkenntnisse dieser Arbeit in die Praxisorte bringen. Denn dort ist unser Thema auf viel Interesse gestossen. Zum Beispiel können dazu Flyer in den Praxisorten, im Gebärsaal, der Pränatalstation und der Neonatologie verteilt werden und somit zusätzlich zu einem Streuungseffekt führen.

Eine ähnliche Wirkung wird sich bei der Präsentation dieser Arbeit zeigen. Das Publikum, mit vielen Studierenden Hebammen, bringt das neue und evidenzbasierte Wissen in die Praxis. Es passiert ein Praxistransfer, bei dem auch weiteres Fachpersonal profitieren kann.

Um ein entfernteres Fachpublikum zu erreichen, besteht die Möglichkeit, einen Text in einem Fachjournal, beispielsweise einer Hebammenzeitschrift, zu publizieren. Das Wissen könnte zusätzlich auf einem entsprechenden Kongress oder an Weiterbildungen verbreitet werden. Als Verfasserinnen können wir uns in



unterschiedlichen Settings als Ansprechpersonen für dieses Thema zur Verfügung stellen.

Die stetige Weiterbildung und das Erlangen von Wissen sind für Hebammen essenziell. Das in dieser Bachelorarbeit zusammengeführte Wissen soll die Kompetenzen der Hebamme erweitern und soll sie primär befähigen, sensibilisiert zu informieren und in einem weiteren Schritt fundiert beraten zu können.

Mit dieser Arbeit haben die Verfasserinnen das Ziel erreicht, evidenzbasiertes Wissen zusammenzutragen und Schlüsse daraus zu ziehen. Doch die Thematik der geschlechtsspezifischen Ungleichheit in Bezug auf das ANS ist noch nicht abschliessend geklärt. Die Forschungen sind weiter im Gange und es wird nach weiteren Ursachen für den männlichen Nachteil gesucht. Das Ziel für die Zukunft ist, das Phänomen eindeutig erklären zu können und in einem nächsten Schritt verschiedene Therapiemöglichkeiten herauszuarbeiten. Weitere, detaillierte Informationen dazu sind im nächsten Kapitel zu finden.

### **5.3 AUSBLICK IN DIE ZUKUNFT**

Mit dieser Bachelorarbeit wird das aktuelle Wissen über die Ursachen des geschlechtsspezifischen Unterschiedes in Bezug auf das Vorkommen des ANS bei Frühgeborenen zusammengetragen.

Mit diesem gewonnenen Wissen gilt es nun herauszufinden, wie ein optimaler Betreuungsprozess durch die Hebamme aussehen könnte. Das Erstellen eines Betreuungs- und Beratungsbogen für die Hebamme wäre eine gute Möglichkeit, würde aber den Rahmen dieser Bachelorarbeit sprengen. In einer weiteren, wissenschaftlichen Arbeit könnte ein ethisch vertretbarer Leitfaden erstellt werden, worauf später eine Beratung aufbauen könnte. Klar ist, dass das Thema der Geschlechterunterschiede immer an Aktualität behalten wird und jeden und jede automatisch vor ethische Herausforderungen stellt. Dieser ethisch vertretbare Leitfaden sowie der Betreuungs- und Beratungsbogen stellen mögliche Ausblicke in die Zukunft dieses Themas dar.

In einem nächsten Schritt wird weitere Forschung an Therapiemöglichkeiten benötigt. Denn es ist bekannt, dass trotz der Durchführung der Lungenreifungsinduktion (LRI) die Inzidenz des ANS bei Knaben dennoch erhöht ist (Seaborn et al., 2010). Mithilfe des erlangten Wissens über die Ursachen und Mechanismen dieses Phänomens soll nun an geschlechtsspezifischen Therapiemöglichkeiten geforscht werden. In der verwendeten Literatur werden dazu bereits gewisse Denkansätze beschrieben. Ein Ansatz für die Therapie ist die Estradiol-Progesteron-Ersatztherapie, welche in einer kleinen Studie eine grosse Wirkung gezeigt hat (Seaborn et al., 2010, zit. Trotter et al., 2007). Zudem benötigt es weitere Forschung in den nicht-genomischen Effekten der Geschlechtshormone, den Immunglobulinen, den Effekten der Gene sowie in der Wirkung von Enzymen, welche Hormone in Geschlechtshormone umwandeln können. (Seaborn et al., 2010)

Diese Therapieansätze sind in ihren Möglichkeiten extrem unterschiedlich, doch alle verfolgen dasselbe Ziel. Ihr Ziel ist es, die Prognose der frühgeborenen Kinder und der Kinder mit ANS zu verbessern, als auch den 'Gender-Gap' zu eliminieren.

#### **5.4 SCHLUSSFOLGERUNG**

Die Ursachen für die männliche Benachteiligung in Bezug auf das Vorkommen des Atemnotsyndroms sehen wir als Verfasserinnen auf drei Ebenen. Dies sind eine genetische, hormonelle und eine strukturelle Ebene. Sie alle werden durch die Geschlechtshormone, den Androgenen und den Östrogenen, gesteuert. Die Anzahl der Hormonrezeptoren ist bei Knaben und Mädchen unterschiedlich. Weibliche Feten besitzen mehr Östrogenrezeptoren, während männliche Feten mehr Androgenrezeptoren besitzen. Somit haben sie beim jeweiligen Geschlecht mit mehr Rezeptoren eine höhere Wirkung. (Townsel et al., 2017) Die Geschlechtshormone, beziehungsweise deren Wirkungsstärke ist verantwortlich für die geschlechtsspezifischen Abweichungen bei der Entwicklung der Lungenstruktur, der Surfactantproduktion sowie -funktionalität und der Aktivität des Natrium-Transportes, welcher für den Prozess der alveolären Flüssigkeit-Clearance essenziell ist. Dies lässt sich aus der Analyse der Hauptquellen von Ishak et al. (2014), Kaltofen et al. (2015), Seaborn et al. (2010) und Townsel et al. (2017) ableiten.

In der Praxis wird das Phänomen des Geschlechterunterschiedes häufig beobachtet, dennoch hat den betroffenen Eltern noch keine fundierte Antwort gegeben werden können. Dank dem evidenzbasierten Wissen kann das Fachpersonal nun sensibilisiert werden. Die Fachinhalte können beispielsweise über Flyer und Berichte in Fachjournalen in die Praxis getragen werden. So können im Bereich der Pränatalstation und der Neonatologie zusammen im interdisziplinären Team über die Chancen und über das weitere Vorgehen diskutiert werden. Dabei werden den Eltern die Sachverhalte wertfrei veranschaulicht, sodass diese ihrerseits eine informierte Entscheidung treffen können.

In einer weiteren Arbeit könnte ein Betreuungs- und Beratungsbogen für die Hebamme erarbeitet werden, was sie in ihrer Arbeit und der ethischen Herausforderung unterstützt.

Zudem ist ständige Weiterbildung auch in dieser Thematik wichtig, denn es wird stets geforscht. Es ist weiterhin notwendig, im Bereich der Ursachenfindung und Aufstellung von geschlechtsspezifischen Therapiemöglichkeiten zu forschen. Dabei verfolgen alle Forschungsgruppen dasselbe Ziel; den Geschlechterunterschied in Bezug auf das ANS bei Frühgeborenen zu eliminieren und die Prognose beider Geschlechter zu verbessern.

## **5.5 LIMITATIONEN DER BACHELORARBEIT**

Der Fokus dieser Bachelorarbeit liegt im Erarbeiten verschiedener Ursachen für den Geschlechterunterschied beim Atemnotsyndrom bei Frühgeborenen. Dazu dienen verschiedene Studien aus aktuellem Forschungsstand sowie diverse Fachbücher. Die Bachelorarbeit konzentriert sich auf Ergebnisse von Studien und Inhalte von Fachbüchern. Wie vertrauenswürdig diese sind, wird mit den jeweiligen Beurteilungsinstrumenten überprüft. Zu betonen ist, dass die Literatur häufig auf Tierstudien basiert, weshalb die Resultate nicht immer eins zu eins auf den Menschen übertragen werden können. Auch sind andere nationale Standards teils nicht vollumfänglich auf die Schweiz übertragbar. Trotzdem ist es für die Verfasserinnen die einzige Möglichkeit, unterschiedliches Wissen zusammenzufassen und kritisch miteinander zu vergleichen. Dabei ist das Ziel, das

Thema optimal zu beleuchten und ein breitflächiger Einblick über die Ursachen zu geben.

Im Rahmen dieser Bachelorarbeit können nicht alle möglichen Aspekte berücksichtigt werden. Deshalb beschränken sich die Verfasserinnen auf drei mögliche Hauptaspekte, welche sie als relevant eingestuft haben. Die Verfasserinnen sind sich bewusst, dass es sicherlich noch weitere Faktoren gibt, welche beim Geschlechterunterschied des Atemnotsyndroms bei Frühgeborenen mitspielen.

Des Weiteren ist zu vermerken, dass die Verfasserinnen dieser Bachelorarbeit nach einer intensiven Literaturanalyse die Hauptursache des ANS der Lungenunreife zugeschrieben haben. Differentialdiagnosen-des ANS, welche keinen Einfluss auf die Lungenreife haben, können weitere interessante Aspekte darstellen. Beispielsweise tritt ein *Mekoniumaspirationssyndrom* oder ein Infekt als *Komorbiditätsfaktor* beim ANS auf. Spannend wäre nun herauszufinden, ob auch bei diesen Diagnosen geschlechtsspezifische Unterschiede in der Inzidenz und dem Schweregrad bestehen. Zusätzlich wäre es interessant zu erforschen, ob diese Unterschiede auf eine geschlechtsspezifische Lungencompliance zurückzuführen sind, welche sich auf die Geschlechterdisparität des ANS auswirkt.

Neben den eben aufgezeigten Komorbiditäten können auch prädisponierende Faktoren, wie ein maternaler Diabetes mellitus, auftreten. Diese können einen Einfluss auf die fetale Lungenentwicklung haben. Jedoch hat sich diese Bachelorarbeit klar von maternalen Auffälligkeiten abgegrenzt, weshalb hier nicht weiter darauf eingegangen wird.

Zusätzlich können auch exogene Faktoren ein Atemnotsyndrom auslösen und möglicherweise Geschlechterunterschiede zeigen. Beispielsweise können bei der Lungenreifungsinduktion und der *Magnesium-Neuroprotektion* bei der Mutter Nebenwirkungen auftreten, die mit Medikamenten behandelt werden. Bei den verwendeten Medikamenten werden neuerdings auch ANS-auslösende Nebenwirkungen beobachtet. (Embryotox, n. d.)

Obwohl sich durchs Band hindurch alle Studien hinsichtlich der besseren Überlebensrate bei Mädchen einig sind, ist den Verfasserinnen Folgendes bewusst: Diese geschlechtsbedingten Unterschiede widerspiegeln eine Mehrheit. Dennoch kann daraus nicht automatisch auf jedes Individuum geschlossen werden. Hierzu spielen weitere individuelle Faktoren, wie beispielsweise Ernährung, Genetik sowie Umweltfaktoren, mit.

Durch diese Bachelorarbeit wird viel Wissen zusammengeführt. Dennoch treten Fragen auf, welche mit dem erlangten Wissen durch diese Bachelorarbeit nicht beantwortet und geklärt werden können und den Rahmen der Bachelorarbeit sprengen würden. Diese Fragen könnten im Rahmen einer weiteren Forschungsarbeit genauer beleuchtet werden. Die Wichtigkeit dieses Themas bleibt offensichtlich. Es braucht weitere Forschung, um in diesem Gebiet mehr Bekanntheit der Ursachen zu gewinnen und um einen medizinischen Fortschritt zu bewirken.

## QUELLENVERZEICHNIS

### LITERATURVERZEICHNIS

- Berger, T. M., Bernet, V., El Alama, S., Fauchère, J. C., Hösli, I., Irion, O., Kind, C., Latal, B., Nelle, M., Pfister, R. E., Surbek, D., Truttmann, A. C., Wisser, J., Zimmermann, R. (2011). *Perinatal care at the limit of viability between 22 and 26 completed weeks of gestation in Switzerland: 2011 Revision of the Swiss recommendations*. Swiss Medical Weekly. EMH Media.  
<https://doi.org/10.4414/smw.2011.13280>
- Carey, M. A., Card, J. W., Voltz, J. W., Germolec, D. R., Korach, K. S., Zeldin, D. C. (2007). *The impact of sex and sex hormones on lung physiology and disease: lessons from animal studies*. AJP: Lung Cellular and Molecular Physiology, 293(2), L272–L278. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00174.2007>
- Chen, C., Tian, T., Liu, L., Zhang, J., Fu, H. (2018). *Gender-related efficacy of pulmonary surfactant in infants with respiratory distress syndrome*. Medicine.
- Coad, J., Dunstall, M. (2012). *Anatomy and Physiology for Midwives*. dritte Auflage. Elsevier Health Sciences.
- Critical Appraisal Skills Program (2018). *CASP (Systematic Review)*. Oxford Centre for Triple Value Healthcare. [https://casp-uk.net/wp-content/uploads/2018/01/CASP-Systematic-Review-Checklist\\_2018.pdf](https://casp-uk.net/wp-content/uploads/2018/01/CASP-Systematic-Review-Checklist_2018.pdf)
- Davies, A., Moores, C. (2010). *Atmungssystem, Integrative Grundlage und Fälle*. erste deutsche Auflage. Elsevier.
- Embroytox (n. d.) *Furosemid*. <https://www.embroytox.de/arzneimittel/details/furosemid/>, heruntergeladen am 15.04.2019.
- Fernandez, E. O. (2009). *Sommersemester 2009 Statistik mit SPSS*. Sozialwissenschaftliche Fakultät der Universität Göttingen.
- Gollor, B. (2015). Das kranke und gefährdete Neugeborene, in Mändle, C., Opitz-Kreuter, S. (Eds.). *Das Hebammenbuch. Lehrbuch der praktischen Geburtshilfe*. (6. Auflage). Stuttgart: Schattauer.
- Gortner, L. (2010). Idiopathisches Atemnotsyndrom, in Jorch, G., Hübler, A. (Eds.). *Neonatologie. Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen*. George Thieme Verlag KG.

- Herting, E. (2017). Lungenentwicklung. Entwicklung des Surfactant Systems, in Hentschel, R., Jorch, G. (Eds.). *Fetoneonatale Lunge*. George Thieme Verlag KG.
- Huch, R., Jürgens, K. D. (2015). *Mensch Körper Krankheit*. 7. Auflage. Elsevier GmbH, München.
- Ishak, N., Sozo, F., Harding, R., De Matteo, R. (2014). *Does lung development differ in male and female fetuses?* *Experimental Lung Research*, 40(1), 30–39. <https://doi.org/10.3109/01902148.2013.858197>
- Ishak, N., Sozo, F., Harding, R., De Matteo, R. (2014). *Does lung development differ in male and female fetuses?* *Experimental Lung Research*, 40(1), 30–39. <https://doi.org/10.3109/01902148.2013.858197>, zit. nach Langston, C., Kida, K., Reed, M., Thurlbeck, W. M. (1984). *Human lung growth in late gestation and in the neonate*. *Am Rev Respir Dis*.
- Ishak, N., Sozo, F., Harding, R., De Matteo, R. (2014). *Does lung development differ in male and female fetuses?* *Experimental Lung Research*, 40(1), 30–39. <https://doi.org/10.3109/01902148.2013.858197>, zit. nach Willet, K. E., Jobe, A. H., Ikegami, M., Polk, D., Newnham, J., Kohan, R. (1997). *Postnatal lung function after prenatal steroid treatment in sheep: effect of gender*. *Pediatr Res*.
- Ishak, N., Sozo, F., Harding, R., De Matteo, R. (2014). *Does lung development differ in male and female fetuses?* *Experimental Lung Research*, 40(1), 30–39. <https://doi.org/10.3109/01902148.2013.858197>, zit. nach Adamson, I. Y., King, G. M. (1984). *Sex differences in development of fetal rat lung. II. Quantitative morphology of epithelial–mesenchymal interactions*. *Lab Invest*.
- Jähne, M., Georgi, C. (2017). *Embryonalentwicklung von Magen-Darm-Trakt und Bronchialsystem*. Aktualisiert am 01.02.2017. <https://www.lecturio.de/magazin/magendarmtrakt-bronchialsystem/#entwicklung-des-bronchialsystems>, heruntergeladen am 01.02.2019.
- Jobe, A. H., Ikegami, M. (2011). Pathophysiology of RDS and Surfactant Metabolism, in Polin, R. A., Fox, W. W., Abman, S. H. (Eds.). *Fetal and Neonatal Physiology, fourth Edition*. Elsevier
- Kaltofen, T., Haase, M., Thome, U. H., Laube, M. (2015). *Male sex is associated with a reduced alveolar epithelial sodium transport*. *PLoS one*, 10(8), e0136178.

- Kaltofen, T., Haase, M., Thome, U. H., Laube, M. (2015). *Male sex is associated with a reduced alveolar epithelial sodium transport*. PloS one, 10(8), e0136178, zit. nach Kienitz, T. U., Allolio, B., Strasburger, C., Quinkler, M. (2009). *Sex-specific Regulation of ENaC and Androgen Receptor in Female Rat Kidney*. Horm Metab Res.
- Kaltofen, T., Haase, M., Thome, U. H., Laube, M. (2015). *Male sex is associated with a reduced alveolar epithelial sodium transport*. PloS one, 10(8), e0136178, zit. nach Kooijman, E. E., Kuzenko, S. R., Gong, D., Best, M. D., Folkesson, H. G. (2011). *Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate stimulates alveolar epithelial fluid clearance in male and female adult rats*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.
- Karall, P. H., Weikert, A. (2010). *Beurteilung von Quellen*. Institut für Kultur- und Sozialanthropologie der Universität Wien.
- Liptzin, D. R., Landau, L. I., Taussig, L. M. (2015). *Sex and the lung: Observations, hypotheses, and future directions*. Pediatric Pulmonology. Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1002/ppul.23178>
- Liptzin, D. R., Landau, L. I., Taussig, L. M. (2015). *Sex and the lung: Observations, hypotheses, and future directions*. Pediatric Pulmonology. Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1002/ppul.23178>, zit. nach Naeye, R. L., Freeman, R. K., Blanc, W. A. (1974). *Nutrition, Sex, and fetal lung maturation*. Pediatr Res.
- Moore, K. L., Persaud, T. V. N., Torchia, M. G., Torchia, Viebahn, C. (2013). *Embryologie: Entwicklungsstadien-Frühentwicklung-Organogenese-Klinik*. 6. Auflage. Elsevier, Urban&FischerVerlag.
- Münzer, B. (2015). Pathophysiologie in der zweiten Schwangerschaftshälfte, in Mändle, C., Opitz-Kreuter, S. (Eds.). *Das Hebammenbuch. Lehrbuch der praktischen Geburtshilfe*. (6. Auflage). Stuttgart: Schattauer.
- Neubauer, V., Griesmaier, E., Ralser, E., Kiechl-Kohlendorfer, U. (2012). *The effect of sex on outcome of preterm infants - a population-based survey*. Acta Paediatrica, 101(9), 906–911. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2012.02709.x>
- Peacock, J. L., Marston, L., Marlow, N., Calvert, S. A., Greenough, A. (2012). *Neonatal and infant outcome in boys and girls born very prematurely*. Pediatric Research, 71(3), 305–310. <https://doi.org/10.1038/pr.2011.50>
- Polleit, H., Stiefel, A., Ortmeier, E. (2013). Das gefährdete und das kranke Neugeborene, in Stiefel, A., Geist, C., Harder, U. (Eds.) *Hebammenkunde*. 5. Auflage. Hippokrates Verlag.



- Pschyrembel-Redaktion des Verlages (Ed). (2017). *Pschyrembel P Klinisches Wörterbuch (267th ed.)*. Berlin/Boston: Walter de Gruyter GmbH.
- Ris, I., Preusse-Bleuler, B. (2015). *AICA: Arbeitsinstrument für ein Critical Appraisal eines Forschungsartikels*. Schulungsunterlagen Bachelorstudiengänge Departement Gesundheit ZHAW.
- Roberge, S., Lacasse, Y., Tapp, S., Tremblay, Y., Kari, A., Liu, J., Bujold, E. (2011). *Role of Fetal Sex in the Outcome of Antenatal Glucocorticoid Treatment to Prevent Respiratory Distress Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis*. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)34822-8](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)34822-8)
- Rooney, S. A. (2011). Regulation of Surfactant-Associated Phospholipid Synthesis and Secretion, in Polin, R. A., Fox, W. W., Abman, S. H. (Eds.). *Fetal and Neonatal Physiology, fourth Edition*. Elsevier
- Scaal, M. (2017). Lungenentwicklung. Embryologie der Lungenentwicklung, in Hentschel, R., Jorch, G. (Eds.). *Fetoneonatale Lunge*. George Thieme Verlag KG.
- Schweizerische Bundeskanzlei, in Zusammenarbeit mit der ZHAW. (2009). *Geschlechtergerechte Sprache. Leitfaden zum geschlechtergerechten Formulieren im Deutschen. 2., vollständig überarbeitete Auflage*. Schweizerische Eidgenossenschaft. Bundeskanzlei BK.
- Seaborn, T., Simard, M., Provost, P. R., Piedboeuf, B., Tremblay, Y. (2010). *Sex hormone metabolism in lung development and maturation*. Trends in Endocrinology & Metabolism, 21, 729–738. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2010.09.001>
- Seaborn, T., Simard, M., Provost, P. R., Piedboeuf, B., Tremblay, Y. (2010). *Sex hormone metabolism in lung development and maturation*. Trends in Endocrinology & Metabolism, 21, 729–738. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2010.09.001>, zit. nach Trotter et al. (2007). *Effects of oestradiol and progesterone replacement on bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants*. Arch. Dis. Fetal Neonatal Ed. 92.
- Schneider, H., Helmer, H. (2016). Frühgeburt: pränatale und intrapartale Aspekte, in Schneider, H., Husslein, P., Schneider, K.-T. M. (Eds.). *Die Geburtshilfe, 5. Auflage*. Berlin: Springer.

- Schneider, H., Helmer, H. (2016). Frühgeburt: pränatale und intrapartale Aspekte, in Schneider, H., Husslein, P., Schneider, K.-T. M. (Eds.). *Die Geburtshilfe*, 5. Auflage, zit nach Lucy et al. (1991). Berlin: Springer.
- Schneider, H., Helmer, H. (2016). Frühgeburt: pränatale und intrapartale Aspekte, in Schneider, H., Husslein, P., Schneider, K.-T. M. (Eds.). *Die Geburtshilfe*, 5. Auflage, zit. nach Goldenberger et al. (2008). Berlin: Springer.
- Schneider, H., Helmer, H. (2016). Frühgeburt: pränatale und intrapartale Aspekte, in Schneider, H., Husslein, P., Schneider, K.-T. M. (Eds.). *Die Geburtshilfe*, 5. Auflage, zit. nach Leitlinie 024/001 der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. (2008). Berlin: Springer.
- Snyder, J. M. (2011). Regulation of Alveolarization, in Polin, R. A., Fox, W. W., Abman, S. H. (Eds.). *Fetal and Neonatal Physiology, fourth Edition*. Elsevier
- Speer, C. P. (2014). Lungenkrankheiten Früh- und Neugeborener, in Hoffmann, G. F., Lentze, M. J., Spranger, J., Zepp, F. (Eds.). *Pädiatrie. Grundlagen und Praxis, Band 1.*, 4. Auflage. Springer.
- Townsel, C. D., Emmer, S. F., Campbell, W. A., Hussain, N. (2017). *Gender Differences in Respiratory Morbidity and Mortality of Preterm Neonates*. *Frontiers in pediatrics*, 5, 6.
- Wert, S. E. (2011). Normal and Abnormal Structural Development of the Lung, in Polin, R. A., Fox, W. W., Abman, S. H. (Eds.). *Fetal and Neonatal Physiology, fourth Edition*. Elsevier
- Whitsett, J. A. (2011). Composition of Pulmonary Surfactant Lipids and Proteins, in Polin, R. A., Fox, W. W., Abman, S. H. (Eds.). *Fetal and Neonatal Physiology, fourth Edition*. Elsevier
- Zhao, D., Zou, L., Lei, X., Zhang, Y. (2017). *Gender Differences in Infant Mortality and Neonatal Morbidity in Mixed-Gender Twins*. *Scientific Reports*, 7(1), 8736. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08951-6>

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abbildung 1:** Zusammensetzung des pulmonalen Surfactants allgemein (Schnorf, V., 2019, in Anlehnung an Whitsett, J. A. (2011). Composition of Pulmonary Surfactant Lipids and Proteins, in Polin R. A., Fox W. W., Abman S. H. (Eds.). *Fetal and Neonatal Physiology, fourth Edition*. Elsevier)
- Abbildung 2:** Geschlechtervergleich bezüglich histologischem Lungenreife-Index und Schwangerschaftswoche (Liptzin, D. R., Landau, L. I., Taussig, L. M. (2015). *Sex and the lung: Observations, hypotheses, and future directions*. Pediatric Pulmonology. Wiley-Blackwell.  
<https://doi.org/10.1002/ppul.23178>, zit. nach Naeye, R. L., Freeman, R. K., Blanc, W. A., (1974). *Nutrition. Sex, and fetal lung maturation*. *Pediatr Res.*)
- Abbildung 3:** Stadien der Lungenentwicklung (Seaborn, T., Simard, M., Provost, P. R., Piedboeuf, B., Tremblay, Y. (2010). *Sex hormone metabolism in lung development and maturation*. Trends in Endocrinology & Metabolism, 21, 729–738. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2010.09.001>)
- Abbildung 4:** Beitragende Faktoren für den Geschlechterunterschied bei der neonatalen respiratorischen Morbidität und Mortalität. (Zeller, L., 2019, in Anlehnung an Townsel, C. D., Emmer, S. F., Campbell, W. A., Hussain, N. (2017). *Gender Differences in Respiratory Morbidity and Mortality of Preterm Neonates*. *Frontiers in pediatrics*, 5, 6.)
- Abbildung 5:** Geschlechterunterschiede und entsprechende Hormoneffekte in Bezug auf Lungenreife und Surfactantproduktion, ENaC, Gasaustausch-Oberfläche und Alveolengrösse. (Zeller, L., 2019, in Anlehnung an Carey, M. A., Card, J. W., Voltz, J. W., Germolec, D. R., Korach, K. S., Zeldin, D. C. (2007). *The impact of sex and sex hormones on lung physiology and disease: lessons from animal studies*. *AJP: Lung Cellular and Molecular Physiology*, 293(2), L272–L278. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00174.2007>)

## TABELLENVERZEICHNIS

**Tabelle 1:** Keywordtabelle, Darstellung der Verfasserinnen, 2018

**Tabelle 2:** Einschlusskriterien, Darstellung der Verfasserinnen, 2018

**Tabelle 3:** Ausschlusskriterien, Darstellung der Verfasserinnen, 2018

**Tabelle 4:** Hauptliteratur, Darstellung der Verfasserinnen, 2019

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ANS	Atemnotsyndrom
AFC	Alveolarflüssigkeit Clearance / Absorption der Alveolarflüssigkeit
ATP	Adenosintriphosphat
ENaC	Epithel-Natrium-Kanäle
K <sup>+</sup>	Kalium
LRI	Lungenreifungsinduktion
MD	Medical Doctor
mRNA	messenger- / Boten-Ribonukleinsäure
Na <sup>+</sup>	Natrium
Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> -ATPase	Natrium-Kalium-Pumpe
VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
PhD	Doktor der Philosophie
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

## WORTZAHL

Abstract: 197 Wörter

Arbeit: 10893 Wörter

## DANKSAGUNG

In diesem Abschnitt wollen wir der Dozentin Elisabeth Spiegel-Hefel herzlich für die Begleitung und hilfreiche Beratung der Bachelorarbeit danken. Zudem möchten wir uns beim Korrektur-Leser, Werner Zeller, und den Korrektur-Leserinnen, Dr. med. Gwendolyn Schnorf, Antje Wolff Schnorf und Alexandra Zeller, bedanken.

## EIGENSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG

‘Wir erklären hiermit, dass die vorliegende Arbeit von uns selbständig, unter Benutzung der angegebenen Quellen, ohne Hilfe Dritter verfasst wurde.’

Datum:

Unterschrift:

Datum:

Unterschrift:

## ANHANG A: GLOSSAR

---

### A

---

Alveolen	Lungenbläschen, Bereich des Gasaustausches zwischen Blut und Luft bei der Atmung.
Androgen	<p>Sammelbezeichnung für männliche Sexualhormone (C19-Steroidhormone), v.a. Testosteron (höchste Serumkonzentration) und seine Metaboliten <math>5\alpha</math>-Dihydrotestosteron (wirksamste Form), Androstendion und Androsteron. Im Blut sind Androgene zu ca. 98% an SHBG gebunden.</p> <p>Biosynthese: Die Biosynthese findet im Hoden (Leydig-Zwischenzellen), in der Nebennierenrinde und in kleinen Mengen im Ovar statt. Die tägliche Produktionsmenge eines erwachsenen Menschen beträgt ca. 6-8 mg Testosteron.</p> <p>Regulation: Die Hormonregulation erfolgt durch LH (Hormon-Rezeptoren, Hypothalamus-Hypophysen-System).</p> <p>Abbau: Der Abbau findet zu 80% in der Leber sowie in der Haut und Prostata statt.</p> <p>Physiologische Wirkungen:</p> <p>Stoffwechsel, allgemein: Anabole Wirkung durch vermehrte Nukleinsäure- und Proteinsynthese. In Zielorganen: Stimulation spezifischer Stoffwechsellleistungen.</p> <p>Männliches Genitale: Beeinflussung der Ausbildung von Penis, Samenleiter, Samenblase und Prostata. Förderung bestimmter Stadien der Spermatogenese.</p> <p>Haut, Haare: Ausbildung des virilen Behaarungstyps (bei Frauen evtl. Hirsutismus). Beeinflussung von Acne vulgaris u.a. Hauterkrankungen.</p> <p>Skelett: In niedriger Dosis: Proliferation des epiphysären Knorpels, Förderung des Längenwachstums. In höherer Dosis: Schluss der Epiphysenfugen und Kalzifikation.</p> <p>Zentralnervensystem: Rückkopplung auf die hypophysäre Gonadotropinsekretion.</p> <p>Enzyme: Expression geschlechtsspezifischer Enzymmuster in verschiedenen Organen und Beeinflussung der Differenzierung des Sexualzentrums in der Embryonalperiode und postnatal.</p>

---

---

Antenatal	Vorgeburtlich.
-----------	----------------

---

Antiandrogen	Substanzen, welche die Wirkung von Androgenen an den Erfolgsorganen hemmen, z.B. Cyproteron (am wirksamsten), Flutamid und Bicalutamid. Frauen erhalten Antiandrogene u.a. bei schwerer Akne und im Rahmen von Hormonersatztherapien, Männer bei Prostatakarzinom.
--------------	--

---

Apnoe	Klinische Bezeichnung für Atemstillstand. Auch ein längeres Aussetzen der normalen Atemtätigkeit, eine ausgedehnte Atempause, gilt als Apnoe. Die klinisch relevante Apnoedauer ist individuell unterschiedlich und mit Hypoxie, Bradykardie u.a. Symptomen vergesellschaftet. Apnoetaucher können die Atempause willkürlich bis zu 10 Minuten aufrechterhalten.
-------	--

---

Asphyxie	Atemstillstand mit konsekutivem Herz-Kreislauf-Stillstand durch Rauchgasintoxikation, bei Ertrinken oder perinatal als fetale (Fetal Distress; fetale Azidose) oder neonatale Azidose (Depressionszustand des Neugeborenen). Lebensrettend ist die sofortige Reanimation.
----------	---

---

ATP(ase)	<p>ATP: Syn. Adenosintriphosphat. Adenosinphosphat mit 3 Phosphatgruppen in energiereicher Bindung. Das Ribonukleotid ist Bestandteil der Nukleinsäuren (DNA, RNA). ATP ist der wichtigste Energieüberträger und -speicher der Zelle. ATP wird für zahlreiche Stoffwechselprozesse, u.a. Fettsäurebiosynthese und Fettsäureabbau, Harnstoff-, Nukleotid- und Phospholipidsynthese benötigt.</p> <p>ATPasen: Syn. Adenosintriphosphatasen. Enzyme, die ATP zu ADP und anorganischem Phosphat spalten (energieliefernde Reaktion), z.B. Natrium-Kalium-ATPase Membranständige ATPasen katalysieren den Auf- oder Abbau von ATP und transportieren gleichzeitig Teilchen (Ionen, kleine Moleküle, Proteine) von einer Seite der Zell- oder Organellmembran zur anderen.</p>
----------	--

---

Azidose	Syn. Azidämie. Störung im Säure-Basen-Haushalt mit Abfall des arteriellen pH-Wertes auf $< 7.37$ . Das Ausmass ist abhängig von der Kompensationskapazität (Gegenregulation). Zur Feststellung des Säure-Basen-Status dient die arterielle Blutgasanalyse (BGA).
---------	--

---

---

**B**

---

**Betamethason** Langwirksames Glukokortikoid ohne relevante mineralokortikoide Wirkung. Es wird bei zahlreichen entzündlichen und allergischen Erkrankungen eingesetzt. Gegeben wird Betamethason oral, parenteral, rektal oder topisch. Seine glukokortikoide Aktivität ist 25-fach höher als bei Kortisol. Das Risiko für gastroduodenale Ulcera ist erhöht, besonders in Kombination mit NSAR.

---

**Bronchialbaum** Syn. Arbor bronchialis. Gesamtheit der sich verzweigenden Bronchialäste. Der Bronchialbaum lässt sich unterteilen in einen konduktiven (luftleitenden) Abschnitt mit den Bronchi principales, Bronchi lobares, Bronchi segmentales, Bronchioli und Bronchioli terminales sowie in einen respiratorischen (gasaustauschenden) Abschnitt mit den Bronchioli respiratorii, Ductus alveolares und Alveolen.

---

**Bronchien** Bronchien plural → Bronchus singular  
Bronchus = Teil der Atemwege distal der Trachea. Bronchien sind ausgekleidet mit Flimmerepithel und Becherzellen auf dicker Basalmembran und besitzen eine glatte, zirkuläre, in kleinen Bronchien schraubig angeordnete Muskulatur, ausserdem Knorpelplatten sowie zahlreiche gemischte Drüsen.

---

**Bronchiolen** Syn. Bronchiolus. Teil des Bronchialbaums der Lunge. Aus den Segmentbronchien abzweigend lassen sie sich unterteilen in die Bronchioli lobulares, Bronchioli terminales und Bronchioli respiratorii. Sie dienen dem Transport der Atemluft sowie dem Gasaustausch (Bronchioli respiratorii). Ein erhöhter Tonus ihrer kontinuierlich ausgebildeten Tunica muscularis führt zu Lungenobstruktionen.

---

**D**

---

**Dexamethason** Langwirksames Glukokortikoid ohne relevante mineralokortikoide Wirkung. Es wird bei zahlreichen entzündlichen und allergischen Erkrankungen sowie bei Autoimmun- und Tumorerkrankungen eingesetzt. Gegeben wird Dexamethason oral, parenteral oder topisch. Seine glukokortikoide Aktivität ist 25-fach höher als die des Kortisols.

---



Diabetes mellitus	Diabetes mellitus ist eine Stoffwechselerkrankung, die auf Insulinresistenz oder Insulinmangel beruht und durch einen chronisch erhöhten Blutzuckerspiegel gekennzeichnet ist.
Dipalmitoylphosphatidylcholin (DPPC)	DPPC ist ein Phospholipid und Hauptbestandteil des Surfactants.
distal	Weiter von der Körpermitte entfernt.
<b>E</b>	
Embryonaler Vorderdarm	Der vorderste, kraniale Abschnitt des embryonalen, primitiven Darmrohres.
Elastin	Elastin ist ein elastisches Faserprotein und eines der wichtigsten Strukturproteine im menschlichen Körper.
Estradiol	Stärkstes natürliches Östrogen, das bei Östrogenmangel in der Postmenopause oral oder topisch eingesetzt wird. Es ist weiterhin Bestandteil hormonaler Kontrazeptiva. Zahlreiche Wechselwirkungen sind beschrieben, z.B. mit Johanniskraut und Antidiabetika (auch Insulin). Das Risiko für Thromboembolien wird durch die Einnahme erhöht.
<b>F</b>	
fetal distress	Beeinträchtigung des kindlichen Wohlbefindens vor, unter oder nach der Geburt.
Fibroblasten-Wachstumsfaktor (FGF)	Engl. Fibroblast Growth Factor, Abkürzung FGF. Zytokin, das im Rahmen von Ontogenese, Wundheilung, Hämatopoese und Tumorentstehung zur Wirkung kommt. Die molekular unterschiedlichen Substanzen (FGF1-FGF23) werden in Fibroblasten, Muskelzellen, Endothelzellen, T-Lymphozyten, Leberzellen, Makrophagen, Gliazellen sowie in embryonalem Gewebe und Tumorgewebe gebildet.
<b>G</b>	
Genexpression	Biosynthese eines spezifischen Genprodukts (RNA oder Protein), unterliegt einer Kontrolle (Genregulation). Die Genexpression geschieht in 2 Teilschritten im Zusammenhang mit der Synthese spezifischer Proteine als Genprodukte. Diese sind Transkription

---

	(Übertragung in Messenger-RNA, mRNA) und Translation (Proteinbiosynthese).
Gestationsalter	Das Gestationsalter bezeichnet den Zeitraum der Schwangerschaft, d.h. vom ersten Tag post menstruationem bis zur Geburt. Es wird auch als Bezugsgrösse für die Entwicklung des Säuglings verwendet.
Glukokortikoide	Syn. Glukokortikoide. Steroidhormone (C21-Steroide) aus der Zona fasciculata der Nebennierenrinde sowie deren synthetische Analoga (synthetische Kortikoide) mit glukokortikoider Wirkung. Das wichtigste, natürliche Glukokortikoid ist Kortisol. Sie werden reguliert durch das Hypothalamus-Hypophysen-System. Sie wirken antiallergisch und immunsuppressiv.
Granulozyten-Makrophagen Kolonie-Stimulierenden Faktoren (GM-CSF)	GM-CSF sind Glykoproteine, welche von verschiedenen Zellen des Immunsystems und dem Endothel ins Blut abgegeben wird. Es ist ein Teil der Immunantwort auf Antigene und Mitogene. Seinen Namen hat es durch seine Fähigkeit erhalten, die Differenzierung von Vorläuferzellen des Knochenmarks zu Makrophagen und Granulozyten zu stimulieren.

---

## H

---

Hauptbronchien	Die ersten beiden Verzweigungen der Trachea (Luftröhre) im Bronchialbaum.
Hypoxie	Verminderung des Sauerstoffpartialdrucks (PO <sub>2</sub> ) im arteriellen Blut (arterieller PO <sub>2</sub> < 70mmHg), beziehungsweise verminderte Sauerstoffversorgung im Gesamtorganismus oder in bestimmten Geweben.  Hypoxie, intrauterine --> Hypoxämie, fetale: Syn. intrauterine Asphyxie. Sauerstoffmangel des Feten in der Schwangerschaft oder unter der Geburt. Wichtigste diagnostische Massnahmen ist die Bestimmung des kindlichen Blut-pH-Wertes. In kritischen Fällen ist eine rasche Entbindung notwendig. Ab pH-Werten unter 7.0 in der Nabelschnur drohen mehr oder weniger stark ausgeprägte hypoxische Hirnschäden.

---

## I

---

Inzidenz	Anzahl der neu auftretenden Krankheitsfälle in der definierten Population in einem bestimmten Zeitraum.
----------	---

---

**K**

---

Kalium	<p>An der Luft unbeständiges, mit Sauerstoff und Wasser heftig reagierendes, 1-wertiges Alkalimetall. Der Schmelzpunkt des chemischen Elements liegt bei 63.5°C. Kalium ist in Verbindungen in den meisten Mineralien enthalten.</p> <p>Vorkommen: K<sup>+</sup> stellt das wichtigste Kation des Intrazellulärraums dar, dort insbesondere in Mitochondrien und Ribosomen. Erythrozyten enthalten besonders viel K<sup>+</sup>.</p> <p>Funktionen: Kalium ist für die Aufrechterhaltung des zellulären Ruhepotenzials (Membranpotenzial) essenziell sowie an den elektrischen Vorgängen in erregbaren Geweben (Nerven- und Muskelgewebe) beteiligt. Kaliummangel führt zu Störungen der Erregungsleitung und der Muskelkontraktion. K<sup>+</sup> ist ausserdem für die Aufrechterhaltung des osmotischen Drucks in der Zelle verantwortlich sowie am Eiweissaufbau und der Kohlenhydratverwertung beteiligt.</p>
--------	--

---

Kollagen	Eine Gruppe von heterogenen Proteinen. Es ist der wichtigste Bestandteil der Haut, Knochen, Sehnen, Knorpel, Blutgefäße und Zähnen.
----------	---

---

Komorbidität	Als Komorbidität bezeichnet man in der Medizin das Auftreten zusätzlicher Erkrankungen im Rahmen einer definierten Grunderkrankung.
--------------	---

---

**L**

---

Lamellarkörper	Membranschlüssene Zellbestandteile.
----------------	-------------------------------------

---

Lappenbronchien	Die Verzweigungen des Bronchialbaumes, welche jeweils eine der fünf Lungenlappen versorgen.
-----------------	---

---

Letalität	<p>Tödlichkeit einer bestimmten Erkrankung. Die Letalitätsrate ist das Verhältnis der Anzahl der an einer bestimmten Krankheit Verstorbenen zur Anzahl neuer Fälle (nur bei akuten Erkrankungen sinnvoll zu berechnen).</p> <p>Verhältnis der Todesfälle an einer bestimmten Krankheit zur Zahl der Erkrankten.</p>
-----------	---

---

Lungen-Compliance	Compliance (Physiologie): Syn. Dehnbarkeit, Mass für die Dehnbarkeit von Körperstrukturen, z.B. pulmonale Compliance für Dehnbarkeit der Lunge.
Lungenepithelzellen	Epithelzellen sind die zellulären Elemente des Epithel- und Drüsengewebes. → Bezogen auf die Lunge = Lungenepithelzellen.
Lungenreifungsinduktion	Lungenreifeinduktion: Syn. pharmakologische Förderung der Lungenreife. Pränatale Arzneimittelgabe, v.a. Glukokortikoide, meist Betamethason oder Dexamethason, an die Mutter zur transplazentaren Stimulierung der Synthese von Surfactant in der fetalen Lunge bei zu erwartender Lungenunreife. Indikationen sind vorzeitiger Blasensprung und unmittelbar drohende Frühgeburt ab der 22.-34.SSW; keine wiederholte Gabe.
Lungenparenchym	Organisches Lungengewebe.
<b>M</b>	
Magnesium-Neuroprotektion	Präventive präpartale Behandlung mit Magnesium bei der Mutter, um perinatale Hirnblutungen bei Frühgeborenen zu verhindern.
Mekoniumaspirationssyndrom	Als Mekoniumaspirationssyndrom bezeichnet man eine durch Einatmung (Inspiration) von mekoniumhaltiger Amnionflüssigkeit bedingte schwere Atemnot des Neugeborenen.
Mesenchym	Syn. Mesenchymzelle. Embryonales Bindegewebe, dessen verzweigte Zellen ein lockeres, von Interzellulärflüssigkeit ausgefülltes Schwammwerk bilden. Das Mesenchym ist ein multipotentes Muttergewebe, aus dem alle Formen von Stützgewebe und Bindegewebe, die quergestreifte Muskulatur, fast alle glatten Muskelzellen, die Herzmuskulatur, die Gefässendothelien und die Blutzellen hervorgehen. Klinische Bedeutung: In Anlehnung an ihr Ursprungsgewebe werden Tumoren in mesenchymale und epitheliale Tumoren unterteilt. Beispiele für mesenchymale Tumoren sind das benigne Fibrom und das maligne Fibrosarkom.
Morbidität	Krankheitshäufigkeit innerhalb einer Population, die in bestimmten Grössen (z.B. Inzidenz, Prävalenz) ausgedrückt wird. Die sog.

	<p>Lebenszeitmorbidity ist der Anteil der Personen einer Population, die im Laufe ihres Lebens eine bestimmte Störung zeigen. Die Bezeichnung Morbidityrate wird häufig unspezifisch für die Inzidenz oder Prävalenz verwendet.</p>
Morphologie	<p>Lehre von der Form und Struktur, z.B. von Körper, Organ, Zelle oder Zellorganelle.</p>
Mortalität	<p>Mortalität = Anzahl der Todesfälle in einem Beobachtungszeitraum. Die spezifische Mortalität gibt die Anzahl der Todesfälle einer bestimmten Erkrankung im Verlauf eines Beobachtungszeitraums an, entweder in absoluten Zahlen oder als Anteil an allen Todesfällen im Beobachtungszeitraum.</p> <p>Beispiele:</p> <p>Mortalität, perinatale = Kindliche Sterblichkeit um die Geburt herum. Sie ist definiert als Zahl der Totgeburten ab der 22. SSW und einem Gewicht über 500g sowie der in den ersten 7 Lebenstagen nach der Geburt Verstorbenen, bezogen auf 1'000 Geburten (Lebend- und Totgeborene).</p> <p>Abgrenzung: Im Gegensatz dazu bezieht sich die Säuglingssterblichkeit auf alle im ersten Lebensjahr verstorbenen Kinder.</p> <p>Säuglingssterblichkeit = Anzahl der im ersten Lebensjahr Verstorbenen, bezogen auf die Lebendgeborenen in diesem Jahr (keine Risikopopulation): 1. Neugeborenen- oder Frühsterblichkeit: 0.-7.Tag. 2. Spätsterblichkeit: 8.-28.Tag. 3. Nachsterblichkeit: 29.-365.Tag.</p>
mRNA / mRNA-Expression	<p>Syn. Messenger-RNA. Durch Transkription eines DNA-Abschnitts gebildete, einzelsträngige RNA, die als Matrizen-RNA in der Proteinbiosynthese als Informationsvorlage für die Synthese einer spezifischen Polypeptidkette (Peptide) dient.</p> <p>→ mRNA-Expression, für Expression siehe Genexpression</p>
<b>N</b>	
Natrium	<p>Engl. Sodium. Mit Sauerstoff und Wasser heftig reagierendes, an der Luft unbeständiges, 1-wertiges Alkalimetall. Natrium befindet sich vorwiegend im Extrazellulärraum (50%) und in den Knochen (50%); es ist das wichtigste Kation des Extrazellulärraums.</p>

---

	<p>Gesamt-Na beträgt 58 mmol/kg KG. Es ist wichtig für den osmotischen Druck.</p> <p>Natrium-Kalium-Pumpe → ATPasen</p>
Neonatal / Neonatalzeit	Das Neugeborene betreffend.
Nicht-genomisch	<p>Genom = Gesamtheit des genetischen Materials einer Zelle oder eines Organismus. Das Genom umfasst neben Genen auch Abschnitte nicht codierender DNA mit regulatorischer und unbekannter Funktion. Als konstitutionelles Genom wird das ererbte Genom (Keimzelle) bezeichnet. Das Tumorgenom kann durch genetische Varianten erheblich von diesem abweichen.</p> <p>→ 'nicht-genomisch' bedeutet all das, was nicht genetisches Material einer Zelle oder eines Organismus ist.</p>
<b>O</b>	
Oligohydramnion	<p>Verminderte Fruchtwassermenge, z.B. am Ende der Schwangerschaft weniger als 400ml. Unter der Geburt kann es dadurch häufiger zur Nabelschnurkompression kommen. Die Ursachen sind vielfältig. Die Diagnose wird im Ultraschall gestellt durch Bestimmung des Amniotic Fluid Index (AFI).</p> <p>Vorkommen: Folgende Ursachen sind bei einem Oligohydramnion möglich:</p> <p>Fetofetales Transfusionssyndrom, Infektionen (z.B. Zytomegalie), intrauterine Wachstumsretardierung, Plazentainsuffizienz, Terminüberschreitung, Übertragung, Blasensprung, kindliche Fehlbildungen (z.B. Potter-Sequenz).</p>
Outcome	<p>Begriff mit unterschiedlichen Bedeutungen in der Medizin.</p> <p>Erläuterung: Klinische Bezeichnung für Endzustand im Sinne eines klinischen Resultats als prognostischer Parameter, z.B. im Rahmen von Arzneimittelstudien.</p> <p>Ergebnis, im weiteren Sinn jede mögliche Auswirkung von Expositionen oder von therapeutischen oder präventiven Interventionen.</p> <p>Health Outcome: Veränderungen des Gesundheitszustandes, die sich als Folge des Umgangs mit einem Gesundheitsproblem ergeben.</p> <p>→ letzterer Punkt trifft auf die Bedeutung des angewandten Begriffes 'Outcome' zu.</p>

---

Ovarektomie	Operative Entfernung eines (Semikastration) oder beider Eierstöcke (Kastration) bei pathologischen Veränderungen (Zyste, Tumor) oder um die endokrine Funktion auszuschalten (z.B. bei Mammakarzinom).
Östrogene	<p>Weibliche Sexualhormone (Steroidhormone) Sie steuern bei Frauen hormonell den Fortpflanzungszyklus und haben ausserdem viele extragenitale Wirkungen.</p> <p>Wirkungen:</p> <p>Genital: 1. Bei Frauen zusammen mit Gestagenen Steuerung der Reproduktion, im Allgemeinen zunächst durch Östrogen (Östrogen-Priming), z.B. Follikelreifung, Auslösung der ovulatorischen Ausschüttung von LH (positive Rückkopplung, sog. Hohlweg-Effekt), Eitransport, Proliferation des Endometriums in der 1. Zyklushälfte, Zusammensetzung der Uterus- und Zervixsekrete und Beschaffenheit des Vaginalepithels. 2. Bei Männern Wachstumsförderung von Prostata und Samenleitern extragenital.</p> <p>Östrogen-Rezeptor = Syn. Estrogen-Rezeptor. Steroidhormon-Rezeptor (nukleärer Rezeptor), der die Wirkung der Östrogene vermittelt. Östrogene binden im Zytoplasma an die Östrogen-Rezeptoren, dabei entsteht ein Hormon-Rezeptor-Komplex, der in den Zellkern wandert und an eine spezifische DNA-Sequenz, das ERE (estrogen response element), bindet. Der Östrogen-Rezeptor besteht aus 595 Aminosäuren.</p>
<b>P</b>	
Perinatal / Peripartal	(Griech. Peri = um/herum, Lat. Nasci = geboren werden) 'Um die Geburt herum' oder 'im Rahmen einer Geburt'. Die Perinatalperiode reicht von der 28. Schwangerschaftswoche bis zum 7. Lebenstag.
Phosphat	<p>Hauptbestandteil von Knochen und Zähnen sowie intrazelluläres Hauptanion, Bestandteil enzymatischer Prozesse (Nikotinamidadenindinukletidphosphat), des Energiehaushaltes (Bildung von ATP) und von Zellstrukturen (Nukleinsäuren).</p> <p>Phosphate sind Puffersubstanzen im Blut und Urin. Regulierend wirken Parathormon, Thyroxin, Wachstumshormon, Insulin und Kortisol. Phosphat Spiegelveränderungen sind immer im Zusammenhang mit Kalzium zu bewerten.</p>

	→ Phosphatidglycerole und Phosphatidylcholine gehört zur Familie der Phosphate
Phosphatidylinositol	Ein Phosphoglycerid, welches zu den Membranlipiden gehört. Phosphoglycerid: Ein Phospholipid, welches zusammengesetzt ist aus Fettsäuren, Phosphorsäuren und Glycerin.
Phospholipide	Syn. Phosphatide. Komplexe Lipide (Lipoide), die Phosphorsäure in Esterform enthalten. Phospholipide machen den grössten Teil der Membranlipide aus. Es werden die Glycerophospholipide, zu denen auch die Plasmalogene gehören, und die Sphingophospholipide unterschieden.
Plattenepithel	Syn. Epithelium squamosum. Aus flachen Zellen bestehendes Epithel der äusseren Haut oder der Schleimhäute. Man unterscheidet einschichtige Plattenepithelien (z.B. Endothel und Mesothel) von mehrschichtigen Plattenepithelien, die sowohl verhornt (Epidermis) oder unverhornt (Mundhöhle, Ösophagus und Vagina) vorkommen.
Pneumozyten	Zellen des Alveolarepithels der Lunge. Man unterscheidet Typ-I-Pneumozyten und Typ-II-Pneumozyten (Nischenzellen). Erstere bedecken dünn und grossflächig ca. 95% der Alveolenwände und sind an der Bildung der Blut-Luft-Schranke beteiligt. Der Typ-I-Pneumozyt ist die an den Gaswechsel angepasste alveoläre Zellform. Die kubischen Typ-II-Pneumozyten befinden sich hingegen in den Nischen. Der Typ-II-Pneumozyt ist eine plumpe, sehr stoffwechselaktive Zelle, welche im endoplasmatischen Retikulum Surfactant produziert. → siehe weiter: Typ-I-Epithelzellen / -Pneumozyten & Typ-II-Epithelzellen / -Pneumozyten.
Post menstruationem	Abk. p.m. Nach (Eintritt) der Menstruation. Der Zusatz wird als üblicher Bezug bei der Berechnung der Schwangerschaftsdauer verwendet, da der Zeitpunkt der Zeugung oft nicht bekannt ist.
Postnatal / Postpartal	postnatal = 'Nach der Geburt.' postpartal = 'Syn. post partum; Abk. p. p.: Nach der Geburt.'
Pränatal / Präpartal	Syn. präpartual. Vor der Entbindung.



