Universitätsklinikum Ulm

Aus der Sektion Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin
Leiter: Prof. Dr. H. Hummler

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Leiter: Prof. Dr. K.-M. Debatin

Mortalität und Morbidität bei Ligatur des persistierenden Ductus Arteriosus Botalli bei Frühgeborenen unter 1500g auf einer neonatologischen Intensivstation

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Ulm

Eva Cornelia Neuwirth
aus
Starnberg
2017

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Gutachter: Prof. Dr. Helmut Hummler

2. Gutachter: Prof. Dr. Andreas Liebold

Datum der Promotion: 18.05.2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis ..... **I**

1. Einleitung **1**

1.1 Persistierender Ductus Arteriosus 1
1.2 Besonderheiten bei Frühgeborenen 3
1.3 Echokardiografische Beurteilung des PDA 5
1.4 Zeitdauer der PDA Exposition 8
1.5 Ductusligatur 9
1.5.1 Methode 10
1.5.2 Komplikationen 11
1.5.3 Ort der Ligatur 14
1.6 Studienziel 15

2. Patienten und Methoden **16**

2.1 Studientyp, Untersuchungszeitraum und Patientenkollektiv 16
2.2 Datenerhebung und Studienparameter 16
2.2.1 Demografische Daten 17
2.2.2 PDA Beurteilung 17
2.2.3 Präoperative Therapie 18
2.2.4 Morbidität 18
2.2.5 Verlauf der Ductusligatur 18
2.2.6 Komplikationen 19
2.2.7 Respiratorischer und hämodynamischer Verlauf 20
2.3 Statistische Auswertung und Datensicherheit 22

3. Ergebnisse **23**

3.1 Demografische Daten 23
3.2 PDA Beurteilung 28
3.3 Präoperative Therapie 32
3.4 Morbidität 33
3.5 Verlauf der Ductusligatur 34
3.6 Komplikationen 36
3.6.1 Unmittelbare Komplikationen 36
3.6.2 Komplikationen im weiteren Verlauf 37
3.7 Respiratorischer und hämodynamischer Verlauf 39

4. Diskussion **50**

5. Zusammenfassung **67**

6. Literaturverzeichnis **69**

Abkürzungsverzeichnis

BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CLD	Chronic lung disease
COX	Cyclooxygenase
DA	Ductus arteriosus
ELBWI	Extremely low birth weight infants, Geburtsgewicht < 1000g
f	Beatmungsfrequenz
FiO_2	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
FIP	Fokale intestinale Perforation
HF	Herzfrequenz
HKT	Hämatokrit
hsPDA	Hämodynamisch signifikanter Persistierender Ductus Arteriosus
IVH	Intraventricular hemorrhage, Intraventrikuläre Hirnblutung
LA / Ao	Linkes Atrium / Aorta – Ratio
MAD	Mittlerer arterieller Blutdruck
MAWP	Mittlerer Atemwegsdruck, $\left(\frac{f*T_i}{60} * (P_{IP} - PEEP) + PEEP\right)$
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NO	Stickstoffmonoxid
NSAID	Nonsteroidal anti-inflammatory drug, Nicht-steroidales Antirheumatikum
OI	Oxygenierungsindex, $\left(\frac{FiO_2 * MAWP}{PaO_2}\right)$
PaO_2	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PaO_2 / FiO_2	Carrico Index
PCO_2	Kohlenstoffdioxidpartialdruck

PDA	Persistierender Ductus Arteriosus
PEEP	Positive endexpiratory pressure, positiver endexpiratorischer Druck
PIP	Peak inspiratory pressure, Beatmungsspitzendruck
PLCS	Post Ligation Cardiac Syndrome
p.m.	Post menstruationem
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
RDS	Respiratory distress syndrome, Atemnotsyndrom des Neugeborenen
RI	Resistance Index, $\frac{(peak\ systolic\ velocity - end\ diastolic\ velocity)}{peak\ systolic\ velocity}$
RI Aca	Resistance Index der Arteria cerebri anterior
ROP	Retinopathy of the preterm, Frühgeborenen Retinopathie
SGA	Small for gestational age (Geburtsgewicht < 10. Perzentile)
SSW	Schwangerschaftswoche
T_i	Inspirationszeit
VLBWI	Very low birth weight infants, Geburtsgewicht < 1500g
ZVK	Zentraler Venenkatheter

1. Einleitung

1.1 Persistierender Ductus Arteriosus

Der Ductus arteriosus (DA) ist ein wichtiges, physiologisches Gefäß des fetalen Kreislaufs, erst das Ausbleiben eines Verschlusses nach der Geburt kann zu Komplikationen führen. Der DA entstammt dem linken sechsten Aortenbogen und bildet eine Verbindung zwischen der Arteria pulmonalis und der Aorta (Avery 1994). Er entspringt, kurz nach Aufgabelung der Arteria pulmonalis, aus der linken Arteria pulmonalis und inseriert im Aorten Isthmus, 5-10 mm distal des Abgangs der linken Arteria subclavia (Kirsten 1996). Innerhalb der ersten 3 Lebenstage ist ein offener DA sowohl bei reif geborenen Kindern, als auch bei Frühgeborenen physiologisch (Skinner et al. 1991).

Ein fehlender Verschluss des DA kann auf strukturellen oder biochemischen Unregelmäßigkeiten beruhen, die genetisch oder durch Umwelteinflüsse bedingt sein können (Kirsten 1996). Beispielsweise zählen zu den Faktoren die mit einer erhöhten Inzidenz eines persistierenden Ductus arteriosus (PDA) assoziiert sind die Frühgeburtlichkeit, das Atemnotsyndrom des Neugeborenen sowie die Surfactant Therapie, eine erhöhte Flüssigkeitsgabe, die Asphyxie und die Geburt in großer Höhe (Gomella et al. 2004). Weiterhin gehen einige kongenitale Syndrome mit einer erhöhten PDA Inzidenz einher, hierzu zählen die kongenitale Rötelninfektion (PDA in 60-70% vorhanden), die Trisomie 18 und 21, das Rubinstein-Taybi Syndrom, sowie das Penta-X Syndrom (Gomella et al. 2004; Schneider und Moore 2006). Außerdem kann ein PDA als Teil eines kongenitalen Herzfehlers auftreten. Faktoren die mit einer reduzierten PDA Inzidenz assoziiert sind beinhalten die pränatale Steroidgabe, die intrauterine Wachstumsverzögerung, sowie die verzögerte Geburt von über 24 Stunden nach vorzeitigem Blasensprung (Gomella et al. 2004).

Die geschlechtsbezogene Häufigkeit des Auftretens eines PDA bei Mädchen und Jungen beträgt 2:1 (Schneider und Moore 2006). Die Inzidenz eines PDA bei reif geborenen Kindern beträgt ca. 1:2000 Geburten (Carlgren 1959; Mitchell et al. 1971). Nimmt man jedoch Kinder mit einem „stillen“ PDA, also nur durch zufällige Echokardiografie diagnostiziert, hinzu, sind Inzidenzen von bis zu 1:500 beschrieben (Lloyd und Beekman 1994). Die PDA Inzidenz ist am höchsten bei frühgeborenen Kindern, wobei die Häufigkeit eines PDA umgekehrt proportional zum Gestationsalter und zum

Geburtsgewicht ist (Kirsten 1996). So wird die Inzidenz bei Frühgeborenen unter 1000 g Geburtsgewicht (ELBWI) auf bis zu 80% geschätzt (Kirsten 1996). Weiterhin besteht bei bis zu 55% der ELBWI ein symptomatischer PDA der im Verlauf einer medizinischen Behandlung bedarf (Koch et al. 2006).

Klinisch zeigen Kinder mit PDA häufig initiale Symptome des Atemnotsyndroms des Neugeborenen (RDS), gefolgt von einer leichten Besserung über die nächsten Tage (Hammerman und Kaplan 1999). In der darauf folgenden Phase jedoch steigt der inspiratorische Sauerstoffbedarf (FiO_2) häufig, der arterielle Kohlenstoffdioxidpartialdruck (PCO_2) kann ebenfalls ansteigen, Apnoen werden häufiger beobachtet und es stellt sich das klassische systolisch-diastolische Maschinengeräusch ein (Hammerman und Kaplan 1999). Weiterhin zeigen sich die klinischen Symptome aktives Präkordium, hohe Blutdruckamplitude und periphere springende Pulse (Avery 1994). Als zusätzliche Zeichen eines hämodynamisch relevanten PDA gelten Gedeihstörung, respiratorische Beeinträchtigung (Tachypnoe, Dyspnoe, Notwendigkeit einer Atemunterstützung oder Beatmung), Hepatomegalie und radiologische Zeichen einer Herzinsuffizienz (Kardiomegalie, Lungenödem). Die pathophysiologische Entstehung dieser Symptome wird im Folgenden erläutert.

Die Symptomatik sowie das hämodynamische Ausmaß des PDA werden durch die Menge des Blutflusses über den offenen links-rechts Shunt bedingt, was wiederum vom Flusswiderstand des PDA abhängig ist (Schneider und Moore 2006). Der Flusswiderstand wird durch den Durchmesser des PDA an engster Stelle, sowie durch die Länge, Form und Beschaffenheit des PDA beeinflusst (Schneider und Moore 2006). Zusätzlich spielt der Druckgradient zwischen A. pulmonalis und Aorta eine große Rolle. Dieser ist während der Systole und Diastole variabel und ergibt sich aus Lungen- und systemischem Gefäßwiderstand sowie dem Herzzeitvolumen (Schneider und Moore 2006). Veränderungen des pulmonalen und systemischen Gefäßwiderstandes haben schwerere Auswirkungen bei Vorliegen eines großen PDA mit geringem Flusswiderstand (Schneider und Moore 2006). Aus dem Zusammenspiel eines niedrigen pulmonalen Widerstandes und eines erhöhten systemischen Widerstandes ergibt sich der links-rechts Shunt, der durch den erhöhten Blutfluss aus der Aorta zurück in die Lungenstrombahn zur Volumenbelastung der Lunge sowie des linken Herzens führt (Avery 1994). Der erhöhte Lungenblutfluss führt zu vermehrter Flüssigkeitsproduktion in der Lunge und somit zu verringerter Lungen Compliance und erhöhter Atemarbeit (Schneider und Moore 2006). Hierdurch kann das

vermehrte Auftreten der Bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) bei Kindern mit PDA erklärt werden (Hamrick und Hansmann 2010). Die erhöhte Volumenbelastung des linken Herzens führt zu erhöhten end-diastolischen Drücken im linken Vorhof und Ventrikel (Schneider und Moore 2006). Als initialen Kompensationsversuch des Herzens kommt es über den Frank-Starling Mechanismus zu einer verstärkten Kontraktion und einem erhöhten Schlagvolumen, sowie zur Tachykardie (Kirsten 1996). Diese Faktoren können das klinische Symptom des aktiven Präkordiums erklären (Avery 1994). Die dauerhafte Volumenüberlastung des linken Herzens führt jedoch zur Hypertrophie und zum chronischen Herzversagen (Avery 1994; Schneider und Moore 2006). Die Organperfusion über die Aorta ist durch das wegfallende Blut über den PDA, auch Steal-Phänomen genannt, erniedrigt, was wiederum zu zerebralen, intestinalen und renalen Komplikationen führen kann (Robel-Tillig 2010). Symptomatisch für das Steal-Phänomen sind eine hohe Blutdruckamplitude sowie springende periphere Pulse (Avery 1994). Trotz des anfänglich erhöhten Herzzeitvolumens kommt es durch den PDA somit zur Volumenüberlastung der Lunge und zur Minderversorgung der Organe des systemischen Kreislaufs (Hermes-DeSantis und Clyman 2006). Zu den PDA assoziierten Erkrankungen zählen Lungenblutungen (Finlay und Subhedar 2000), die nekrotisierende Enterokolitis (NEC) (Ryder et al. 1980), die fokale intestinale Perforation (FIP) (Ahmad et al. 2008), intraventrikuläre Hirnblutungen (IVH) (Dykes et al. 1980; Evans und Kluckow 1996) sowie die periventrikuläre Leukomalazie (PVL) (Shortland et al. 1990).

1.2 Besonderheiten bei Frühgeborenen

Der bei reif geborenen Kindern stattfindende Verschluss des DA durch Kontraktion der glatten Muskulatur als Reaktion auf den erhöhten PaO_2 nach der Geburt ist bei Frühgeborenen oft verzögert oder bleibt gänzlich aus (Kirsten 1996). Dies liegt daran, dass Frühgeborene mit einem RDS eher an einer Hypoxie leiden (Hammerman und Kaplan 1999) und die glatte Muskulatur des unreifen DA eine weniger ausgeprägte kontraktile Reaktion auf Sauerstoff zeigt (Kirsten 1996). Außerdem besitzt die glatte Muskulatur des unreifen DA eine erhöhte Sensitivität für die gefäßrelaxierenden Prostaglandine (Hermes-DeSantis und Clyman 2006). Aufgrund des verringerten Abbaus der Prostaglandine durch die unreife Lunge sind die zirkulierenden PGE_2 Level bei Frühgeborenen häufig zusätzlich erhöht (Kirsten 1996). Der unreife DA ist außerdem empfindlicher auf die gefäßdilatatorische Wirkung von Stickstoffmonoxid (NO) (Hammerman und Kaplan

1999). Auch der Einfluss der Thrombozytopenie und infektionsbedingter Mediatoren auf die fehlende Abdichtung des konstringierten DA werden in der Literatur diskutiert (Hamrick und Hansmann 2010). Durch das Zusammenspiel dieser Faktoren kontrahiert und verschließt sich der DA bei Frühgeborenen häufig nicht oder so unzureichend, dass sich keine ausreichende hypoxische Zone entwickeln kann um das Remodelling des Gefäßes und somit den anatomischen Verschluss in Gang zu bringen (Hermes-DeSantis und Clyman 2006). So kann sich ein anfangs verschlossener DA nach einiger Zeit wieder eröffnen und zu den klinischen Symptomen eines PDA führen (Hammerman und Kaplan 1999). Bei Frühgeborenen mit Geburtsgewicht < 1000g (ELBWI) oder einem Gestationsalter < 28 SSW mit PDA treten in 55-70% der Fälle hämodynamische Symptome auf, die oftmals einer medikamentösen oder chirurgischen Intervention bedürfen (Hammerman und Kaplan 2001). Durch Verschluss des Ductus arteriosus wird eine kardiale und respiratorische Dekompensation therapiert und das Risiko zerebraler Komplikationen, einer Bronchopulmonalen Dysplasie (BPD), einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) sowie die Mortalität günstig beeinflusst (Hamrick und Hansmann 2010).

Es gibt verschiedene therapeutische Möglichkeiten, die vom konservativen medizinischen Management, über prophylaktische oder therapeutische Prostaglandininhibitoren, bis hin zur Ductusligatur reichen (Benitz 2010). Hierbei ist das konservative Management eine Option bei nicht symptomatischem PDA, doch Erfolgsraten sind besonders bei Kindern mit Geburtsgewicht unter 1500 g (VLBWI) niedrig (Benitz 2010). Jedoch verschließt sich ein bei Entlassung immer noch vorhandener, asymptomatischer PDA ohne weitere Behandlung in 85% der Fälle (Herrman et al. 2009).

Der weit verbreitete therapeutische Einsatz von Prostaglandininhibitoren beruht auf der pathophysiologischen Bedeutung der Prostaglandine bei der PDA Entstehung (Hammerman und Kaplan 1999). Nicht selektive Cyclooxygenase (COX) Inhibitoren wie Indomethacin und Ibuprofen inhibieren die Prostaglandin Synthese und gehören seit langem zur Standardtherapie eines hämodynamisch relevanten PDA bei Frühgeborenen (Malviya et al. 2008; Hamrick und Hansmann 2010). Heymann et al. haben 1976 als erste den erfolgreichen therapeutischen Einsatz von COX Hemmern zum Verschluss eines PDA aufgezeigt (Heymann et al. 1976). Bei Indomethacin handelt es sich um ein Nicht-steroidales-Antirheumatikum (NSAID) das durch die nicht-selektive COX Blockade sowohl die Synthese von gefäßdilatierenden als auch von gefäßkonstringierenden

Prostaglandinen hemmt, wodurch zwar einerseits der Ductusverschluss bewirkt wird, andererseits jedoch auch das breite Nebenwirkungsspektrum entsteht (Hammerman und Kaplan 1999). Durch die COX-1 Blockade führt Indomethacin zu einem Abfall der zerebralen, intestinalen und der renalen Durchblutung (Jones et al. 2011). Hierdurch ergeben sich die unerwünschten Nebenwirkungen wie nekrotisierende Enterokolitis (NEC), fokale intestinale Perforation (FIP) und transientes Nierenversagen (Jones et al. 2011). Indomethacin wird standardmäßig intravenös verabreicht in einer Dosis von 0,1 bis 0,25 mg/kg Körpergewicht in 12 bis 24 Stunden Intervallen (Hammerman und Kaplan 1999). Der erfolgreiche Verschluss des PDA nach Applikation von Indomethacin variiert und kann bei bis zu ca. 79% der Frühgeborenen beobachtet werden (Gersony et al. 1983).

In einigen Fällen wird, bedingt durch die vorliegenden Komorbiditäten und die sich daraus ergebenden Kontraindikationen, auf einen medikamentösen Therapieversuch verzichtet. Zu den Kontraindikationen für eine medikamentöse PDA Therapie mit Indomethacin gehören Niereninsuffizienz, ein erhöhtes Serum-Kreatinin (> 1,7 mg/dl), Gastrointestinale Blutungen, schwere Thrombozytopenie oder generalisierte Koagulopathien, sowie das Vorliegen einer NEC oder Sepsis (Coster et al. 1989). Nach Therapieversagen mit Prostaglandininhibitoren oder bei vorliegenden Kontraindikationen für eine medikamentöse Therapie kann die Durchführung einer operativen Ductusligatur in Erwägung gezogen werden (Benitz 2012).