Progesteron	<p>Syn. Luteohormon. Physiologisches Gestagen, das vom Corpus luteum gebildet wird. Es wird im Rahmen der assistierten Reproduktion und zusammen mit Östrogenen bei der Hormonersatztherapie eingesetzt.</p> <p>Progesteron-Rezeptor = Spezifischer Rezeptor für Progesteron im Zytosol der Zielzelle. Der nach Eindringen des Progesterons in die Zelle gebildete dimere Progesteron-Rezeptor-Komplex wandert in den Zellkern, bindet an eine spezifische DNA-Sequenz (Response-Element) und vermittelt die Hormonwirkung durch Veränderung der Expression entsprechender Gene.</p>
<b>S</b>	
Segmentbronchien	<p>Segment = Abschnitt, z.B. Lungensegment. → Abschnitt der Bronchien.</p>
Steroidbindende Globuline	<p>Ein spezifisches Transportprotein, welches Steroide, z.B. Geschlechtshormone, transportiert.</p>
Steroidhormone	<p>Als Hormone wirkende Steroide. Ihre Biosynthese wird in der Nebennierenrinde vom Hypothalamus-Hypophysen-System durch positive und negative Rückkopplung reguliert. Intrazelluläre Hormon-Rezeptoren vermitteln die Wirkung an den Zielzellen. Steroidhormone werden in Mineralkortikoide, Glukokortikoide und Sexualhormone eingeteilt.</p> <p>Steroid-Rezeptoren = Nukleäre Rezeptoren, die intrazellulär im Zytoplasma vorliegen und deren Aktivierung über Steroidhormone vermittelt wird.</p>
Surfactant	<p>(Engl. SURFace ACTive Agent), oberflächenaktives Gemisch aus Lipiden und Proteinen. Surfactant erleichtert die inspiratorische Alveolardehnung, verhindert den expiratorischen Kollaps von Alveolen und terminalen Bronchiolen, homogenisiert die Alveolarbelüftung durch Minderung der Oberflächenspannung und schützt vor Austrocknung. Es wirkt immunmodulierend, indem es die Aktivität pulmonaler Makrophagen steigert und Phagozytose erleichtert.</p> <p>Indikationen: - Natürliches bovines oder porcines Surfactant zur intratrachealen oder intrabronchialen Instillation bei Surfactantmangel-Syndrom. - Prophylaktisch bei sehr Frühgeborenen (&lt;27 SSW) zur Lungenreifeinduktion.</p>

Surfactantproteine	<p>Proteine, Eiweiße, sind Makromoleküle, welche in ihrer Grundsubstanz aus Kohlenstoff, Wasserstoff, Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel bestehen. Die Moleküle sind aus durch Peptidbindungen vernetzten Aminosäuren aufgebaut; die genaue Aminosäuresequenz der Proteine ist beim Menschen und anderen tierischen Organismen in Form von Genen in der DNA des Zellkerns und zu einem sehr geringen Anteil auch in der DNA der Mitochondrien codiert.</p> <p>→ Das Surfactant besteht aus solchen Proteinen = Surfactantproteine. Dabei gibt es sogenannte Surfactant-assoziierte Proteine A-D, die einen Anteil der Proteinkomponente von Surfactant bilden.</p>
<b>T</b>	
Terminal	(Lat. Terminus), 'Das Ende betreffend' oder 'im Endstadium' oder im weiteren Sinn 'der/die/das Letzte'.
Termingeburt	Kinder, welche zwischen der 38. und 41. Schwangerschaftswoche geboren werden.
Testosteron	Stärkstes der natürlichen männlichen Sexualhormone (Androgene).
Trachea / Trachealflüssigkeit	<p>Trachea = 10-12cm langer Abschnitt der Atemwege, der unterhalb des Ringknorpels beginnt und mit der Aufzweigung in die Hauptbronchien endet (Bifurcatio tracheae). Die Luftröhre besteht aus 16-20 knorpeligen Trachealspangen sowie einem bindegewebigen Anteil.</p> <p>→ Trachealflüssigkeit entspricht der Flüssigkeit in der Trachea.</p>
Tubuläres Myelin	Besteht aus vernetzten Phospholipiden und Glykoproteinen und stellt die nicht mehr aktive Form des Surfactants dar.
Typ-I-Zellen / Typ-I-Epithelzellen / Typ-I-Pneumozyten / Typ-I-Alveolarzellen / Pneumozyten Typ I	<p>Pneumozyten vom Typ I sind große und dünne Zellen, die nicht mehr teilungsfähig sind. Sie dienen der Auskleidung der Alveolen zum Alveolarlumen hin und bilden etwa 95% der Alveolaroberfläche. Typ-I-Pneumozyten sind für den Gasaustausch verantwortlich. Sie sind über Interzellularverbindungen (Tight Junctions) mit den Typ-II-Pneumozyten verbunden. Zwischen ihnen und den angrenzenden Blutkapillaren befindet sich die Basalmembran. Die Blut-Luft-</p>

	Schranke besteht aus Pneumozyten vom Typ I, der darunter liegenden Basalmembran und dem Kapillarendothel.
Typ-II-Zellen / Typ-II-Epithelzellen / Typ-II-Pneumozyten / Typ-II-Alveolarzellen / Pneumozyten Typ II	Pneumozyten vom Typ II sind kleine kubische Zellen in den Nischen. Es sind plumpe, sehr stoffwechselaktive Zellen, welche im endoplasmatischen Retikulum Surfactant produziert. Sie bedecken nur 7% der Alveolaroberfläche und bilden das Surfactant. Trotz dieses geringen Flächenanteils übersteigen sie die Anzahl der Typ-I-Pneumozyten (60:40). Eine weitere wichtige Funktion besitzen die Typ-II-Epithelzellen als Stammzellen der teilungsunfähigen Pneumozyten vom Typ I, deren ständige Erneuerung sie durchführen. Nach Zerstörung der dünnen, sehr empfindlichen Epithelauskleidung der Alveolen, z.B. durch eine Pneumonie, treten viele dieser kubischen Typ-II-Zellen in die Mitose ein, um neue Typ-I-Epithelzellen zu bilden.
<b>U</b>	
Ussing-Kammer	Die Ussing-Kammer ist eine Apparatur zur Messung von Eigenschaften der Durchlässigkeit von Epithelgeweben. Es können damit Transport- und Barrierefunktionen des lebenden Gewebes erfasst und quantifiziert werden.
<b>V</b>	
Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF)	Engl. Vascular Endothelial Growth Factor, Abkürzung VEGF. Zu den Zytokinen zählende Familie von Faktoren (VEGF-A, -B, -C, -D, -E; PLGF), die über 3 strukturell ähnliche VEGF-Rezeptoren (VEGFR-1-, -2-, -3-Tyrosinkinase-Rezeptor) die Gefäßbildung bewirken.
<b>W</b>	
wet-to-dry-weight-ratio	Die Bestimmung des Feucht- und Trockengewichts der Lungenproben ist eine etablierte Methode, um den Flüssigkeitsanteil der Lunge zu bestimmen.
<b>Z</b>	
Zellapoptose	→ Zelltod, programmierter → Apoptose.

Apoptose = Zelluntergang, der im Gegensatz zur Nekrose durch genetische Informationen der betroffenen Zelle selbst ausgelöst und reguliert wird.

Funktion: Physiologisch: Grundlage einer geregelten Embryogenese (Absterben überflüssiger Organanlagen), Gewebemöostase (Schutz vor Neubildungen) und Funktion des Immunsystems (Auflösung von Apoptose bei Zielzellen durch zytotoxische T-Lymphozyten und natürliche Killerzellen).

Therapeutisch: Rolle bei Zytostatikawirkung beziehungsweise -resistenz, Strahlentherapie und anderen therapeutischen Prinzipien.

---

Zellproliferation

Proliferation = Wucherung, Sprossung.

→ Zellproliferation.

---

## ANHANG B: LITERATURRECHERCHE-PROTOKOLL

Dieses Literaturreche-Protokoll ist zwischen September und Dezember 2018 entstanden.

Stichwörter Schlagwörter	Datenbank	Anzahl Treffer	Anzahl relevante Titel	Anzahl relevante Abstract	Relevante Literatur (Quelle nennen)
preterm AND pulmonary surfactant AND sex AND lung development AND RDS	PUBMED	3	3	1	Ishak, N., Sozo, F., Harding, R., De Matteo, R. (2014). <i>Does lung development differ in male and female fetuses?</i> Experimental Lung Research, 40(1), 30–39. <a href="https://doi.org/10.3109/01902148.2013.858197">https://doi.org/10.3109/0190214 8.2013.858197</a>
RDS AND sex AND sodium transport AND alveolar	PUBMED	1	1	1	Kaltofen, T., Haase, M., Thome, U. H., Laube, M. (2015). <i>Male sex is associated with a reduced alveolar epithelial sodium transport.</i> PloS one, 10(8), e0136178.
(preterm OR neonates) AND (sex OR gender) AND mortality AND respiratory morbidity	PUBMED	729	4	1	Townsel, C. D., Emmer, S. F., Campbell, W. A., Hussain, N. (2017). <i>Gender Differences in Respiratory Morbidity and Mortality of Preterm Neonates.</i> Frontiers in pediatrics, 5, 6.
(sex OR gender) AND male AND females AND respiratory illness AND male-female ratio AND lung diseases	PUBMED	6	1	1	Liptzin, D. R., Landau, L. I., Taussig, L. M. (2015). <i>Sex and the lung: Observations, hypotheses, and future directions.</i> Pediatric Pulmonology. Wiley-Blackwell. <a href="https://doi.org/10.1002/ppul.23178">https://doi.org/10.1002/ppul.231 78</a>

---

sex AND lung development AND lung disease AND sex hormones	PUBMED	255	3	2	Carey, M. A., Card, J. W., Voltz, J. W., Germolec, D. R., Korach, K. S., Zeldin, D. C. (2007). <i>The impact of sex and sex hormones on lung physiology and disease: lessons from animal studies</i> . <i>AJP: Lung Cellular and Molecular Physiology</i> , 293(2), L272–L278. <a href="https://doi.org/10.1152/ajplung.00174.2007">https://doi.org/10.1152/ajplung.00174.2007</a>
					Seaborn, T., Simard, M., Provost, P. R., Piedboeuf, B., Tremblay, Y. (2010). <i>Sex hormone metabolism in lung development and maturation</i> . <i>Trends in Endocrinology &amp; Metabolism</i> , 21, 729–738. <a href="https://doi.org/10.1016/j.tem.2010.09.001">https://doi.org/10.1016/j.tem.2010.09.001</a>

---

## ANHANG C: KRITISCHE WÜRDIGUNGEN

### **Zusammenfassung des Reviews „The impact of sex and sex hormones on lung physiology and disease: lessons from animal studies“ von Carey et al. (2007)**

In verschiedensten Tierstudien ist die Entwicklung der Lunge untersucht worden. Hierbei ist es wichtig, den Effekt von Geschlecht und Geschlechtshormonen auf die Lungenphysiologie und Lungenkrankheiten zu verstehen. Ein Geschlechterunterschied der Lunge könnte durch Unterschiede in der Entwicklung erklärt werden. Diese Entwicklungsunterschiede werden vermutlich durch ein Vorherrschen von weiblichen beziehungsweise männlichen Geschlechtshormonen sein.

#### Steroid Hormone und deren Metabolismus:

Steroidhormone werden intrauterin durch die Gonaden, Adrenaldrüsen und der fetalen Plazenta produziert. Aus dem Steroid, Cholesterol, wird zuerst Pregnenolon gebildet. Dieses wird zu Progesteron umgewandelt, welches wiederum als Zwischenstation zur Östrogen- und Androgen-Synthese dient. Die Geschlechtshormone haben je ihre hormonspezifischen Rezeptoren. Alle Geschlechtshormon-Rezeptoren sind im Lungengewebe beider Geschlechter vorhanden.

#### Lungenentwicklung:

Einfluss der Hormone auf den Geschlechterunterschied:

Aus einigen früheren Studien ist bekannt, dass die Surfactantproduktion bei männlichen Feten im Vergleich zu den weiblichen verzögert ist. Zur Erklärung dafür wird in Studien spekuliert, dass dies an einer höherer Konzentration von Androgenen liegt.

Viele der Gene, welche in Verbindung mit dem Metabolismus der Androgene stehen, sind besonders aktiv im gleichen Zeitraum, in dem die alveolären Typ-II-Zellen entstehen. Diese sind für die Surfactantproduktion zuständig.

In einer Studie von Dammann et. al. zeigt sich, dass Androgene eine hemmende Wirkung auf die Epithel-Wachstumsfaktoren (EGF), und einen fördernden Effekt auf die Transformierenden Wachstumsfaktoren (TGF- $\beta$ ) haben. Diese Mechanismen haben, kombiniert, eine hemmende Wirkung auf die Surfactantproduktion durch die alveolären Typ-II-Zellen. Denn die Reife der Typ-II-Zellen bestimmt schlussendlich auch die Surfactantproduktion.

Das Östrogen ist bekannt dafür, dass es die Lungenreifung fördert und somit auch die Surfactantproduktion stimuliert.

ENaC:

Die Epithel-Natrium-Kanäle spielen eine essenzielle Rolle in der Lungenentwicklung. Sie sind für die aktive Rückresorption der Alveolarflüssigkeit vor der Geburt zuständig. Dieser Prozess ermöglicht die Umstellung von plazentarer zur pulmonaler Sauerstoffversorgung. Weibliche Feten haben im Vergleich zu den männlichen Feten eine höhere Konzentration von mRNA, welche für die ENaC codiert sind. Forscher und Forscherinnen haben herausgefunden, dass das Level der für die ENaC-codierten mRNA mittels kombinierter Applikation von Progesteron und Östrogen erhöht werden kann. So schliessen die Forscher darauf, dass die höhere Anzahl von ENaC in der fetalen weiblichen Lunge, deren Vorteil gegenüber den männlichen Feten erklärt.

Lungenstruktur:

Mit Östrogen behandelte weibliche Ratten haben kleinere und vermehrte Alveolen, als solche, die nicht mit Östrogen behandelt wurden. Weibliche Ratten haben allgemein kleinere Alveolen und höhere Body-mass-spezifische Gas-Austausch-Oberflächen als männliche Ratten. Östrogen ist für den sexuellen Dimorphismus der Gas-Austauschoberfläche (SA) und für die Grösse der Alveolen verantwortlich.

Androgen hat keinen Effekt auf die SA und Alveolengrösse. Bei männlichen Feten hat Östrogen einen weniger grossen Effekt auf



die alveolären Dimensionen. Wachstumsfaktoren, wie PDGF-A und GM-CSF, welche für die Surfactantproduktion und Alveolarisierung wichtig sind, werden durch Östrogen kontrolliert und reguliert.

#### Lungen- und Atemwegsphysiologie:

Geschlechtsspezifische Unterschiede in verschiedenen Aspekten der Lungenfunktion sind anhand Tierexperimenten dokumentiert worden.

Schlussfolgernd fassen die Autoren und Autorinnen des Reviews zusammen, dass das Geschlecht und die Geschlechtshormone eine zentrale Rolle spielen in der physiologischen und pathophysiologischen Lunge. (Carey et al., 2007)

#### **Würdigung nach CASP:**

1. Wird im Review eine klare und fokussierte Fragestellung formuliert?

Dieses Review beschreibt keine Fragestellung. Lediglich im Abstract wird das Ziel beschrieben. Das Ziel ist, Wissen über die Effekte vom Geschlecht und den Geschlechtshormonen auf die Lungenentwicklung, Physiologie und Krankheiten bei Tieren, zusammenzuführen. Dabei wird speziell Betonung auf Fibrose, allergische Atemwegserkrankungen, akute Lungenverletzungen, Ateminfektionen sowie Lungentoxikologie gelegt. Durch die Publikation des Reviews im Jahr 2007 widerspiegelt es knapp den aktuellen Stand der Forschung nicht mehr.

2. Werden angemessene Studien zur Beantwortung der Fragestellung verwendet?

Es werden keine weiteren Angaben zu den inkludierten Studien gemacht. Es werden sehr viele Studienresultate zusammengeführt. Die Auflistung der Literatur verzeichnet 89 Literaturquellen, von denen aber keine beurteilt worden ist. Dabei stammen die Literaturquellen aus den Jahren zwischen 1973 bis 2007. Die gewählten Studien werden für dieses Review dennoch als geeignet angesehen. Jede Studie beschäftigt sich mindestens zu einem Teil mit der Thematik des Reviews.

3. Wurden alle relevanten Studien ins Review miteinbezogen?

Darüber lässt sich spekulieren. Es wird nicht erläutert, wie die verwendeten Studien gefunden worden sind. Somit ist auch nicht erkennbar, ob alle relevanten Studien miteinbezogen und welche Studien als Hauptquellen verwendet worden sind.

4. Wird die Qualität der verwendeten Studien geprüft?

Aus dem Text heraus ist nicht erkennbar, ob die Forscher die Qualität der verwendeten Studien untersucht haben. Jedoch kann davon ausgegangen werden, dass die Studien durch mehrere Fachpersonen geprüft worden sind, da es sich bei diesem Review um ein Mehrautorenwerk handelt. Zudem wird es von einem Zweitautor begleitet, welcher Empfänger der 'Senior Research Training Fellowship from the American Lung Association' von North Carolina (USA) ist.

5. Werden die Inhalte der Studien sinnvoll miteinander kombiniert?

Die Ergebnisse der Studien werden verbunden und miteinander verglichen, beziehungsweise zur gegenseitigen Ergänzung aufgeführt. So entsteht ein umfassendes Bild des untersuchten Themas. Zudem ist es in logische Unterkapitel gegliedert und führt somit zu einem logischen Aufbau sowie einem einfacheren Verständnis.

## 6. Wie werden die Resultate präsentiert und was ist das Hauptresultat?

Die Ergebnisse der Studien werden in sinnvolle Unterkapitel beziehungsweise Themengruppen eingeteilt. Die Untertitel lauten: Steroidhormone und Metabolismus, Lungenentwicklung, Lungen- und Atemweg-Physiologie, Fibrose und andere interstitielle Lungenkrankheiten, allergische Atemwegserkrankungen, akute Lungenverletzungen, Ateminfektionen und Lungen-Toxikologie. Zum Abschluss gibt es eine Tabelle, welche als Veranschaulichung aller Resultate dient sowie zu einer besseren Verständlichkeit der Geschlechterunterschiede führt. Sie ist korrekt und ausführlich beschriftet, ebenfalls ist sie im Text verlinkt. Die Resultate werden schliesslich grob in einer kurzen Zusammenfassung zusammengeführt. Es wird betont, dass die geschlechtsspezifische Forschung wichtig ist. Auch wird die Wichtigkeit erwähnt, den Geschlechter- und Hormonstatus besser kennen zu lernen, wenn es um Lungenphysiologie und -pathologie geht. Es werden keine spezifische Zukunftsvision oder offene Fragen geäussert.

Die Hauptresultate der Studie sind kurz gesagt und bezogen auf das Thema der Bachelorarbeit, dass alle Steroidhormon-Rezeptoren im Lungengewebe vorkommen. Androgen verzögert die fetale Lungenreife. Die  $3\alpha$ -HSD-RNA zählt als vertraulichen Marker der Lungenreife. Östrogen beschleunigt die Lungenreife und stimuliert die Surfactantproduktion, während die Entbehrung von Östrogen die alveoläre Formation und Fluid Clearance behindert. Die erhöhte Expression von ENaC in weiblichen Lungen verleiht möglicherweise den Mädchen eine bessere 'Clearance' der fetalen Lungenflüssigkeit bei Geburt. Östrogen bewirkt eine höhere Body-Mass-spezifische Gasaustausch-Oberfläche (SA) bei weiblichen Ratten. Ebenfalls haben die weiblichen Ratten kleinere Alveolen als Knaben, aber keinen Unterschied im Mass-spezifischen Sauerstoff-Verbrauch. Androgen hat auf die SA und Alveolargrösse keinen Einfluss. Östrogenrezeptoren  $\alpha$  und  $\beta$  braucht es für die Formation eines vollen Ansatzes an Alveolen bei weiblichen Ratten. Östrogen-Rezeptor  $\alpha$  beeinflusst den Sexualdimorphismus der Body-Mass-spezifischen Alveolenummer und der Gasaustausch-Oberfläche. Die Absenz von Östrogen-Rezeptor  $\beta$  vermindert den 'lung elastic tissue recoil'. PDGF-A und GM-CSF sind kritische Faktoren in der alveolären Formation und Surfactantproduktion und werden durch Östrogen-Rezeptor  $\beta$

kontrolliert. Weibliche Ratten haben weitere Atemwege als männliche.

7. Wie präzise sind diese Resultate?

Die gesammelten Resultate werden immer mit den Quellen angegeben. Die Resultate werden präzise genannt, sodass immer klar ist, wer was untersucht hat. Zur Qualität der Studie wird aber nur wenig bekannt. Die Autoren und Autorinnen geben kein Signifikanzniveau oder Messstab an, an welchen sie die Resultate der verwendeten Studien messen.

8. Können die Ergebnisse auf eine andere Population übertragen werden?

Da die Resultate auf Tierstudien (Mäusen und Ratten) basieren, können sie theoretisch gesehen nicht auf andere Populationen übertragen werden. Es wird jeweils immer erwähnt, auf welche Population sich das Resultat bezieht. Genauere Informationen zu den jeweiligen Populationen wird aber nicht gegeben. Es wird verdeutlicht, dass sich auch die Hauptaussage auf Tiere bezieht.

9. Wurden alle gefundenen Resultate berücksichtigt und diskutiert?

Die Resultate können als eine Zusammenführung von Wissen zum Thema Geschlecht und Geschlechtshormone in Bezug auf Lungenentwicklung, -physiologie und -pathologie gesehen werden. Die Wichtigkeit geschlechtsspezifischer Forschung und dem Wissen zum Geschlechter- sowie Hormon-Status wird hervorgehoben. Kritik zu den verwendeten Studien wird keine geäußert.

10. Haben die Erkenntnisse des Reviews einen Einfluss auf die Praxis oder Behandlungsempfehlungen?

Die Autoren benennen dies nicht explizit. Vielmehr wird die Wichtigkeit dieses Wissens betont.

**Weitere Aspekte zur Würdigung dieses Reviews:**

Das Review ist in den USA (North Carolina) publiziert. Dies widerspiegelt einen ähnlichen medizinischen Standard. Die Autoren und Autorinnen müssen sich durch die Erarbeitung eines Reviews aber auch mit anderen nationale Standards beschäftigen.

Da es sich bei dieser Publikation um ein Review handelt, lässt sich ein hohes Evidenzlevel vermuten.

Durch die Publikation des Reviews im Jahr 2007 widerspiegelt es knapp den aktuellen Stand der Forschung nicht mehr. Dabei stammen die Literaturquellen aus den Jahren zwischen 1973 und 2007.

Das Review ist nicht im EMED-Format verfasst worden. Das Review liest sich dennoch als Fliesstext mit seinen thematischen Unterkapiteln. Es beinhaltet jedoch keinen Methodenteil und somit bestehen keine Angaben zur Auswertung der verwendeten Studien. Es handelt sich eher um eine Sammlung, Zusammenführung und Diskussion von Informationen und Resultaten.

Quelle:

Carey, M. A., Card, J. W., Voltz, J. W., Germolec, D. R., Korach, K. S., Zeldin, D. C. (2007). *The impact of sex and sex hormones on lung physiology and disease: lessons from animal studies*. *AJP: Lung Cellular and Molecular Physiology*, 293(2), L272–L278. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00174.2007>

**Zusammenfassung der Studie „Gender-related efficacy of pulmonary surfactant in infants with respiratory distress syndrome“ von Chen et al. (2018)**

Einleitung	Methode	Ergebnisse	Diskussion
<p>Die Forscher und Forscherinnen dieser Studie beschäftigen sich mit der Problematik des Atemnotsyndroms (ANS). Hierbei ist bekannt, dass männliche Frühgeborene häufiger von diesem Syndrom betroffen sind. Die Ursache dessen wird primär einer mangelnden Qualität und Quantität des Surfactants in der Lunge zugesprochen. Dies hat eine mangelnde Lungen-„Compliance“ und einen ungenügenden Gasaustausch zur Folge, was eine Behandlung des ANS verlangt. Die bisherige Therapie der exogenen pulmonale Surfactant(PS)-Ersatz-Therapie zeigt eine Reduktion der durch ANS bedingten Sterblichkeit der Neugeborenen. Trotz der Minimierung der Mortalitätsrate zeigt sich</p>	<p>Bei dieser Studie wird ein retrospektives Kohorten-Studiendesign verwendet.</p> <p>Die retrospektive Analyse wird in zwanzig Spitälern in Nordwest-China durchgeführt. Die Daten werden zwischen Januar und Dezember 2011 gesammelt. In dieser Zeit werden 370 Neugeborene mit ANS und PS-Behandlung in die Studie rekrutiert. Diese Kinder bilden die zu untersuchende Population. Kinder mit kongenitalen Fehlbildungen oder unvollständigen medizinischen Daten werden von der Studie ausgeschlossen.</p> <p>Zur Analyse der Problematik werden verschiedene Daten der Kinder festgehalten und berücksichtigt. Dazu gehören die Krankenakten, das Geschlecht, Gestationsalter, Geburtsgewicht und Länge, der Allgemeinzustand des Kindes, der Apgar-Score, der Grad des ANS, die Art und Dauer der Atemunterstützung, die Methode und Dosis der Surfactantapplikation, zudem das Alter der Kindsmutter, deren Ausbildungsstandes, ein allfälliger Diabetes und zuletzt, ob der Mutter antenatal Kortikoidsteroide verabreicht worden sind.</p> <p>Die Diagnose des ANS wird neben klinischen Beobachtungen jeweils mittels Röntgen bestätigt und nach Schweregrad eins bis vier aufgeteilt. Die Röntgendaten werden durch zwei unterschiedliche Experten beurteilt. Die Angaben und der Zustand des Patienten ist den Beurteilenden dabei nicht bekannt gewesen. Die Verabreichung des PS wird bei allen Teilnehmenden in gleicher Weise durchgeführt. Die Verabreichung des Surfactants findet jeweils in den ersten 24 Stunden nach der Geburt statt. Das Vorgehen wird in der Studie genauestens beschrieben.</p> <p>Je nach Grad des ANS benötigen die Neugeborenen respiratorische</p>	<p>Die Ergebnisse der Studie werden in einem Fliesstext präsentiert und nicht nach Themen aufgeteilt. Mit Grafiken und Tabellen werden die Resultate dargestellt und im Text verlinkt.</p> <p>Während des ganzen Studienzeitraums versterben 35 der untersuchten Kinder. Darunter sind 26 Knaben und neun Mädchen.</p> <p>Die Forscher können einen Zusammenhang zwischen der initialen PS-Dosis und der Mortalitätsrate feststellen (P=0.003).</p> <p>Als nächstes versuchen die Forscher und Forscherinnen, den geschlechtsspezifischen Effekt der initialen PS-Dosis auf die Mortalität zu untersuchen. Dabei erkennen sie bei Mädchen eine lineare Verbindung zwischen der PS-Dosis und der Mortalität, wobei bei Knaben eine nonlineare Verbindung besteht. Erst bei einer initialen Dosis von 130 mg/kg zeigt sich ein gleicher Effekt bei Mädchen und Jungen.</p> <p>Nachdem die Forscher und Forscherinnen die Untersuchungen auf weitere Variablen angepasst haben, zeigt sich der Effekt des PS auf die Mortalität als negativ, sprich es verändert die Mortalitätsrate nicht. Aufgeteilt auf die Geschlechter zeigt sich bei den Knaben, nach Steigerung der PS-Dosis um 1</p>	<p>Die Autoren und Autorinnen der Studie interpretieren im Diskussionsteil die gefundenen Resultate und unterstützen ihre Erklärungen mit Ergebnissen von früheren Studien.</p> <p>So beantworten die Forscher und Forscherinnen ihr Forschungsziel mit dem Folgendem. Die Ergebnisse dieser Studie weisen darauf hin, dass Knaben schlechter auf die PS-Ersatztherapie ansprechen als Mädchen und somit eine höhere initiale PS-Dosis (mind. 130 mg/kg) benötigen, um dieselbe Wirkung zu erzielen. Dies ist das Hauptergebnis dieser Studie. Anhand ihrer Ergebnisse machen die Autoren und Autorinnen auch Vorschläge für die Praxis.</p> <p>Ein Nebenresultat der Studie ist, dass Knaben mit tiefem Gestationsalter und einem tiefen Apgar-Score eine höhere Mortalitätsrate haben als Mädchen mit denselben Bedingungen. Zudem haben Neugeborene mit einer</p>

<p>immer noch ein schlechteres Outcome für männliche Frühgeborene. Die Imbalance zwischen den Geschlechtern in Bezug aufs ANS besteht weiter.</p> <p>Bisher jedoch ist noch nicht untersucht worden, ob das Geschlecht die Effizienz der Surfactanttherapie bei Neugeborenen mit ANS beeinflusst. So ist das Ziel dieser Studie herauszufinden, wie der therapeutische Effekt der exogenen Surfactant-Ersatz-Therapie auf die Geschlechter anspricht. Die Fragestellung wird durch eine retrospektive Kohortenstudie beantwortet. Diese Studie ist gemäss den Autoren die erste, welche sich mit diesem Thema befasst.</p>	<p>Unterstützung. Diese wird unter Berücksichtigung von klinischen Beurteilungen, Blutgasanalysen und Röntgenaufnahmen angepasst.</p> <p>Die erhobenen Daten werden mittels 'log- rank Tests' mit einer „odds ratio' (OR) von 0.98 für jede Steigerung der PS-Dosis um 1 mg/kg analysiert. Die Variablen werden bei Normalverteilung als Mittelwerte (SD), bei nicht-normalverteilten Variablen als Mediane (Q1-Q3) und bei kategorischen Variablen als Prozentzahlen dargestellt.</p> <p>Um die OR auszurechnen, werden eine univariate logistische Regression und 95% Confidence Intervals verwendet, um die Vorhersagen über das Outcome des Neugeborenen zu machen.</p> <p>Die 'smoothing plots' werden angewendet, um die Verbindung zwischen dem Mortalitätsrisiko und der primären PS- Dosis herauszufinden. Dazu werden einige Störfaktoren eliminiert und schliesslich auf das Geschlecht zurückgeschlossen.</p> <p>Des Weiteren verwenden die Autoren und Autorinnen eine multivariate logistische Regression, um den Zusammenhang zwischen der initialen PS-Dosis und des Geschlechtes sowie den Effekt der initialen Dosis auf das Mortalitätsrisiko zu zeigen.</p> <p>Alle Daten werden doppelt eingetragen und auf Tabulatoren exportiert. Die Analyse werden mit <a href="http://www.R-project.org">www.R-project.org</a> und empowerStats software ausgewertet.</p> <p>Die Untersuchungen dieser Studie werden durch die Nationale Legislation und Ethikkomitee des People's Hospital in der Shannxi Provinz in China genehmigt. Zudem wird das Einverständnis der betroffenen Erziehungsberechtigten der untersuchten Kindern eingeholt.</p>	<p>mg/kg, jedoch ein positiver Effekt auf die Mortalität. Diese sinkt um 3%. Bei einem Vergleich von Knaben mit einer PS-Dosis von &gt;130 mg/kg zu denen mit &lt; 130 mg/kg, zeigt sich bei den Kindern mit höherer Dosis eine gesunkene Mortalitätsrate um 66%. Dies bedeutet, dass eine höhere Dosis des PS einen protektiven Effekt hat auf Kinder mit ANS (p= 0.011). Wobei im Vergleich zu den Knaben sich bei Mädchen schon bei der Initialdosis von unter 130 mg/kg ein positiver Effekt des PS auf die Mortalitätsrate zeigt. Dies auch ohne Steigerung der PS-Dosis.</p> <p>Zudem zeigt sich, dass Variablen, wie das Gestationsalter und der Apgar-Score nur bei Knaben einen Zusammenhang mit der Mortalität aufweist. Asphyxie sowie der Schweregrad der Thorax-Radiografie korrelieren mit der Inzidenz der Mortalität in beiden Geschlechtern.</p>	<p>Asphyxie eine 6.5mal höheres Mortalitätsrisiko, als auch Kinder mit einem höheren Schweregrad bei den Thoraxröntgenbilder eine erhöhte Mortalität haben.</p> <p>Schlussfolgernd haben die Forscher und Forscherinnen herausgefunden, dass weibliche Neugeborenen besser auf die Surfactant-Ersatztherapie ansprechen als männliche Neugeborene. Bei den Knaben hat die Surfactanttherapie bei einer Dosis unter 130 mg/kg nicht die erwünschte Wirkung.</p> <p>Als Limitationen nennen die Autoren und Autorinnen, dass es sich bei der Studie um eine Analyse von retrospektiven Daten handelt. Somit sind einige möglicherweise wichtigen Einflussfaktoren nicht vorhanden. Zudem müssen einige Teilnehmer und Teilnehmerinnen im Laufe der Studie aus wirtschaftlichen Gründen ausgeschlossen werden. Dies minimiert die untersuchte Population der Studie. (Chen, Tian, Liu, Zhang, &amp; Fu, 2018)</p>
--	---	---	--

**Würdigung nach AICA:**

Einleitung	Methode	Ergebnisse	Diskussion
<p><i>Beantwortet die Studie eine wichtige Frage der Berufspraxis / BA-Fragestellung?</i></p> <p>Die Studie beantwortet eine wichtige Frage für die tiefgründige Bearbeitung der Bachelorarbeit. Es geht um die Therapie vom Atemnotsyndrom, was wahrscheinlich vor allem in der Diskussion Platz nehmen wird. Es zeigt, dass auch in der Therapie geschlechtsspezifische Unterschiede zu beobachten sind. Dies ist für die Bearbeitung der Bachelorarbeit wichtig, sodass das Thema abgerundet werden kann und das Thema vollumfänglich bearbeitet wird. Denn auch über die Therapie gibt es wichtiges Wissen, welches in Zukunft ermöglicht,</p>	<p><b>Design</b></p> <p><i>Ist die Verbindung zwischen der Forschungsfrage und dem gewählten Design logisch und nachvollziehbar?</i></p> <p>Als erste Studie, die die geschlechtsspezifischen Unterschiede im Ansprechen der Surfactant-Ersatztherapie herausfinden möchten, ist das Design der retrospektiven Kohorten-Studie logisch und nachvollziehbar.</p> <p><i>Werden die Gefahren der internen und externen Validität kontrolliert?</i></p> <p>Gefahren der Validität werden nicht explizit genannt, doch es lässt sich erahnen, dass das Messinstrument das misst, was gemessen werden soll. Es wird zusätzlich stark auf Confounders geachtet.</p> <p>Hinzukommend wird bereits im Untertitel von einer 'Strobe compliant study' geschrieben. Es ist also eine stark geprüfte, beobachtete und epidemiologische Studie.</p> <p><b>Stichprobe</b></p> <p><i>Ist die Stichprobenziehung für das Design angebracht?</i></p> <p>Die Stichprobe zählt 370 Fälle, welche aus 20 Spitälern aus Nordwest-China über genau 1 Jahr gezogen worden ist. Die Ausschlusskriterien werden präzise aufgezählt. Die ursprüngliche Stichprobe wird nicht genannt. Man erfährt, dass nach diesem Ausschlussverfahren 370 Neugeborene rekrutiert werden können. Dies ist eine für das Design und für eine erste solche Studie angebrachte Stichprobenziehung.</p> <p><i>Ist die Stichprobe repräsentativ für die Zielpopulation?</i></p> <p><i>Auf welche Population können die Ergebnisse übertragen werden?</i></p> <p>Die Stichprobenziehung aus 20 Spitälern in Nordwest-China bleibt sehr lokal. Folglich lassen sich die Ergebnisse streng gesehen nicht direkt auf Europa übertragen.</p> <p><i>Ist die Stichprobengrösse angemessen? Wie wird sie begründet? Beeinflussen die Drop-Outs die Ergebnisse?</i></p>	<p><i>Sind die Ergebnisse präzise?</i></p> <p>Die Ergebnisse sind sehr präzise angegeben. Es wird jeweils erwähnt, mit welchem statistischen Verfahren vorgegangen worden ist. Die Resultate werden jeweils mit den Odds Ratio, dem Confidence Interval und mit dem Signifikanzlevel sowie der Standardabweichung und dem Median angegeben. Es wird auch immer genannt, wenn gewisse Störfaktoren angepasst worden sind. Es wird zum Teil angegeben, ob es sich um eine lineare oder nicht-lineare Beziehung handelt. Ebenfalls wird der Schnittpunkt zweier Kurven berechnet.</p> <p><i>Wenn Tabellen / Grafiken verwendet wurden, entsprechen diese folgenden Kriterien?</i></p>	<p><b>Diskussion und Interpretation der Ergebnisse</b></p> <p><i>Werden alle Resultate diskutiert?</i></p> <p>Es werden alle in der Studie erhobenen Resultate diskutiert und teils mit Ergebnissen von anderen Studien verglichen.</p> <p><i>Stimmt die Interpretation mit den Resultaten überein?</i></p> <p>Die Interpretation der Resultate ist sinnvoll und nachvollziehbar. Es werden aus den aktuellen Resultaten weitere Verfahren eingesetzt (z.B. den Schnittpunkt zweier Kurven berechnen), sodass weitere Resultate abgeleitet werden können.</p> <p><i>Werden die Resultate in Bezug auf die Fragestellung / Hypothesen, Konzepte und anderen Studien diskutiert und verglichen?</i></p> <p>In der Diskussion werden Teilresultate stark mit anderen Studien verglichen. Ebenfalls wird zur Fragestellung Bezug genommen.</p> <p><i>Wird nach alternativen Erklärungen gesucht?</i></p>



<p>Empfehlungen zur besten evidenzbasierten Therapie auszusprechen.</p> <p><i>Sind die Forschungsfragen klar definiert? Evtl. durch Hypothesen ergänzt?</i></p> <p>Zuerst werden der Forschungsgrund, respektive -bedarf benannt. Folglich wird die Forschungsfrage beschrieben und daraus leiten sie logisch ihr Ziel der Studie ab. Hypothesen werden keine ausgesprochen, jedoch lässt sich im Text immer wieder 'wie erwartet' oder 'anders als erwartet' lesen.</p> <p><i>Wird das Thema / das Problem im Kontext von vorhandener konzeptioneller und empirischer Literatur logisch dargestellt?</i></p> <p>Es wird deutlich gemacht, dass es die erste Studie ist, die diese</p>	<p>Die Stichprobengrösse ist angemessen, da es zumal eine erste solche Studie ist. Sie wird nicht begründet, später jedoch als Limitation angesehen. Die Ausschlusskriterien werden beschrieben, die Anzahl und genauen Informationen zu den Drop-Outs fehlen aber.</p> <p>Zusätzlich ist zu betonen, dass die Stichprobe 370 Kinder, davon 245 männliche und 125 weiblich, beinhaltet. Dies stellt ca. 66%, respektive 33% und somit eine relative Ungleichheit dar.</p> <p><i>Wie wurden die Vergleichsgruppen erstellt? Sind sie ähnlich?</i></p> <p>Als Vergleichsgruppe wird das andere Geschlecht (männlich respektive weiblich) angesehen. Somit sind sie ähnlich und gut miteinander vergleichbar.</p> <p><i>Werden Drop-Outs angegeben und begründet?</i></p> <p>Die Drop-Outs werden nicht angegeben, die Ausschlusskriterien hingegen schon.</p> <p><b>Datenerhebung</b></p> <p><i>Ist die Datenerhebung für die Fragestellung nachvollziehbar?</i></p> <p>Die Datenerhebung macht für die Fragestellung Sinn, denn es sollte der therapeutische Effekt von exogenem Surfactant zwischen männlichen und weiblichen Neugeborenen verglichen werden. Somit werden einerseits Daten zu den Kindern und deren Situationen (demographisch und klinisch) gesammelt. Andererseits werden Informationen über die Therapie und deren Wirkung gegeben. Folglich kann eine geschlechtsspezifische Aussage gemacht werden.</p> <p><i>Sind die Methoden der Datenerhebung bei allen Teilnehmern gleich?</i></p> <p>Zuerst werden von allen Teilnehmer und Teilnehmerinnen Daten zur Demographie und Klinik gesammelt. Dazu zählen beispielsweise Informationen über den Schwangerschaftsverlauf, wichtige Erkrankungen in der Schwangerschaft, den Geburtsmodus, den APGAR usw. Die Entscheidung zu welcher Therapie wird individuell durch den Arzt getroffen. Es hängt vom aktuellen Allgemeinzustand ab. Dieser wird mittels Thorax-Radiologie und Blutgasanalyse bestimmt. Dabei wird klar definiert, welches Thoraxbild zu welchem Schweregrad des RDS eingeteilt wird. Dies wird durch zwei Radiologen gemacht. Wie dann Surfactant verabreicht worden ist, wird genau beschrieben und funktioniert bei allen gleich. Der Name und die Herkunft des Medikamentes werden sogar beschrieben. Die Dosis ist jedoch der grosse Unterschied. Daraus jedoch die effektivste Dosis herauszufinden, soll hier untersucht werden. Die Methoden</p>	<p><i>- Sind sie präzise und vollständig (Titel, Legenden..)</i></p> <p>Die Tabellen und Grafiken sind präzise mit einem verständlichen Titel und einer erklärenden Legende beschriftet. Ebenfalls sind sie gut und sinnvoll mit dem Text verlinkt.</p> <p><i>- Sind sie eine Ergänzung zum Text?</i></p> <p>Die Tabellen und Grafiken sind eine Ergänzung zum Text, da sie weiter das Verständnis vereinfachen und einen Überblick ermöglichen.</p>	<p>Die Studie bringt ihre Resultate, respektive ihre Fakten in die Diskussion mit ein. Die Forscherenden dieser Studie suchen nicht nach alternativen Erklärungen. Denn das Ziel der Studie ist herauszufinden, ob geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich der Surfactant-Ersatztherapie bestehen und nicht, warum sie anders darauf ansprechen.</p> <p><b>Schlussfolgerung:</b></p> <p><i>Ist diese Studie sinnvoll? Werden Stärken und Schwächen aufgewogen?</i></p> <p>Die Studie ist sinnvoll, da sie untersucht, ob die bekannten geschlechtsspezifischen Unterschiede beim ANS auch bezüglich dessen Therapie bestehen. Die Resultate bejahen dies. Somit ist die Studie wichtig für die Zukunft. Möglicherweise könnten die Therapieempfehlungen angepasst werden. Als erste solche Studie macht sie somit einen wichtigen Schritt nach vorne. Die Studie nennt, dass eine nationale, gut-designte prospektive Kohorten-Studie für die Zukunft wichtig wäre.</p> <p>Die Studie nennt einige Schwächen, beziehungsweise Limitationen. Es ist eine retrospektive Kohortenstudie, welche auf medizinische Aufnahmen aus</p>
--	---	--	--

<p>kombinierten Effekte von Geschlecht und Surfactant-Ersatztherapie bei Neugeborenen mit RDS untersucht.</p>	<p>zur Datenerhebung funktioniert also überall individuell und doch ziemlich gleich. Zusätzlich ist bei einer retrospektiven Studie die Datenerhebung meist nicht beeinflusst.</p> <p><i>Sind die Daten komplett, d.h. von allen Teilnehmern erhoben?</i> Es werden von allen 370 Teilnehmer und Teilnehmerinnen Daten erhoben.</p> <p><b>Messverfahren &amp; oder Intervention</b></p> <p><i>Sind die Messinstrumente zuverlässig (reliability)?</i> Die Reliabilität ist nur beschränkt gewährleistet, da die Testverfahren beziehungsweise die Durchführungsart nicht immer genau beschrieben worden sind und somit nur schwierig nachkonstruierbar sind. Einzig sind die statistischen Verfahren bekannt, welche Hinweise auf das Vorgehen geben.</p> <p><i>Sind die Messinstrumente valide (validity)?</i> Die Messinstrumente sind valide, da sie das messen, was gemessen werden soll. Zusätzlich sind sie oft geeicht (z.B. Blutgasanalyse-Messgerät).</p> <p><i>Wird die Auswahl der Messinstrumente nachvollziehbar begründet?</i> Die Messinstrumente zur Diagnosestellung und Beurteilung des Zustandes der Kinder scheinen nachvollziehbar. Des Weiteren werden jedoch lediglich statistische Analysemethoden genannt.</p> <p><i>Sind mögliche Verzerrungen/ Einflüsse auf die Intervention erwähnt?</i> Es werden keine möglichen Verzerrungen oder Einflüsse genannt.</p> <p><b>Datenanalyse</b></p> <p><i>Werden die Verfahren der Datenanalyse klar beschrieben?</i> Das Verfahren der Datenanalyse wird genau beschrieben. Zuerst wird ein 'log-rank-Test' mit Odds Ratio gemacht. Danach eine univariate logistische Regression mit Odds Ratios und dem Confidence Interval. Es wurde ein Smoothing Plot erstellt, um den Zusammenhang zwischen initialer Surfactant-Dosis und dem Sterblichkeitsrisiko herausfinden. Dazu werden einige</p>		<p>Nordwest-China basiert. Somit würden einige Indikatoren oder Einflussfaktoren fehlen. Wegen ökonomischen Gründen hätten einige Fälle die Therapie beendet. Obwohl diese Fälle extra ausgeschlossen worden sind, um die Interferenz von subjektiven Faktoren zu reduzieren, hat es die Studienpopulation vermindert.</p> <p><i>Wie und unter welchen Bedingungen sind die Ergebnisse in die Praxis umsetzbar?</i> Wenn eine nationale prospektive Studie existiert, können die Ergebnisse leichter in die Praxis umgesetzt werden. Doch die Resultate zeigen die Notwendigkeit, dass sie in die Praxis integriert werden, sodass das Ansprechen auf die Surfactanttherapie für beide Geschlechter effektiver ist und die Mortalitätsrate weiter gesenkt werden kann.</p> <p><i>Wäre es möglich, diese Studie in einem anderen klinischen Setting zu wiederholen?</i> In Form einer nationalen prospektiven Kohorten-Studie könnte die Studie wiederholt werden, sodass sie dementsprechend aussagekräftiger ist. (Chen, Tian, Liu, Zhang, &amp; Fu, 2018)</p>
---	---	--	---

	<p>Störfaktoren eliminiert und schliesslich auf das Geschlecht zurückgeschlossen. Dann wird eine multivariate logistische Regression durchgeführt, um den unabhängigen Effekt der initialen Dosis auf das Mortalitätsrisiko zu prüfen. Ebenfalls werden Interaktionen zwischen initialer Dosis und Geschlecht getestet, alsdann die Störfaktoren erneut ausgeschlossen worden waren. Es kann dann zusätzlich ein Schnittpunkt zweier Kurven errechnet und abgelesen werden. So können einige interessante Informationen abgeleitet werden.</p> <p>Diese genaue Beschreibung ist für den Leser sehr angenehm, um sein Verständnis für die Methoden zu erhalten. Jedoch sind die Störfaktoren nicht immer bekannt.</p> <p><i>Wurden die statistischen Verfahren sinnvoll angewendet?</i></p> <p>Die statistischen Verfahren werden sinnvoll angewendet. Zusätzlich wird viel Wert daraufgelegt, Störfaktoren auszuschalten.</p> <p><i>Entsprechen die verwendeten statistischen Tests den Datenniveaus?</i></p> <p>Die Analyse der Daten findet mit einer univariaten und multiplen logistischen Regression, mittels 'EmpowerStats Software', statt.</p> <p>Bei der logistischen Regression benötigt die abhängige Variable mindestens das Nominalskalenniveau. Bei der multiplen logistischen Regression ebenfalls.</p> <p>Dies ist gegeben. Die abhängigen Variablen werden in Tabelle 2 alle untereinander präsentiert. Dabei ist die unabhängige Variable das Geschlecht.</p> <p>Dies sind passende Methoden, denn mit der Regression können Veränderungen der abhängigen Variablen eindeutig auf Veränderungen der unabhängigen Variablen zurückgeführt werden, sodass Kausalschlüsse gezogen werden können. Zudem dient die Regressionsanalyse der Schätzung oder Vorhersage einer abhängigen Variable auf Basis von unabhängigen Variablen. (Volken. 2018)</p> <p><i>Erlauben die statistischen Angaben eine Beurteilung?</i></p> <p>Die statistischen Angaben erlauben eine Beurteilung. Sie werden genau angegeben und schliesslich wird die Bedeutung daraus getragen.</p> <p><i>Ist die Höhe des Signifikanzniveaus nachvollziehbar und begründet?</i></p>		
--	---	--	--

	<p>Die Höhe des Signifikanzniveaus wird nicht definiert oder begründet. So geht der Leser oder die Leserin von <math>p &lt; 0.05</math> aus.</p> <p><b>Ethik</b>  <i>Inwiefern sind alle relevanten ethischen Fragen diskutiert und entsprechende Massnahmen durchgeführt worden? Unter anderem zum Beispiel auch die Beziehung zwischen Forschenden und Teilnehmenden?</i></p> <p>Die Studie ist von der Nationalen Legislation und Ethikkomitee vom Shannxi Provincial People's Hospital, China, überprüft worden. Zudem wird das Einverständnis der betroffenen Erziehungsberechtigten der untersuchten Kinder eingeholt.</p> <p>Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, lässt sich eine Beziehung zwischen Forschenden und Teilnehmenden ausschliessen.</p>		
--	--	--	--

**Güte/ Evidenzlage:**

Die Gütekriterien werden in der Studie nicht explizit erwähnt. Jedoch kann an der Beschreibung der Methode erahnt werden, dass diese erfüllt sind. Das Kriterium der Objektivität wird erfüllt, da der Untersucher oder die Untersucherin zum Teil verblindet ist. Zudem lässt sich eine Beziehung zwischen Forschenden und Teilnehmenden ausschliessen, da es sich um eine retrospektive Studie handelt. Die Reliabilität ist beschränkt gewährleistet, da die Testverfahren beziehungsweise die Durchführungsart nicht immer genau beschrieben worden sind und somit nur schwierig nachkonstruierbar sind. Einzig sind die statistischen Verfahren bekannt, welche Hinweise auf das Vorgehen geben. Die Validität ist gegeben, da die Messinstrumente valide sind. Dies, da sie das messen, was gemessen werden soll. Zusätzlich sind sie oft geeicht (z.B. Blutgasanalyse-Messgerät).

Das Evidenzlevel der Studie wird nicht erwähnt. Somit muss der Leser oder die Leserin selber versuchen, die Evidenz einzustufen. Die Verfasserinnen dieser Arbeit vermuten das Evidenzlevel auf IIa, da es sich um eine Kohorten-, aber nicht randomisierte, Studie handelt. Fraglich bleibt allerdings, weshalb es nicht erwähnt wird, denn die Nennung dieses Evidenzlevels würde die Güte der

Studie erhöhen. Aus diesem Grund gilt die Aussage der Verfasserinnen nur mit Vorbehalt. Hinzukommend wird bereits im Untertitel von einer 'Strobe compliant study' geschrieben. Es ist also eine stark geprüfte, beobachtete und epidemiologische Studie.

Allgemeine Stärken und Schwächen:

Die Stärken der Studie zeigen sich darin, dass sie sehr aktuell ist (2018) und somit dem Stand der Forschung entspricht. Die Studie ist im EMED-Format geschrieben und zeigt eine hohe Evidenz ('A strobe compliant study') auf. Die Daten werden über ein Jahr gesammelt und die Stichprobe ist somit relativ gross. Dies ermöglicht eine bessere Übertragbarkeit auf die betroffene Population. Die Forscher und Forscherinnen können viele Störfaktoren eliminieren und Bias kontrolliert vermeiden. Zudem haben sie keinen Interessenkonflikt und zeigen eine neutrale Haltung gegenüber den Geschlechtern.

Die Schwächen der Studie sehen die Forscher und Forscherinnen darin, dass die Stichprobe nur aus einer Region in China (Nordwesten) gezogen worden ist. Dies schränkt die Übertragbarkeit auf andere betroffene Kinder wieder etwas ein.

Quellen:

Chen, C., Tian, T., Liu, L., Zhang, J., Fu, H. (2018). *Gender-related efficacy of pulmonary surfactant in infants with respiratory distress syndrome*. Medicine.

Volken, T. (2018). *Skript zu Regressionsanalysen*, unveröffentlichtes Unterrichtsmaterial. Winterthur: Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften. Dept. Gesundheit. (ZHAW).

## Zusammenfassung der Studie „Does lung development differ in male and female fetuses?“ von Ishak et al. (2014)

Einleitung	Methode	Ergebnisse	Diskussion
<p>Das zu untersuchende Phänomen betrifft den Geschlechterunterschied bezüglich der respiratorischen Schwierigkeiten. Denn es hat sich gezeigt, dass Knaben häufiger respiratorisch bedingte Schwierigkeiten haben. Dies ist nicht nur bei Frühgeborenen oder 'Small for Gestational Age'-Kindern der Fall, sondern auch bei Termingeborenen oder späten Frühgeburten. Ebenfalls benötigen sie eine höhere Dosis von exogenem Surfactant und brauchen die O<sub>2</sub>-Unterstützung über längere Zeit. Diese Fakten lassen vermuten, dass die Lungen der Knaben langsamer reifen als die der Mädchen.</p> <p>Aus diesem Phänomen kristallisiert sich das folgende Ziel der Forschenden. Das Ziel dieser Studie ist, die Morphologie der Lungen von frühgeborenen Knaben und Mädchen zu untersuchen. Zweitens soll mithilfe modernster Technologie die Reife des Surfactantsystems bei frühgeborenen Mädchen und Jungen überprüft werden. Die Hypothese lautet, dass der Unterschied in der Lungenstruktur und dem Surfactantsystem den geschlechtsspezifischen Unterschied bezüglich dem respiratorischen Outcome bei frühgeborenen Lämmern macht. Der Forschungsbedarf wird mit den folgenden Argumenten begründet. In zahlreichen Studien ist der Unterschied in der Bildung von Surfactant untersucht worden. Die Resultate dieser Studien zeigen, dass die Surfactantbildung bei Mädchen früher geschieht als bei Knaben. Jedoch ist das Risiko für das Atemnotsyndrom bei Jungen auch ab der 34. Schwangerschaftswoche erhöht, wobei zu diesem Zeitpunkt die Lungen schon ausgereift sein sollten. Dies lässt vermuten, dass noch andere Faktoren für das vermehrte ANS bei Knaben mitspielen. Ein weiterer zu vermutender Faktor könnte die Lungenstruktur sein. Es könnte sein, dass die gleichen</p>	<p>Die Stichprobe der Studie betrifft frühgeborene Knaben und Mädchen. Die Stichprobe wird anhand eines 'Probability sampling' gezogen. Die Auswahl der Teilnehmenden wird nicht spezifisch beschrieben, aber erwähnt wird, dass Schafe eine geeignete Spezies seien, um den männlichen Nachteil bezüglich respiratorischen Schwierigkeiten zu untersuchen.</p> <p>Die Untersuchungen zur Beantwortung der Fragestellung beinhalten Schafe aus einer Border-Leicester- und Merino-Mischung. Diese sind alle zu einem bestimmten Datum befruchtet worden. Anhand zwei Kohorten von Lämmern werden die Daten erhoben. Dabei werden unterschiedliche Untersuchungen an den jeweiligen Gruppen durchgeführt. Es werden physiologische Messungen durchgeführt. Die Daten werden für eine Kohorte 1 an 20 Lämmern erhoben (m= 9 / f=11). In der Kohorte 2 werden 18 Lämmer untersucht (m=9/ f=9). Insgesamt werden somit Daten an 38 Lämmer erhoben.</p> <p>An der Kohorte 1 werden die folgenden Parameter untersucht. Messung des Lungenvolumens anhand der Cavalieri Methode, histologische Untersuchung des Lungengewebes, morphometrische Analyse der Lungen, Analyse des Elastins und Kollagens, Untersuchung der Zellproliferation und Zellapoptose sowie die Genexpression des Untersuchungsmaterials. In der zweiten Kohorte werden die Surfactant-Phospholipide analysiert. Alle Daten werden mittels t-Test auf dem 'IBM SPSS Statistics, Version 20 Window' Programm geprüft.</p>	<p>Die Forscher und Forscherinnen stellen die Resultate in den untersuchten Unterthemen dar. Zusammenfassend werden die folgenden Erkenntnisse zu den Unterthemen erläutert. Als Erstes werden die Ergebnisse bezüglich des Körper- und Lungengewichtes aufgeführt. Es wird kein Unterschied im Körper- oder Lungengewicht zwischen Mädchen und Jungen erkannt. Somit gibt es auch keinen Unterschied zwischen dem Verhältnis Körper-/ Lungengewicht.</p> <p>Ebenfalls werden keine signifikanten Unterschiede in der Struktur und Zusammensetzung der Lungen gefunden. Die Resultate der Untersuchung des Lungengewebes und der Genexpression sind die Folgenden. Die Genexpression von Surfactantprotein-A, -B, -C, -D und Tropoelastin sind bei Mädchen und Jungen ähnlich, d.h. nicht signifikant unterschiedlich. Zuletzt zeigen die Tests über die Zusammensetzung des Surfactants der fetalen trachealen Flüssigkeit, dass die Menge der Hautphospholipidklassen der fetalen Trachealflüssigkeit ähnlich bei Mädchen und Jungen ist. Ebenfalls gibt es keinen Unterschied im Phosphatidylcholin - Phosphatidylethanolamine (PC:PE) Verhältnis (ratio). Männliche Feten zeigen einen signifikant höheren Anteil an Phosphatidylinositol(PI)-Molekülen 38:5 in der Trachealflüssigkeit auf als weibliche Feten. Ebenfalls haben männliche Feten einen höheren Anteil an PE (P= .066) 18:0 / 20:4,</p>	<p>Zu Beginn des Diskussionsteils werden die Ergebnisse nochmals wiederholt. Die Forschenden zeigen zudem weitere Hypothesen von anderen Studien auf, die den Geschlechterunterschied in Bezug auf pulmonale Schwierigkeiten erklären könnten und vergleichen diese mit den eigenen Erkenntnissen.</p> <p>Abschliessend kommen die Forscher und Forscherinnen zum Schluss, dass sie anhand der erhobenen Daten die aufgestellte Hypothese nicht bestätigen können und somit die Ursache für das Phänomen nicht gefunden worden ist. Dies hat zur Folge, dass die Forschenden weitere Hypothesen aufstellen, welche in der Zukunft untersucht werden sollten. Diese besagen, dass die Benachteiligung der männlichen Neugeborenen möglicherweise auf eine verminderte Fähigkeit, sich an die Lungenatmung anzupassen, auf eine unterschiedliche Phospholipid-Zusammensetzung und/oder auf eine ungenügende Surfactantfunktion bei einer</p>