1.3 Echokardiografische Beurteilung des PDA

Die Entscheidung, ob ein PDA hämodynamisch relevant ist, fällt oft schwer und sollte auf einer echokardiographischen Untersuchung beruhen, die einen signifikanten links-rechts Shunt mit messbaren hämodynamischen Effekten nachweisen kann (McNamara und Sehgal 2007). Üblicherweise gilt beim extrem unreifen Frühgeborenen ein Ductus arteriosus ab einem Durchesser von >1,5 mm als hämodynamisch relevant (Sehgal und McNamara 2009). Diese Definition beruht auf Studien die zeigten, dass ab dieser Größe eine Minderdurchblutung wichtiger Organe besteht (Kluckow und Evans 1995; Evans und Iyer 1995). Frühe Farbdoppler Messungen des DA Durchmessers von ≥ 1,5 mm innerhalb der ersten 7 – 31 Lebensstunden konnten die Entwicklung eines symptomatischen PDA bei Frühgeborenen < 29 SSW mit einer Sensitivität von 83 % und einer Spezifität von 90 % vorhersagen (Kluckow und Evans 1995). Longitudinale Daten, die eine direkte Beziehung zwischen der früh gemessenen DA Größe, späterer PDA Ligatur oder Mortalität zeigten,

konnten dies bestätigen (Heuchan und Young 2013). Die Einschätzung, allein anhand des Ductusdurchmessers, ob ein PDA als hämodynamisch signifikant eingestuft wird, ist umstritten, denn sie beinhaltet nicht das Alter und den Reifegrad des Kindes. So unterscheidet sich beispielsweise das klinische Ausmaß eines 3 mm großen PDA bei einem asymptomatischen Frühgeborenen der 32. SSW enorm vom klinischen Ausmaß eines gleich großen Ductus bei einem Frühgeborenen der 24. SSW mit respiratorischer und hämodynamischer Instabilität (McNamara und Sehgal 2007).

Zusätzliche echokardiographische Parameter können das hämodynamische Ausmaß des PDA genauer definieren. So spielen die Flussrichtung sowie das Flussprofil des PDA eine wichtige Rolle (Su et al. 1999). Die Flussrichtung bei Frühgeborenen mit pulmonaler Hypertension kann entweder nur von rechts nach links sein, wenn der pulmonal-arterielle Druck über dem systemischen Druck liegt, oder bidirektional, wenn der pulmonal-arterielle Druck und der systemische arterielle Druck sich ähnlich sind (Sehgal und McNamara 2009). Beim Doppler-Flussprofil kann zwischen einem nicht restriktiven, pulsatilen Fluss und einem restriktiven, sich verschließenden Flussprofil unterschieden werden (Sehgal und McNamara 2009). Typisch für einen hämodynamisch signifikanten PDA ist ein großer links-rechts Shunt mit pulsatilem Flussprofil, höchster Flussgeschwindigkeit am Ende der Systole und sehr niedriger Flussgeschwindigkeit am Ende der diastolischen Phase (Sehgal und McNamara 2009). Bei einem nicht restriktiven PDA beträgt die systolische Höchstgeschwindigkeit üblicher Weise unter 1,5 m/s (McNamara und Sehgal 2007). Wenn der PDA anfängt sich zu verschließen steigt die Flussgeschwindigkeit im enger werdenden PDA und das Verhältnis der höchsten Flussgeschwindigkeit von Systole versus Diastole nähert sich an (Sehgal und McNamara 2009). Als weiteren Parameter kann das Flußprofil der Pulmonalarterie bestimmt werden. Das normale Flussprofil der A. pulmonalis beinhaltet einen laminaren und rein systolischen Fluss mit einer maximalen Geschwindigkeit von < 1.5 m/s während ein hämodynamisch signifikanter PDA zu einem turbulenten systolischen Flussprofil mit zusätzlichem diastolischen Fluss in der A. pulmonalis führt (Sehgal und McNamara 2009).

Als weiteren Marker eines signifikanten PDA kann im M-Mode in der Längsachse das Verhältnis des Durchmessers des linken Atriums zum transaortalen Durchmesser (LA/Ao-Ratio) bestimmt werden (Silverman et al. 1974). Die Quantifizierung der Größe des linken Herzens kann hierbei als indirekte Messung der Druck- und Volumenbelastung als Folge des erhöhten pulmonalen Blutflusses dienen (Sehgal und McNamara 2009). Hierbei ist

eine LA/Ao Ratio von ≥ 1,4 ein etablierter Marker für eine linksventrikuläre Volumenbelastung (Heuchan und Clyman 2014). Diese eindimensionale Messung ist jedoch anfällig für Fehlinterpretationen bedingt durch Untersucher-abhängige Variabilität sowie Patienten bezogene Unterschiede hinsichtlich Hydratation oder links ventrikulärer Funktion (Sehgal und McNamara 2009).

Da der pulmonal venöse Fluß als Marker der pulmonalen Volumenüberlastung schwierig messbar ist, eignet sich stattdessen als Parameter der trans-mitrale Dopplerfluß um die links-atriale Druck- und Volumenbelastung zu messen (Sehgal und McNamara 2009). Die unreife Entwicklung des frühgeborenen Myokards führt zu einer niedrigen Dehnbarkeit und schlechten diastolischen Funktion (Kozak-Barany et al. 2004), dies limitiert die passive ventrikuläre Füllung (Sehgal und McNamara 2009). Bei Frühgeborenen ist somit der trans-mitrale passive Fluß (E-Welle) geringer als der aktive Fluß (A-Welle) wodurch das Verhältnis der E/A Welle <1,0 beträgt (Sehgal und McNamara 2009). Bei reifen Neugeborenen hingegen dominiert die passive Flussphase und das E/A Verhältnis beträgt >1,0. Bei Frühgeborenen mit hämodynamisch signifikantem PDA zeigt sich aufgrund des erhöhten links-atrialen Drucks ein erhöhter passiver trans-mitraler Fluss, eine Pseudo-Normalisierung der E/A auf >1,0 spiegelt so echokardiographisch das normale Muster wie bei einem reif Geborenen wider (Sehgal und McNamara 2009).

Die physiologischen Auswirkungen des PDA beinhalten einen erhöhten systemischen und pulmonal arteriellen Fluss während der Systole und die Flussumkehrung des normalen Flusses in der Aorta während der Diastole (Ductal steal) (Sehgal und McNamara 2009). Bei Kindern mit großem PDA kann der retrograde diastolische Fluss mehr als 50% des gesamten Flusses der Aorta ausmachen (Sehgal und McNamara 2009). In der gepulsten Doppler Echokardiographie können die enddiastolische Flussumkehr in der Aorta sowie der Verlust des normalen diastolischen Flusses in der A. mesenteria superior bei hämodynamisch signifikantem PDA dargestellt werden, sowie die Rückkehr zu normalen Flussprofilen nach erfolgreicher Ductusligatur (Sehgal und McNamara 2009).

Weiterhin kann der Resistance Index (RI) der Arteria cerebri anterior (RI Aca) bestimmt werden. Der RI dient der Beschreibung der arteriellen Wellenform in der Doppler-Sonographie und errechnet sich aus der Formel $\frac{(peak\ systolic\ velocity - end\ diastolic\ velocity)}{peak\ systolic\ velocity}$ (Bude und Rubin 1999). Ein RI Aca von > 0,9 gilt hierbei als gängiger zusätzlicher Marker für die hämodynamische Signifikanz eines PDA (Hamrick und Hansmann 2010).

Als obligate echokardiografische Parameter werden in Ulm der Durchmesser des PDA in Millimeter, der Resistance Index der Arteria cerebri anterior (RI Aca), sowie die Größe des Linken Atriums im Verhältnis zur Größe der Aorta (LA/Ao – Ratio) bestimmt. Zusätzliche Parameter sind die Größe des linken Ventrikels, das Dopplerflussprofil des Ductus arteriosus, der Arteria pulmonalis und der Aorta ascendens, der RI in der Arteria mesenterica superior und das Dopplerfluss-Profil über der Mitralklappe. Letztere Parameter werden jedoch nur Untersucher-abhängig bestimmt. Die Bewertung der hämodynamischen Relevanz erfolgt unter Einbeziehung der klinischen Symptomatik sowie der echokardiografisch erhobenen Befunde.

1.4 Zeitdauer der PDA Exposition

Die Folgen einer länger dauernden PDA Exposition werden in der Literatur kontrovers diskutiert. Es konnte gezeigt werden, dass ein längerfristig bestehender PDA mit Begleiterkrankungen wie NEC, Intraventrikulärer Hirnblutung (IVH), metabolischer Azidose, Nierenversagen, verlängerter Beatmungspflichtigkeit, BPD, Lungenblutungen und Nahrungsintoleranz einhergeht (McNamara und Sehgal 2007; El-Khuffash 2008). Zusätzlich ist ein PDA bei dem die medikamentöse Therapie versagt hat mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert (Brooks et al. 2005). Diese Assoziation bleibt auch nach der Anpassung von Gestationsalter, Geburtsgewicht sowie der Komorbiditäten IVH, NEC und Sepsis signifikant (El-Khuffash et al. 2013). Kontrovers diskutiert wird das Vorgehen bei Kindern mit einem Gestationsalter < 28 Wochen oder einem Geburtsgewicht < 1000 g, da sich bei diesen Kindern ein PDA unmittelbar postnatal in nur 30 % der Fälle spontan verschließt und sich bei 60 % PDA assoziierte Symptome entwickeln die den klinischen Verlauf der Hospitalisierung beeinflussen (Nemerofsky et al. 2008; Koch et al. 2006). Eine Studie von Jhaveri et al. (2010) mit Frühgeborenen ≤ 27 SSW nach erfolgloser Indomethacin Therapie verglich, ob ein eher konservatives Vorgehen hinsichtlich des Zeitpunktes der PDA Ligatur im Vergleich zu einer "aggressiven" frühen PDA Ligatur zu einer erhöhten oder erniedrigten Morbidität führt (Jhaveri et al. 2010). In der aggressiven Gruppe wurde der PDA innerhalb von 2 Tagen nach erfolgloser Indomethacin Therapie verschlossen, wohingegen mit der PDA Ligatur in der konservativen Studiengruppe gewartet wurde und nur bei kardiopulmonaler Verschlechterung (persistierender Vasopressorbedarf bei Hypotension und/oder persistierende oder erhöhte Ventilationspflicht) ligiert wurde (Jhaveri et al. 2010). Obwohl Kinder in der konservativen

Gruppe dem PDA für einen signifikant längeren Zeitpunkt ausgesetzt waren, konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Raten für BPD, Sepsis, ROP, neurologische Defizite und Mortalität gezeigt werden (Jhaveri et al. 2010). Die Rate der NEC war signifikant niedriger in der konservativen Gruppe (Jhaveri et al. 2010). Obwohl versucht wurde, die Ligatur in der konservativen Gruppe zu vermeiden, erfüllten 72 % der Frühgeborenen ≤ 27 SSW im Verlauf die Studienkriterien für die Durchführung der PDA Ligatur (s.o.) und wurden ligiert (Jhaveri et al. 2010). Jedoch wäre es möglich, dass die Kinder in der konservativen Gruppe von dem Aufschub der Ligatur profitiert haben, denn es konnte in anderen Fällen gezeigt werden, dass sich das Risiko für Ligatur assoziierte Morbiditäten wie Hypotension und Vasopressorbedarf (Moin et al. 2003; Teixeira et al. 2008), Stimmbandlähmung (Smith et al. 2009) und BPD (Clyman et al. 2009) verringerte, wenn die Ligatur später durchgeführt wurde (Clyman et al. 2012). In der Studie von Jhaveri et al. (2010) zeigten 28 % der konservativ behandelten Kinder keine kardiopulmonale Verschlechterung und wurden bis zur Entlassung nicht ligiert (Jhaveri et al. 2010). Bei 80 % dieser Kinder verschloss sich der PDA im Verlauf spontan, obwohl die ursprüngliche Indomethacin Therapie keinen Erfolg gehabt hatte (Jhaveri et al. 2010).

1.5 Ductusligatur

Der Umgang mit Frühgeborenen mit einem PDA, der sich nicht durch medikamentöse Therapie verschließen lässt, stellt Neonatologen häufig vor die schwierige Entscheidung, ob eine operative Ductusligatur durchgeführt werden und das Risiko der damit verbundenen Komplikationen in Kauf genommen werden sollte. Die Wahrscheinlichkeit eines erfolgreichen medikamentösen Ductusverschlusses verringert sich drastisch nach der vierten Lebenswoche, da das reifere Ductusgewebe nicht mehr durch Prostaglandine reguliert wird (Hamrick und Hansmann 2010). Grundsätzlich wird ein operativer Verschluss nach Versagen der medikamentösen Therapie bei weiterhin hämodynamisch signifikantem PDA in Erwägung gezogen, wobei sowohl klinische als auch echokardiografische Marker in die Entscheidung einbezogen werden (El-Khuffash et al. 2013). Die Raten des nicht erfolgreichen medikamentösen Ductusverschlusses, die zu einem operativen Verschluss führen, liegen für ELBWI bei 20% bis 30%, können jedoch in unterschiedlichen Regionen variieren (Chorne et al. 2007; Kabra et al. 2007; Trus et al. 1993).

Die Erfolgsraten eines permanenten Ductusverschlusses durch einfache Ligatur ohne Durchtrennung des DA rangieren in der Literatur bei 80-100% (Mavroudis et al. 1994). Die Mortalitätsrate bei PDA Ligatur ist gering und liegt bei unter 1% (Canarelli et al. 1993).

1.5.1 Methode

Seit Gross und Hubbard im Jahre 1938 den ersten erfolgreichen operativen Ductusverschluss durchführten, wurden die Operationsverfahren stetig weiter entwickelt (Gross und Hubbard 1939). Neben dem interventionellen Katheterverschluss und der video-assistierten Thorakotomie wird mittlerweile die Muskulatur erhaltende Technik der subaxillären mini-Thorakotomie angewendet (Mavroudis et al. 1994). Da ein interventioneller Verschluss des PDA bei extrem frühgeborenen Kindern aufgrund der kleinen Gefäße an ihre Grenzen stösst (Noori 2012), ist die linkslaterale Thorakotomie weiterhin häufig Methode der Wahl als Zugangsweg (Schneider und Moore 2006). Die Ductusligatur wurde an der Universitätskinderklinik Ulm im Zeitraum dieser Studie standardmäßig über eine linkslaterale Thorakotomie im an die neonatologische Intensivstation angeschlossenen Eingriffsraum durchgeführt. Im Folgenden wird dieses Verfahren detailliert beschrieben.

Vorbereitend wird das Kind in Rechtsseitenlage unter einer offenen Wärmeeinheit mit Strahler und Beleuchtung gelagert. Dann erfolgen die sorgfältige Hautdesinfektion und das sterile Abdecken. Der Thorax wird über eine kurze (ca. 2,5 cm) posterolaterale Thorakotomie eröffnet. Zur Darstellung des Situs wird die überblähte und meist steife Lunge vorsichtig nach ventral abgedrängt. Die mediastinale Pleura wird kranial und kaudal des Ductus inzidiert. Dann wird der Ductus zirkumferentiell freipräpariert und mit einer Overholtklemme umfahren. Der Ductus wird anschließend mit ein oder zwei Mersilene-Fäden mittig ligiert. Der Thorax wird standardmäßig ohne Einlage einer Thoraxdrainage verschlossen. Nach Vorlegen der Perikostalnähte (2x0 Vicryl) werden diese Nähte während eines forcierten Blähmanövers der Lunge fest gezogen, sodass damit eine vollständige Expansion der Lunge sichergestellt wird. Nach einer fortlaufenden Fasziennaht kann die Haut direkt verschlossen werden. Abschließend wird die Wunde durch einen sterilen Verband abgedeckt.

1.5.2 Komplikationen

Die Ductusligatur kann mit verschiedenen schwerwiegenden Komplikationen einhergehen und wird daher nicht (mehr) als prophylaktischer oder routinemäßiger Eingriff durchgeführt um einen vorhandenen PDA zu verschließen (Bose und Laughon 2007). Neben den Komplikationen die durch die OP selbst entstehen, konnte gezeigt werden, dass eine Ductusligatur mit neonatologischen Erkrankungen wie BPD, Frühgeborenen Retinopathie und neurosensorischen Defiziten bei ELBWI assoziiert ist (Chorne et al. 2007; Kabra et al. 2007). Da Kinder, bei denen sich für eine Ductusligatur entschieden wurde, normalerweise unreifer und kleiner sind (Laughon et al. 2007), ist es unklar ob die PDA Ligatur die Ursache der Komplikationen ist oder nur einen Indikator für die Morbidität der Frühgeborenen darstellt (Kabra et al. 2007).

Während der Ductusligatur kann es zu einer Reihe von Komplikationen kommen, die einerseits durch den Eingriff selbst bedingt sind wie beispielsweise die fälschliche Ligatur eines abweichenden Blutgefäßes (Ligatur eines Astes der A. pulmonalis oder der Aorta), andererseits durch den Einfluss der notwendigen Anästhesie zustande kommen (Noori 2012). Dadurch kann es zu Hypoxie, arterieller Hypotonie und Bradykardie bis hin zur Reanimationspflichtigkeit kommen.

Ein offener PDA mit links-rechts Shunt führt zu einer erhöhten Volumenbelastung der Lunge (Abdel-Hady et al. 2013). Bei frühgeborenen Kindern mit RDS mit niedrigem kolloidosmotischem Druck sowie erhöhter Kapillarpermeabilität kann der PDA zu einem interstitiellen und alveolären Lungenödem sowie zu erniedrigter Compliance führen (Abdel-Hady et al. 2013). Die postoperative Periode geht häufig mit einer erschwerten Oxygenierung und erhöhtem Sauerstoffbedarf einher (Teixeira et al. 2008). Die erschwerte Oxygenierung kann durch das Lungenödem bedingt durch linksventrikuläres Versagen erklärt werden, der erhöhte Sauerstoffbedarf durch einen erhöhten mittleren Atemwegsdruck (MAWP) (Teixeira et al. 2008). Zusätzlich kann das notwendige Abdrängen der linken Lunge während der Ductus-OP zu Parenchymeinblutungen und postoperativen Atelektasen führen (Metin et al. 2012). In einer Studie mit frühgeborenen Pavianen nach Ductusligatur war der Beginn der verschlechterten Oxygenierung und des erhöhten MAWP mit dem Zeitraum der eingeschränkten linksventrikulären Funktion assoziiert (Taylor et al. 1990). In einer zweiten Studie mit frühgeborenen Pavianen wurde die respiratorische Funktion über die ersten 24 Stunden nach Ductusligatur hinaus untersucht, eine verschlechterte Oxygenierung konnte in den ersten 72 Stunden nach

Ligatur bestätigt werden, jedoch zeigte sich eine Verbesserung der Lungencompliance und der pulmonalen Hämodynamik eine Woche nach OP (McCurnin et al. 2005).

Zu den möglichen mittelfristigen, im Anschluss an die OP auftretenden Komplikationen zählen weiterhin der Pneumothorax durch Verletzung von Lungengewebe, der Chylothorax durch Verletzung des Ductus thoracicus, die Diaphragmaparese durch Verletzung des Nervus phrenicus, die Stimmbandlähmung durch Verletzung des Nervus laryngeus recurrens sowie die Wundinfektion (Hamrick und Hansmann 2010; Clyman et al. 2012; Smith et al. 2009).

Auch die Hypothermie sowie die Hypo- und Hyperkapnie postoperativ sind als mögliche Komplikationen nach Ductusligatur bei Frühgeborenen beschrieben. So beschrieben McNamara et al. (2010) in einer Studie mit ELBWI ein vorrübergehendes Absinken der Körpertemperatur in den ersten 24 Stunden nach Ductusligatur (McNamara et al. 2010).

Zu den späteren Komplikationen der Ductusligatur kann die Bronchopulmonale Dysplasie (BPD), auch chronic lung disease (CLD) genannt, gezählt werden. Eine gängige Definition der BPD ist ein erhöhter Sauerstoffbedarf (FiO_2 > 0,21) an mehr als 28 Tagen bei Frühgeborenen < 32 SSW (Marshall et al. 1999). Sowohl das Vorhandensein eines PDA, als auch die Durchführung einer Ductusligatur stellen Risikofaktoren für die Entwicklung einer BPD dar (Marshall et al. 1999; Clyman et al. 2009; Kabra et al. 2007). In einer Studie mit frühgeborenen Pavianen wurde gezeigt, dass Paviane mit PDA, bei denen innerhalb der ersten Tage ein Ductusverschluss mit Ibuprofen erreicht werden konnte, ein normales Lungenwachstum am 14. Lebenstag aufwiesen (McCurnin et al. 2008). Hingegen stellte sich bei Pavianen mit offenem DA und nichterfolgter Ibuprofen Therapie ein verzögertes Lungenwachstum am 14. Lebenstag dar (Noori 2012). Gleichzeitig konnte belegt werden, dass Paviane mit PDA und operativem Ductusverschluss am 6. Lebenstag ein genauso arretiertes Lungenwachstum am 14. Lebenstag zeigten, wie die Paviane, die dem PDA über 2 Wochen ausgesetzt waren (Chang et al. 2008). Es wird vermutet, dass die positiven Effekte durch Wegfallen des links-rechts Shunts und einhergehender verminderter Volumenbelastung der Lunge durch negative Effekte der PDA Ligatur neutralisiert werden (Noori 2012). Weiterhin wurde gezeigt, dass die Ductusligatur bei frühgeborenen Pavianen die Expression von Genen, die in die Entzündung des Lungengewebes involviert sind, erhöht und die Expression von pulmonalen epithelialen Natriumkanälen, die wichtig für den Abtransport alveolärer Flüssigkeit sind, verringert (Waleh et al. 2011). Die Autoren vermuten, dass die verringerte Anzahl der epithelialen Natriumkanäle zu einem

verzögerten Flüssigkeitsabtransport aus dem Alveolarraum führt und somit zum Ausbleiben der Verbesserung der pulmonalen Situation nach Ductusligatur beiträgt (Waleh et al. 2011). Bei menschlichen Frühgeborenen konnte gezeigt werden, dass eine frühe Ductusligatur (innerhalb der ersten 5 Tage nach Manifestation des PDA) mit einer signifikant erhöhten BPD Inzidenz assoziiert war (Chorne et al. 2007). Die Ductusligatur stellte selbst dann einen unabhängigen und signifikanten Risikofaktor für die Entwicklung einer BPD dar, wenn perinatale und neonatale Risikofaktoren für die Entwicklung einer BPD (z.B. niedriges Gestationsalter, männliches Geschlecht, NEC) in die Berechnung eingeschlossen wurden (Chorne et al. 2007; Clyman et al. 2009). Insgesamt ist nicht abschließend geklärt bei welchem Patientenkollektiv die frühzeitige Ductusligatur hilft, die Entwicklung einer BPD zu verhindern bzw. abzuschwächen.

Die Frühgeborenen Retinopathie (ROP) ist eine bekannte Komplikation bei Frühgeborenen und tritt häufiger nach durchgeführter Ductusligatur auf (Kabra et al. 2007). Bedingt durch die inkomplette Vaskularisierung der Retina bei Frühgeborenen und die plötzliche Veränderung der postnatalen Umstände, im Gegensatz zu den Bedingungen die die normale Reifung der Retina in utero benötigt, kann die frühgeburtliche Retina sich häufig nicht normal entwickeln (Smith et al. 2013). Obwohl der zugrunde liegende pathophysiologische Mechanismus ungeklärt ist, konnte gezeigt werden, dass eine ROP im Stadium III und IV bei Kindern mit durchgeführter Ductusligatur häufiger auftritt als bei Kindern mit medikamentöser PDA Therapie (Malviya et al. 2008; Kabra et al. 2007).

Die Nekrotisierende Enterokolitis (NEC) tritt in über 90% der Fälle bei Frühgeborenen auf und das Vorhandensein eines PDA ist bei Frühgeborenen ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer NEC (Dollberg et al. 2005). Die zugrunde liegende Pathogenese der NEC ist nicht abschließend geklärt, das diastolische Steal Phänomen bei Kindern mit PDA und die daraus resultierende Minderperfusion der abdominellen Organe einschließlich des Darmes wurden jedoch mit der Entstehung einer NEC in Verbindung gebracht (Kirsten 1996; Dollberg et al. 2005). Die Behandlung mit Indometacin scheint kein erhöhtes NEC-Risiko zu bedingen (Dollberg et al. 2005). Bei frühgeborenen VLBWI mit zusätzlicher Sauerstoffgabe konnte gezeigt werden, dass der operative PDA Verschluss das Risiko einer NEC verringert (Cassady et al. 1989).

1.5.3 Ort der Ligatur

Die Durchführung der Ductusligatur bei Frühgeborenen ist in vielerlei Hinsicht ein risikoreicher Eingriff. Der Transport in einen Operationssaal trägt, aufgrund der schlechten Temperaturregulation der Kinder, der schwierigen Intubationsverhältnisse sowie der schwierigen intravenösen und arteriellen Zugangswege, zusätzlich zu diesem Risiko bei (Metin et al. 2012). Beckmann et. al. (2004) analysierten in einer Studie die häufigsten Fehler- und Gefahrenquellen während eines Transportes innerhalb des Krankenhauses von kritisch kranken Intensivpatienten und kamen zu dem Schluss, dass in über einem Drittel der Fälle schwere negative Folgen des Transportes für die Patienten auftraten und die meisten Zwischenfälle während des Transportes zwischen Intensivstation und Operationssaal oder Radiologieabteilung stattfanden (Beckmann et al. 2004). Häufige Fehlerquellen beinhalteten das Versagen technischer Geräte aufgrund Batterieversagens, unzureichende Sauerstoffzufuhr während des Transportes, akzidentielle Extubationen und Tubusdislokationen durch inadequate Sicherung der Atemwege während des Transportes (Beckmann et al. 2004). Zudem führten Kommunikationsprobleme zwischen Ursprung- und Zielort zu unnötigen Wartezeiten und fehlender Vorbereitung benötigten Materials (Beckmann et al. 2004). Spezifisch beschriebene Komplikationen im Zusammenhang mit einem Transport von der Frühgeborenen-Intensivstation in einen Operationssaal beinhalten hämodynamische Instabilität, Ventilations- und Oxygenierungsprobleme, Hypothermie, endotracheale Tubusdislokation sowie den Verlust von intravenösen und intraarteriellen Zugängen (Gould et al. 2003). Eggert et al. (1982) beschrieben sechs Frühgeborene die im Rahmen einer Ductusligatur transportiert werden mussten. Bei allen traten rektal gemessene Körpertemperaturen zwischen 33°C und 36°C auf, obwohl Wärmelampen benutzt wurden (Eggert et al. 1982). Weiterhin wurden schwerwiegende Beatmungsprobleme festgestellt wie beispielsweise schlechte Intubationsbedingungen durch ungeübtes Anästhesiepersonal im OP oder erschwerte Beutelbeatmung während der Fahrt mit dem Aufzug (Eggert et al. 1982). In einigen Fällen verrutschte der intravenöse Zugang während des Transportes (Eggert et al. 1982). Um solche Transport-assoziierten Risiken zu vermeiden, wird die Ductusligatur in vielen spezialisierten Zentren mittlerweile auf der Intensivstation oder in einem an die Intensivstation angeschlossenen Raum durchgeführt (Metin et al. 2012; Noori 2012). Die Sicherheit und Kosteneffektivität der PDA Ligatur auf der Frühgeborenenintensivstation konnte in mehreren Studien belegt werden (Eggert et al. 1982; Coster et al. 1989; Ko et al. 2009). Mallick et al. (2008) untersuchten neben der PDA Ligatur verschiedene weitere operative Eingriffe und

beurteilten die Intensivstation als sicheren Eingriffsort, schlugen jedoch einen eigens erbauten Operationssaal innerhalb der Intensivstation als idealen Lösungsansatz vor (Mallick et al. 2008).

1.6 Studienziel

Die offene chirurgische Ductusligatur bei extrem unreifen Frühgeborenen wurde bis in das Jahr 2006 an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm im Operationstrakt der Chirurgischen Klinik vorgenommen. Der Transport von instabilen Frühgeborenen in den Operationssaal und der vorrübergehende Wechsel des Behandlungsteams während der Operation bergen jedoch Risiken, die das Outcome nachweislich negativ beeinflussen (Gould et al. 2003; Eggert et al. 1982). An der Universitätskinderklinik Ulm wurde das Vorgehen aus diesem Grund seit 01.01.2006 geändert. Ab diesem Zeitpunkt wurde die chirurgische Ductusligatur bei Frühgeborenen grundsätzlich nicht mehr im Operationssaal durchgeführt, sondern direkt auf der Intensivstation bzw. im Verlauf neu erbauten, an die Intensivstation angeschlossenen Eingriffsraum. Während der Operation werden die Frühgeborenen vom ärztlichen Team und dem Pflegepersonal der Kinderintensivstation mitbetreut.

Mit dieser Studie soll 1.) die Sicherheit der neuen Vorgehensweise durch Betrachtung von Mortalität und Morbidität der Patienten, sowie der Komplikationen im Zusammenhang mit dem Eingriff evaluiert werden. 2.) Durch den Vergleich der Vitalparameter und Beatmungsparameter in Bezug auf die Ductusligatur soll den unmittelbaren Auswirkungen des Eingriffes und der Narkose auf die Hämodynamik und die respiratorische Situation Rechnung getragen werden. 3.) Unsere Daten sollen mit vorhandener Literatur anderer Studien verglichen werden um unser Vorgehen bei der PDA-Ligatur extrem unreifer Frühgeborener zu evaluieren.

2. Patienten und Methoden

2.1 Studientyp, Untersuchungszeitraum und Patientenkollektiv

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse. Als Gesamtkohorte wurden die demographischen Daten aller 661 im Universitätsklinikum Ulm versorgten Kinder vom 01.01.2006 bis 30.06.2011 mit Geburtsgewicht unter 1500 g analysiert. Aus der Gesamtkohorte wurden für die Studienkohorte (Kohorte mit Ductusligatur) alle Frühgeborenen Kinder unter 1500 g (VLBWI) ausgewählt, bei denen eine PDA Ligatur durchgeführt wurde, sowohl die Kinder die in der Uniklinik Ulm geboren wurden (inborn), als auch Kinder die später in die Uniklinik Ulm verlegt wurden (outborn). Als Untersuchungszeitraum wurde der 01.01.2006 bis 30.06.2011 festgelegt, da ab Mitte 2011 nur noch sehr vereinzelt PDA Ligaturen am Universitätsklinikum Ulm durchgeführt wurden. Somit wurde ein Zeitraum von fünfeinhalb Jahren analysiert. Ausschlusskriterium der Kohorte mit Ductusligatur war eine außerhalb der Uniklinik Ulm durchgeführte PDA Ligatur. Von den ursprünglich 49 Kindern mit Ductusligatur wurde ein Kind aufgrund eines zusätzlichen Herzfehlers in einem anderen Zentrum operiert und somit aus dem Kollektiv ausgeschlossen. Aus der Gesamtkohorte der 660 Kinder unter 1500 g ergab sich somit ein Patientenkollektiv von 612 Kindern ohne Ductusligatur und ein Patientenkollektiv von 48 Frühgeborenen für die Kohorte mit Ductusligatur. Die Kohorte mit Ductusligatur wurde hinsichtlich ihrer Mortalität und Morbidität, sowie dem hämodynamischen und respiratorischen perioperativen Verlauf retrospektiv untersucht.

2.2 Datenerhebung und Studienparameter

Die Datenrecherche für die 612 Kinder ohne Ductusligatur erfolgte über das Datenerfassungssystem NeoDat der Klinik. Die Datenrecherche der 48 Kinder der PDA-Kohorte erfolgte zusätzlich über das elektronische Krankenhaus-Informationssystem SAP, welches in eingescannter Version, sowohl kinderärztliche Entlassbriefe, die Dokumentationskurven der Intensivstation, Protokolle stationär durchgeführter Untersuchungen als auch zusätzliche Dokumente wie Anästhesie- und Operations-Protokolle enthält. Die Datensätze wurden mit Hilfe des Programms Microsoft Access direkt in eine elektronische Datenbank eingegeben. Teilweise konnten einzelne Daten

retrospektiv nicht ermittelt werden. Beispielsweise waren arterielle Katheter zu manchen Zeitpunkten nicht mehr verfügbar, so dass deren Daten nicht erhoben werden konnten. In einigen Fällen waren Daten unvollständig dokumentiert. Der somit nicht durchgängig einheitliche Stichprobenumfang n wird daher je Parameter im Ergebnisteil mit aufgeführt.

2.2.1 Demografische Daten

Die demografischen Daten wurden sowohl aus dem Datenerfassungssystem NeoDat, den kinderärztlichen Entlassbriefen als auch aus den Dokumentationskurven der neonatologischen Intensivstation recherchiert. Die erhobenen demografischen Daten sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Erhobene demographische Daten von 48 Frühgeborenen <1500g Geburtsgewicht mit Ligatur des persistierenden Ductus arteriosus (Kohorte mit Ligatur) und allen 612 Frühgeborenen <1500g Geburtsgewicht (Kohorte ohne Ligatur) des Universitätsklinikums Ulm im Zeitraum von 01.01.2006 bis 30.06.2011, SSW=Schwangerschaftswochen, PDA=persistierender Ductus arteriosus, *nur für Kohorte mit Ligatur zutreffend

Geburtsort
Geschlecht
Gestationsalter in SSW
Geburtsgewicht in Gramm
Mehrlingszahl
Apgar Score 1´, 5´, 10´ Minuten
Nabelschnur-pH
Alter bei PDA Diagnose in Tagen*
Alter bei Ligatur in Tagen*
Gewicht bei Ligatur in Gramm*

2.2.2 PDA Beurteilung

Das Vorhandensein oder Fehlen eines auskultierbaren Systolikums (1/6 bis 6/6), kräftig/springender Pulse und eines aktiven Präkordiums wurde den Untersuchungsberichten der Intensivprotokolle entnommen.

Als echokardiografische Parameter wurden der absolute Durchmesser des PDA, sowie der Ductusdurchmesser umgerechnet in Millimeter pro kg Körpergewicht, der Resistance

Index der Arteria cerebri anterior (RI Aca), sowie die Größe des Linken Atriums im Verhältnis zur Größe der Aorta (LA/Ao – Ratio) erfasst. In Fällen mit mehreren echokardiografischen Untersuchungen wurden die Werte der letzten Untersuchung vor Ductusligatur in die Datenerhebung aufgenommen.

2.2.3 Präoperative Therapie

Als Teil der medikamentösen präoperativen Therapie wurde anhand des Erfassungssystems NeoDat untersucht, ob Indomethacin als IVH Prophylaxe verabreicht wurde. Anhand der Intensivprotokolle wurde recherchiert, ob und wie viele Indomethacin- bzw. Ibuprofenzyklen als PDA Therapieversuch verabreicht wurden und ob in der Woche vor Ductusligatur eine Diuretika Gabe erfolgte.

2.2.4 Morbidität

Zur Erfassung der Morbidität der Gesamtkohorte aller in Ulm behandelten Kinder <1500g wurde anhand der NeoDat Eintragungen ermittelt, ob eine NEC, FIP, IVH mit jeweiligem Schweregrad, oder PVL bestand. Zur Erfassung der Morbidität der PDA Kohorte vor Ductusligatur wurde das Vorhandensein einer NEC, FIP, IVH mit jeweiligem Schweregrad, PVL, sowie Lungenblutungen aus den Arztbriefen und Intensivprotokollen recherchiert. Die PDA assoziierten Krankheitsbilder der Bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) und der Frühgeborenen Retinopathie (ROP) wurden aufgrund ihres späteren Diagnosezeitpunktes im Abschnitt Komplikationen eingeschlossen.

2.2.5 Verlauf der Ductusligatur

Die folgenden Parameter während der Ductusligatur wurden aus den Anästhesieprotokollen, Operationsberichten und Intensivüberwachungsprotokollen entnommen. Für die Studie wurde die Operationsdauer in Minuten, als Schnitt bis Naht Zeit definiert, dem Operationsbericht entnommen. Außerdem wurden die Überwachung während der OP, die verabreichten Medikamente und die Anlage einer Thoraxdrainage dokumentiert. Die dokumentierten Werte beinhalten das Vorhandensein der peripher-venösen Katheter, der zentral-venösen Katheter (ZVK), der arteriellen Katheter, sowie die maximal und minimal benötigte inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO_2) während der Ductusligatur. Weiterhin wurden die Gesamtvolumengabe in ml pro Kilogramm Körpergewicht, sowie Erythrozyten Transfusionen in ml pro Kilogramm Körpergewicht erfasst. Es wurde recherchiert, ob die Kinder während der Ligatur Katecholamine

bekamen und ob eine Antibiotikaprophylaxe durchgeführt wurde. Als Antibiotikaprophylaxe werden in Ulm zur Ductusligatur standardmäßig einmalig Vancomycin und Cefotaxim in Kombination verabreicht, sofern der Patient nicht mit einem Keim besiedelt ist, der ein anderes Regime notwendig macht. Die Narkosemedikation wurde als Gesamtdosis für Fentanyl in µg pro kg Körpergewicht, für Midazolam und Vecuronium in mg pro kg Körpergewicht angegeben.