<p>Faktoren, welche die fortgeschrittene Reifung der weiblichen Lunge bei der Surfactantbildung erklären, auch bei der fortgeschrittenen Lungenstruktur der Mädchen eine Rolle spielen. Somit könnte auch dies die Benachteiligung der Knaben erklären.</p>	<p>Das Signifikanzlevel wird bei <math>p &lt; 0.05</math> festgelegt und als „mean <math>\pm</math> SEM dargestellt.</p> <p>Die Untersuchungen für die Studie sind durch das Ethikkomitee „Monash University Animal Ethics Committee“ genehmigt worden.</p>	<p>aber einen geringeren Anteil an PI (P= .078) 36:3 und Phosphatidylserine (PS) (P= .094) 36:1.</p> <p>Diese Ergebnisse werden nach Thema unterteilt und mithilfe von Grafiken präsentiert.</p>	<p>Frühgeburt zurückzuführen sein könnte.</p> <p>Limitationen werden nur bezüglich der Testsubjekte diskutiert. Es können nur Lungen von Lämmern und nur limitiert Lungen von menschlichen Feten untersucht werden.</p>
---	---	--	---

**Würdigung nach AICA:**

Einleitung	Methode	Ergebnisse	Diskussion
<p>Beantwortet die Studie eine wichtige Frage der Berufspraxis/ BA-Fragestellung? Sind die Forschungsfragen klar definiert? Evtl. durch Hypothesen ergänzt? Wird das Thema / das Problem im Kontext von vorhandener konzeptioneller und empirischer Literatur logisch dargestellt? Die Studie (Ishak, Sozo, Harding, &amp; De Matteo, 2014) führt mittels Hinzuziehen vieler Studien in das Thema ein, sodass folglich der aktuelle Forschungsstand bekannt wird. Gleichzeitig lässt sich das erste und zweite Ziel ausformulieren. Diese werden mit einer Hypothese gestützt, jedoch fehlt die Definition einer Fragestellung.</p>	<p><b>Design</b> Ist die Verbindung zwischen der Forschungsfrage und dem gewählten Design logisch und nachvollziehbar? Werden die Gefahren der internen und externen Validität kontrolliert? Für die Erlaubnis, Tierversuche durchführen zu dürfen, sind alle experimentellen Vorgehensweisen durch ein Ethikkomitee geprüft worden. Die Vorgehensweisen entsprechen dem aktuellen Forschungsstand.</p> <p><b>Stichprobe</b> Ist die Stichprobenziehung für das Design angebracht? Ist die Stichprobe repräsentativ für die Zielpopulation? - Auf welche Population können die Ergebnisse übertragen werden? Ist die Stichprobengrösse angemessen? Wie wird sie begründet? Beeinflussen die Drop-Outs die Ergebnisse? Wie wurden die Vergleichsgruppen erstellt? Sind sie ähnlich? Werden Drop-Outs angegeben und begründet? Die Idee, zwei Kohorten zu untersuchen, scheint sinnvoll. Allerdings werden die Kohorten verwendet, um unterschiedliche experimentelle Tests durchzuführen, was einen Vergleich der beiden Kohorten unmöglich macht. Jedoch lässt sich innerhalb der Kohorten den erzielten Geschlechtervergleich durchführen. Die erste Kohorte besteht aus neun</p>	<p>Sind die Ergebnisse präzise? Wenn Tabellen / Grafiken verwendet wurden, entsprechen diese folgenden Kriterien? - Sind sie präzise und vollständig (Titel, Legenden..) - Sind sie eine Ergänzung zum Text? Die Ergebnisse der Studie werden nach Unterthemen gegliedert und präzise mit Angabe der Standardabweichung genannt. Dabei wird ebenfalls jeweils angegeben, ob es signifikant ist. Alle Tabellen und Grafiken in der Studie werden korrekt und vollständig benannt und im Text verlinkt.</p>	<p><b>Diskussion und Interpretation der Ergebnisse</b> Werden alle Resultate diskutiert? Stimmt die Interpretation mit den Resultaten überein? Werden die Resultate in Bezug auf die Fragestellung / Hypothesen, Konzepte und anderen Studien diskutiert und verglichen? Wird nach alternativen Erklärungen gesucht? Im Diskussionsteil werden alle Ergebnisse in die zwei grossen Hauptgruppen, Wachstum und Aufbau der Lunge sowie Zusammensetzung des Surfactants, eingeteilt. Die Interpretation der Forschenden stimmt mit den gefundenen Resultaten überein. Einerseits hinterfragen die Forscher und Forscherinnen die eigenen Ergebnisse und zeigen auf, dass andere Studien auf ähnliche Ergebnisse gekommen</p>

	<p>männlichen und elf weiblichen Lämmern, während die zweite Kohorte neun männliche und neun weibliche Lämmer beinhaltet. Dabei ist das Gestationsalter, genauer die Grenze der Überlebensfähigkeit der Lämmer das Hauptkriterium. Ab diesem Zeitpunkt ist die Inzidenz von Atemnotsyndromen bei männlichen frühgeborenen Lämmer höher als bei den weiblichen. Wie diese Kohorten genau gewählt und aufgeteilt worden sind, bleibt unbekannt. Drop-Outs werden nicht beschrieben. Zusätzlich bleibt offen, warum genau Lämmer gewählt worden sind. Die Autoren und Autorinnen schreiben, dass Lämmer eine passende Spezies seien. Wieso beispielsweise keine Mäuse für einen bestmöglichen Bezug zum Menschen genommen worden sind, wird nicht genannt. Klar ist jedoch, dass eine Untersuchung am Menschen, respektive Feten, ethisch nicht vertretbar ist. Demnach lässt sich eine Beziehung zwischen Forschenden und Testobjekten ausschliessen. Dies wird durch die Autoren und Autorinnen der Studie auch klar deklariert.</p> <p><b>Datenerhebung</b></p> <p>Ist die Datenerhebung für die Fragestellung nachvollziehbar?</p> <p>Sind die Methoden der Datenerhebung bei allen Teilnehmern gleich?</p> <p>Sind die Daten komplett, d.h. von allen Teilnehmern erhoben?</p> <p>Die Vorgehensweisen der Experimente werden präzise beschrieben und sind eine gute Möglichkeit, das Ziel der Studie zu erreichen. Eine Vielzahl von diversen Experimenten soll unterschiedliche, an der Lungenfunktion beteiligte Aspekte testen. Ob bei allen Lämmern die jeweiligen Experimente durchgeführt und die Datenerhebung bei allen gleich ausgeführt worden sind, wird von den Autoren und Autorinnen nicht erwähnt.</p> <p><b>Messverfahren &amp; oder Intervention</b></p> <p>Sind die Messinstrumente zuverlässig (reliability)?</p> <p>Sind die Messinstrumente valide (validity)?</p> <p>Wird die Auswahl der Messinstrumente nachvollziehbar begründet?</p> <p>Sind mögliche Verzerrungen/ Einflüsse auf die Intervention erwähnt?</p> <p>Die Messinstrumente zur Erhebung der Daten entsprechen der aktuellen Technologie. Unter anderem werden Methoden, wie die Cavalieri Methode,</p>		<p>sind. Andererseits werden Aussagen von Studien anhand der eigenen Resultate widerlegt. Folglich wird debattiert, ob die Unterschiede zwischen der eigenen und den Ergebnissen von anderen Studien, bei der Art der Probe, der untersuchten Spezies oder durch den Zeitpunkt der Untersuchung zu erklären sind.</p> <p><b>Schlussfolgerung:</b></p> <p>Ist diese Studie sinnvoll? Werden Stärken und Schwächen aufgewogen?</p> <p>Wie und unter welchen Bedingungen sind die Ergebnisse in die Praxis umsetzbar?</p> <p>Wäre es möglich, diese Studie in einem anderen klinischen Setting zu wiederholen?</p> <p>In der Schlussfolgerung werden die zentralen Ergebnisse der Studie zusammengefasst. Es werden weder die Stärken und Schwächen der Studie genannt, noch ein Praxisbezug hergestellt. Einzig wird eine neue Hypothese zum untersuchten Phänomen aufgezeigt. Da die Reliabilität der Studie gewährleistet ist, könnte diese in einem anderen Setting wiederholt werden.</p>
--	--	--	---



	<p>eine 'Point-counting'-Methode und die Untersuchung der Genexpression mithilfe eines quantitativen 'real-time'-PCRs angewendet. Reliabel sind die Messinstrumente, da alle Messungen anhand der Beschreibung der Forschenden nachkonstruierbar sind. Die Auswahl der verwendeten Instrumente werden nicht begründet. Es werden keine Verzerrungen oder Einflüsse auf die Interventionen erwähnt. Es wird beschrieben, dass einige Daten durch eine einfache Verblindung des Untersuchenden ausgewertet worden sind. Dies bedeutet, dass dem Forschenden das Geschlecht des Testsubjektes nicht bekannt gewesen ist.</p> <p><b>Datenanalyse</b></p> <p>Werden die Verfahren der Datenanalyse klar beschrieben?          Wurden die statistischen Verfahren sinnvoll angewendet?          Entsprechen die verwendeten statistischen Tests den Datenniveaus?          Erlauben die statistischen Angaben eine Beurteilung?          Ist die Höhe des Signifikanzniveaus nachvollziehbar und begründet?</p> <p>Die Analyse der Daten findet mit einem 'Students unpaired t-Test' mittels 'IBM SPSS Statistics' statt. Dies ist eine passende Methode, da einerseits der Unterschied zwischen zwei Gruppen, männlich und weiblich, untersucht wird und andererseits die Anzahl der Testsubjekte eher klein ist. Der t-Test ist zudem die zutreffende Methode, da es sich bei den Variablen um metrische, genauer intervallskalierte sowie normalverteilte Daten handelt. Das Signifikanzniveau wird bei <math>p &lt; 0.05</math> festgelegt, aber nicht begründet. Allerdings wird das Signifikanzniveau nach SPSS für die Irrtumswahrscheinlichkeit des 'unpaired t-Tests' generell auf <math>p &lt; 0.05</math> festgelegt. Somit gehen die Forscher und Forscherinnen davon aus, dass die Leser und Leserinnen dieser Studie mit der SPSS-Statistik vertraut sind. (Fernandez, 2009)</p> <p><b>Ethik</b></p> <p>Inwiefern sind alle relevanten ethischen Fragen diskutiert und entsprechende Massnahmen durchgeführt worden? Unter anderem zum Beispiel auch die Beziehung zwischen Forschenden und Teilnehmenden?          Siehe Design.</p>		
--	---	--	--

### **Güte / Evidenzlage:**

Die Gütekriterien werden in der Studie nicht explizit erwähnt. Jedoch kann an der Beschreibung der Methode erahnt werden, dass diese erfüllt sind. Das Kriterium der Objektivität wird erfüllt, da der Untersucher oder die Untersucherin verblindet ist. Dies bedeutet, dass der Untersucher oder die Untersucherin nicht gewusst hat, zu welchem Geschlecht die zu untersuchenden Präparate gehören. Die Reliabilität der Forschung ist gewährleistet, da die Untersuchungen beziehungsweise Testverfahren genauestens beschrieben und somit nachkonstruierbar sind. Zudem werden die verschiedenen Messmethoden deklariert. Es ist anzunehmen, dass die technologisch aktuellen Messinstrumente für die durchzuführenden Tests angemessen und somit valide sind sowie das messen, was gemessen werden soll.

Das Evidenzlevel der Studie wird nicht erwähnt. Somit muss der Leser oder die Leserin selber versuchen, die Evidenz einzustufen. Die Verfasserinnen vermuten das Evidenzlevel auf IIb, da es sich um eine Kohortenstudie handelt. Fraglich bleibt allerdings, weshalb es nicht erwähnt wird, denn die Nennung dieses Evidenzlevels würde die Güte der Studie erhöhen. Aus diesem Grund gilt die Aussage der Verfasserinnen nur mit Vorbehalt.

### **Quellen:**

Ishak, N., Sozo, F., Harding, R., De Matteo, R. (2014). *Does lung development differ in male and female fetuses?* Experimental Lung Research, 40(1), 30–39. <https://doi.org/10.3109/01902148.2013.858197>

Fernandez, E. O. (2009). *Sommersemester 2009 Statistik mit SPSS*. Sozialwissenschaftliche Fakultät der Universität Göttingen.

## Zusammenfassung der Studie „Male sex is associated with a reduced alveolar epithelial sodium transport“ von Kaltofen et al. (2015)

Einleitung	Methode	Ergebnisse	Diskussion
<p>Das zu untersuchende Phänomen betrifft den Geschlechterunterschied bezüglich den respiratorischen Schwierigkeiten. Es zeigt sich, dass Knaben häufiger respiratorisch bedingte Schwierigkeiten haben. Dies wird ersichtlich durch eine verzögerte Lungenreife und durch ein vermehrtes Vorkommen des ANS im Vergleich zu Mädchen. Dies in einem Verhältnis von 1:1.7. Hierbei ist bekannt, dass eine mangelnde Surfactantbildung ein Faktor für die Entstehung des ANS ist. Die Relevanz dieses Faktors wird jedoch mit steigendem Gestationsalter vermindert, während die Absorption der alveolären Flüssigkeit (AFC) vermehrt in den Vordergrund rückt. Diese AFC wird durch den Transport von Na<sup>+</sup> durch die Na<sup>+</sup>-Kanäle auf dem Alveolarepithel (ENaC) beeinflusst. Wird dieser Prozess gestört, kann es zu einer Ansammlung von Lungenflüssigkeit kommen, welches wiederum ein Risikofaktor für das ANS bei Frühgeborenen ist.</p> <p>Es sind schon einige mögliche Ursachen für den geschlechtsspezifischen Unterschied in</p>	<p>Die Stichprobe der Studie betrifft frühgeborene männliche und weibliche Ratten. Die Auswahl der Teilnehmenden wird nicht spezifisch beschrieben. Die Untersuchungen werden an Sprague-Dawley-Ratten durchgeführt. Die Anzahl der zu untersuchenden Ratten wird nicht explizit genannt, die Forscher und Forscherinnen erwähnen einzig, dass es gleich viele männliche wie weibliche Ratten sind.</p> <p>Die Studiengruppen werden auf männlich und weiblich aufgeteilt. An den zwei Gruppen werden die gleichen Tests unter denselben Bedingungen durchgeführt. Die Vorgehensweise der Haltung und Entnahme des Untersuchungsmaterials wird genauestens beschrieben. So werden Zellen von weiblichen und männlichen Ursprungs jeweils vom gleichen Wurf entnommen und verglichen, als auch gleich behandelt und simultan aufgezeichnet.</p> <p>Bei der Studie werden unterschiedliche Experimente durchgeführt, um jeweils geschlechtsspezifische Unterschiede herzuleiten. Es werden verschiedene Methoden zur Untersuchung des Materials verwendet. Erstens werden „Chamber measurements“ durchgeführt, zweitens wird die mRNA-Expression analysiert und zuletzt wird das Verhältnis der 'lung wet-to-dry-weight' (W/D)</p>	<p>Einfach zusammengefasst, zeigen die Untersuchungen des ‚chamber measurements‘, dass weibliche Testsubjekte einerseits einen erhöhten Na<sup>+</sup>-Transport in den alveolären Epithelzellen aufweisen und ebenfalls eine höhere ENaC und Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase-Aktivität aufweisen als bei den männlichen Subjekten.</p> <p>Bei der Analyse der mRNA-Expression zeigt sich eine unterschiedliche Anzahl und Verteilung von Na<sup>+</sup>-Kanälen und Hormonrezeptoren auf den Epithelzellen. Die Untersuchung der mRNA, welche codiert ist für die Bildung der Hormonrezeptoren und ENaC, zeigt eine höhere Expressionsrate bei weiblichen als bei männlichen Testsubjekten. Dabei zeigt sich ein höheres Vorkommen von Östrogen- und Progesteronrezeptoren auf den ENaC bei weiblichen Epithelzellen.</p> <p>Im nächsten Abschnitt wird erforscht, ob das Östrogen einen Einfluss auf den Na<sup>+</sup>-Transport in</p>	<p>Die Kernpunkte der Ergebnisse werden nochmals kurz aufgeführt. Die Studie hat gezeigt, dass weibliche fetale Alveolarzellen im sacculären Stadium der Lungenentwicklung eine höhere Aktivität des Na<sup>+</sup>-Transportes aufzeigen. Diese Aktivität ist grundlegend für die postnatale Adaptation und das Überleben nach der Geburt, da der Na<sup>+</sup>-Transport die ‚Alveolar Fluid Clearance‘ AFC steuert. Dies deutet darauf hin, dass die perinatale Lungentransposition zur Luftatmung bei den weiblichen Lungen überlegen ist zu denen von männlichen.</p> <p>Steroide haben einen Effekt auf den Na<sup>+</sup>-Transport in den alveolären Epithelzellen. So steigern sowohl weibliche Geschlechtshormone wie auch Glukokortikoide, den Na<sup>+</sup>-Transport und die mRNA-Expression der Na<sup>+</sup>-Kanäle. Jedoch wissen die Forscher und Forscherinnen, dass die Konzentration der Glukokortikoide und weiblichen Geschlechtshormone bei weiblichen und männlichen Feten gleich ist, da diese durch die Plazenta reguliert wird. Somit können diese nicht als Ursache des Geschlechterunterschiedes erkannt werden. Jedoch könnte die unterschiedliche Reaktionsfähigkeit der Zellen zu den gleichen Steroidmengen (weibliche Zellen reagieren besser auf diese) den Geschlechterunterschied erklären. Die erhöhte Reaktionsfähigkeit beziehungsweise das Ansprechen der weiblichen Zellen auf die Steroide könnte darauf zurückzuführen sein, dass sie eine höhere Anzahl dieser Hormonrezeptoren besitzen und somit eine höhere Na<sup>+</sup>-Transportaktivität aufweisen.</p> <p>Die Forscher und Forscherinnen diskutieren zudem die Relevanz der Androgene, welche bekannt sind für die Hemmung der Lungenreife und natürlicherweise erhöht sind bei männlichen</p>

<p>Bezug auf das ANS in früheren Studien untersucht worden. Jedoch sind die Forschenden dieser Studien, nach ihrem Wissen, die ersten, die den Einfluss des Na<sup>+</sup>-Transport auf das ANS untersuchen. So lautet das Ziel dieser Studie: Die Forscher und Forscherinnen wollen den Geschlechterunterschied beim Na<sup>+</sup>-Transport auf dem Alveolarepithel untersuchen und herausfinden, welche geschlechtsspezifischen Faktoren respektive Mechanismen diesen Transport beeinflussen könnten.</p> <p><b>kurze Erklärung vom Na<sup>+</sup>-Transportmechanismus:</b></p> <p>Na<sup>+</sup> gelangt passiv durch die ENaC auf der Alveolarmembran in die Zellen. Danach wird es aktiv wieder durch die Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase aus der Zelle geschafft. Dabei wird Na<sup>+</sup> aus der Zelle transportiert und K<sup>+</sup> in die Zelle geschleust. Die pulmonale Flüssigkeit wird passiv, durch Osmose, in direkter Verbindung mit dem Na<sup>+</sup>-Transport in die Zelle eingeschlossen. Die Flüssigkeit folgt dem Na<sup>+</sup>-Gradienten.</p>	<p>gemessen. Das Vorgehen bei den Untersuchungen wird durch die Forscher und Forscherinnen genauestens beschrieben. Wie oft die Untersuchungen durchgeführt werden, ist aus der Studie nicht ersichtlich.</p> <p>Bei den Tests handelt es sich um physiologische Messungen. Die Zellen werden entnommen, isoliert und es werden Zellkulturen hergestellt. Die Untersuchungen werden an zwei verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt. Einmal direkt nach der Zellisolation und das zweite Mal vier Tage danach.</p> <p>Die statistische Analyse wird anhand der GraphPad-Software durchgeführt. Den signifikanten Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Subjekten wird durch einen 'unpaired T-test' oder einer ANOVA, welche durch eine Dunnett's post hoc gefolgt ist, analysiert. Das Signifikanzniveau wird bei <math>p &lt; 0.05</math> festgelegt.</p> <p>Alle Untersuchungen und Experimenten an Tieren sind durch die Landesdirektion Leipzig (T36/13) genehmigt worden.</p>	<p>den ENaC hat. Hierbei kann kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Östrogen und dem Na<sup>+</sup>-Transport nachgewiesen werden. Somit bleibt unklar, ob ein möglicher Zusammenhang bestehen könnte. Die Untersuchungen zeigen jedoch, dass weibliche FDLE-Zellen besser auf Estradiol (E2)-Stimulation ansprechen.</p> <p>Die Anzahl von FDLE-Zellen in weiblichen Subjekten ist signifikant höher als bei männlichen. Zudem haben sie eine tieferes Lungen 'W/D weight' (lung wet-to-dry-weight) - Verhältnis und somit einen tieferen Anteil von Flüssigkeit in den Lungen.</p> <p>Die Ergebnisse der Studie werden mit Grafiken aufgezeigt und mit dem Text verlinkt.</p>	<p>Feten, in Bezug auf den Geschlechterunterschied. Jedoch erwähnen sie auch, dass der Effekt des Androgens auf die Epithelzellen der Lungenalveolen und somit des Na<sup>+</sup>-Transportes noch nicht erforscht worden ist und somit auch keine klaren Aussagen dazu gemacht werden können. Die Forscher und Forscherinnen zeigen noch weitere Daten von anderen Studien auf, welche die Effekte des Androgens auf die Lungenentwicklung aufzeigen. So besagt eine Studie, dass männliche Lungen im frühen Sacculärstadium, möglicherweise aufgrund der höheren Androgenkonzentration noch mit der Proliferation der Lungenwege beschäftigt ist, während die weiblichen Lungen zum gleichen Zeitpunkt schon mit der Lungenreifung begonnen haben.</p> <p>Abschliessend kommen die Forscher und Forscherinnen zum Punkt, dass weibliche Subjekte eine höhere Na<sup>+</sup>-Transportaktivität in den fetalen Alveolarepithelzellen haben. Dies sei möglicherweise unterstützt durch die höhere mRNA-Expression der ENaC und Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase bedingt. Diese sind wiederum durch das bessere Ansprechen auf Östrogene und Progesteron zu erklären. Der Geschlechterunterschied beim Na<sup>+</sup>-Transport spielt auch einen Zusammenhang mit der Menge der FDLE-Zellen pro Fetus und der tieferen Lungenflüssigkeitsmenge beim weiblichen Geschlecht. Alle diese Faktoren sind mögliche Mechanismen, welche die Imbalance zwischen den Geschlechtern in Bezug auf das ANS bei Frühgeborenen erklären.</p> <p>Es werden einige Limitationen der Studie beschrieben. Dabei z.B., dass die Forschenden keine Western-Blot-Analyse der Na<sup>+</sup>-Transporterproteine-Expression durchführen haben können und haben somit den Posttranslationseffekt der mRNA-Expression nicht untersuchen können.</p>
--	---	--	--

**Würdigung nach AICA:**

Einleitung	Methode	Ergebnisse	Diskussion
<p><i>Beantwortet die Studie eine wichtige Frage der Berufspraxis/ BA-Fragestellung?</i></p> <p>Die Forschungsfrage dieser Studie beinhaltet einen grossen Aspekt zur Beantwortung der Fragestellung der Bachelorarbeit. Die Studie geht vom selben Fact aus, dass ein geschlechtsspezifischer Unterschied im Auftreten von RDS respektive ANS besteht. In dieser Studie werden die geschlechtsspezifischen Unterschiede im zellulären Bereich untersucht. Genauer wird der Natrium-Transport über die fetalen alveolären Epithelien untersucht, um dabei Mechanismen zu erklären, die den Geschlechterunterschied ausmachen.</p> <p><i>Sind die Forschungsfragen klar definiert? Evtl. durch Hypothesen ergänzt?</i></p>	<p><b>Design</b></p> <p><i>Ist die Verbindung zwischen der Forschungsfrage und dem gewählten Design logisch und nachvollziehbar?</i></p> <p>Aufgrund der Zielsetzung wirkt das gewählte Design angemessen, denn alle Aspekte, welche die Forscher und Forscherinnen untersuchen möchten, werden einzeln experimentell getestet, geschlechtsspezifisch verglichen und statistisch ausgewertet.</p> <p><i>Werden die Gefahren der internen und externen Validität kontrolliert?</i></p> <p>Die interne und externe Validitätskontrolle wird in der Studie nur einmal genannt. Bei der Geschlechterbestimmung der Ratten wird die Validität benannt. Es wird mittels einer speziellen Methode geprüft, ob das Geschlecht valide ist. Dies wird bejaht.</p> <p><b>Stichprobe</b></p> <p><i>Ist die Stichprobenziehung für das Design angebracht?</i></p> <p>Die Stichprobenziehung wird nicht benannt. Einzig wird erwähnt, dass es sich um weibliche und männliche Ratten aus demselben Wurf handelt und sie gleich behandelt werden.</p> <p><i>Ist die Stichprobe repräsentativ für die Zielpopulation?</i></p> <p><i>Auf welche Population können die Ergebnisse übertragen werden?</i></p> <p>Grundsätzlich können die Ergebnisse nur auf Ratten übertragen werden. Es können lediglich Vermutungen angestellt werden zur Übertragbarkeit auf Menschen. Weshalb genau Ratten gewählt worden sind, wird nicht erläutert.</p> <p><i>Ist die Stichprobengrösse angemessen? Wie wird sie begründet? Beeinflussen die Drop-Outs die Ergebnisse?</i></p> <p>Die Stichprobengrösse wird nicht explizit erwähnt. Es bleibt offen, ob die Stichprobengrösse für die angewandte Methode angemessen ist. Jedoch lässt sich</p>	<p><i>Sind die Ergebnisse präzise?</i></p> <p>Die Ergebnisse sind präzise, da sie nach Unterthemen gegliedert und mit Angabe des statistischen Verfahrens statistisch ausgewertet werden und die Resultate genauestens aufgeführt sind. Dabei ist stets die Angabe der Standardabweichung und die Angabe des Signifikanzniveaus vorhanden. Zusätzlich wird jedes Resultat in Form einer Grafik aufgeführt, sodass die Resultate einfach abgelesen und mithilfe der Legende verstanden werden können. Zusätzlich wird im Text auf jedes Resultat eingegangen.</p> <p><i>Wenn Tabellen / Grafiken verwendet wurden, entsprechen diese folgenden Kriterien?</i></p> <p><i>- Sind sie präzise und vollständig (Titel, Legenden..)</i></p> <p>Alle Tabellen und Abbildungen sind benannt und in der Legende genauestens beschrieben. Ebenfalls sind alle Achsen der Grafiken korrekt beschriftet. Zusätzlich wird jeweils die Anzahl</p>	<p><b>Diskussion und Interpretation der Ergebnisse</b></p> <p><i>Werden alle Resultate diskutiert?</i></p> <p>Es werden alle in der Studie erhobenen Resultate diskutiert und zum Teil mit Ergebnissen von anderen Studien verglichen.</p> <p><i>Stimmt die Interpretation mit den Resultaten überein?</i></p> <p>Die Interpretation der Forschenden stimmt mit den gefundenen Resultaten überein.</p> <p><i>Werden die Resultate in Bezug auf die Fragestellung / Hypothesen, Konzepte und anderen Studien diskutiert und verglichen?</i></p> <p>Es wird häufig Bezug zu anderen Studien mit ähnlichen Forschungsfragen hergestellt. Ebenfalls wird stetig auf die Zielsetzung zurückgeschlossen.</p> <p><i>Wird nach alternativen Erklärungen gesucht?</i></p> <p>Es werden teilweise andere alternative Erklärungen für die Beurteilung der Resultate genannt und begründet. So wird klar, dass die Resultate dieser Studie nicht die einzig möglichen Ursachen für</p>