2.2.6 Komplikationen

Die aufgetretenen Komplikationen wurden anhand der Intensivprotokolle und Arztbriefe recherchiert und in unmittelbare Komplikationen sowie Komplikationen im weiteren Verlauf unterteilt. Zu den unmittelbaren Komplikationen wurden Komplikationen gerechnet, die entweder während der Ductusligatur, oder postoperativ innerhalb 72 Stunden auftraten. Die Mortalität während der Ductusligatur wurde erfasst, sowie akzidentielle Extubationen. Weiterhin wurden Katecholamingaben, Atropingaben, Reanimationspflichtigkeit mit Herzdruckmassage, sowie die versehentliche Ligatur der Arteria pulmonalis bzw. der Aorta während der Ductusligatur dokumentiert. Direkt nach der Operation (erster dokumentierter Wert in der Intensivkurve) wurde das Auftreten einer Hypo-und Hyperkapnie erfasst, diese wurden als pCO_2 < 35 mmHg bzw. > 70 mmHg definiert, sowie das Auftreten einer Hypo- und Hyperthermie, definiert als eine Körpertemperatur von < 36°C bzw. > 38°C. Der hohe Grenzwert für Hyperkapnie ist begründet durch das häufige Vorliegen erhöhter Basis- pCO2- Werte in dieser Patientengruppe aufgrund chronischer Beatmung oder Atemunterstützung und diuretischer Therapie. Aus den Intensivprotokollen wurde entnommen, ob postoperativ röntgenologisch ein Pneumothorax nachweisbar war. Anhand der Arztbriefe wurde dokumentiert, ob sich in den 72 Stunden nach der Operation eine IVH oder eine systemische Infektion entwickelte.

Als Komplikationen im weiteren Verlauf wurden anhand der Intensivprotokolle und Arztbriefe das Auftreten einer Blutung, eines Pleuraergusses, einer Wundinfektion, einer Stimmbandlähmung, einer Diaphragmaparese, sowie eines Chylothorax in der ersten postoperativen Woche festgehalten. Außerdem wurde dokumentiert ob sich in der ersten postoperativen Woche nach Ductusligatur eine NEC entwickelte.

Als weitere Komplikationen wurden das Auftreten einer BPD und einer ROP im Rahmen des stationären Aufenthalts, sowie die Mortalitätsrate für 28 Tage postoperativ aus den Arztbriefen und dem Erfassungssystem NeoDat recherchiert. Der Schweregrad einer BPD

wird anhand eines standardisierten Diagnostik Pfads dokumentiert. Der in Ulm verwendete BPD Diagnostik Pfad ist in Abbildung 1 dargestellt.

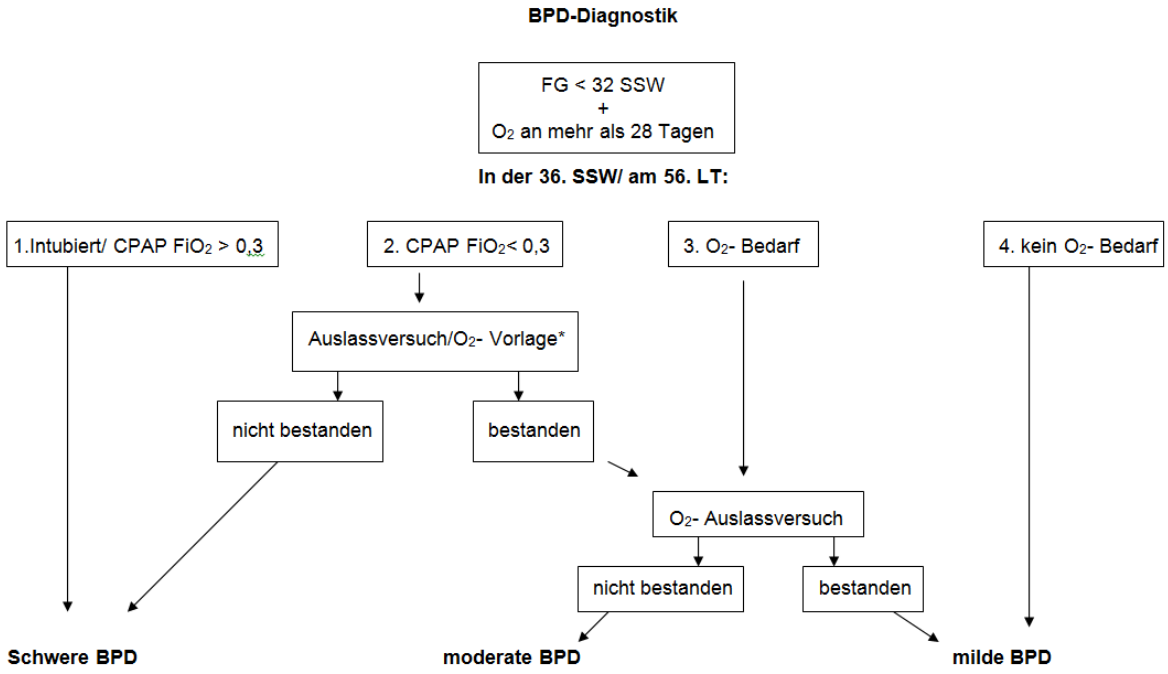

Abbildung 1: BPD Diagnostik-Pfad am Universitätsklinikum Ulm (*CPAP- Auslassversuch: Kinder, die aufgrund von Apnoen und Bradykardien CPAP haben, sollten einen Auslassversuch machen und ggf. O_2-Vorlage erhalten, um mit der SaO_2> 90% zu bleiben. Treten rezidivierend Apnoen und Bradykardien mit dauerndem Stimulationsbedarf und steigendem O_2- Bedarf auf, um mit der SaO_2 > 90% zu bleiben, so gilt der Auslassversuch als nicht bestanden. CPAP mit FiO_2 > 30% ist nicht als Unterstützung zur Vermeidung von Apnoen und Bradykardien zu werten.), BPD=Bronchopulmonale Dysplasie, CPAP=Continuous positive airway pressure, FG=Frühgeborene, SSW=Schwangerschaftswoche, LT=Lebenstag (Quelle: Sektion Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin, Universitätsklinikum Ulm)

Die Stadieneinteilung der ROP findet gemäß der Internationalen Klassifikation statt (Aaberg et al. 1987; Gole et al. 2005). Für diese Studie wurde anhand der Arztbriefe und des Erfassungssystems NeoDat recherchiert, ob Kinder eine ROP entwickelten und ob eine Laserbehandlung durchgeführt wurde.

2.2.7 Respiratorischer und hämodynamischer Verlauf

Um die Morbidität der Kinder in dieser Studie vor und nach Ductusligatur beurteilen zu können, wurden die im Folgenden erläuterten Kreislauf- und Beatmungsparameter, sowie Medikamentengaben, zu drei Zeitpunkten anhand der Intensivüberwachungskurven

recherchiert. Hierbei wurde als erster Zeitpunkt, prä-OP Wert bezeichnet, der letzte dokumentierte Wert vor der Ductusligatur für den jeweiligen Parameter aus der Intensivkurve gewählt. Als zweiter Zeitpunkt, post-1-OP Wert bezeichnet, wurde der erste dokumentierte Wert nach der Ductusligatur gewählt. Als dritter Zeitpunkt, post-2-OP Wert bezeichnet, wurde der Wert gewählt, der 72 Stunden nach Ductusligatur dokumentiert wurde oder der diesem Wert am nächsten gelegene dokumentierte Wert. Die drei Zeitpunkte der im Folgenden beschriebenen Beatmungs- und Kreislaufparameter sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Benennung der Zeitpunkte der erhobenen Parameter aus den Intensivüberwachungsprotokollen bei einem Kollektiv von 48 Frühgeborenen <1500g Geburtsgewicht mit Ligatur des persistierenden Ductus arteriosus am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 01.01.2006 bis 30.06.2011, OP=Operation

prä-OP Wert	Letzter Wert vor Ductusligatur
post-1-OP Wert	Erster Wert nach Ductusligatur
post-2-OP Wert	Wert 72 Stunden nach Ductusligatur

Als Beatmungsparameter wurden aus den Intensivüberwachungsprotokollen zu diesen drei Zeitpunkten jeweils der Beatmungsspitzendruck (PIP), der positive endexspiratorische Druck (PEEP), die Beatmungsfrequenz (f), die Inspirationszeit (T_i), die inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO_2), der arteriell gemessene Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) und der arteriell, kapillär oder, wenn keine anderen Werte vorhanden waren, der venös gemessene Kohlenstoffdioxidpartialdruck (PCO_2) recherchiert. Der mittlere Atemwegsdruck (MAWP) wurde bei HFO Beatmung der maschinellen Anzeige entnommen, für weitere Beatmungsmodi aus der Formel $\left(\frac{f*T_i}{60} * (P_{IP} - PEEP) + PEEP\right)$ berechnet (Chang 1999) und für Kinder mit CPAP Beatmung als PEEP festgesetzt. Wenn arterielle Messwerte (PaO_2) vorhanden waren, wurde für die 3 Zeitpunkte der Carrico Index (PaO_2/FiO_2) sowie der Oxygenierungsindex (OI) $\left(\frac{FiO_2 * MAWP}{PaO_2}\right)$ berechnet.

Als Kreislaufparameter wurden aus den Intensivüberwachungsprotokollen zu den drei Zeitpunkten der mittlere arterielle Druck (MAD) in mmHg, die Herzfrequenz (HF) in Schlägen pro Minute, die Körpertemperatur in Grad Celsius sowie der Hämatokrit (HKT) ermittelt. Zusätzlich wurde festgehalten, ob Katecholamine verabreicht wurden.

2.3 Statistische Auswertung und Datensicherheit

Die erhobenen Daten wurden mit einer deskriptiven Analyse ausgewertet. Hierzu wurde die Access-Datenbank in das Programm Microsoft Excel und PASW Statistics 18 zur weiteren Auswertung eingespeist. Für die qualitativen Merkmale, beispielsweise das Auftreten von Komplikationen, wurden die Häufigkeiten berechnet und in Prozent angegeben. Die kategorialen Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat Test bzw. je nach Fallzahl mit dem Fischers Exakter Test (wenn $n \leq 5$) ausgewertet. Die quantitativen Variablen wurden bei unverbundenen Stichproben mit dem Mann-Whitney-U Test bzw. bei gepaarten Stichproben mit dem Wilcoxon Test ausgewertet. Hierbei wurde ein allgemeines 2-seitiges Signifikanz-Niveau von 5% angesetzt. Korrelationen wurden aufgrund fehlender Normalverteilung mit der Spearman Korrelation berechnet. Weiterhin wurden anhand der grafischen Darstellung von einzelnen Parametern mögliche Trends aufgezeigt. Aufgrund von Ausreißern und fehlender Normalverteilung sind die Daten durchgehend als Mediane mit entsprechendem ersten (Q1) und dritten (Q3) Quartilswert dargestellt.

Vor Studienbeginn wurde eine Begutachtung der Ethikkommission der Universität Ulm eingeholt. Der Ethikantrag (Antrag-Nr. 335/11) wurde mit einer positiven Bewertung abgeschlossen, sodass keine ethisch begründbaren Bedenken gegen die Durchführung der Studie vorliegen. Die Autorin hat sich vor Beginn der Datenerhebung in einer schriftlichen Erklärung zur Schweigepflicht über sämtliche ihr zur Verfügung gestellten Daten verpflichtet.

3. Ergebnisse

Für den Zeitraum von 01.01.2006 bis 30.06.2011 wurden die erhobenen Daten für 48 Kinder mit Ductusligatur und 612 Kinder ohne Ductusligatur unter 1500 g Geburtsgewicht analysiert. Aufgrund unvollständig dokumentierter Daten ist der nicht durchgängig einheitliche Stichprobenumfang n mit aufgeführt.

3.1 Demografische Daten

Die qualitativen demographischen Daten der beiden untersuchten Kohorten sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Hinsichtlich Geburtsort, Geschlecht und Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile (SGA) konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Kohorte mit Ligatur vs. ohne Ductusligatur nachgewiesen werden. In der Kohorte mit Ligatur waren signifikant mehr Einlinge (79% vs. 65%, p=0,046) als in der Kohorte ohne Ligatur.

Tabelle 3: Qualitative demographische Daten von 48 Frühgeborenen <1500g Geburtsgewicht mit Ligatur des persistierenden Ductus arteriosus (Kohorte mit Ligatur) und allen 612 Frühgeborenen <1500g Geburtsgewicht (Kohorte ohne Ligatur) des Universitätsklinikums Ulm im Zeitraum von 01.01.2006 bis 30.06.2011, SGA = Small for gestational age (Geburtsgewicht < 10. Perzentile), $^{+}$(n=597), *p<0,05, Bei Mehrlingszahl wurde Mehrling ja versus nein getestet

Merkmal		**Kohorte mit Ligatur**		**Kohorte ohne Ligatur**		**p**
		Anzahl	**(%)**	**Anzahl**	**(%)**	
Geburtsort	Inborn	41	(85 %)	558	(91 %)	0,185
	Outborn	7	(15 %)	54	(9 %)	
Geschlecht	Weiblich	19	(40 %)	318	(52 %)	0,259
	Männlich	29	(60 %)	294	(48 %)	
Mehrlingszahl	Einling	38	(79 %)	398	(65 %)	0,046*
	Zwilling	9	(19 %)	177	(29 %)	
	Drilling	1	(2 %)	33	(5 %)	
	Vierling	0	(0 %)	4	(1 %)	
SGA	Ja	15	(31 %)	142	(24 %)$^{+}$	0,246
	Nein	33	(69 %)	455	(76 %)$^{+}$	

Die quantitativen demographischen Daten der beiden untersuchten Kohorten sind in Tabelle 4 aufgeführt. Das Gestationsalter der Kinder mit Ligatur war signifikant geringer mit 24,4 Wochen (23,6 – 25,8 Wochen) im Vergleich zu Kindern ohne Ligatur mit 28,0 Wochen (25,6 – 30,0 Wochen, p<0,001) und das Geburtsgewicht war mit 595g (521 – 738 g) signifikant niedriger in der Kohorte mit Ligatur verglichen mit 950 g (740 – 1244 g, p<0,001) in der Kohorte ohne Ligatur. Hierbei ist zu bemerken, dass die Streuung des Gestationsalters der Kohorte mit Ligatur deutlich geringer (IQR 2,2 Wochen) und asymmetrisch ausfiel verglichen mit der Kohorte ohne Ligatur (IQR 4,4 Wochen), die eine gleichmäßigere Verteilung aufwies (siehe Abbildung 2). Die Streuung des Geburtsgewichts der Kohorte mit Ductusligatur war ebenfalls geringer (IQR 217 g) als in der Kohorte ohne

Ligatur (IQR 504 g). Während die Verteilung des Geburtsgewichts der Kohorte mit Ductusligatur einen ausgeprägten Peak um den Median von 595 g aufwies, befand sich die Verteilung des Geburtsgewichts der Kohorte ohne Ligatur zwischen 700g und 1500g ohne Peak relativ gleichmäßig zwischen 4% und 7% der Kinder (siehe Abbildung 3). Die Apgar Werte 1 Minute, 5 Minuten und 10 Minuten nach Geburt waren in der Kohorte mit Ductusligatur signifikant niedriger als in der Kohorte ohne Ductusligatur (5 vs. 6 Apgar 1 Min., p=0,001) (8 vs. 9 Apgar 5 Min., p=0,019) (9 vs. 10 Apgar 10 Min., p=0,006). Der Nabelschnur pH unterschied sich nicht signifikant zwischen der Kohorte mit Ligatur versus ohne Ligatur (7,31 vs. 7,33, p=0,270).

Tabelle 4: Quantitative demographische Daten von 48 Frühgeborenen <1500g Geburtsgewicht mit Ligatur des persistierenden Ductus arteriosus (Kohorte mit Ligatur) und allen 612 Frühgeborenen <1500g Geburtsgewicht (Kohorte ohne Ligatur) des Universitätsklinikums Ulm im Zeitraum von 01.01.2006 bis 30.06.2011, *p<0,05

Merkmal	**Kohorte mit Ligatur**		**Kohorte ohne Ligatur**		**p**
	N	**Median (Q1 – Q3)**	**N**	**Median (Q1 – Q3)**	
Gestationsalter (Wochen)	48	24,4 (23,6 – 25,8)	612	28,0 (25,6 – 30,0)	<0,001*
Geburtsgewicht (g)	48	595 (521 - 738)	612	950 (740 – 1244)	<0,001*
Apgar (1 min)	47	5 (3 - 6)	602	6 (4 – 8)	0,001*
Apgar (5 min)	47	8 (7 - 9)	603	9 (8 – 10)	0,019*
Apgar (10 min)	46	9 (8 - 10)	601	10 (9 – 10)	0,006*
Nabelschnur-pH	43	7,31 (7,25 - 7,36)	528	7,33 (7,28 – 7,37)	0,270

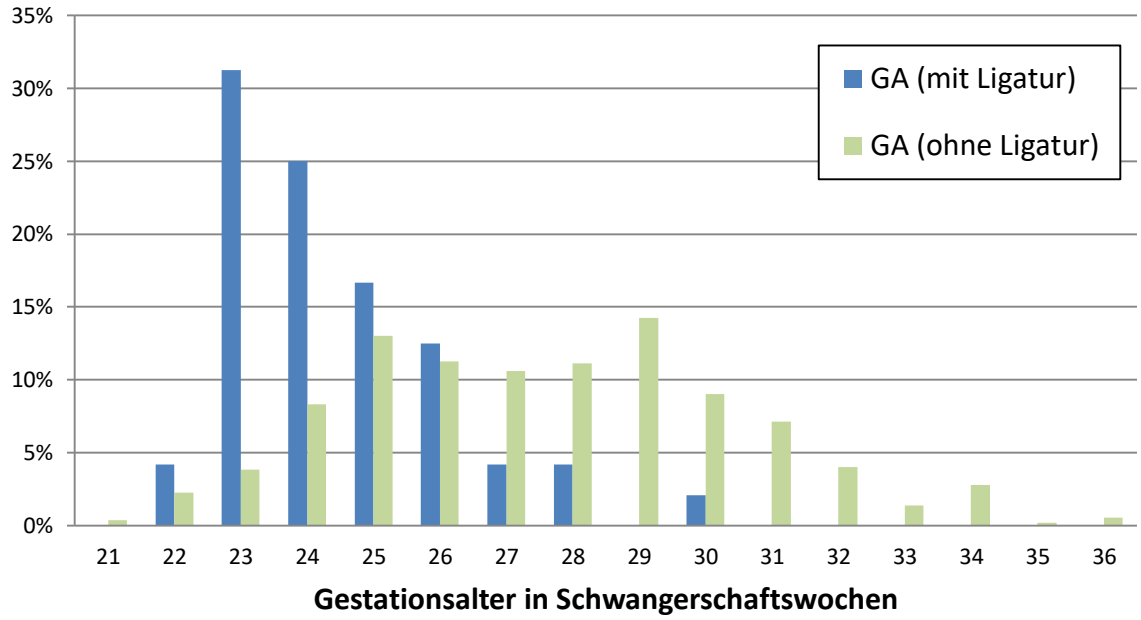

Abbildung 2: Verteilung des Gestationsalters in Schwangerschaftswochen von 48 Frühgeborenen <1500g Geburtsgewicht mit Ligatur des persistierenden Ductus arteriosus (Kohorte mit Ligatur) und allen 612 Frühgeborenen <1500g Geburtsgewicht (Kohorte ohne Ligatur) des Universitätsklinikums Ulm im Zeitraum von 01.01.2006 bis 30.06.2011, GA=Gestationsalter

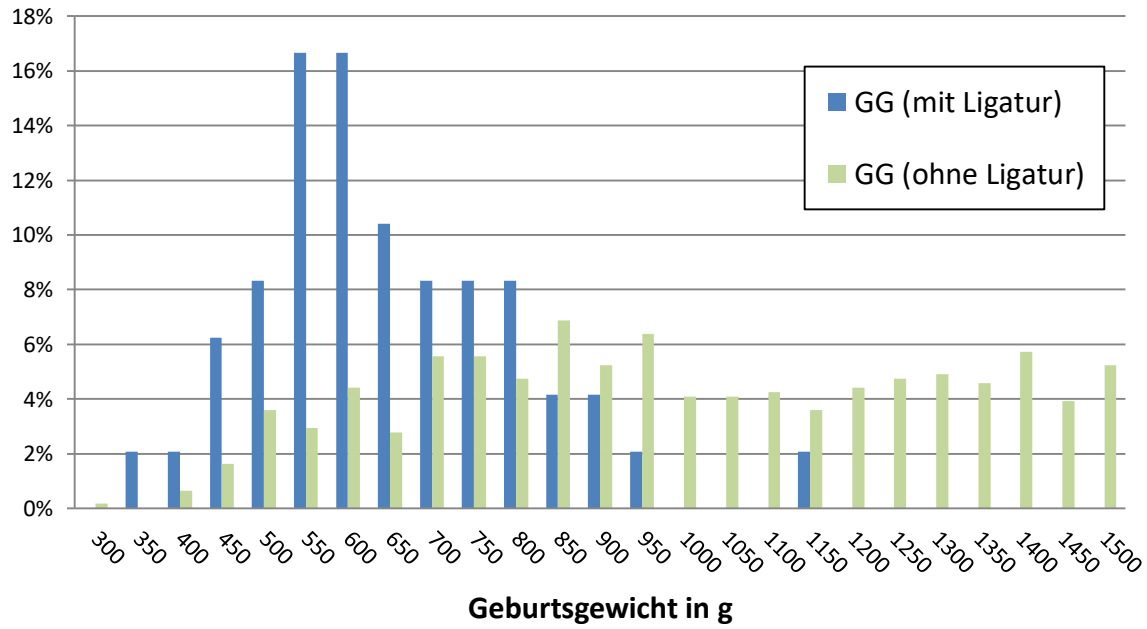

Abbildung 3: Verteilung des Geburtsgewichts von 48 Frühgeborenen <1500g Geburtsgewicht mit Ligatur des persistierenden Ductus arteriosus (Kohorte mit Ligatur) und allen 612 Frühgeborenen <1500g Geburtsgewicht (Kohorte ohne Ligatur) des Universitätsklinikums Ulm im Zeitraum von 01.01.2006 bis 30.06.2011, GG=Geburtsgewicht

Die für die Kohorte mit Ductusligatur spezifischen quantitativen Daten bezüglich Ductusligatur sind in Tabelle 5 dargestellt. Das Alter der Kinder bei PDA Diagnose betrug im Median 12 Tage (8 – 19 Tage), das Alter bei Ligatur 27 Tage (21 – 38 Tage) und das Gewicht bei Ligatur 880 g (683 – 1048 g).

Tabelle 5: Quantitative demographische Daten von 48 Frühgeborenen <1500g Geburtsgewicht mit Ligatur des persistierenden Ductus arteriosus (Kohorte mit Ductusligatur) des Universitätsklinikums Ulm im Zeitraum von 01.01.2006 bis 30.06.2011

Merkmal	**Median (Q1 – Q3)**
Alter bei PDA Diagnose (d)	12 (8 - 19)
Alter bei Ligatur (d)	27 (21 - 38)
Gewicht bei Ligatur (g)	880 (683 - 1048)

3.2 PDA Beurteilung

Für die Kohorte mit Ductusligatur (n=48) wurden als klinische Zeichen des PDA bei 17 (35%) der Frühgeborenen springende Pulse dokumentiert, ein Systolikum war bei 47 (98%) Kindern erfasst, davon wurde es bei 41 (85%) mit 3/6 oder höher dokumentiert. Bei 7 (15%) der Kinder wurde ein aktives Präkordium beschrieben.

Die letzten echokardiografisch bestimmten Werte vor Ductusligatur für den gewichtsspezifischen Ductusdurchmesser (n=48, Abbildung 4) betrugen im Median 3,4 mm/kg Körpergewicht (KG) (2,6 – 3,9 mm/kg KG) und für den absoluten Ductusdurchmesser (n=48, Abbildung 5) im Median 3,0 mm (2,5 – 3,0 mm). Bei dem absoluten Ductusdurchmesser fand sich ein Kind (2%) mit einem Ductus unter 1,5 mm, bei 39 Kindern (81%) war der Ductus größer 1,5 mm und kleiner oder gleich 3 mm, bei 8 Kindern (17%) war er größer 3 mm.

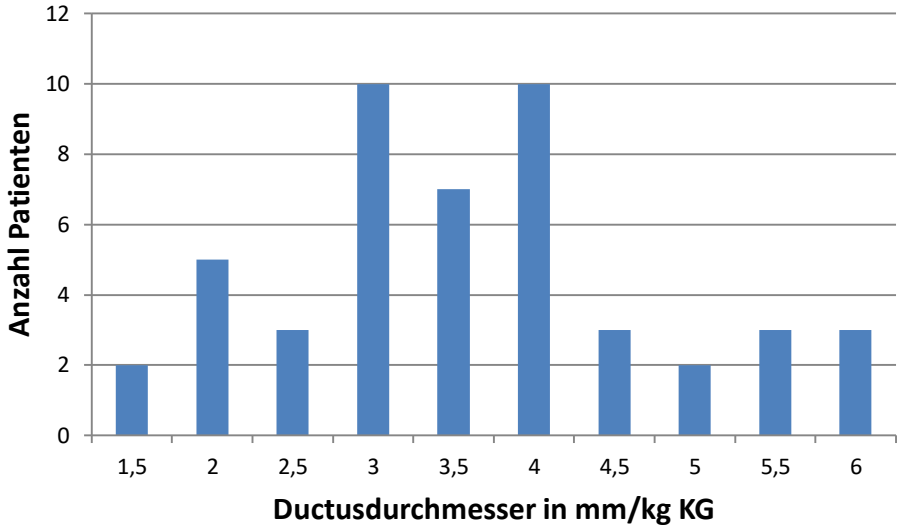

Abbildung 4: Verteilung des gewichtsspezifischen Ductusdurchmessers bei einem Kollektiv von 48 Frühgeborenen <1500g Geburtsgewicht mit Ligatur des persistierenden Ductus arteriosus am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 01.01.2006 bis 30.06.2011, KG=Körpergewicht

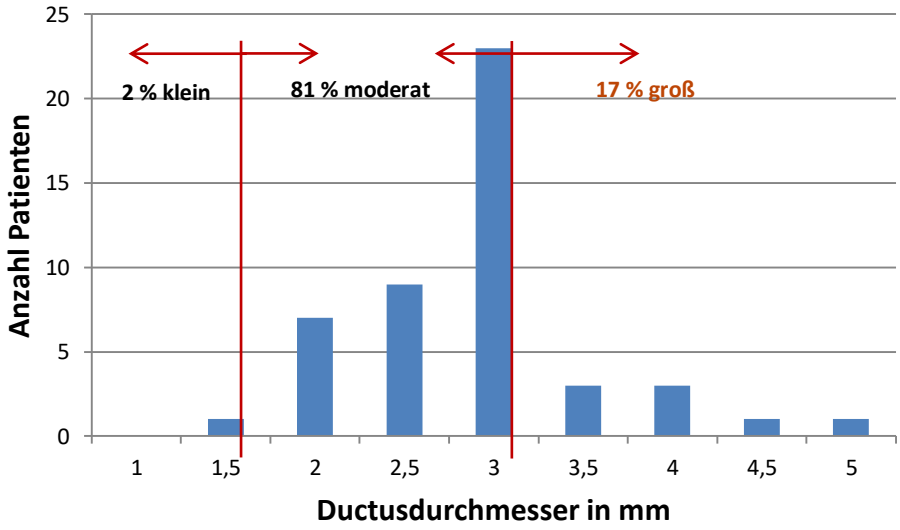

Abbildung 5: Verteilung des absoluten Ductusdurchmessers bei einem Kollektiv von 48 Frühgeborenen <1500g Geburtsgewicht mit Ligatur des persistierenden Ductus arteriosus am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 01.01.2006 bis 30.06.2011

Die letzten echokardiografisch erhobenen Werte vor Ductusligatur betrugen für den RI Aca (n=33, Abbildung 6) im Median 0,89 (0,82 – 0,90) und für die LA/Ao Ratio (n=47, Abbildung 7) im Median 1,7 (1,4 – 1,8). Einen RI Aca von kleiner oder gleich 0,86 hatten 13 (39%) der Kinder, einen RI Aca von größer 0,86 oder kleiner 1,0 hatten 19 (58%) und ein RI Aca von größer oder gleich 1,0 wurde bei einem Kind (3%) festgestellt. Eine LA/Ao Ratio von unter 1,5 fand sich bei 12 (26%), eine LA/Ao Ratio von 1,5 bis 2,0 fand sich bei 27 (57%) und eine LA/Ao Ratio von größer 2,0 fand sich bei 8 (17%) der Kinder.

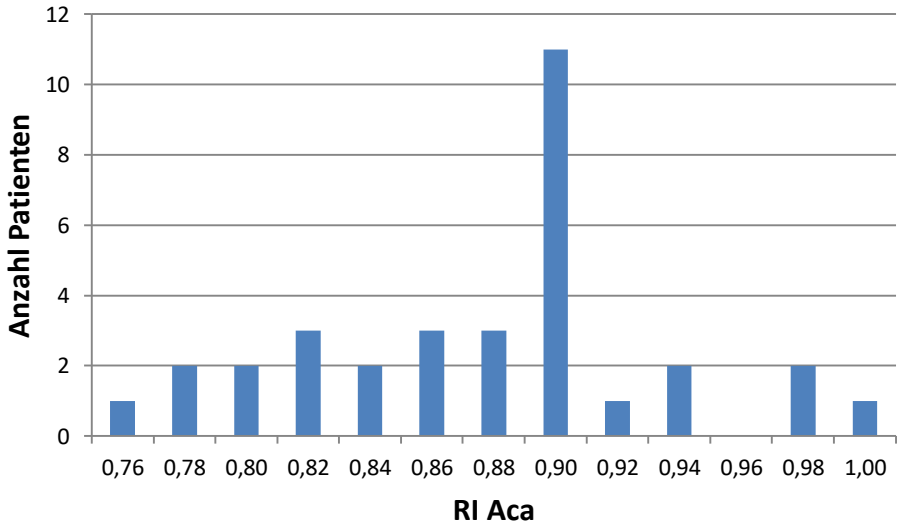

Abbildung 6: Verteilung des Resistance Index der Arteria cerebri anterior (n=33) bei einem Kollektiv von Frühgeborenen <1500g Geburtsgewicht mit Ligatur des persistierenden Ductus arteriosus am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 01.01.2006 bis 30.06.2011, RI Aca=Resistance Index der Arteria cerebri anterior

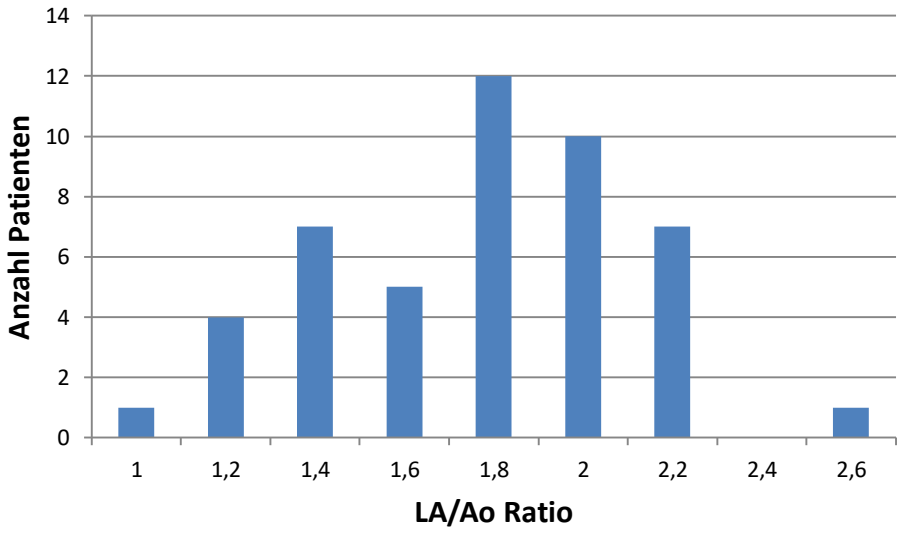

Abbildung 7: Verteilung der Linkes Atrium / Aorta (LA/Ao) Ratio (n=47) bei einem Kollektiv von Frühgeborenen <1500g Geburtsgewicht mit Ligatur des persistierenden Ductus arteriosus am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 01.01.2006 bis 30.06.2011

Zwischen dem gewichtsspezifischen Ductusdurchmesser und dem RI Aca fand sich keine Korrelation (r = 0,099, p=0,583) und zwischen gewichtsspezifischem Ductusdurchmesser

und La/Ao Ratio zeigte sich auch keine Korrelation (r = -0,045, p=0,765), siehe Abbildung 8.

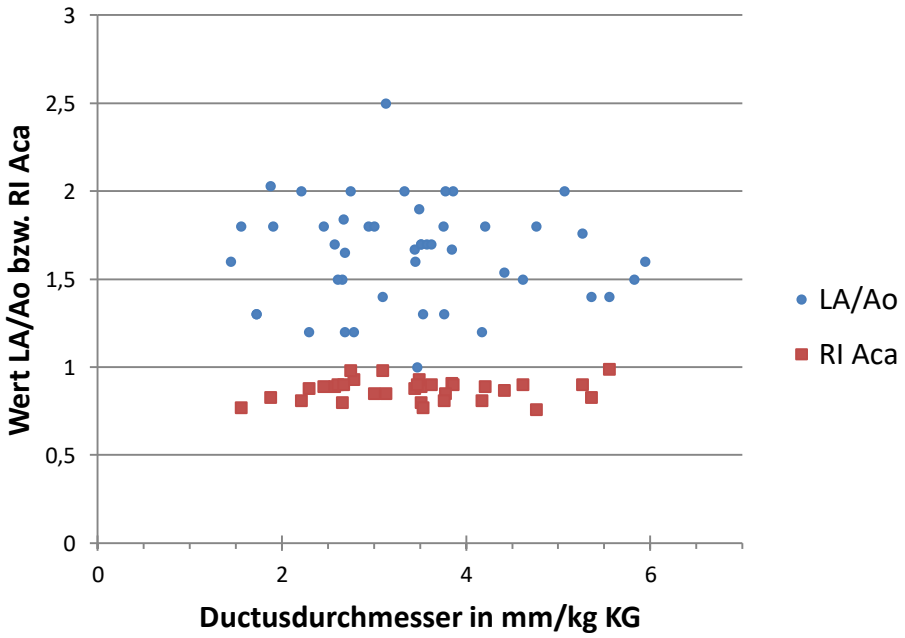

Abbildung 8: LA/Ao Ratio (n=47) bzw. RI Aca (n=33) je gewichtsspezifischem Ductusdurchmesser bei einem Kollektiv von Frühgeborenen <1500g Geburtsgewicht mit Ligatur des persistierenden Ductus arteriosus am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 01.01.2006 bis 30.06.2011, LA/Ao=Linkes Atrium /Aorta Ratio, RI Aca=Resistance Index der Arteria cerebri anterior, KG=Körpergewicht

Zwischen dem absoluten Ductusdurchmesser und dem RI Aca fand sich keine Korrelation (r=0,223, p=0,212) und zwischen dem absoluten Ductusdurchmesser und der LA/Ao Ratio zeigte sich auch keine Korrelation (r=0,035, p=0,819), siehe Abbildung 9.