<p>Die Forschungsfrage wird per se nicht genannt. Vielmehr wird das Ziel der Studie beschrieben. Dieses wird logisch hergeleitet. Es besteht aus zwei Teil-Zielen.</p> <p><i>Wird das Thema / das Problem im Kontext von vorhandener konzeptioneller und empirischer Literatur logisch dargestellt?</i></p> <p>In der Einleitung wird sehr stark Bezug genommen auf andere Literatur. Dabei wird nach aufbauender und logischer Aufführung des aktuellen Forschungsstandes ersichtlich, weshalb die Zielsetzung dieser Studie ausgewählt worden ist.</p>	<p>in den Tabellen jeweils die Anzahl (n) ablesen. Es handelt sich um jeweils stark abweichende n-Angaben, von mindestens 6 bis maximal 56. Ebenfalls bleibt unklar, ob die Drop-Outs die Ergebnisse beeinflusst haben.</p> <p><i>Wie wurden die Vergleichsgruppen erstellt? Sind sie ähnlich?</i></p> <p>Als Vergleichsgruppen dienen die männlichen, respektive weiblichen Ratten. Sie stammen vom selben Wurf ab und werden gleich behandelt.</p> <p><i>Werden Drop-Outs angegeben und begründet?</i></p> <p>Die Drop-Outs werden nicht benannt.</p> <p><b>Datenerhebung</b></p> <p><i>Ist die Datenerhebung für die Fragestellung nachvollziehbar?</i></p> <p>Ja, es werden verschiedene Mechanismen in der Studie untersucht, was gleichzeitig das Ziel der Studie ist, um geschlechtsspezifische Unterschiede im Natrium-Transport über die fetalen alveolären Epithelien zu analysieren.</p> <p><i>Sind die Methoden der Datenerhebung bei allen Teilnehmern gleich?</i></p> <p>Anhand der Angaben in der Studie ist nicht erkennbar, ob die Methoden der Datenerhebung bei allen Teilnehmern gleich sind.</p> <p><i>Sind die Daten komplett, d.h. von allen Teilnehmern erhoben?</i></p> <p>Dies wird nicht erwähnt.</p> <p><b>Messverfahren &amp; oder Intervention</b></p> <p><i>Sind die Messinstrumente zuverlässig (reliability)?</i></p> <p>Reliabel sind die Messinstrumente, da alle Messungen anhand der Beschreibung der Forschenden nachkonstruierbar sind.</p> <p><i>Sind die Messinstrumente valide (validity)?</i></p> <p>Die verschiedenen Messmethoden werden deklariert. Es ist anzunehmen, dass die Messinstrumente für die durchzuführenden Tests angemessen und somit valide</p>	<p>(n), die Standardabweichung und Signifikanz angegeben.</p> <p><i>Sind sie eine Ergänzung zum Text?</i></p> <p>Die Tabellen und Grafiken sind eine gute Ergänzung zum Text. Es macht die Resultate klar verständlich. Zusätzlich hilft die in der Legende beschriebene Erklärung zu einem besseren Verständnis.</p>	<p>das Phänomen oder den Mechanismus sind, sondern möglicherweise noch weitere Einflüsse existieren.</p> <p><b>Schlussfolgerung:</b></p> <p><i>Ist diese Studie sinnvoll? Werden Stärken und Schwächen aufgewogen?</i></p> <p>Es werden einige Limitationen genannt, ebenfalls werden die Auswirkungen daraus beschrieben.</p> <p>In der Schlussfolgerung werden weder die Stärken und Schwächen der Studie noch ein Praxisbezug hergestellt. Es wird auch keine neue Hypothese zum untersuchten Phänomen aufgezeigt.</p> <p>Allgemein hat die Studie den funktionellen Vorteil des weiblichen Geschlechtes gezeigt sowie einen möglichen Mechanismus, welcher zur Geschlechter-Imbalance im Outcome von ANS bei frühgeborenen Kindern beiträgt.</p> <p>Dementsprechend ist das Ziel der Forscher und Forscherinnen dieser Studie erreicht, aber nicht explizit genannt. Allgemein gilt diese Studie somit als sinnvoll und gibt Erklärungen für den Praxisalltag.</p> <p><i>Wie und unter welchen Bedingungen sind die Ergebnisse in die Praxis umsetzbar?</i></p> <p>Es ist schon früh klar, dass die Umsetzung der Ergebnisse nur mit</p>
--	--	---	--

	<p>sind sowie das messen, was gemessen werden soll. In der Studie wird einmalig von der Validität geschrieben, welche bezüglich der Geschlechterbestimmung gegeben ist und geprüft worden ist.</p> <p><i>Wird die Auswahl der Messinstrumente nachvollziehbar begründet?</i> Die Gründe für Auswahl der Messinstrumente wird nicht erwähnt. Jedoch kann angenommen werden, dass es sich um die korrekten Messinstrumente für die gewollten Untersuchungen handelt. Ebenfalls sind die Experimente durch eine institutionelle Überprüfungscommission geprüft worden.</p> <p><i>Sind mögliche Verzerrungen/ Einflüsse auf die Intervention erwähnt?</i> Es werden keine Verzerrungen oder mögliche Einflüsse auf die Interventionen genannt.</p> <p><b>Datenanalyse</b> <i>Werden die Verfahren der Datenanalyse klar beschrieben?</i> Es wird genauestens beschrieben, wie vorgegangen wird, wie die experimentellen Untersuchungen durchgeführt werden. Somit gelten sie als nachkonstruierbar.</p> <p><i>Wurden die statistischen Verfahren sinnvoll angewendet?</i> Meistens wird der t-Test angewendet und jeweils angegeben. Einmal wird die ANOVA mit Dunnett's post hoc test angewendet.</p> <p><i>Entsprechen die verwendeten statistischen Tests den Datenniveaus?</i> Die Analyse der Daten findet mit mehreren 'unpaired t-Test' mittels 'GraphPad Prism software' oder mit einer Varianzanalyse (ANOVA) gefolgt mit 'Dunnett's post hoc test' statt. Dies sind passende Methoden, da bei den t-Tests einerseits Unterschiede zwischen zwei Gruppen, männlich und weiblich, untersucht werden und andererseits die Anzahl der Testsubjekte eher klein ist. Der t-Test ist zudem die zutreffende Methode, da es sich bei den Variablen um metrische, genauer intervallskalierte sowie normalverteilte Daten handelt. Bei der Varianzanalyse</p>		<p>Vorbehalt möglich sein wird, da es sich um Ratten als Teilnehmende handelt. Allgemein wird kein spezifischer Bezug zur Praxis gemacht.</p> <p>Es kann angenommen werden, dass die Studie der Praxis hilft. Denn vor allem im Bereich der zellulären Mechanismen, welche am ANS beteiligt sind, wird besseres Verständnis gewonnen. Dank diesen Erkenntnissen könnte weiter geforscht werden, wie das männliche Defizit ausgeglichen werden kann.</p> <p><i>Wäre es möglich, diese Studie in einem anderen klinischen Setting zu wiederholen?</i> Die Studie könnte in einem anderen Setting wiederholt werden, da die Untersuchungsmethoden genauestens beschrieben sind und somit nachkonstruierbar sind. Es wird nicht genannt, welche Fragestellungen in nächsten Studien zu untersuchen wären. Es wird kein weiteren Forschungsbedarf genannt.</p>
--	--	--	---

	<p>handelt es sich um die Analyse von Zusammenhängen. Ebenfalls entspricht hier das Skalenniveau den Mindestanforderungen für die ANOVA.</p> <p>Die Höhe des Skalenniveaus wird nicht begründet, doch es lässt sich erahnen, dass es sich um metrische Zahlen, mind. intervallskaliert, handelt. Somit ist der t-Test das angemessene statistische Verfahren zur Auswertung. Einmalig wird eine Varianzanalyse beziehungsweise eine ANOVA gemacht. Dabei wird nicht genauer beschrieben, um welche Art der ANOVA es sich handelt. Angenommen wird eine mehrfaktorielle, univariate ANOVA. Dabei muss die unabhängige Variable mind. nominalskaliert sein und die abhängigen Variablen mind. intervallskaliert respektive metrisch sein. Dies ist erfüllt.</p> <p><i>Erlauben die statistischen Angaben eine Beurteilung?</i></p> <p>Da die richtigen statistischen Verfahren angewandt und korrekt angegeben werden, kann anhand der Angaben eine Beurteilung gemacht werden.</p> <p><i>Ist die Höhe des Signifikanzniveau nachvollziehbar und begründet?</i></p> <p>Das Signifikanzniveau wird bei <math>p &lt; 0.05</math> festgelegt, aber nicht begründet.</p> <p><b>Ethik</b></p> <p><i>Inwiefern sind alle relevanten ethischen Fragen diskutiert und entsprechende Massnahmen durchgeführt worden? Unter anderem zum Beispiel auch die Beziehung zwischen Forschenden und Teilnehmenden?</i></p> <p>Die Art mit Tieren umzugehen, genauso wie die experimentellen Prozeduren werden von der institutionellen Überprüfungskommission der Landesdirektion Leipzig geprüft.</p> <p>Die Beziehung zwischen Forschenden und Teilnehmenden wird nicht explizit erwähnt. Jedoch lässt sich vermuten, dass keine Beziehung zwischen Forschenden und Testsubjekten besteht, da es sich um Ratten und nicht um Menschen als Teilnehmende handelt.</p>		
--	--	--	--



**Güte/ Evidenzlage:**

Die Resultate der Studie sind grundsätzlich auf die Schweiz übertragbar. Es handelt sich um eine Studie aus Leipzig, Deutschland. Dort wird ein identischer medizinischer Forschungsstand erwartet. Die Möglichkeiten der Medizintechnik sollten vergleichbar sein zur Schweiz. Die Studie ist im EMED-Format verfasst.

Die Gütekriterien werden in der Studie nicht explizit erwähnt. Jedoch kann an der Beschreibung der Methode erahnt werden, dass diese erfüllt sind. Die Reliabilität der Forschung ist gewährleistet, da die Untersuchungen beziehungsweise Testverfahren genauestens beschrieben und somit nachkonstruierbar sind. Zudem werden die verschiedenen Messmethoden deklariert. Es ist anzunehmen, dass die Messinstrumente für die durchzuführenden Tests angemessen und somit valide sind und das messen, was gemessen werden soll. Lediglich das Gütekriterium der Objektivität ist nicht aus der Studie ableitbar. Es werden keine Massnahmen beschrieben, welche die Objektivität der Studie gewährleisten würden.

Das Evidenzlevel der Studie wird nicht erwähnt. Somit müssen der Leser und die Leserin selber versuchen, die Evidenz einzustufen. Die Verfasserinnen dieser Arbeit vermuten das Evidenzlevel auf IIb. Fraglich bleibt allerdings, weshalb es nicht erwähnt wird, denn die Nennung dieses Evidenzlevels würde die Güte der Studie erhöhen. Aus diesem Grund gilt die Aussage der Verfasserinnen nur mit Vorbehalt.

Quelle:

Kaltofen, T., Haase, M., Thome, U. H., Laube, M. (2015). *Male sex is associated with a reduced alveolar epithelial sodium transport*. PloS one, 10(8), e0136178.

## **Zusammenfassung der Studie „Role of Fetal Sex in the Outcome of Antenatal Glucocorticoid Treatment to Prevent Respiratory Distress Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis“ von Roberge et al. (2011)**

### Einleitung:

Antenatale Glucocorticoid (AGC)- Gabe ist seit den 1990er Jahren in Gebrauch. Viele Studien schreiben, dass das männliche Geschlecht mit einem erhöhten Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko verbunden ist. Andere Studien schreiben davon, dass maternale (Kaiserschnitt, Plazenta prävia) und neonatale (ANS, Zerebralparese) Komplikationen häufiger bei Knaben auftreten. So kommen einige Studien zum Schluss, dass Knaben eher ein ANS entwickeln als Mädchen, auch nach der AGC-Gabe. Eine grosse, randomisierte kontrollierte Studie unterstützt diesen Sachverhalt. Dennoch ist das Ziel dieses systematischen Literatur-Reviews und Meta-Analyse von randomisierten kontrollierten Studien herauszufinden, welche Rolle das fetale Geschlecht nach der AGC-Gabe in der Prävention von ANS und anderen Konsequenzen der Frühgeburt hat.

### Methoden:

In der Studie wird genau erwähnt, auf welchen Datenbanken mit welchen Keywords recherchiert worden ist. Ebenfalls ist eine Schneeballsuche gemacht worden. Der erste Reviewer screent die Titel der Abstracts (n=7983). Von den potenziell relevanten Titeln werden die Abstracts (n=1251) gelesen. Wiederum die relevanten davon werden ausgelesen und die ganze Studie gelesen (n=248). Für die finale Analyse werden jene selektioniert, die die Einschlusskriterien erfüllen (n=21). Ein Einschlusskriterium ist, dass Bezug zum fetalen Geschlecht gemacht werden muss. Es werden nur randomisierte kontrollierte Studie und Studien mit Frühgeburtsrisiko zwischen 24 und 37 Schwangerschaftswochen eingeschlossen. Studien mit AGC-Therapie mit dem Wirkstoff Betamethason oder Dexamethason, mit allen Dosierungen und Verabreichungsformen sowie Studien mit oder ohne Tokolyse werden genauer angeschaut und inkludiert. Hingegen zählen andere assoziierte Behandlungen zu den Ausschlusskriterien. Auch quasi-randomisierte Studien und Studien mit mehr als 20% Verlust der Stichprobe werden ausgeschlossen. Dies, um mögliche Bias auszuschliessen. Die Sprache zählt nicht als Ausschlusskriterium, da professionelle Übersetzer hinzugezogen worden sind. Bei

nicht verfügbaren Studien sind die ersten korrespondierenden Autoren adressiert und eingeladen worden, an der Meta-Analyse mitzuarbeiten.

Tatsächlich in die Studie inkludiert werden acht Studien, davon haben Autoren und Autorinnen aus fünf Studien zur Zusammenarbeit zugestimmt. Für das ganze Ausschlussverfahren ist ein übersichtliches und sehr genaues Verlaufsdiagramm erstellt worden.

Nun werden die ausgewählten Studien klassifiziert, geprüft, überarbeitet sowie daraus die Daten entnommen. Dies durch zwei unabhängige Prüfer oder Prüferinnen. Bei Uneinigkeiten wird eine Drittperson hinzugezogen. Das Werkzeug für die Validation und Qualitätsprüfung des Reviews ist das PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis). Validität wird beurteilt anhand Qualitätskriterien (follow-up (nachverfolgen/erforschen), Randomisierung, Verblindung, allocation concealment (verdeckte Zuordnung)). Verglichen wird die Gruppe mit AGC-Therapie folglich mit einer Kontrollgruppe, welche ein Placebo oder keine Therapie hat.

Es werden die Effekte von der AGC-Therapie auf das Haupt- sowie die Neben-Outcomes in Bezug zum neonatalen Geschlecht analysiert. Als Haupt-Outcome gilt das Atemnotsyndrom, während als weitere Outcomes intraventrikuläre Hämorrhagie Grad drei und vier, nekrotisierende Enterokolitis, neonatale Sepsis, stille Geburt und neonatale Mortalität zählen. Zu den jeweiligen, unterschiedlichen Definitionen wird keine Einschränkung gemacht.

Relatives Risiko wird individuell mit der Mantel-Haenszel-Methode kalkuliert. Inverse-Varianz-Methode wird für globale Massstäbe gebraucht. Zufällige Effekte durch das DerSimonian- und Laird-Modell werden gebraucht, um das pooled RR (gepooltes/ gebündeltes relative risk / odds ratio) zu berechnen. Dabei wird eine Software der Cochrane verwendet. Risikounterschiede und NNT (number needed to treat = Anzahl der notwendigen Behandlungen) sind mit 95% Confidence Intervals kalkuliert worden. Um herauszufinden, ob das Geschlecht einen signifikanten Einfluss auf das RR hat, werden statistische Unterschiede zwischen Geschlechtern mittels Mixed Regression evaluiert. Zufällige Effekte und Untergruppen-Analyse wird für die Berechnung des Risikos von Bias gebraucht. Heterogenität wird für die Konsistenz der Effekte mit Higgins  $I^2$  gemessen. Signifikante Heterogenität wird bei  $I^2$

über 50% definiert. Um das Outcome des ANS je nach Geschlecht zu evaluieren, wird eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Mit den Daten der Studien geprüft werden der Einfluss der Heterogenität und Robustheit der Resultate, vergleichenden statistischen Modellen, AGC-Typ, Verblindung und Stichprobengröße. Durch eine Revision anderer Meta-Analysen können die Autoren und Autorinnen die Vollständigkeit der Literaturrecherche bestätigen.

#### Resultate:

Die in der schlussendlichen Analyse enthaltenen acht Studien, stammen aus fünf Ländern und sind zwischen 1981 und 2006 publiziert worden. Total sind es 2062 Mütter, 1109 männliche und 968 weibliche Neugeborene. Von den acht Studien benutzen vier Studien Betamethason und die anderen vier Dexamethason. Totale Dosen davon reichen von 20mg bis 24mg in einer 24-Stunden-Periode, geteilt in zwei oder vier Dosen. Das mittlere Gestationsalter von der ersten Dosis von AGC ist bei  $30.5 \pm 2.0$  Wochen, jenes bei Geburt ist bei  $33.4 \pm 3.6$  Wochen. In der AGC-Gruppe und der Kontrollgruppe in insgesamt sieben Studien wird Tokolyse angewendet. In der achten Studie wird die Tokolyse nicht erwähnt.

Die Qualität der Studien ist gut, sie sind alle randomisierte kontrollierte Studien. Jedoch ist das allocation concealment (verdeckte Zuordnung) nicht ideal, denn nur eine Studie benutzt eine digitale Liste. Alle untersuchten Frauen sind bis zum Schluss der Studie dabei, ausser in einer Studie ist der Verlust der Stichprobe bei 1.74%. Fünf von acht Studien sind doppelt verblindet.

Die Anwendung von AGC ist assoziiert mit einer signifikanten Reduktion in der Inzidenz von ANS ( $p < 0.001$ ). Bezogen auf das neonatale Geschlecht zeigt sich ein signifikant vermindertes Risiko von ANS bei Knaben ( $p = 0.001$ ) und Mädchen ( $P < 0.001$ ), welche AGC-Therapie erhalten haben. Im Vergleich des relativen Risikos zeigt sich kein signifikanter Geschlechterunterschied ( $P = 0.99$ ).

In den Neben-Outcomes ist kein signifikanter Unterschied in der Reduzierung des Risikos zwischen beiden Geschlechtern gefunden worden.

Die Sensitivitätsanalyse zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen statistischen Modellen, Verblindung und Stichprobengrösse.

Eine signifikante Abweichung kann nur beim Wirkstoff des AGC bei Knaben beobachtet werden. So entsteht eine potenziell unterschiedliche Wirkung je nach Wirkstoff des AGC bei den Geschlechtern.

Diskussion:

In dieser Meta-Analyse zeigt sich kein Effekt des neonatalen Geschlechtes auf die Reduzierung von ANS oder anderen Outcomes bezüglich des Ansprechens auf die AGC-Therapie. Diese Resultate sind übereinstimmend mit der Crowley's Meta-Analyse. Jedoch sind sie nicht übereinstimmend mit der grössten inkludierten randomisierten und kontrollierten Studie aus 1981. Diese Studie hat signifikante Benefits von AGC ausschliesslich bei Mädchen gezeigt.

Die Studie widerspricht einigen anderen Berichten, dass Mädchen besser auf die Therapie mit AGC ansprechen, z.B. bei einem Geburtsgewicht von 1251g bis 1750g (Ballard et al., 1980). Hier wird jedoch das Geburtsgewicht nicht als einen Störfaktor im Geschlechterunterschied evaluiert. Jedoch zeigt eine aktuelle kanadische Kohortenstudie, dass ein Unterschied im Überleben zwischen den Geschlechtern nur bei Frühgeburten unter der 24. Schwangerschaftswoche besteht. Somit zeigen einige Studien Geschlechterunterschiede hauptsächlich bei extremen Frühgeburten. Dies lässt erklären, warum in dieser Studie keine Disparität (Ungleichheit) identifiziert worden ist, denn das mittlere Gestationsalter dieser Studie ist bei Geburt circa bei 32 bis 35 Schwangerschaftswochen. Das Schwangerschaftsalter bei Geburt kann einen wichtigen Faktor bei der Inzidenz von ANS darstellen. Da die Lungenreife bei 30 bis 32 Schwangerschaftswochen beginnt, kann die Geburt bei ca. 35 Schwangerschaftswochen das Auftreten von ANS beeinflussen und somit auch die Geschlechterunterschiede.

Interessanterweise sind auch Widersprüche zwischen den inkludierten Studien erkennbar. Während sich in einer Studie einen definitiven Benefit von AGC bei den Mädchen und keinen Benefit bei Knaben zeigt, ist in einer anderen Studie einen definitiven Benefit von AGC bei Knaben, aber keinen Benefit bei Mädchen zu erkennen. Es wäre interessant herauszufinden, ob diese

Unterschiede aufgrund von Risikofaktoren oder anderen externen Faktoren entstanden sind. Potenzielle modifizierende Effekte sind das Gestationsalter, das Geburtsgewicht, der Schweregrad des ANS sowie der Wirkstoff des AGC.

Bezüglich des Wirkstoffes Betamethason zeigt sich einen spannenden, signifikanten Benefit ausschliesslich für Knaben, während beim Wirkstoff Dexamethason einen signifikanten Benefit nur bei Mädchen gefunden worden ist. Solche Unterschiede bezüglich des Wirkstoffes sind bereits schon beobachtet worden. Ebenfalls können ähnliche Unterschiede auf das Auftreten der Neben-Outcomes beobachtet werden. Jedoch sollte mehr zu diesem Thema geforscht werden, sodass mehr Informationen zum Wirkstoff des AGC und zum Geschlecht erhältlich sind.

In Tierstudien zeigt sich einen geschlechtsspezifischen Unterschied bei Schweinen in der Gabe von Dexamethason. Bei weiblichen neugeborenen Schweinen erhöht es das Kortison-Level, während es bei männlichen das Niveau vermindert. Bei männlichen Schafen zeigt sich in einer anderen Studie weniger Effektivität in der Lungenfunktion als bei weiblichen Schafen. Wiederum zeigen andere Studien, dass es geschlechtsspezifische Effekte in der Hirnentwicklung gibt. Obwohl also geschlechtsspezifische Unterschiede in der AGC-Therapie gezeigt werden können, bleiben deren Ursachen weiterhin unklar.

Es werden in der Studie Limitationen genannt. Es sind nur wenige randomisierte kontrollierte Studien inkludiert, da es nur wenige Daten zu den Geschlechterunterschieden gibt. Die vielen ausgeschlossenen Studien verhindern jedoch einige Bias. Die Studien sind teilweise circa 30 Jahre alt und entstammen aus acht Ländern, sodass die Resultate im heutigen Kontext möglicherweise anders sein könnten.

Es zeigt sich für das neonatale Benefit ein optimales Geburtsintervall zwischen 24 Stunden und sieben Tage nach der ersten Dosis von AGC. Bei einer AGC-Gabe von mehr als sieben Tage vor der Geburt zeigt sich kein signifikanter Unterschied mehr. Es könnte sogar sein, dass die AGC-Gabe mehr als vierzehn Tage vor der Geburt assoziiert sein könnte mit einem erhöhten Risiko für Atemunterstützung bei Neugeborenen über der 28. Schwangerschaftswoche. Da die Autoren und Autorinnen dieser Studie ein mittleres Therapie-bis-Geburtsintervall bei 2.9 Wochen beobachtet haben, ist es möglich, dass die meisten Neugeborenen nicht

vom AGC profitiert haben und Diskrepanzen zwischen den beiden Geschlechtern, geboren im optimalen Intervall, hätten auftreten können.

Obwohl das allocation concealment (verdeckte Zuordnung) nicht ideal ist, sind die inkludierten Studien jene mit höchster Qualität zum jetzigen Zeitpunkt. Die Stärke dieses Reviews zeigen sich in der Sorgfältigkeit der Forschung, der Validität von zwei Reviewer oder Reviewerinnen und im Hinzuziehen der besten erhältlichen Daten. Die Limitationen dieser Studie lassen aber eine Generalisierung der Resultate in den Kontext von zeitgenössischen, geburtshilflichen und neonatologischen Umsetzungen in die Praxis nicht zu. Dennoch werden Hauptfragen gestellt, welche in weiteren Studien gebraucht werden könnten.

Schlussfolgerung:

Von den besten verfügbaren Evidenzen kann kein geschlechtsspezifischer Unterschied durch AGC-Therapie in der Reduzierung von ANS und anderen Morbiditäten gefunden werden. Jedoch gibt es nur wenige Daten zu Neugeborenen, welche im optimalen Intervall der AGC-Gabe und der Geburt (24 Stunden bis 7 Tage) geboren worden sind. Abschliessend zeigen Sensitivitätsanalysen potenzielle neonatale geschlechtsspezifische Effekte je nach Wirkstoff des AGC (Betamethason oder Dexamethason).

### **Würdigung nach CASP:**

1. Wird im Review eine klare und fokussierte Fragestellung formuliert?

Das systematische Review und Meta-Analyse stellt eine klare und fokussierte Fragestellung. Die Autoren und Autorinnen wollen herausfinden, welche Rolle das fetale Geschlecht auf das Ansprechen der antenatalen Glukokortikoid-Therapie (AGC) hat, um das ANS und weitere Folgen einer Frühgeburt zu verhindern. Zudem wird der Bedarf für dieses Review benannt.

## 2. Werden angemessene Studien zur Beantwortung der Fragestellung verwendet?

Es werden angemessene Studien und Meta-Analysen zur Beantwortung der Fragestellung verwendet. Die gewählten Studien befassen sich jeweils mit einem Teil des untersuchten Themas. Zudem scheinen die Studien ein hohes Evidenzlevel und eine hohe Güte aufzuweisen. Dies haben die Autoren des Reviews geprüft.

## 3. Wurden alle relevanten Studien ins Review miteinbezogen?

Die Autoren und Autorinnen führen eine umfassende Recherche durch. Es wird in den Datenbanken, PubMed, EMBASE und in der Cochrane Library gesucht. Mittels MeSH werden die verwendeten Schlagwörter festgelegt. Die Referenzen werden durch die EndNote-Software geprüft. Die Auswahl der Studien wird weder auf Sprache noch Herkunftsland beschränkt. Fremdsprachige Studien, also nicht englischsprachige, werden durch professionelle Übersetzer oder Übersetzerinnen übersetzt.