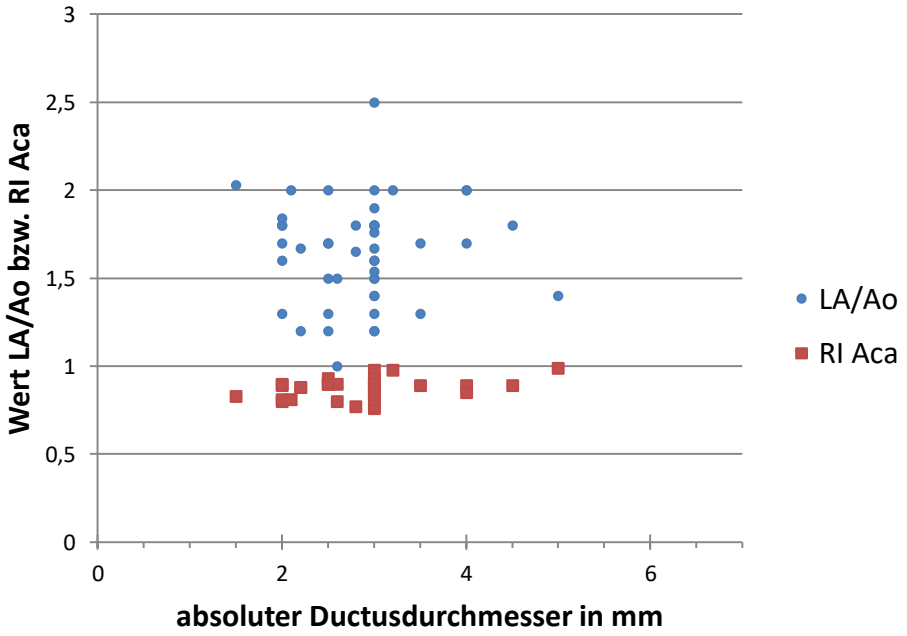

Abbildung 9: LA/Ao Ratio (n=47) bzw. RI Aca (n=33) je absolutem Ductusdurchmesser bei einem Kollektiv von Frühgeborenen <1500g Geburtsgewicht mit Ligatur des persistierenden Ductus arteriosus am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 01.01.2006 bis 30.06.2011, LA/Ao=Linkes Atrium /Aorta Ratio, RI Aca=Resistance Index der Arteria cerebri anterior

3.3 Präoperative Therapie

Als IVH Prophylaxe erhielten 34 (71%) der 48 Kinder mit Ductusligatur Indomethacin, 14 (29%) bekamen keine Hirnblutungsprophylaxe. Bei 44 (92%) der Kinder wurde ein medikamentöser Ductusverschluss mit Indomethacin versucht, bei 2 (4%) Kindern wurde Ibuprofen als Therapieversuch verabreicht, bei 2 (4%) Kindern wurde kein medikamentöser Therapieversuch unternommen. Von den 44 Kindern die Indomethacin als medikamentöse PDA Therapie bekamen, erhielten hierfür 7 (16%) der Kinder einen Zyklus, 34 (77%) der Kinder zwei Zyklen und 3 (7%) der Kinder drei Zyklen. Bei den 2 Kindern, die Ibuprofen als Therapieversuch bekamen, wurden jeweils 2 Zyklen Ibuprofen verabreicht.

In der Woche vor Ductusligatur erhielten 11 (23%) der 48 Kinder Diuretika, bei den restlichen Kindern wurden in dieser Zeit präoperativ keine Diuretika verabreicht.

3.4 Morbidität

Vor der Ductusligatur kam es zu einer NEC bei einem (2%) der 48 Kinder der Kohorte mit Ductusligatur, sie wurde konservativ behandelt. Im weiteren Verlauf des stationären Aufenthalts, jedoch nicht in der ersten postoperativen Woche, kam es zu einer NEC bei einem weiteren Kind. Somit betrug die Gesamtrate der NEC in der Kohorte mit Ductusligatur 4% und unterschied sich nicht signifikant von der Kohorte ohne Ligatur mit 5% (p=1,000). Eine FIP trat vor Ductusligatur bei 4 (8%) der Frühgeborenen auf, 3 dieser Fälle wurden operativ behandelt. Im weiteren stationären Verlauf entwickelten sich keine weiteren FIP Fälle mehr und es gab keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zur Kohorte ohne Ligatur mit 4% (p=0,141).

Bei 28 (58%) der 48 Kinder der Kohorte mit Ductusligatur bestand präoperativ eine IVH. Bei 9 (19%) der 48 Kinder handelte es sich um eine schwere IVH (Grad 3 oder 4). Im weiteren stationären Verlauf traten keine zusätzlichen IVH Fälle auf. In der Kohorte mit Ductusligatur traten somit signifikant mehr IVH Fälle auf als in der Kohorte ohne Ligatur (58% vs. 21%, p<0,001), jedoch handelte es sich in der Kohorte mit Ductusligatur nicht um signifikant mehr Fälle der Schweregrade 3 und 4 als in der Kohorte ohne Ligatur (19% vs. 10%, p=0,072). Ein deutlicher Trend in Richtung höherer IVH Schweregrade in der Kohorte mit Ductusligatur war jedoch erkennbar.

Eine PVL bestand bei keinem (0%) der 48 Kinder der Kohorte mit Ligatur, weder vor Ductusligatur noch entwickelte sie sich im Verlauf des stationären Aufenthalts. Der Unterschied zur Kohorte ohne Ligatur mit 2% PVL war nicht signifikant (p=1,000).

Bei 4 (8%) der Kinder der Kohorte mit Ligatur kam es präoperativ zu Lungenblutungen. Insgesamt kam es bei 7 (15%) Kindern zu einer Lungenblutung innerhalb des stationären Aufenthaltes, bei 3 (6%) der Kinder nach Ductusligatur, jedoch bei keinem dieser Kinder innerhalb der ersten postoperativen Woche. Insgesamt gab es signifikant mehr Fälle von Lungenblutungen in der Kohorte mit Ligatur als in der Kohorte ohne Ductusligatur (15% vs. 3%, p<0,001) innerhalb des stationären Aufenthaltes. Die Morbidität der Kohorte mit Ligatur sowie die Morbidität der Kohorte ohne Ligatur sind im Vergleich grafisch in Abbildung 10 dargestellt.

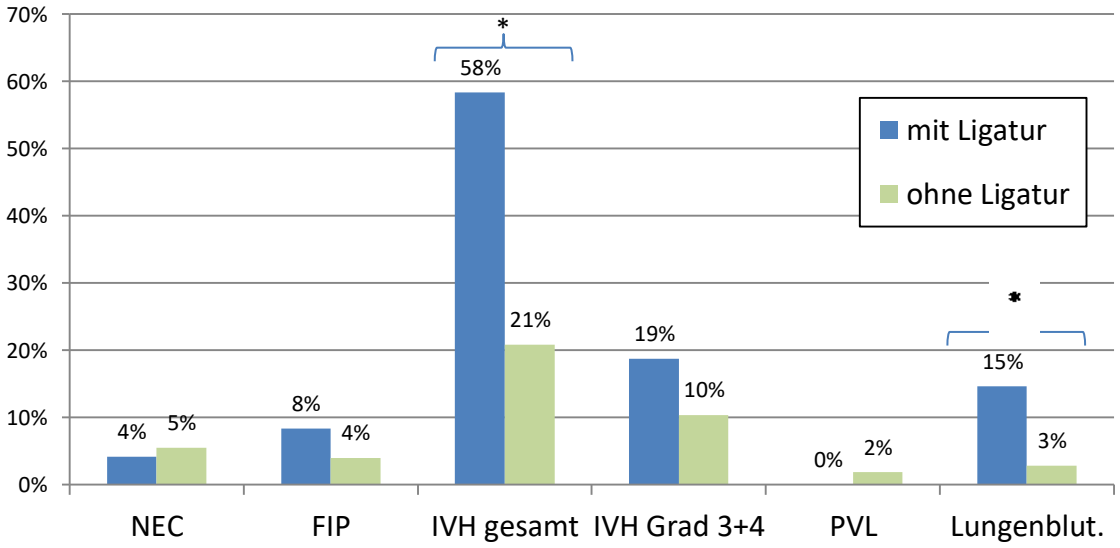

Abbildung 10: Morbidität bei einem Kollektiv von 48 Frühgeborenen <1500g Geburtsgewicht mit Ligatur des persistierenden Ductus arteriosus (Kohorte mit Ligatur, n_{mit}) und Morbidität der Frühgeborenen <1500g Geburtsgewicht (Kohorte ohne Ligatur, n_{ohne}) des Universitätsklinikums Ulm im Zeitraum von 01.01.2006 bis 30.06.2011, NEC=Nekrotisierende Enterokolitis (n_{mit} = 48 / n_{ohne} = 607, p=1,000), FIP=Fokale intestinale Perforation (n_{mit} = 48 / n_{ohne} = 607, p=0,141), IVH gesamt=Intraventrikuläre Hirnblutung (n_{mit} = 48 / n_{ohne} = 591, p<0,001*), IVH Grad 3+4 (n_{mit} = 48 / n_{ohne} = 591, p=0,072), PVL=Periventrikuläre Leukomalazie (n_{mit} = 48 / n_{ohne} = 612, p=1,000), Lungenblut=Lungenblutung (n_{mit} = 48 / n_{ohne} = 612, p<0,001*), *p<0,05

3.5 Verlauf der Ductusligatur

Die während der Ductusligatur dokumentierten Werte sind in Tabelle 6 und Tabelle 7 dargestellt. Die Operationsdauer (n=47) betrug im Median 35 Minuten (30 – 45 Minuten). Alle 48 (100%) der Kinder erhielten Fentanyl, im Median 40 µg / kg KG (33 – 52 µg / kg KG), 45 (94%) der Kinder erhielten Midazolam, im Median 0,19 mg/kg KG (0,10 – 0,22 mg/kg KG) und Vecuronium bekamen 46 (96%), im Median 0,11 mg/kg KG (0,10 – 0,19). Mehr als ein Drittel der Kinder (38%) wurden mit Erythrozytenkonzentraten transfundiert, im Median 14,3 ml/kg KG (9,6 – 17,6 ml/kg KG). Die FiO_2 war für 42 der 48 Kinder während der Ductusligatur dokumentiert, die minimale FiO_2 lag für diese Kinder im Median bei 0,30 (0,22 – 0,40), die maximale FiO_2 im Median bei 1,0 (0,70 – 1,0). Alle Kinder besaßen einen peripheren Venenverweilkatheter und erhielten eine Antibiotikaprophylaxe. Ein zentraler Venenkatheter war bei 40 (83%) der Kinder vorhanden, ein arterieller Katheter war bei 39 (81%) der Kinder vorhanden, bei 13 (27%) der Kinder wurde eine Thoraxdrainage angelegt.

Tabelle 6: Während der Ductusligatur erhobene Werte bei einem Kollektiv von 48 Frühgeborenen <1500g Geburtsgewicht mit Ligatur des persistierenden Ductus arteriosus am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 01.01.2006 bis 30.06.2011, EK = Erythrozytenkonzentrat, FiO_2=Inspiratorische Sauerstoffkonzentration, KG=Körpergewicht

Merkmal	**N**	**Median (Q1 – Q3)**
Schnitt bis Naht in Minuten	47	35 (30 - 45)
Fentanyl in µg/ kg KG	48	40 (33 – 52)
Midazolam in mg/kg KG	45	0,19 (0,10 – 0,22)
Vecuronium in mg/kg KG	46	0,11 (0,10 – 0,19)
Gesamtvolumen in ml/ kg KG	37	15 (10 – 30)
EK in ml/kg KG	18	14,3 (9,6 – 17,6)
Minimale FiO_2	42	0,30 (0,22 – 0,40)
Maximale FiO_2	42	1,00 (0,70 – 1,00)

Tabelle 7: Von Beginn bis Ende der Anästhesiemaßnahmen der Ductusligatur erhobene Charakteristika eines Kollektivs von 48 Frühgeborenen <1500g Geburtsgewicht mit Ligatur des persistierenden Ductus arteriosus am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 01.01.2006 bis 30.06.2011

Merkmal	**Anzahl der Kinder**	**(%)**
Peripherer Venenverweilkatheter	48	(100%)
Zentraler Venenkatheter	40	(83%)
Arterieller Katheter	39	(81%)
Thoraxdrainage	13	(27%)
Transfusion Erythrozytenkonzentrat	18	(38%)
Antibiotikaprophylaxe	48	(100%)

3.6 Komplikationen

3.6.1 Unmittelbare Komplikationen

Keines der 48 Kinder verstarb während der Ductusligatur.

Bei keinem der Kinder kam es als unmittelbare Komplikation der Ductusligatur zur Reanimationspflichtigkeit oder zur akzidentiellen Extubation. Mehr als zwei Drittel (32/48, 67%) der Kinder benötigten Katecholamine während der Operation, 13% (6/48) bekamen Adrenalin, bei 10% (5/48) wurde Atropin verabreicht. Direkt postoperativ ließ sich röntgenologisch ein Pneumothorax bei 10 (21%) der Kinder nachweisen, gefolgt von einer Hyperkapnie (pCO_2 > 70mmHg) bei 4 (8%) der Kinder und einer Hypokapnie (pCO_2 < 35mmHg) bei 3 (6%) der Kinder. Eine Hypothermie (Körpertemperatur < 36°C) fand sich bei 3 (6%) Kindern, eine Hyperthermie (Körpertemperatur > 38°C) bei 2 (4%) Kindern. In einem Fall (2%) kam es zur fälschlichen Ligatur des linken Astes der Arteria pulmonalis. Der Verlauf dieses Falles wird im Abschnitt Diskussion genauer beschrieben. Bei einem der Kinder (2%) kam es während der Operation zu einer Blutung. Bei keinem der Kinder kam es zu einer IVH oder systemischen Infektion in den ersten 72 Stunden postoperativ. Das Auftreten einer systemischen Infektion wurde hierbei aus der Diagnoseliste der Arztbriefe entnommen. Die Definition der Infektion in den Arztbriefen findet anhand erhöhter Infektionsparameter statt, z.B. C-reaktives-Protein Erhöhung oder positive Blutkultur im Zusammenhang mit einer klinischen Verschlechterung. Die postoperative Antibiotikagabe wurde im Rahmen dieser Studie nicht erfasst. Das Auftreten einer Wundinfektion wurde separat im folgenden Abschnitt unter Komplikationen im weiteren Verlauf behandelt und die jeweiligen Verläufe sind in der Diskussion genauer beschrieben. Die prozentuale Verteilung der unmittelbaren Komplikationen der Ductusligatur ist grafisch in Abbildung 11 dargestellt.

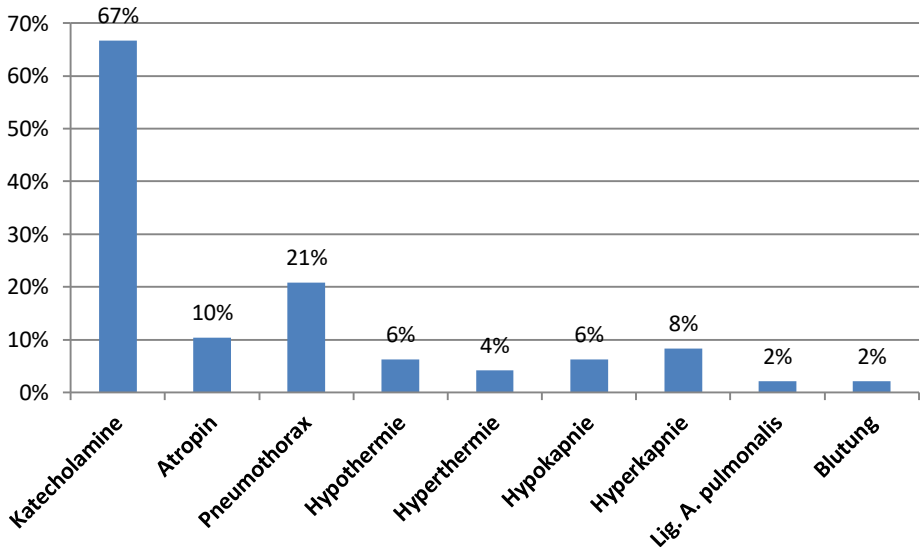

Abbildung 11: Prozentuale Verteilung der unmittelbaren Komplikationen der Ductusligatur bei einem Kollektiv von 48 Frühgeborenen <1500g Geburtsgewicht mit Ligatur des persistierenden Ductus arteriosus am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 01.01.2006 bis 30.06.2011, Hypothermie=Körpertemperatur < 36°C, Hyperthermie=Körpertemperatur > 38°C, Hypokapnie=pCO_2 < 35mmHg, Hyperkapnie=pCO_2 > 70mmHg, Lig A. pulmonalis=fälschliche Ligatur des linken Astes der Arteria pulmonalis, Blutung=transfusionspflichtige Blutung

3.6.2 Komplikationen im weiteren Verlauf

Insgesamt traten in der ersten postoperativen Woche bei 6 (13%) Kindern Komplikationen auf, deren Verläufe genauer im Abschnitt Diskussion beschrieben werden. Während der ersten postoperativen Woche kam es bei keinem der 48 Kinder zu einem Pleuraerguss oder einer Stimmbandlähmung. Innerhalb der ersten postoperativen Woche wurde bei 2 (4%) der Kinder eine Parese des Zwerchfells diagnostiziert. Bei 3 (6%) Kindern entwickelte sich eine postoperative Wundinfektion. Bei einem (2%) Kind trat postoperativ der Verdacht auf einen Chylothorax auf.

Keines der 48 Kinder verstarb in den 28 Tagen nach Ductusligatur. Während des stationären Aufenthalts entwickelte sich signifikant häufiger eine BPD bei 26 (54%) der 48 Kinder mit Ductusligatur versus 116 (19%) der 612 Kinder ohne Ductusligatur ($p<0,001$). Ebenfalls handelte es sich bei Kindern mit Ductusligatur signifikant häufiger um eine schwere BPD verglichen mit Kindern ohne Ductusligatur bei 4 (8%) versus 9 (1%) Fällen ($p=0,011$). Die Fälle der BPD bei Kindern mit Ductusligatur im Vergleich zu Kindern ohne Ductusligatur sind in Abbildung 12 dargestellt.