Die Auswahl der Studien und die Extraktion der Daten werden schrittweise von zwei unabhängigen Personen getroffen. Bei Unstimmigkeiten wird eine Drittperson hinzugezogen. Somit vermeiden die Autoren und Autorinnen gewisse Bias.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien werden klar festgelegt. Von den zu Beginn 248 potenziellen Artikeln beziehungsweise Studien erfüllen 21 die vorgeschriebenen Kriterien. Davon werden 13 ausgeschlossen, da in diesen Studien keine Angaben bezüglich des Geschlechtes der Neugeborenen bestehen. Schlussendlich werden acht Artikel in die Analyse aufgenommen. Die Studien stammen aus dem Zeitraum zwischen 1981 und 2006 und sind in fünf Ländern durchgeführt worden. Bei dem Zeitrahmen der ausgewählten Studien widersprechen sich die Autoren und Autorinnen des Reviews. In den Tabellen werden Studien von 1972 bis 2006 und im Text wird von Studien von 1981 bis 2006 gesprochen. Ebenfalls wird einmal von fünf Ländern geschrieben, ein anderes Mal von acht.



#### 4. Wird die Qualität der verwendeten Studien geprüft?

Die Qualität der ausgewählten Studien wird mittels dem Würdigungsinstrument PRISMA validiert. Dieses Verfahren wird ebenfalls durch zwei unabhängige Prüfer oder Prüferinnen durchgeführt. Die Autoren und Autorinnen achten auch bei der Auswahl der Studien darauf, dass solche mit möglichen Bias ausgeschlossen werden. Dazu werden die Gütekriterien und v.a. die Validität der Studie geprüft. Die Autoren und Autorinnen der untersuchten Studien werden zur Mitarbeit an diesem Review eingeladen. So können diese zusätzliche Daten bezüglich des Geschlechterunterschiedes beisteuern.

#### 5. Werden die Inhalte der Studien sinnvoll miteinander kombiniert?

Die Resultate der Studien werden sinnvoll kombiniert. Es wird bei allen inkludierten Studien nach Daten gesucht, damit ein gemeinsames Resultat herausgegeben werden kann. Dazu werden verschiedene Aspekte, wie beispielsweise der angewendete Wirkstoff des AGC, angeschaut. Diese Aspekte werden alle in Verbindung mit dem neonatalen Geschlecht gebracht und als Resultate logisch dargestellt.

#### 6. Wie werden die Resultate präsentiert und was ist das Hauptresultat?

Das Review ist im EMED-Format aufgebaut. Die Resultate werden in einem Fliesstext präsentiert. Die Resultate werden in die Gruppen der verwendeten Medikamente (Dexamethason oder Betamethason) eingeteilt und somit kann deren Effekt auf das Outcome abgeleitet werden. Zudem werden sie in Grafiken und Tabellen aufgeführt und im Text verlinkt. Dabei ist gut erkennbar, welche Daten aus den jeweiligen Studien stammen. Die Tabellen werden korrekt und ausführlich beschriftet. Zum Schluss werden die Resultate zusammengefasst und in der Diskussion miteinander verglichen und Schlüsse werden gezogen. Dabei werden die verschiedenen Ergebnisse der untersuchten Studien speziell hervorgehoben. Es wird Bezug genommen auf andere Studien und

Meta-Analysen. Dabei werden zudem Aussagen aus Tierstudien miteinbezogen. Die Autoren und Autorinnen nennen auch Resultate von Studien, die nicht dasselbe Endresultat aufzeigen wie die eigene Analyse.

Das Endresultat dieses Reviews besagt, dass es keinen geschlechtsspezifischen Unterschied in der Reduktion des ANS gibt nach der antenatalen Glukokortikoid-Behandlung (AGC). Jedoch zeigt sich einen Unterschied zwischen den verwendeten Wirkstoffen, Dexamethason versus Betamethason.

Möglicherweise werden einigen Studienresultaten mehr Beachtung geschenkt, da gewisse Autoren und Autorinnen eingeladen worden sind, an der Meta-Analyse mitzuarbeiten. Dadurch kann eine gewisse Beeinflussung vermutet werden. Es wird nicht erwähnt, wie gegen solche mögliche Beeinflussungen vorgegangen wird.

7. Wie präzise sind diese Resultate?

Die Resultate sind sehr präzise, da zumal die Rohdaten aus randomisierten kontrollierten Studien stammen und dann mit verschiedenen Methoden ausgewertet und miteinander verglichen werden.

8. Können die Ergebnisse auf eine andere Population übertragen werden?

Die Autoren und Autorinnen bedauern, dass ihre Resultate nicht auf die heutige Geburtshilfe oder Neonatologie übertragbar sind. Dies, da einerseits nur wenige Studien untersucht werden konnten und andererseits, da einige der verwendeten Studien eher älter sind. Zudem stammen die Studien aus verschiedenen Ländern mit ggf. nicht gleichstehenden medizinischen Bedingungen. Diese Faktoren nennen die Autoren und Autorinnen dieses Reviews als Limitationen ihrer Arbeit. Somit sind die Daten dieser Analyse nur bedingt auf die aktuelle Population übertragbar.

Die Autoren und Autorinnen äussern, dass durch ihre Analyse weitere Fragen aufgeworfen werden, welche nach weiterer Forschung verlangen. Jedoch benennen die Autoren und Autorinnen diese Fragen nicht.

9. Wurden alle gefundenen Resultate berücksichtigt und diskutiert?

Es werden alle gefundenen Resultate berücksichtigt und diskutiert. Die Autoren und Autorinnen des Reviews äussern zum Teil Kritik an der Aussagekraft der Resultate der einbezogenen Studien. Die Autoren und Autorinnen suchen ebenfalls alternative Erklärungen zur Entstehung ihres Endresultats. Die meisten der Resultate ihrer Analyse stammen von Kindern, die zwischen der 32. und 35. Schwangerschaftswoche geboren worden sind. Somit haben sie eine eingeschränkte Sicht auf den geschlechtsspezifischen Effekt auf die Kinder, welche unter der 32. Woche geboren worden sind.

10. Haben die Erkenntnisse des Reviews einen Einfluss auf die Praxis oder Behandlungsempfehlungen?

Da das Review in Kanada und Frankreich publiziert worden ist, lässt der ähnliche medizinische Standard eine Übertragung auf die Schweiz zu. Zudem stammen die randomisiert kontrollierten Studien aus 5 Ländern und somit lässt sich eine internationale Übertragbarkeit der Ergebnisse vermuten. Ebenfalls sind die Daten gut auf die Praxis in der Schweiz übertragbar, da sich die analysierten Studien mit Frühgeborenen zwischen der 24. und 37. Schwangerschaftswoche befassen. Dies entspricht denselben Vorgaben in der Schweiz.

Die Autoren und Autorinnen benennen einen weiteren Bedarf für Forschung. Können aber keine Empfehlungen für die Praxis abgeben, aufgrund der von ihnen genannten Limitationen. (Roberge et al., 2011)

Da es sich bei dieser Publikation um ein Review und Meta-Analyse handelt, lässt sich ein höchstes Evidenzlevel vermuten. Die Autoren und Autorinnen dieser Studie nennen neben den Limitationen auch die Stärken ihres Reviews. Abschliessend deklarieren die Autoren und Autorinnen, keinen Interessenskonflikt zu haben. Dies gibt dem Review zusätzliche Aussagekraft.

Quellen:

Roberge, S., Lacasse, Y., Tapp, S., Tremblay, Y., Kari, A., Liu, J., Bujold, E. (2011). *Role of Fetal Sex in the Outcome of Antenatal Glucocorticoid Treatment to Prevent Respiratory Distress Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis.*  
[https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)34822-8](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)34822-8)

### **Zusammenfassung der Studie „Sex hormone metabolism in lung development and maturation“ von Seaborn et al. (2010)**

RDS respektive ANS resultiert hauptsächlich aus einem Mangel der Surfactantproduktion verbunden mit einer unvollständigen fetalen Lungenreife bei Geburt. Dabei spielt der Grad der Frühgeburtlichkeit eine grosse Rolle. RDS entsteht auch aufgrund einer defekten Beseitigung der Lungenflüssigkeit, resultierend aus einer unreifen Expression von epithelialen Natrium-Kanälen (ENaC). Die höhere Inzidenz (1.7:1) bei männlichen versus weiblichen Frühgeborenen ist schon seit 30 Jahren bekannt. Obwohl es die Surfactanttherapie gibt, ist die Morbidität bei Knaben immer noch erhöht. Somit spielen Androgene eine wichtige Rolle in der Lungenentwicklung. Tatsächlich zeigt der Gebrauch von exogenem Androgen und/oder Antiandrogen mit menschlichen Lungenproben und tierischen Modellen, dass Androgen den plötzlichen Anstieg der Surfactantproduktion verzögert. Mitte bis späte Schwangerschaft ist der Anstieg der Surfactant-Synthese bei Jungen verzögert, dies scheint mit dem Niveau des Androgens verbunden zu sein. Als einer der ersten fördernden Faktor der Surfactantproduktion ist der Fibroblast-Pneumozyten-Faktor (FPF) identifiziert worden. Dieser fördert die Produktion ausgehend von Fibroblasten aus der fetalen Lunge, mittels Pneumozyten Typ II. Dabei ist die FPF-Produktion bei männlichen Fibroblasten verzögert. Zusätzlich kann die Stimulation der FPF durch Glukokortikoide blockiert werden. Glukokortikoide regulieren die Lungenreife.

Androgene stimulieren die Proliferation und das Wachstum der fetalen Lunge. Somit sind sie in der Proliferationsphase der Lungenentwicklung essenziell. Ein weiteres Steroid, das Testosteron, scheint nicht der Grund für den Geschlechterunterschied in der Lungenreife zu sein. Es hat jedoch indirekt einen Einfluss darauf, da es mithilfe einiger Enzyme in Androgene umgewandelt werden kann. Diese haben wiederum einen Einfluss auf die Lungenentwicklung und -reifung. Die fetale Lunge ist zirkulierenden Geschlechtshormonen ausgesetzt. Der Höhepunkt der Produktion von testikulärem Androgen geschieht vor dem plötzlichen Anstieg der Surfactantproduktion durch reife Pneumozyten Typ II, was zwischen der 28. und 34. Schwangerschaftswoche passiert. In der Periode des Surfactantproduktionsanstieges ist die männliche Lunge höheren Pegeln an Testosteron ausgesetzt. Mitte bis späte Schwangerschaft jedoch sind beide Geschlechter erhöhten Estradiol-Spiegeln exponiert. Folglich sind hormonelle Belastungen in der fetalen Lunge während den kritischen Perioden der Reife abhängig vom zirkulierenden Niveau aktiver Hormone

und von den lokalen synthetisierten oder inaktivierten Steroiden.

Verschiedene, lokal produzierte Enzyme handeln als einen unmittelbaren Vorläufer von Testosteron. Viele dieser Untersuchungen lassen gewisse Zusammenhänge zeigen. Es wird jedoch betont, dass es unklar ist, ob diese Resultate auch ausserhalb vom Labor gezeigt werden können. Zusätzlich wird erwähnt, dass es einen potenziellen Unterschied zwischen den Spezies Maus und Mensch bezüglich der Androgen-Steroid-Entstehung in der fetalen Lunge gibt. Bis zum jetzigen Forschungsstand gibt es keine Informationen, welche diese Enzyme mit der fetalen Lungenreife verbinden.

Während Androgene in der Proliferation der Lunge stimulierend wirken, haben sie auf die Lungenreife einen hemmenden Effekt. Anders als Androgene, sind Östrogene nicht im Geschlechterunterschied des schnellen Anstieges der Surfactantproduktion involviert und daher diesbezüglich weniger erforscht. Dennoch zeigen Östrogene, allerdings bei beiden Geschlechtern, Effekte auf die Lungenentwicklung. Östrogene werden synthetisiert von Steroid-Vorläufern. Das Östrogen wirkt dagegen stimulierend. Östrogene regulieren die Entstehung der Alveolen. Östrogen stimuliert die Bildung und Freisetzung von oberflächenaktiven Phospholipiden. Sie verbessern den Gehalt an Phospholipiden und Phosphatidylcholinen und stimulieren die Expression von Surfactantproteinen-A- und -B-mRNAs. Folglich wird die Produktion von Surfactantkomponenten gefördert und dadurch kann die Lungenreife fortschreiten. Zusätzlich erhöhen die Östrogene die Zahl der Pneumozyten Typ II. Diese fördern ihrerseits die Surfactantproduktion.

Estradiol und Progesteron verbessern die Expression von Surfactantproteinen B und C und des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF). Letzterer stimuliert und differenziert das Lungenepithelzellwachstum und wirkt als reifenden Stimulus für die Surfactantproduktion. An männlichen Testsubjekten zeigt sich ein tieferes Niveau an Surfactantproteinen und ein tieferes VEGF. Dies bewirkt eine verminderte Alveolarisation bei Knaben. Spannenderweise wird aus diesem Wissen heraus versucht, eine 'Estradiol- und Progesteron-Ersatztherapie' bei extremen Frühgeborenen zu starten, was einen Trend zur Prävention von

Bronchopulmonaler Dysplasie oder Prävention von Tod zeigt. Um dies zu ermöglichen, braucht es aber eine grössere und breiter angelegte Studie.

Die bisher genannten regulierenden Effekte von den Geschlechtshormonen lassen Fragen aufkommen, ob ein lokaler Metabolismus von Geschlechtshormonen stattfindet. Zudem wirft es die Frage auf, wie es reguliert wird und wie es die Lungenentwicklung beeinflusst. Eine andere Frage ist, wie Geschlechtshormone die Lungenentwicklung regulieren, denn die Wichtigkeit der Geschlechtshormone ist schon lange bekannt, aber noch nicht genügend erforscht. Somit ist das Ziel dieses Reviews, das aktuelle Wissen bezüglich des Androgen- und Östrogen-Metabolismus (Synthese und Inaktivierung) aufzuzeigen und deren Wirkung auf die fetale Lunge darzustellen.

Neue Studien zeigen, dass die fetale Lunge die Fähigkeit, respektive eine spezielles Enzym, nicht besitzt, um die Synthese von Androgenen und Östrogenen zu katalysieren. Stattdessen existieren andere steroidogene Enzyme, welche das Niveau von Östrogenen und Androgenen regulieren. Diese Enzyme werden in einer Tabelle und einem Schema genauestens aufgeführt.

#### Synthese von biologisch aktiven Steroidhormonen in der fetalen Lunge:

Insgesamt gibt es in der sich entwickelnden Lunge Expressionen von verschiedenen Enzymen, welche zirkulierende Steroid-Vorläufer in biologisch aktive Geschlechtshormone konvertieren.

#### Inaktivierung von Geschlechtshormonen in der fetalen Lunge:

Hinzu kommt nun die Inaktivierung von Testosteron durch verschiedene Enzyme. Einige davon haben die Fähigkeit, Testosteron in Androgene respektive Estradiol in Östrogene umzuwandeln. Somit können diese Enzyme das Konzentrationsniveau von aktiven Androgenen in der Lunge steuern. Eines dieser Enzyme ( $m3\alpha$ -HSD-mRNA) ist besonders hoch im Zeitraum, in dem die

Lungenentwicklung vermehrt aktiv ist. Somit gilt dieses Enzym als einen Marker der Lungenreife. Folglich sollte die androgene Konzentration in der Lunge in dieser Zeit strengstens kontrolliert werden.

### Ziele der Geschlechtshormone:

Eine mögliche Ursache für RDS ist die funktionelle Unreife des epithelialen Natriumkanals (ENaC) bei Geburt. Während die fetale Lungenentwicklung fortschreitet, steigt die Natrium-Absorption, während die epitheliale Sekretion von Chloriden sinkt. Dies sind Veränderungen, welche in der Beseitigung der Lungenflüssigkeit als Vorbereitung für den Gasaustausch um den Geburtstermin involviert sind. Dieser Vorgang wird von Androgenen und Östrogenen beeinflusst. Somit ist die intrapulmonale Regulierung zu einem gewissen Ausmass durch Geschlechtshormone beeinflusst.

Die antenatale Gabe eines biologisch aktiven Metaboliten des Testosterons reduziert das Niveau der Glukokortikoid-Rezeptoren in der Lunge. Dies ist übereinstimmend mit der durch Androgen induzierten Verzögerung der fetalen Lungenreife. Die Lungenreife ist ein Prozess, der durch Glukokortikoiden positiv beeinflusst wird. Zusätzlich reduziert der Metabolit des Testosterons bei beiden Geschlechtern die Surfactantproteine-B- und -C-mRNAs.

Verschiedene Gene, welche im Zusammenhang mit Hormonen, wie z.B. Androgenen, der Lungenentwicklung sowie der Synthese von Surfactant stehen, werden durch das Geschlecht und/oder die antiandrogene Therapie reguliert. Dies zeigt, dass Knaben eine Verzögerung in der Aktivierung von Vorgängen, welche die späte Lungenentwicklung fördern, aufweisen. Im Vergleich zeigen die Mädchen eine fortgeschrittene Lungenreife. So verändert die Therapie mit Androgenen spannenweise auch das Lungen-Gen-Expressions-Profil von erwachsenen Mäusen, was weiter die regulierende Wirkung von Androgen in der Lunge demonstriert.

Potenzielle nicht genomische Effekte der Geschlechtshormone sind im Bereich der sich entwickelnden Lunge noch nicht genug erforscht worden, könnten aber auch Teil vom Mechanismus der Lungenentwicklung und -reifung sein. So gibt es beispielsweise



steroidbindende Globuline und ihre Rezeptoren, welche schnelle steroidale Effekte induzieren (das androgenbindende Protein/ das geschlechtshormonbindende Globulin). Dies ist ebenfalls ein Zeichen für Androgen und Östrogen und deren Interaktionen bei der Lungenentwicklung.

#### Komplexität von Geschlechtshormonen in der fetalen Lungenentwicklung:

Die Verbindung von Androgenen und der höheren Prävalenz der Mortalität und Morbidität assoziiert mit der fetalen Lungenunreife bei männlichen Frühgeborenen braucht weitere Untersuchungen. Diese sollten sich mit den Mechanismen, welche in der Regulierung der Geschlechtshormone involviert sind, befassen. Ein besseres Verständnis der Mechanismen, welche besagen, dass Östrogen stimulierend auf die Lungenreife wirkt, könnte der Entwicklung pharmazeutischer Hilfsmittel verhelfen. Diese könnten in Zukunft bei der Behandlung von beeinträchtigten Personen aufgrund einer Lungenunreife helfen.

Insgesamt kann man sagen, dass die Synthese und Inaktivierung der Geschlechtshormone in der sich entwickelnden Lunge bei beiden Geschlechtern stattfinden. Die fetale Lunge ist nicht ausschliesslich den im Körper zirkulierenden Geschlechtshormone ausgesetzt. Sie hat auch die Fähigkeit, diese Hormone zu synthetisieren und inaktivieren und kann deren Regulation beeinflussen.

In der Lungenentwicklung weisen die Androgene eine zweiseitige Rolle auf: erstens wirken sie als positive Regulatoren in der frühen Lungenproliferation, Entwicklung der Bronchien und späten Lungenreifung. Das Androgen hat diesen Effekt bei beiden Geschlechtern. Zweitens wirken die Androgene als negative Regulatoren. Hier sind sie verantwortlich für die beobachtete Verzögerung bei der männlichen Lungenreife. Zusätzlich kann die Regulierung von Androgen verbunden sein mit den direkten und/oder indirekten Effekten von Östrogenen und/oder Glukokortikoiden.

Die verschiedenen Rollen von Östrogenen in der Lungenentwicklung zeigen positive Effekte auf die Surfactantproduktion und Auswirkungen auf die Entstehung der Alveolen. Der Sexualdimorphismus ist in der Alveolargenese bei Nagetieren gefunden und

auf das Östrogen zurückgeführt worden. Hier zeigen sich kleinere Alveolen, mehr Alveolen pro Body-Mass-Index und mehr alveoläre Oberfläche bei weiblichen Nagetieren als bei männlichen. Östrogen-Rezeptoren haben einen kleineren Effekt auf das Lungenvolumen und die alveoläre Dimensionen bei männlichen als bei weiblichen Mäusen. Während der fetalen Periode könnten die Effekte der Östrogene als entgegenwirkend zu den Effekten der Androgene wahrgenommen werden. Beide Geschlechtshormone sind in der Bestimmung der Lungenarchitektur involviert. Es ist zu vermuten, dass es zwei ausgeglichene Niveaus der beiden Hormone für eine physiologische Lungenreife und -entwicklung braucht.

#### Für die Zukunft:

Abschliessend lässt sich sagen, dass der Unterschied im Outcome zwischen männlichen und weiblichen Frühgeborenen von grossem Interesse ist und noch komplexer ist als bisher angenommen. Wenn diese Komplexität der Geschlechtshormone besser bekannt ist, könnte die höhere Mortalitäts- und Morbiditätsrate von männlichen Frühgeborenen mit RDS reduziert und die Prognose von beiden Geschlechtern verbessert werden. Zudem wird es der Prävention der pulmonalen Pathologien und deren Therapien helfen.

Ebenfalls müssten weitere potenzielle Rollen der Geschlechtshormone untersucht werden. Zudem sollte der Mechanismus der Geschlechtshormone und deren Wirkung auf den Glukokortikoid-Metabolismus weiter erklärt werden, damit die antenatale maternale Kortikosteroidtherapie und/oder in utero Aktivität von endogenen Glukokortikoiden verbessert werden kann. Weitere Forschung in der globalen Gen-Expression und der gewebs- und zellspezifischen Expression von Steroid-Rezeptor-Co-Regulatoren würde das Wissen über die Komplexität der Geschlechtshormone erweitern.

Dieses Wissen wird benötigt, um Pathologien, welche mit der Frühgeburtlichkeit assoziiert sind, zu behandeln. Somit werden erneut viele Fragen in den Raum gestellt, damit neue therapeutische Ziele für die Entwicklung von potenziellen Strategien für die

Behandlung von Lungenunreife erarbeitet werden können.

### **Kritische Würdigung nach CASP:**

1. Wird im Review eine klare und fokussierte Fragestellung formuliert?

Dieses Review zeigt den aktuellen Stand der Forschung in Bezug auf den Stoffwechsel des Androgens und Östrogens sowie der relevanten Hormone für die fetale Lunge. Es wird keine spezifische Fragestellung benannt. Das Ziel der Studie ist, das aktuelle Wissen bezüglich des Androgen- und Östrogen-Metabolismus (Synthese und Inaktivierung) aufzuzeigen und deren Wirkung auf die fetale Lunge darzustellen.

2. Werden angemessene Studien zur Beantwortung der Fragestellung verwendet?

Es werden keine weiteren Angaben zu den inkludierten Studien gemacht. Darüber lässt sich spekulieren. Die gewählten Studien repräsentieren den aktuellen Stand der Forschung und werden für dieses Review als geeignet angesehen. Jede Studie beschäftigt sich mindestens zu einem Teil mit der Thematik des Reviews.

3. Wurden alle relevanten Studien ins Review miteinbezogen?

Es wird nicht erläutert, wie die verwendeten Studien gefunden worden sind. Somit ist auch nicht erkennbar, ob alle relevanten Studien miteinbezogen worden sind. Auch ist aus dem Review nicht erkennbar, welche Studien als Hauptquellen verwendet worden sind.

#### 4. Wird die Qualität der verwendeten Studien geprüft?

Aus dem Text heraus ist nicht erkennbar, ob die Forscher die Qualität der verwendeten Studien untersucht haben. Jedoch kann davon ausgegangen werden, dass die Studien durch mehrere Fachpersonen geprüft worden sind, da es sich bei diesem Review um ein Mehrautorenwerk handelt.

#### 5. Werden die Inhalte der Studien sinnvoll miteinander kombiniert?

Die Ergebnisse der Studien werden verbunden und miteinander verglichen, beziehungsweise zur gegenseitigen Ergänzung aufgeführt. So entsteht ein umfassendes Bild des untersuchten Themas.

#### 6. Wie werden die Resultate präsentiert und was ist das Hauptresultat?

Die Ergebnisse der Studien werden in Themengruppen aufgeteilt und kombiniert. Die Gliederung der Textinhalte ist nicht immer nachvollziehbar. Zum Teil werden die Resultate in Tabellen oder Grafiken aufgezeigt und im Text verlinkt. Die Grafiken werden korrekt und ausführlich beschriftet. Zum Schluss werden die Resultate zusammengefasst und in einer Diskussion miteinander verglichen und es werden eigene Schlüsse gezogen. Zudem äussern die Autoren und Autorinnen Aussichten in die Zukunft. Ebenfalls benennen sie noch offene Fragen, welche in weiteren Studien angesprochen werden könnten oder sollten. Durch die ganze Studie hindurch hilft der Glossar mit seinen Begriffserklärungen für ein besseres Verständnis.

Die Hauptresultate der Studie sind kurz gesagt, dass Östrogen die Lungenreifung fördert und Androgen eine hemmende Wirkung hat. Androgen hat jedoch auf die Lungenproliferation und Entwicklung der Bronchien eine positive Wirkung.

7. Wie präzise sind diese Resultate?

Die gesammelten Resultate werden immer mit den Quellen angegeben. Die Resultate werden in die verschiedenen Untergruppen eingegliedert. Der Überblick, welches Resultat woher stammt, ist somit nur schwierig möglich. Die Resultate werden präzise genannt, sodass immer klar ist, was untersucht worden ist. Zur Qualität der Studie wird aber nur wenig bekannt. Die Autoren geben kein Signifikanzniveau oder Messstab an, an der sie die Resultate der verwendeten Studien messen.

8. Können die Ergebnisse auf eine andere Population übertragen werden?

Da die Resultate und Werte von sowohl Tieren (Mäusen) als auch menschlichen Zellen stammen, können sie auf die anderen Populationen übertragen werden. Zudem wird immer klar deklariert, ob die genannten Werte von menschlichen oder tierischen Zellen stammen. Genauere Informationen zu den jeweiligen Populationen werden aber nicht gegeben.

9. Wurden alle gefundenen Resultate berücksichtigt und diskutiert?

Die Resultate werden mit Hinblick auf die Zukunft und weiteren nötigen Nachforschungen dargestellt. Zudem äussern die Autoren, dass weiterführende Forschung in ihrem Themenbereich massgebend für die Zukunft des angesprochenen Themas beitragen könnte. Hier erhoffen sie sich mögliche Therapie- oder Präventionsmassnahmen. Dies soll durch ein zunehmend grösser werdendes Wissen in der Thematik erlangt werden.

Die Autoren des Reviews äussern zum Teil Kritik an der Aussagekraft der Resultate der einbezogenen Studien. Hier wird zum Beispiel hinterfragt, ob die Resultate auch ausserhalb eines Labors zutreffen können.

## 10. Haben die Erkenntnisse des Reviews einen Einfluss auf die Praxis oder Behandlungsempfehlungen?

Die Autoren benennen den weiteren Bedarf für Forschung in diesem Themenbereich und geben einen möglichen Ausblick in die Zukunft. Ebenfalls nennen sie, wie die Forschung einen Einfluss auf die Praxis haben könnte.

Weitere Aspekte zur Würdigung dieses Reviews:

Da das Review in Kanada publiziert worden ist, lässt der ähnliche medizinische Standard eine Übertragung auf die Schweiz zu. Jedoch wird im Review nicht erwähnt, bei welcher Schwangerschaftswoche die ersten intensivmedizinischen Massnahmen ergriffen werden. Somit ist für die Relevanz der Praxis nicht klar, ob Kanada eine ähnliche Grenze der Überlebensfähigkeit praktiziert wie in der Schweiz. Da es sich bei dieser Publikation um ein Review handelt, lässt sich ein hohes Evidenzlevel vermuten.

Das Review ist nicht in einem EMED-Format verfasst worden. Das Review liest sich dennoch als Fliesstext mit Einleitung, Hauptteil und Schlussteil. Es beinhaltet jedoch keinen Methodenteil und somit bestehen keine Angaben zur Auswertung der verwendeten Studien. Es handelt sich eher um eine Sammlung, Zusammenführung und Diskussion von Informationen und Resultaten.

Quelle:

Seaborn, T., Simard, M., Provost, P. R., Piedboeuf, B., Tremblay, Y. (2010). *Sex hormone metabolism in lung development and maturation*. Trends in Endocrinology & Metabolism, 21, 729–738. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2010.09.001>

Carey, M. A., Card, J. W., Voltz, J. W., Germolec, D. R., Korach, K. S., Zeldin, D. C. (2007). *The impact of sex and sex hormones on lung physiology and disease: lessons from animal studies*. AJP: Lung Cellular and Molecular Physiology, 293(2), L272–L278. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00174.2007>

## **Zusammenfassung des Reviews „Gender Differences in Respiratory Morbidity and Mortality of Preterm Neonates“ von Townsel et al. (2017)**

Schon seit geraumer Zeit ist ein Unterschied im neonatalen Outcome aufgrund von verschiedenen Faktoren bekannt. Einer davon ist das fetale Geschlecht. Zudem spielt die Frühgeburtlichkeit eine zentrale Rolle bei der neonatalen Mortalität. Dabei sind respiratorische Schwierigkeiten, wie ANS, BPD und CLD, die Hauptursachen. Die Inzidenz des ANS ist erhöht bei Frühgeborenen aufgrund von insuffizienter Surfactantproduktion durch die Typ-II-Pneumozyten-Zellen.

Seit den 90er-Jahren hilft die antenatale Kortikosteroidgabe, das Risiko des ANS zu minimieren. Dennoch ist weiterhin ein Geschlechterunterschied zwischen männlichen und weiblichen Frühgeburten in Bezug auf die Inzidenz des ANS zu erkennen. Männliche Frühgeburten sind häufiger davon betroffen. Diese Tendenz zeigt sich sowohl bei frühen als auch bei späten Frühgeborenen.

So ist das Ziel dieses Reviews einerseits herauszufinden, ob sich der Geschlechterunterschied in den letzten Jahren verkleinert hat. Dabei wird besonders auf die späten Frühgeborenen (LPT) und 'very low birth weight' (VLBW)-Kinder geachtet. Andererseits versuchen die Autoren und Autorinnen herauszufinden, welche physiologischen und hormonellen Ursachen den Geschlechterunterschied erklären. Denn sobald die Ursachen für diesen Unterschied bekannt sind, kann daran gearbeitet werden, die männliche Benachteiligung durch Therapien zu eliminieren oder zumindest zu verringern.

Um das Ziel dieses Reviews zu erreichen, haben die Autoren und Autorinnen über Datenbankrecherchen nach Quellen gesucht. Dabei werden die Suchbegriffe *gender*, *sex*, *differences*, *preterm*, *VLBW*, *late preterm*, *respiratory morbidity* und *mortality* verwendet. Die gefundenen Abstracts und Resultate werden durch zwei unabhängige Autoren oder Autorinnen überprüft. Ausgeschlossen werden Quellen beziehungsweise Studien, welche den Geschlechterunterschied nicht untersuchen, keine LPT-Kinder inkludieren oder nicht in englischer Sprache verfasst sind.

Als erstes werden in diesem Review Daten zur respiratorischen Morbidität bei LPT- oder VLBW-Kindern dargestellt. Dabei werden Resultate von den gefundenen Quellen zitiert. Alle Studien sind sich einig, dass ein männlicher Nachteil besteht und die Knaben

somit häufiger von respiratorischen Schwierigkeiten betroffen sind. Zudem benötigen männliche Frühgeburten häufiger atemunterstützende Massnahmen, Sauerstoff und exogenes Surfactant. Die Dauer der Therapie ist meist auch länger. Neben den respiratorischen Schwierigkeiten zeigt eine Studie, dass männliche Frühgeborene auch vermehrt neurologische Entwicklungsstörungen aufweisen.

Abschliessend sind sich die Autoren und Autorinnen der verschiedenen Studien einig, dass trotz der antenatalen Kortikoidtherapie und der postnatalen Surfactantbehandlung immer noch ein Geschlechterunterschied zu finden ist bezüglich der Morbidität und Mortalität respiratorischer Schwierigkeiten.

Im nächsten Abschnitt suchen die Autoren und Autorinnen des Reviews nach Ursachen für den Geschlechterunterschied bei neonataler Morbidität und Mortalität mit respiratorischem Ursprung.

Die Resultate der Recherche zeigen einerseits die stimulierende Wirkung von Kortikosteroiden auf die Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-Transportaktivität. Diese ist essenziell für die AFC (alveolar Flüssigkeit Clearance). So finden die Autoren und Autorinnen heraus, dass trotz gleicher Gabe von antenataler Kortikosteroiden bei Knaben und Mädchen, die AFC und somit Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-Aktivität bei weiblichen Feten höher ist. Dies erklären sich die Autoren und Autorinnen dadurch, dass weibliche Feten über eine höhere Anzahl von Natriumtransportkanälen verfügen.

Des Weiteren diskutieren die Autoren und Autorinnen die Rolle von Geschlechtshormonen auf die Lungenentwicklung. Als erstes erklären sie, dass in der frühen Lungenentwicklung, also während der Entstehung des Bronchialbaumes, mehr Androgenrezeptoren auf der Oberfläche der Lungenepithelzellen zu finden sind. Dies trifft bei beiden Geschlechtern zu. Somit haben Androgene einen Effekt auf die Ausbildung des Bronchialbaumes.

Neben diesem positiven Effekt der Androgene auf die Lungenentwicklung, hemmen sie aber auch die Surfactantproduktion. Dies durch eine Änderung der Epithel-Wachstumsfaktoren und 'transformation'-Wachstumsfaktoren  $\beta 1$ . Somit vermindert eine höhere Konzentration an Androgenen die Aktivität der zwei Transkriptionsfaktoren in den Typ-II-Alveolarzellen und hemmen dadurch die Surfactantproduktion.



Auch das Geschlechtshormon Östrogen hat einen Einfluss auf die Lungenentwicklung. Es wird angenommen, dass dieser Einfluss über 'platelet derived'-Wachstumsfaktoren und Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-Stimulierende Faktoren geschieht. Östrogen bewirkt, dass kleinere und mehr Alveolen entstehen und somit eine grössere Gasaustausch-Oberfläche besteht. Diese Alveolen sind bei weiblichen Feten zu finden.

All diese Daten stellen die Autoren und Autorinnen in einer Grafik dar.

Zum Schluss postulieren die Autoren und Autorinnen dieses Reviews, dass die Ursachen des Geschlechterunterschiedes in der Lungenphysiologie, den Hormonen und den Wachstumsfaktoren zu finden ist. Auch sprechen sie die Wichtigkeit für weitere Forschung in geschlechtsspezifischen Therapiemöglichkeiten aus, um den Geschlechterunterschied zu minimieren.

### **Würdigung nach CASP:**

1. Wird im Review eine klare und fokussierte Fragestellung formuliert?

Dieses Review benennt keine konkrete Fragestellung, dafür werden drei Ziele genannt. Das erste Ziel heisst, Geschlechterunterschiede in der respiratorischen Morbidität und Mortalität bei frühgeborenen Kindern zu untersuchen und herauszufinden, ob der 'Gender-Gap' schmaler geworden ist. Als zweites Ziel versuchen die Autoren und Autorinnen, physiologische und hormonelle Gründe für diesen Unterschied herauszukristallisieren, um zu weiteren zielführenden Therapien und Interventionen zu gelangen, sodass diese Ungleichheit vermindert werden kann. Für das dritte Ziel wird der Einfluss untersucht, den die antenatalen Kortikosteroide und der postnatale Surfactant-Gebrauch in den zwei Populationen, 'sehr niedriges Geburtsgewicht' und 'späte Frühgeborene', aufweist. Zusätzlich zeigt das Review den aktuellen Stand der Forschung, obwohl im Review teilweise eher ältere Studien miteinbezogen worden sind. Dies ist aber so gestaltet worden, dass eine historische Reihenfolge erkennbar ist. Die medizinische Entwicklung mit seinen Fortschritten kann so im Review aufgezeigt werden.

2. Werden angemessene Studien zur Beantwortung der Fragestellung verwendet?

Es werden keine weiteren Angaben zu den inkludierten Studien gemacht. Darüber lässt sich spekulieren. Die gewählten Studien repräsentieren teils nicht mehr den aktuellen Stand der Forschung, werden aber dennoch für dieses Review als geeignet angesehen. Dies, da sie eine medizinische Weiterentwicklung widerspiegeln. Zusätzlich beschäftigt sich jede Studie mit der Thematik des Reviews.

3. Wurden alle relevanten Studien ins Review miteinbezogen?

Es wird erläutert, wie die verwendeten Studien gefunden worden sind. Es ist jedoch nicht erkennbar, ob alle relevanten Studien miteinbezogen worden sind. Auch ist aus dem Review nicht erkennbar, welche Studien als Hauptquellen verwendet worden sind. Es wird allerdings genannt, welcher Autor respektive welche Autorin für welche Arbeit zuständig gewesen ist. Dabei hat es zwei unabhängige Autoren oder Autorinnen gegeben, die die Abstracts und Resultate untersucht und zusammengefasst haben. Die in der 'Scopus'-Datenbank angewendeten 'Terms' sind sinnvoll. Die Ausschlusskriterien der Studien werden ebenfalls genannt.

4. Wird die Qualität der verwendeten Studien geprüft?

Aus dem Text heraus ist nicht erkennbar, wie die Forscher und Forscherinnen die Qualität der verwendeten Studien untersucht haben. Jedoch kann davon ausgegangen werden, dass die Studien durch mehrere Fachpersonen geprüft worden sind, da es sich bei diesem Review um ein Mehrautorenwerk handelt. Zudem wird im Text erwähnt, ob die Resultate vertrauenswürdig sind oder teilweise nur mit Vorbehalt genossen werden können. Dabei werden Kritikpunkte oder Vorsicht mit dem Assoziieren in den jeweiligen Kontexten betont. Zusätzlich wird oft die Grösse der Stichprobe im Text genannt und meist handelt es sich bei den gewählten Studien um Studien mit grossen Stichprobengrössen.

5. Werden die Inhalte der Studien sinnvoll miteinander kombiniert?

Die Ergebnisse der Studien werden sinnvoll miteinander kombiniert und in ihren Unterbereichen zusätzlich in einen zeitlichen Kontext gebracht. So entsteht ein umfassendes Bild des untersuchten Themas. Dennoch zeigt sich im Review selbst einen Widerspruch. Einmal wird angegeben, dass Knaben mehr wiegen als Mädchen, mehr Alveolen und eine grössere Gasaustausch-Oberfläche haben. Wenig später wird genannt, dass Mädchen kleinere Alveolen und eine grössere Gasaustausch-Oberfläche haben als Knaben. Dies ist jeweils mit Literatur verlinkt, welche aber zu den ersten Aussagen widersprüchlich ist. Zudem ist der Unterschied bekannt, dass Knaben im Schnitt leichter sind als Mädchen.

6. Wie werden die Resultate präsentiert und was ist das Hauptresultat?

Die Ergebnisse der Studien werden in Obergruppen aufgeteilt. Die Oberthemen sind Geschlechterunterschiede in respiratorischer Morbidität bei Frühgeborenen, Geschlechterunterschiede in der Mortalität von Frühgeborenen und die Ursachen der Geschlechterunterschiede in respiratorischer Morbidität und Mortalität. Unter jedem Oberthema werden eins bis zwei Unterthemen sinnvoll gewählt. Somit ist die Gliederung der Textinhalte immer nachvollziehbar. Einmalig werden die Resultate in einer Grafik aufgezeigt. Diese ist im Text verlinkt und korrekt beschriftet. Zudem wird weiter darauf eingegangen, was die weitere Bedeutung davon ist. Diese Grafik hilft für ein besseres Verständnis und einen besseren Überblick. Zum Schluss werden eigene Schlüsse gezogen. Zudem äussern die Autoren und Autorinnen Aussichten in die Zukunft. Ebenfalls benennen sie noch offene Themen, welche in weiteren Studien angegangen werden sollten.

Die Hauptresultate der Studie sind kurz gesagt, dass die Geschlechterunterschiede trotz postnatalem Surfactant sowie antenatalen Kortikosteroiden weiterhin bestehen und nicht kleiner geworden sind. Dazu sind in der Physiologie, in den Hormonen und Wachstumsfaktoren fundamentale Gründe zu finden.

7. Wie präzise sind diese Resultate?

Die gesammelten Resultate werden immer mit den Quellen angegeben. Die Resultate werden präzise genannt, sodass immer klar ist, was untersucht worden ist. Zur Qualität der Studien wird teilweise bekannt, wie gross beispielsweise die Stichprobe der Studie gewesen ist. Die Autoren und Autorinnen geben kein eigenes Signifikanzniveau oder Messstab an, an der sie die Resultate der verwendeten Studien messen. Dennoch wird jeweils das Signifikanzniveau der Ergebnisse aus den Studien angegeben.

8. Können die Ergebnisse auf eine andere Population übertragen werden?

Da die Resultate an menschlichen Neugeborenen gemessen worden sind und da das Review aus den USA stammt, können die Ergebnisse auf andere Populationen übertragen werden. Genauere Informationen zu den jeweiligen Populationen wird aber nicht gegeben.

9. Wurden alle gefundenen Resultate berücksichtigt und diskutiert?

Das Review ist als eine Zusammenführung von Resultaten zu sehen. Es ist anzunehmen, dass alle gefundenen Resultate berücksichtigt und diskutiert werden. Zudem äussern die Autoren und Autorinnen, dass weiterführende Forschung in ihrem Themenbereich massgebend für die Zukunft des angesprochenen Themas beitragen könnte.

10. Haben die Erkenntnisse des Reviews einen Einfluss auf die Praxis oder Behandlungsempfehlungen?

Die Autoren und Autorinnen benennen den weiteren Bedarf für Forschung in diesem Themenbereich und geben einen möglichen Ausblick in die Zukunft. Ebenfalls nennen sie, wie die Forschung einen Einfluss auf die Praxis haben könnte.

**Weitere Aspekte zur Würdigung dieses Reviews:**

Da das Review in den USA publiziert worden ist, lässt der ähnliche medizinische Standard eine Übertragung auf die Schweiz zu. Zusätzlich zeigt das Review den aktuellen Stand der Forschung, obwohl im Review auch eher ältere Studien miteinbezogen worden sind. Dies ist so gestaltet worden, dass eine historische Reihenfolge erkennbar ist. Die medizinische Entwicklung mit den Fortschritten können so im Review aufgezeigt werden.

Da es sich bei dieser Publikation um ein Review handelt, lässt sich ein hohes Evidenzlevel vermuten.

Das Review ist nicht in einem EMED-Format verfasst worden. Das Review liest sich dennoch als Fliesstext mit Einleitung, Oberthemen und Unterthemen und Schlussteil. Es beinhaltet jedoch keinen oder nur einen sehr kleinen Methodenteil und somit bestehen nur wenige Angaben zur Auswertung der verwendeten Studien. Es handelt sich eher um eine Sammlung, Zusammenführung und Diskussion von Informationen und Resultaten. Es wird zusätzlich genannt, welche oder welcher der Autoren und Autorinnen für welche Arbeit zuständig gewesen ist. Zudem bestehen keine Interessenskonflikte.

Quelle:

Townsel, C. D., Emmer, S. F., Campbell, W. A., Hussain, N. (2017). *Gender Differences in Respiratory Morbidity and Mortality of Preterm Neonates*. *Frontiers in pediatrics*, 5, 6.

**kritische Würdigung der Bücher nach dem Beurteilungsinstrument von Quellen des Instituts für Kultur und Sozialanthropologie der Universität Wien von Peter H. Karall, Aurelia Weikert (2010)**

**Würdigung des Buches „Organsysteme verstehen-Atmungssystem-integrative Grundlagen und Fälle“ von Davies und Moores (2010)**

allgemeine Zugänglichkeit:

Das Buch "Organsysteme verstehen-Atmungssysteme " von A. Davies und C. Moores wird durch eine Recherche auf der Bibliotheken-Plattform NEBIS gefunden. Dabei sind die Suchbegriffe 'Embryologie' und 'Lunge' verwendet worden. Die Begriffe werden mit dem Booleschen Zeichen 'AND' verbunden. Aus der Recherche resultieren 56 Treffer, von welchen das Buch "Organsysteme verstehen-Atmungssystem " nach Beurteilung des Titels und Inhaltsverzeichnis als geeignet empfunden worden ist. Zudem ist das Buch im Jahr 2017 vom Elsevier Verlag herausgegeben worden. Somit widerspiegelt es eine Aktualität. Elsevier ist ein bekannter Verlag. Das Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Das Buch kann in der Zentralbibliothek Zürich, der ZHAW Hochschulbibliothek Winterthur, der BFH Gesundheit Bern, der ETH-Bibliothek, im UZH, in der Hauptbibliothek - Medizin Careum und in der Hauptbibliothek- Naturwissenschaften ausgeliehen werden.

Qualitätsbeurteilung:

Das Buch stammt aus dem Jahr 2017, somit ist zu vermuten, dass es dem Stand der Forschung entspricht. Ebenfalls wird erwähnt, dass die Autoren und Autorinnen dieses Werkes viel Wert auf den aktuellen Wissensstand legen.

Bei den Aussagen im Text wird vermehrt auf weitere Quellen verwiesen. Bei diesen handelt es sich meist um Studien.

Das Buch soll Studierenden der Medizin dienen. Da oft das Problem herrscht, die Relevanz von präklinischen Fächern für die praktische Berufsausübung zu erkennen, helfen diese Reihe der Fachbücher ("Organsysteme verstehen "), mittels integrativen Ansätzen die Übertragung auf den praktischen Beruf zu machen.

Die Autoren des Buches sind A. Davies und C. Moores. Andrew Davies ist ein Professor der Neonatologie in Brisbane. Er hat als 'Director of The Cochrane Collaboration Trading Company' gearbeitet. Er hat schon an mehreren Cochrane systematischen Reviews gearbeitet, mehrere Fachbücher herausgegeben und viele Artikel verfasst. Carl Moores ist ein Clinical Assistant Professor of Surgery (Orthopaedics).

Somit scheinen sie als Autoren dieses Buches angemessen und geben dem Inhalt eine gewisse Aussagekraft.

Die Übersetzung aus dem Englischen in die deutsche Sprache wurde durch den Elsevier-Verlag durchgeführt und veröffentlicht.

Diese Übersetzung basiert auf der zweiten Auflage von A. Davies und C. Moores von 2010. Die erste Auflage entstammt dem Jahr 2003.

Quelle:

Davies, A., Moores, C. (2010). *Atmungssystem, Integrative Grundlage und Fälle*. erste deutsche Auflage. Elsevier.

### **kritische Würdigung des Buches „Anatomy and Physiology for Midwives“ von Coad und Dunstall (2012)**

allgemeine Zugänglichkeit:

Das Buch "Anatomy and Physiology for Midwives " von J. Coad mit M. Dunstall wird durch eine Recherche auf der Bibliotheken-Plattform NEBIS gefunden. Dabei sind die Suchbegriffe 'Embryologie' und 'Lunge' verwendet worden. Die Begriffe werden mit dem Booleschen Zeichen 'AND' verbunden. Aus der Recherche resultieren 56 Treffer, von welchen das Buch "Anatomy and Physiology for Midwives " nach Beurteilung des Titels und Inhaltsverzeichnis als geeignet empfunden worden ist. Das Buch ist aus dem Jahr 2012 als dritte Auflage vom Elsevier Verlag herausgegeben worden. Somit widerspiegelt es eine Aktualität. Die erste Auflage stammt dem Jahr 2001, die zweite aus 2005. Elsevier ist ein bekannter Verlag. Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Das Buch kann in der Zentralbibliothek Zürich, der ZHAW Hochschulbibliothek Winterthur und der BFH Gesundheit Bern ausgeliehen werden.

Qualitätsbeurteilung:

Das Buch stammt aus dem Jahr 2012, somit ist zu vermuten, dass es dem Stand der Forschung entspricht. Ebenfalls wird erwähnt, dass die Autoren und Autorinnen dieses Werkes viel Wert auf den aktuellen Wissensstand legen.

Bei den Aussagen im Text wird vermehrt auf weitere Quellen verwiesen.

Die Autorinnen des Buches sind J. Coad und M. Dunstall. Jane Coad ist Professorin in Ernährung aus Neuseeland. Melvyn Dunstall ist eine praktizierende Hebammendozentin. Somit scheinen sie als Autorinnen dieses Buches angemessen und geben dem Inhalt eine gewisse Aussagekraft.

Quelle:

Coad, J., Dunstall, M. (2012). *Anatomy and Physiology for Midwives*. dritte Auflage. Elsevier Health Sciences.



## **Würdigung des Buches „Fetonatale Lunge“ von Polin, Fox und Abman (2011)**

### **Volume 1**

allgemeine Zugänglichkeit:

Das Buch "Fetal and Neonatal Physiology fourth Edition" von Polin R.A., Fox W.W., Abman S.H. wird durch eine Recherche in der ZHAW Hochschulbibliothek Winterthur gefunden. Dabei werden die Bereiche der Bibliothek der Pädiatrie durchforscht. Bei dem Buch handelt es sich um die vierte Auflage, welche 2011 vom Verleger Elsevier herausgegeben worden ist. Somit widerspiegelt es eine Aktualität und ist von einem bekannten Verlag verlegt worden.

Das Buch kann zudem in der BFH Gesundheit Bern, der ZHAW Hochschulbibliothek Winterthur und im UZH Universitätsspital (USZ- Klinik) ausgeliehen werden.

Qualitätsbeurteilung:

Das Buch stammt aus dem Jahr 2011, somit ist zu vermuten, dass es dem Stand der Forschung entspricht. Bei den Aussagen im Text wird vermehrt auf weitere Quellen verwiesen. Bei diesen handelt es sich meist um Studien. Sie sind am Ende jedes Kapitels aufgelistet.

Die Herausgeber des Buches sind Polin R.A., Fox W.W., Abman S.H. Der erstgenannte Autor Polin arbeitet als Professor der Pädiatrie am College für Physicians und Chirurgen an der Universität Columbia in den USA. Zudem ist er Direktor der Neonatologie am Morgan Stanley Children's Hospital of New York – Presbyterianen. Der Co- Autor William Fox arbeitet als Professor der Pädiatrie im Bereich der Neonatologie an der Universität Pennsylvania, Perelman School of Medicine. Zudem ist er medizinischer Direktor am „Infant Breathing Disorder Center' am Children's Hospital in Philadelphia. Der dritte Autor des Buches ist S.H. Abman. Er ist Professor der Pädiatrie an der Universität Colorado, School of Medicine. Zudem ist er Direktor des pädiatrischen Herz- Lungen

Zentrums im Kinderspital in Colorado. Somit scheinen sie als Herausgeber dieses Buches angemessen und geben dem Inhalt eine gewisse Aussagekraft. Das Buch ist in Zusammenarbeit mit verschiedenen weiteren Fachkräften verfasst worden.

Quelle:

Polin, R. A., Fox, W. W., Abman, S. H. (2011). *Fetal and Neonatal Physiology, fourth Edition. Volume 1*. Elsevier.

## **Würdigung des Buches „Embryologie-Entwicklungsstadien, Frühentwicklung, Organogenese, Klinik“ von Moore, Persaud und Torchia (2013)**

allgemeine Zugänglichkeit:

Das Buch "Embryologie-Entwicklungsstadien, Frühentwicklung, Organogenese, Klinik" von K.L. Moore, T.V.N. Persaud und M.G. Torchia, wird durch eine Recherche auf der Bibliotheken-Plattform NEBIS gefunden. Dabei sind die Suchbegriffe 'Embryologie' und 'Lunge' verwendet worden. Die Begriffe werden mit dem Booleschen Zeichen 'AND' verbunden. Aus der Recherche resultieren 56 Treffer, von welchen das Buch "Embryologie-Entwicklungsstadien, Frühentwicklung, Organogenese, Klinik" nach Beurteilung des Titels und Inhaltsverzeichnis als geeignet empfunden worden ist. Zudem ist das Buch im Jahr 2013 vom Elsevier Verlag herausgegeben worden. Somit widerspiegelt es eine Aktualität. Elsevier ist ein bekannter Verlag. Das Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Das Buch kann in der Zentralbibliothek Zürich, der ZHAW Hochschulbibliothek Winterthur, der BFH Gesundheit Bern, der ETH-Bibliothek, im UZH, in der Hauptbibliothek - Medizin Careum und in der Hauptbibliothek- Naturwissenschaften ausgeliehen werden.

Qualitätsbeurteilung:

Das Buch stammt aus dem Jahr 2013, somit ist zu vermuten, dass es dem Stand der Forschung entspricht. Ebenfalls wird erwähnt, dass die Autoren und Autorinnen dieses Werkes viel Wert auf den aktuellen Wissensstand legen.

Zitierte und weiterführende Literatur wird jeweils am Ende des Kapitels angegeben.

Die Autoren und Autorinnen des Buches sind K.L. Moore, T.V.N. Persaud und M.G. Torchia. Keith L. Moore ist Anatomie-Professor. T.V.N. Persaud ist Professor der Embryologie und Anatomie. Zu Mark G. Torchia können keine Angaben gefunden werden. Somit scheinen sie als Autoren dieses Buches angemessen und geben dem Inhalt eine gewisse Aussagekraft. In der Zusammenarbeit dieser drei Autoren sind noch einige weitere Werke entstanden.

Die Übersetzung aus dem Englischen in die deutsche Sprache ist durch Christoph Viebahn durchgeführt worden. Diese Übersetzung entspricht der 6. Auflage, ist aus dem Jahr 2013 und basiert auf der neunten englischen Auflage von K.L Moore, T.V.N. Persaud und M.G. Torchia von 2013.

Quelle:

Moore, K., Persaud, T. V. N., Torchia, M. G., Viebahn, C. (Eds.). (2013). *Embryologie: Entwicklungsstadien-Frühentwicklung-Organogenese-Klinik*. 6. Auflage. Elsevier, Urban&FischerVerlag.

### **Würdigung des Buches „Fetonatale Lunge“ von Hentschel und Jorch (2017)**

allgemeine Zugänglichkeit:

Das Buch "Fetonatale Lunge" von R. Hentschel und G. Jorch wird durch eine Recherche auf der Bibliotheken-Plattform NEBIS gefunden. Dabei sind die Suchbegriffe 'Embryologie' und 'Lunge' verwendet worden. Die Begriffe werden mit dem Boolschen Zeichen 'AND' verbunden. Aus der Recherche resultieren 56 Treffer, von welchen das Buch "Fetonatale Lunge" nach Beurteilung des Titels und Inhaltsverzeichnis als geeignet empfunden worden ist. Zudem ist das Buch im Jahr 2017 vom Thieme Verlag herausgegeben worden. Somit widerspiegelt es eine Aktualität und ist von einem bekannten Verlag verlegt worden.

Das Buch kann in der Zentralbibliothek Zürich, der ZHAW Hochschulbibliothek Winterthur und im Kinderspital UZH ausgeliehen werden.

Qualitätsbeurteilung:

Das Buch stammt aus dem Jahr 2017, somit ist zu vermuten, dass es dem Stand der Forschung entspricht. Bei den Aussagen im Text wird vermehrt auf weitere Quellen verwiesen. Bei diesen handelt es sich meist um Studien. Sie sind am Ende jedes Kapitels aufgelistet. Das Buch soll Fachärzten der Neonatologie als Nachschlagwerk dienen.

Die Herausgeber des Buches sind R. Hentschel und G. Jorch. Professor Dr. med. Roland Hentschel arbeitet im Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin an der Universitätsklinik Freiburg im Funktionsbereich Neonatologie und Intensivmedizin. Der Co-Autor Gerhard Jorch arbeitet an der Otto-von-Guerick Universität und an der Universitätskinderklinik in Magdeburg, Deutschland. Somit scheinen sie als Autoren dieses Buches angemessen und geben dem Inhalt eine gewisse Aussagekraft. Das Buch ist in Zusammenarbeit mit verschiedenen weiteren Fachkräften verfasst worden.

Schnorf, Zeller

Quelle:

Hentschel, R., Jorch, G. (2017). *Fetoneonatale Lunge*. George Thieme Verlag KG.