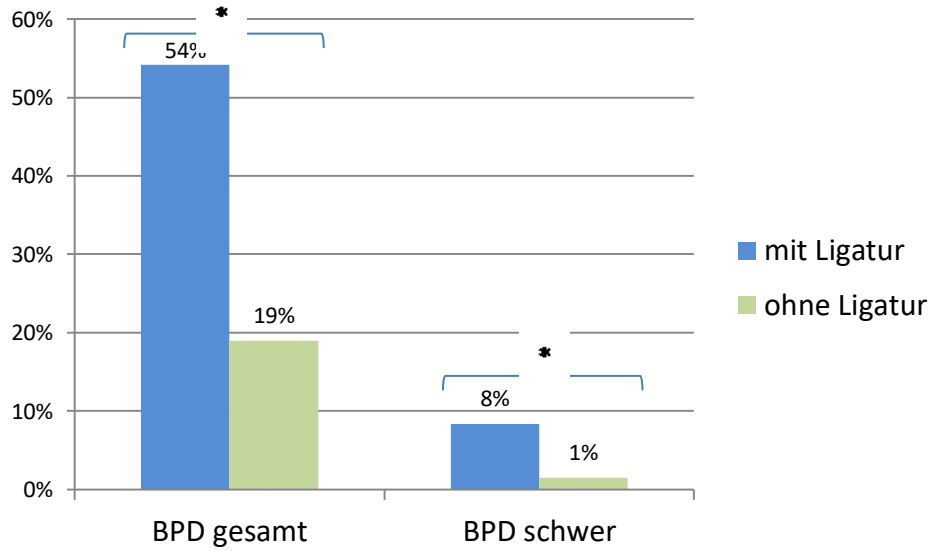

Abbildung 12: Auftreten der Bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) bei einem Kollektiv von 48 Frühgeborenen <1500g Geburtsgewicht mit Ligatur des persistierenden Ductus arteriosus (Kohorte mit Ligatur) und aller 612 Frühgeborenen <1500g Geburtsgewicht (Kohorte ohne Ligatur) am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 01.01.2006 bis 30.06.2011, *p<0,05

Bei 41 (85%) der 48 Kinder mit Ductusligatur entstand signifikant häufiger eine ROP, im Vergleich zu 191 (39%) der 490 untersuchten Kinder ohne Ductusligatur (p<0,001). Bei 11 (23%) der Kinder mit Ligatur wurde signifikant öfter eine Laserbehandlung der ROP durchgeführt im Vergleich zu 28 (6%) der 490 Kinder ohne Ligatur (p<0,001). Das Auftreten einer ROP und die Laserbehandlung bei der Kohorte mit Ductusligatur im Vergleich zur Kohorte ohne Ductusligatur ist grafisch in Abbildung 13 gezeigt.

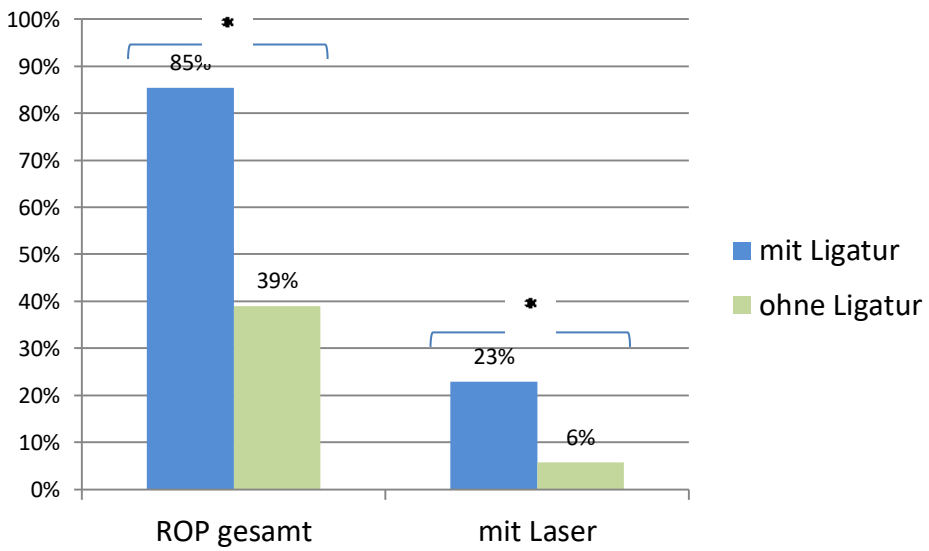

Abbildung 13: Auftreten und Laserbehandlung der Frühgeborenen Retinopathie (ROP) bei einem Kollektiv von 48 Frühgeborenen <1500g Geburtsgewicht mit Ligatur des persistierenden Ductus arteriosus (Kohorte mit Ligatur, n_{mit}) und der Frühgeborenen <1500g Geburtsgewicht (Kohorte ohne Ligatur, n_{ohne}) des Universitätsklinikums Ulm im Zeitraum von 01.01.2006 bis 30.06.2011, ROP gesamt=Frühgeborenen Retinopathie Grad I bis V (n_{mit} = 48 / n_{ohne} = 490), mit Laser=erfolgte Laserbehandlung (n_{mit} = 48 / n_{ohne} = 490), *p<0,05

3.7 Respiratorischer und hämodynamischer Verlauf

Bei einem der Kinder waren die Daten 72 Stunden nach Ductusligatur aufgrund der Verlegung in eine auswärtige Klinik und die fehlende Erlaubnis eines Elternteils in dortige Akteneinsicht nicht verfügbar. Hierauf ist die Reduktion der Fallzahl von 48 auf 47 Kinder bei der post2-OP Messung begründet.

Aufgrund der kleinen Fallzahlen und Eigenschaften der analysierten Parameter sind in einigen Fällen signifikante Veränderungen nicht auf Basis der Mediane ersichtlich, statistisch jedoch nachweisbar. Beispielsweise veränderten sich die Mediane des PEEP zwischen den Zeitpunkten prä, post1 und post2 nicht (jeweils 6 cmH_2O), wohingegen der durchgeführte Wilcoxon Test jeweils einen signifikanten Anstieg des PEEP nachwies (p (prä-post1) = 0,012 und p (prä-post2) = 0,032).

Die zu den 3 Zeitpunkten erfassten Beatmungsparameter sind in

Tabelle 8 aufgeführt. Die statistische Signifikanz ist in Tabelle 9 aufgeführt. Der PEEP nahm sowohl von prä im Median von 6 cmH_2O (5 – 6 cmH_2O) zu post1 im Median 6 cmH_2O (5 – 7 cmH_2O) (p=0,012) und zu post2 im Median 6 cmH_2O (5 – 7 cmH_2O) signifikant zu. Der PIP nahm sowohl von post1 im Median von 18 cmH_2O (17 – 21 cmH_2O) nach post2 im Median von 17 cmH_2O (16 – 18 cmH_2O) signifikant ab (p=0,019), als auch von prä im Median von 19 cmH_2O (16 – 21 cmH_2O) nach post2 im Median von 17 cmH_2O (16 – 18 cmH_2O) signifikant ab (p=0,002). Die Inspirationszeit nahm von prä im Median von 0,30 Sekunden (0,30 – 0,35 Sekunden) nach post2 im Median von 0,30 Sekunden (0,30 – 0,35 Sekunden) signifikant zu (p=0,044) und von post1 im Median von 0,30 Sekunden (0,30 – 0,30 Sekunden) nach post2 im Median von 0,30 Sekunden (0,30 – 0,35 Sekunden) signifikant zu (p=0,013). Die Beatmungsfrequenz nahm von prä im Median von 60 (48 – 60) nach post2 im Median von 50 (30 – 60) signifikant ab (p=0,001) und von post1 im Median von 60 (50 – 60) nach post2 im Median von 50 (30 – 60) signifikant ab (p<0,001).

Die FiO_2 nahm von post1 im Median von 0,38 (0,26 – 0,50) nach post2 im Median von 0,35 (0,26 – 0,40) signifikant ab (p=0,016). Der arteriell gemessene pCO_2 nahm von prä im Median von 58 mmHg (51 – 65 mmHg) nach post1 im Median von 48 mmHg (41 – 59 mmHg) signifikant ab (p=0,011).

Der MAWP nahm von prä im Median von 10 cmH_2O (8 – 10 cmH_2O) nach post2 im Median von 9 cmH_2O (7 – 10 cmH_2O) signifikant ab (p=0,001) und von post1 im Median von 10 cmH_2O (9 – 11 cmH_2O) nach post2 im Median von 9 cmH_2O (7 – 10 cmH_2O) signifikant ab (p<0,001).

Der OI nahm von post1 im Median von 7 (5 – 10) nach post2 im Median von 6 (4 – 9) signifikant ab (p=0,019). Die übrigen Unterschiede waren nicht signifikant.

Tabelle 8: Beatmungsparameter vor Ductusligatur (prä-OP, n=48), unmittelbar nach Ductusligatur (post1-OP, n=48) und 72 Stunden nach Ligatur (post2-OP, n=47) bei einem Kollektiv von 48 Frühgeborenen <1500g Geburtsgewicht mit Ligatur des persistierenden Ductus arteriosus am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 01.01.2006 bis 30.06.2011, PEEP=positiver endexpiratorischer Druck, PIP=Beatmungsspitzendruck, Insp.T=Inspirationszeit, Frequ=Frequenz, FiO_2=inspiratorische Sauerstoffkonzentration, PaO_2=arterieller Sauerstoffpartialdruck, pCO_2=Kohlenstoffdioxidpartialdruck, MAWP=mittlerer Atemwegsdruck, OI=Oxygenierungsindex, HFO=High Frequency Oscillation; Zeichenerklärung für p<0,05: §prä-post2, +prä-post1, #post1-post2 (*Ein Kind mit HFO Beatmung, **4 Kinder mit HFO Beatmung, ***4 Kinder mit HFO Beatmung und 8 Kinder mit CPAP Beatmung, †Nur arterielle Messung)

Beatmungsparameter	**Prä-OP** **Median (Q1 – Q3)**	**Post1-OP** **Median (Q1 – Q3)**	**Post2-OP** **Median (Q1 – Q3)**
PEEP (cmH_2O)	6 (5 – 6)	6 (5 – 7) +	6 (5 – 7) §
Anzahl Kinder	47*	47*	43**
PIP (cmH_2O)	19 (16 – 21)	18 (17 – 21)	17 (16 – 18) §#
Anzahl Kinder	47*	47*	35***
Insp. T (Sek.)	0,30 (0,30 – 0,35)	0,30 (0,30 – 0,30)	0,30 (0,30 – 0,35) §#
Anzahl Kinder	47*	47*	35***
Beatmungs Frequ.	60 (48 – 60)	60 (50 – 60)	50 (30 – 60) §#
Anzahl Kinder	47*	47*	35***
FiO_2	0,33 (0,26 – 0,44)	0,38 (0,26 – 0,50)	0,35 (0,26 – 0,40) #
Anzahl Kinder	48	48	47
PaO_2 (mmHg)†	53 (44 – 70)	53 (49 – 61)	55 (42 – 62)
Anzahl Kinder	38	35	23
pCO_2 (mmHg)			
Arteriell	58 (51 – 65)	48 (41 – 59) +	54 (51 – 61)
Anzahl Kinder	38	35	23
Kapillär	70 (58 – 80)	53 (43 – 60)	59 (49 – 64)
Anzahl Kinder	4	11	13
Venös	71 (65 – 73)	55 (52 – 56)	64 (59 – 69)
Anzahl Kinder	6	2	11
PaO_2 / FiO_2	162 (103 – 204)	157 (90 – 189)	147 (120 – 195)
Anzahl Kinder	38	35	23
MAWP (cmH_2O)	10 (8 – 10)	10 (9 – 11)	9 (7 – 10) §#
Anzahl Kinder	48	48	47
OI	6 (4 – 9)	7 (5 – 10)	6 (4 – 9) #
Anzahl Kinder	38	35	23

Tabelle 9: Signifikanzberechnungen mittels Wilcoxon Test für die Beatmungsparameter unmittelbar vor Ductusligatur (prä), unmittelbar nach Ductusligatur (post1) und 72 Stunden nach Ductusligatur (post2) bei einem Kollektiv von 48 Frühgeborenen <1500g Geburtsgewicht mit Ligatur des persistierenden Ductus arteriosus am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 01.01.2006 bis 30.06.2011, PEEP=positiver endexpiratorischer Druck, PIP=Beatmungsspitzendruck, Insp. T=Inspirationszeit, Frequ=Frequenz, FiO_2=inspiratorische Sauerstoffkonzentration, PaO_2=arterieller Sauerstoffpartialdruck, pCO_2=Kohlenstoffdioxidpartialdruck, MAWP=mittlerer Atemwegsdruck, OI=Oxygenierungsindex, (↑)=signifikante Zunahme, (↓)=signifikante Abnahme, n.d.=nicht durchführbar, *p<0,05

Beatmungsparameter	**p (prä-post1)**	**p (post1-post2)**	**p (prä-post2)**
PEEP (cmH_2O)	0,012*(↑)	0,954	0,032*(↑)
PIP (cmH_2O)	0,560	0,019*(↓)	0,002*(↓)
Insp. T (Sek.)	0,081	0,013*(↑)	0,044*(↑)
Beatmungs Frequ.	0,150	<0,001*(↓)	0,001*(↓)
FiO_2	0,089	0,016*(↓)	0,918
PaO_2 (mmHg)	0,725	0,695	0,651
pCO_2 (mmHg)			
Arteriell	0,011*(↓)	0,054	0,119
Kapillär	0,273	0,893	0,655
Venös	0,157	n.d.	0,655
PaO_2 / FiO_2	0,190	0,281	0,935
MAWP (cmH_2O)	0,404	<0,001*(↓)	0,001*(↓)
OI	0,060	0,019*(↓)	0,263

Bei der Veränderung der FiO_2 vor Ductusligatur zu 72 Stunden nach Ligatur (prä-post2) war ein sehr uneinheitlicher Trend erkennbar, je nach Patient schwankte die Differenz zwischen einem Anstieg von 67 % und einem Abfall von 71 %, siehe Abbildung 14.

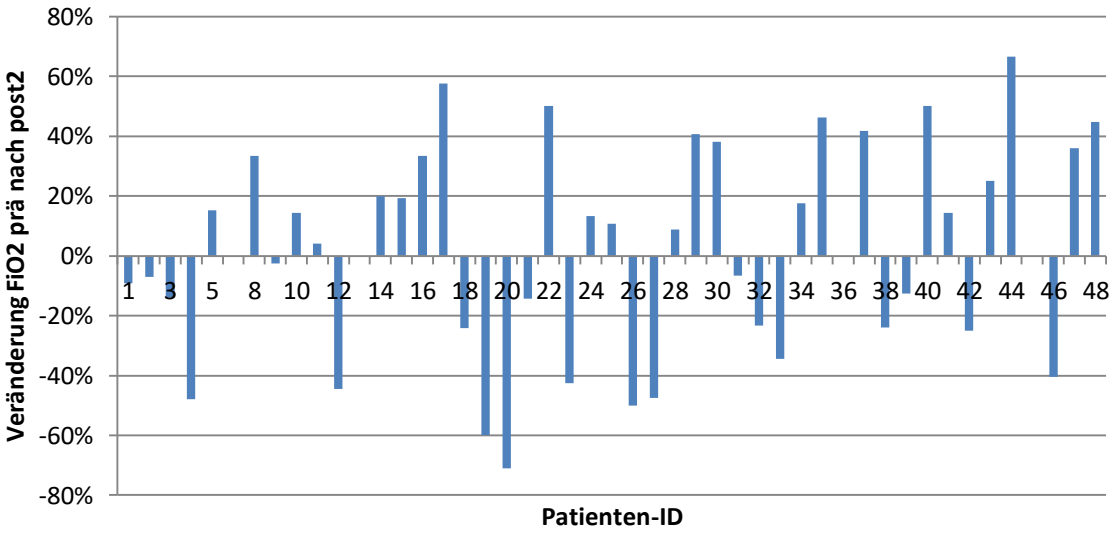

Abbildung 14: Veränderung der FiO2 vor Ductusligatur (prä) versus 72 Stunden nach Ductusligatur (post2) je Patient bei einem Kollektiv von 47 Frühgeborenen (fehlende post2-Daten bei einem Kind) <1500g Geburtsgewicht mit Ligatur des persistierenden Ductus arteriosus am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 01.01.2006 bis 30.06.2011, FiO_2=inspiratorische Sauerstoffkonzentration

Die Veränderung des MAWP $\left(\frac{f*T_i}{60} * (P_{IP} - PEEP) + PEEP\right)$ unmittelbar vor Ductusligatur gegenüber unmittelbar nach Ductusligatur bzw. gegenüber 72 Stunden nach Ductusligatur ist als Häufigkeitsverteilung in Abbildung 15 gezeigt. Ein Boxplot des MAWP zu den drei Zeitpunkten ist in Abbildung 16 gezeigt. Unmittelbar nach der Ductusligatur gab es im Median keine Veränderung des MAWP (0,00 cmH_2O), nach 72 Stunden nahm der MAWP im Median um 0,9 cmH_2O ab (p (post1-post2) < 0,001, p (prä-post2) = 0,001).

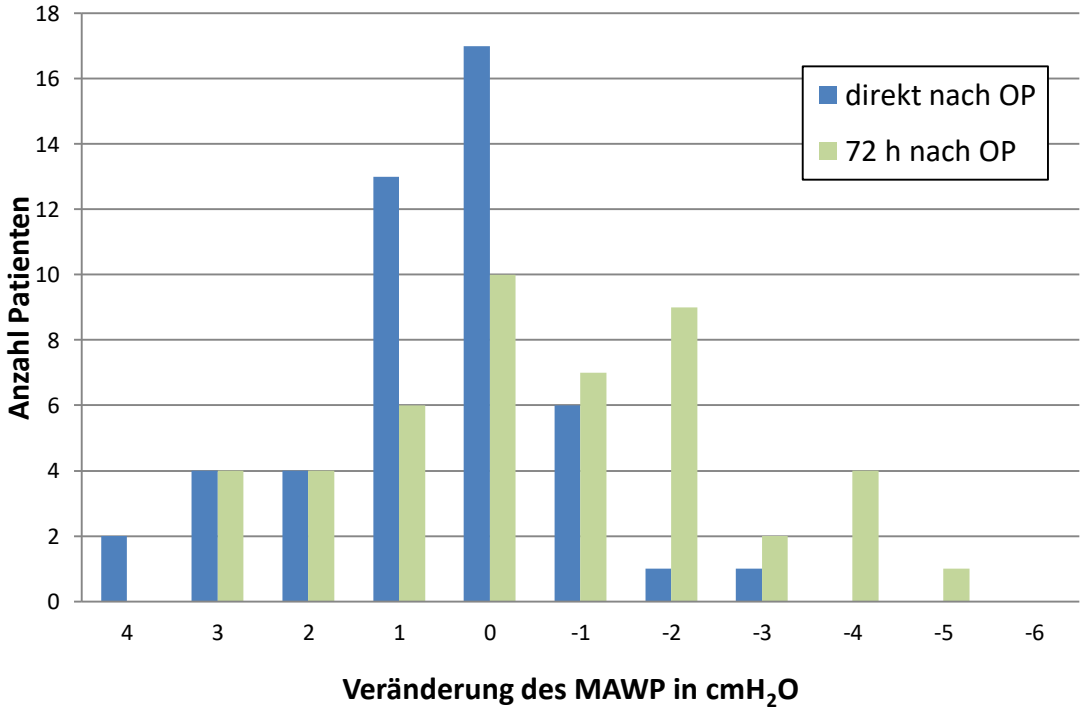

Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung der Veränderung des mittleren Atemwegsdrucks (MAWP) $\left(\frac{f*T_i}{60} * (P_{IP} - PEEP) + PEEP\right)$ von unmittelbar vor Ductusligatur (n=48) zu unmittelbar nach Ductusligatur (n=48) und 72 Stunden nach Ductusligatur (n=47) bei einem Kollektiv von 48 Frühgeborenen <1500g Geburtsgewicht mit Ligatur des persistierenden Ductus arteriosus am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 01.01.2006 bis 30.06.2011, f=Beatmungsfrequenz, T_i=Inspirationszeit, P_{IP}=Beatmungsspitzendruck, PEEP=positiver endexpiratorischer Druck

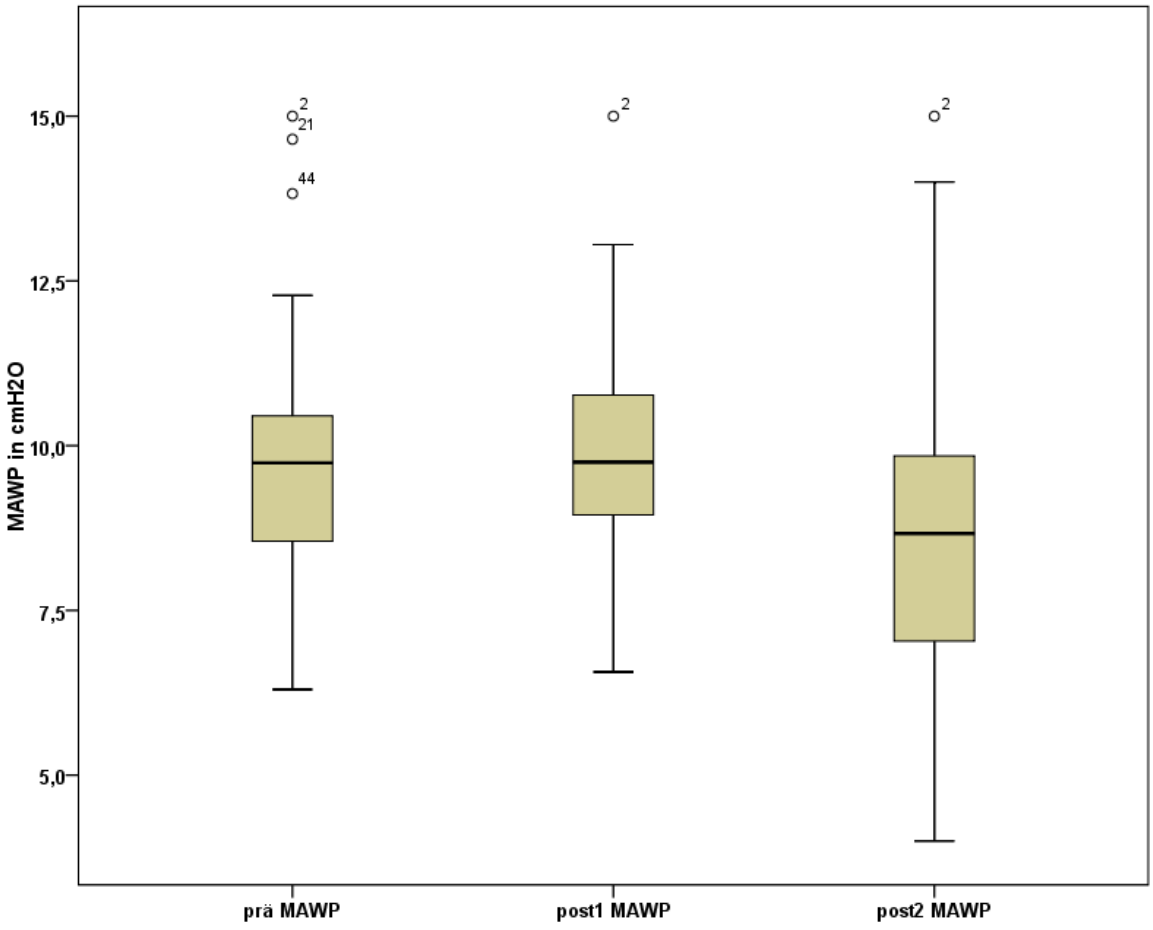

Abbildung 16: Boxplot des mittleren Atemwegsdrucks (MAWP) $\left(\frac{f*T_i}{60} * (\boldsymbol{P_{IP}} - \boldsymbol{PEEP}) + \boldsymbol{PEEP}\right)$ unmittelbar vor Ductusligatur (prä, n=48), unmittelbar nach Ductusligatur (post1, n=48) und 72 Stunden nach Ductusligatur (post2, n=47) bei einem Kollektiv von 48 Frühgeborenen <1500g Geburtsgewicht mit Ligatur des persistierenden Ductus arteriosus am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 01.01.2006 bis 30.06.2011, p (post1-post2) < 0,001, p (prä-post2) = 0,001, f=Beatmungsfrequenz, T_i=Inspirationszeit, P_{IP}=Beatmungsspitzendruck, PEEP=positiver endexpiratorischer Druck

Bei 22 (46%) Kindern war sowohl vor Ductusligatur als auch 72 Stunden nach Ductusligatur ein arterieller Katheter vorhanden. Für diese Fälle ist die Veränderung des Carrico Index (PaO_2/FiO_2) von unmittelbar vor Ductusligatur (prä) gegenüber 72 Stunden nach Ductusligatur (post2) grafisch in Abbildung 17 gezeigt. Hierbei wurde die berechnete Veränderung dem jeweiligen präoperativen Carrico Index zugeordnet. Während sich bei fast allen Kindern mit einem präoperativen Wert von unter 180 der Carrico Index 72 Stunden nach Ductusligatur erhöhte, nahm dieser für Kinder mit einem präoperativen Wert über 180 ab. Weiterhin fand sich eine moderate negative Korrelation (r=-0,666, p=0,001)

zwischen PaO_2/FiO_2 vor Ductusligatur (prä) und der Veränderung vor Ductusligatur gegenüber 72h nach Ductusligatur (Delta prä-post2).

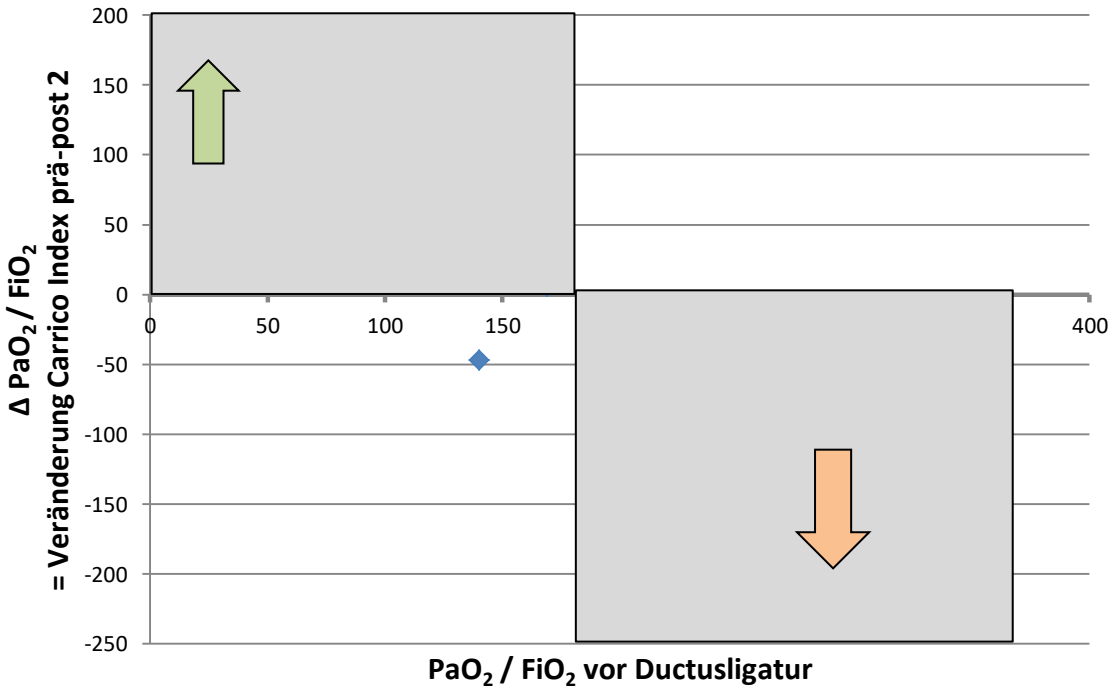

Abbildung 17: Veränderung des Carrico Index (PaO_2/FiO_2) von unmittelbar vor Ductusligatur (prä) zu 72 Stunden nach Ductusligatur (post2) bei einem Kollektiv von 22 Frühgeborenen <1500g Geburtsgewicht mit Ligatur des persistierenden Ductus arteriosus am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 01.01.2006 bis 30.06.2011, FiO_2=Inspiratorische Sauerstoffkonzentration, PaO_2=arterieller Sauerstoffpartialdruck

Die Veränderung des Oxygenierungsindex (OI) $\left(\frac{FiO_2 * MAWP}{PaO_2}\right)$ präoperativ zu 72 Stunden nach Ductusligatur ist in Abbildung 18 grafisch dargestellt (n=22). Auch hier wurde die Veränderung dem jeweiligen präoperativen OI zugeordnet. Für präoperative Werte unter 9 war keine Tendenz erkennbar (sowohl Zu- als auch Abnahme 72 Stunden nach Ligatur), für präoperative Werte des OI über 9 nahm er 72 Stunden nach Ligatur für alle Kinder ab. Weiterhin fand sich eine moderate negative Korrelation ($r=-0{,}706$, $p<0{,}001$) zwischen dem OI vor Ductusligatur (prä) und der Veränderung des OI vor Ductusligatur gegenüber 72 Stunden nach Ductusligatur (Delta prä-post2).

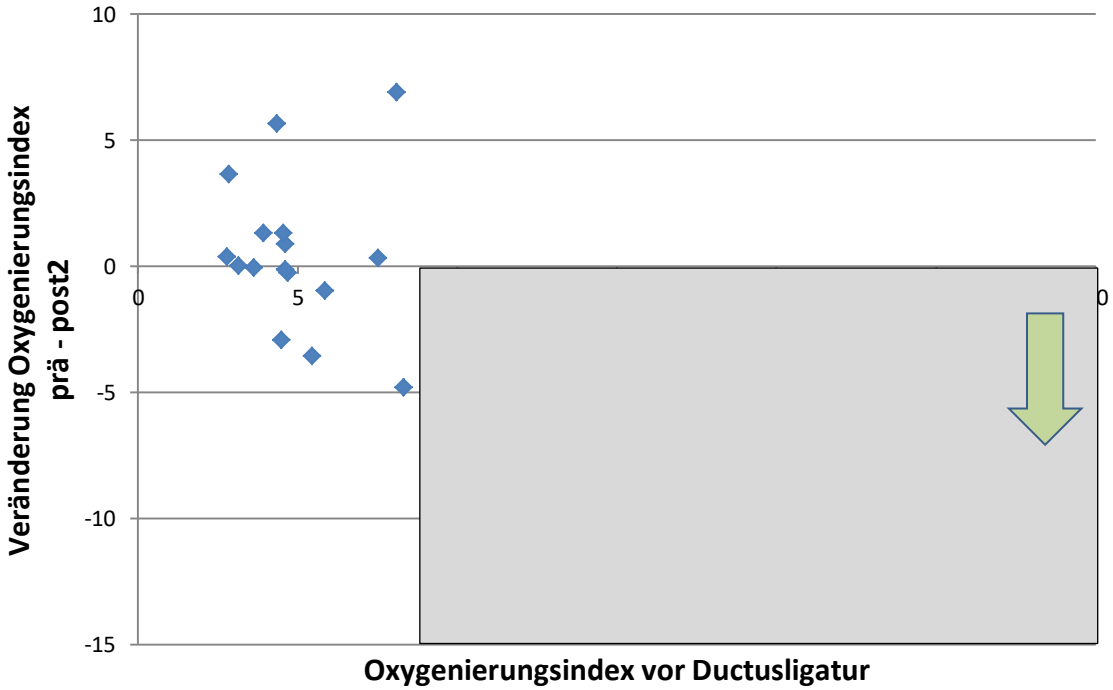

Abbildung 18: Veränderung des Oxygenierungsindex $\left(\frac{FiO_2 * MAWP}{PaO_2}\right)$ von unmittelbar vor Ductusligatur (prä) zu 72 Stunden nach Ductusligatur (post2) bei einem Kollektiv von 22 Frühgeborenen <1500g Geburtsgewicht mit Ligatur des persistierenden Ductus arteriosus am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 01.01.2006 bis 30.06.2011, FiO_2=inspiratorische Sauerstoffkonzentration, MAWP=Mittlerer Atemwegsdruck, PaO_2=arterieller Sauerstoffpartialdruck

Die zu den 3 Zeitpunkten erfassten Kreislaufparameter sind in Tabelle 10 dargestellt. Die statistischen Signifikanzen sind in Tabelle 11 aufgeführt. Der MAD nahm von prä im Median von 34 mmHg (30 – 39 mmHg) nach post2 im Median von 40 mmHg (32 – 44 mmHg) signifikant zu (p<0,001) und von post1 im Median von 31 mmHg (27 – 41 mmHg) nach post2 im Median von 40 mmHg (32 – 44 mmHg) signifikant zu (p<0,001). Die HF nahm von prä im Median von 160 Schlägen/Min. (151 – 180 Schlägen/Min.) nach post1 im Median von 160 Schlägen/Min. (140 – 174 Schlägen/Min.) signifikant ab (p=0,001) und von prä im Median von 160 Schlägen/Min. (151 – 180 Schlägen/Min.) nach post2 im Median von 160 Schlägen/Min. (140 – 160 Schlägen/Min.) signifikant ab (p<0,001). Die Temperatur nahm von prä im Median von 36,6 °C(36,2 – 37,0 °C) nach post2 im Median von 36,8 °C (36,6 – 37,0 °C) signifikant zu (p=0,008). Die übrigen Unterschiede waren nicht signifikant.

Tabelle 10: Kreislaufparameter unmittelbar vor Ductusligatur (prä-OP, n=48), unmittelbar nach Ductusligatur (post1-OP, n=48) und 72 Stunden nach Ductusligatur (post2-OP, n=47) bei einem Kollektiv von 48 Frühgeborenen <1500g Geburtsgewicht mit Ligatur des persistierenden Ductus arteriosus am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 01.01.2006 bis 30.06.2011, MAD=mittlerer arterieller Blutdruck, HF=Herzfrequenz, HKT=Hämatokrit, Zeichenerklärung für p<0,05: §prä-post2, +prä-post1, #post1-post2

Kreislaufparameter	Prä-OP Median (Q1 – Q3)	Post1-OP Median (Q1 – Q3)	Post2-OP Median (Q1 – Q3)
MAD (mmHg)	34 (30 – 39)	31 (27 – 41)	40 (32 – 44) § #
Anzahl Kinder	48	48	47
HF (Schläge/Min.)	160 (151 – 180)	160 (140 – 174) +	160 (140 – 160) §
Anzahl Kinder	48	48	47
Temperatur (°C)	36,6 (36,2 – 37,0)	36,8 (36,4 – 37,0)	36,8 (36,6 – 37,0) §
Anzahl Kinder	48	48	47
HKT (%)	46 (41 – 49)	46 (43 – 51)	46 (43 – 52)
Anzahl Kinder	46	46	37

Tabelle 11: Signifikanzberechnungen mittels Wilcoxon Test für die Kreislaufparameter unmittelbar vor Ductusligatur (prä), unmittelbar nach Ductusligatur (post1) und 72 Stunden nach Ductusligatur (post2) bei einem Kollektiv von 48 Frühgeborenen <1500g Geburtsgewicht mit Ligatur des persistierenden Ductus arteriosus am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 01.01.2006 bis 30.06.2011, MAD=mittlerer arterieller Druck, HF=Herzfrequenz, HKT=Hämatokrit, (↑)=signifikante Zunahme, (↓)=signifikante Abnahme, *p<0,05

Kreislaufparameter	p (prä-post1)	p (post1-post2)	p (prä-post2)
MAD (mmHg)	0,141	<0,001*(↑)	<0,001*(↑)
HF (Schläge/Min.)	0,001*(↓)	0,572	<0,001*(↓)
Temperatur (°C)	0,124	0,307	0,008*(↑)
HKT (%)	0,068	0,665	0,250

Die Anzahl der Kinder, die vor der Ductusligatur Katecholamine benötigten, betrug 24 (50%, n=48) und war signifikant niedriger als unmittelbar nach Ligatur mit 34 (71%, n=48) Fällen (p<0,001) und signifikant höher als 72 Stunden nach Ductusligatur mit 13 (28%, n=47) Fällen (p=0,004).

Um die Veränderung des Blutdrucks und der Herzfrequenz unabhängig von Katecholaminen beurteilen zu können, wurden die Kreislaufparameter separat für die Gruppe von 21 (45%, n=47) Kindern berechnet, die weder unmittelbar vor Ductusligatur noch 72 Stunden nach Ductusligatur Katecholamine benötigten. Die Veränderung des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAD) und der Herzfrequenz (HF) zwischen diesen Zeitpunkten ist für diese Patienten grafisch in Abbildung 19 dargestellt. Der MAD 72 Stunden nach Ligatur steigerte sich im Median von 32mmHg (27 – 42 mmHg) auf 44 mmHg (37 – 50 mmHg) signifikant (p=0,003) für diese Kohorte, während die HF im Median von 160 Schläge/Minute (140 – 165 Schläge/Minute) auf 140 Schläge/Minute (140 – 160 Schläge/Minute) signifikant abnahm (p=0,035).

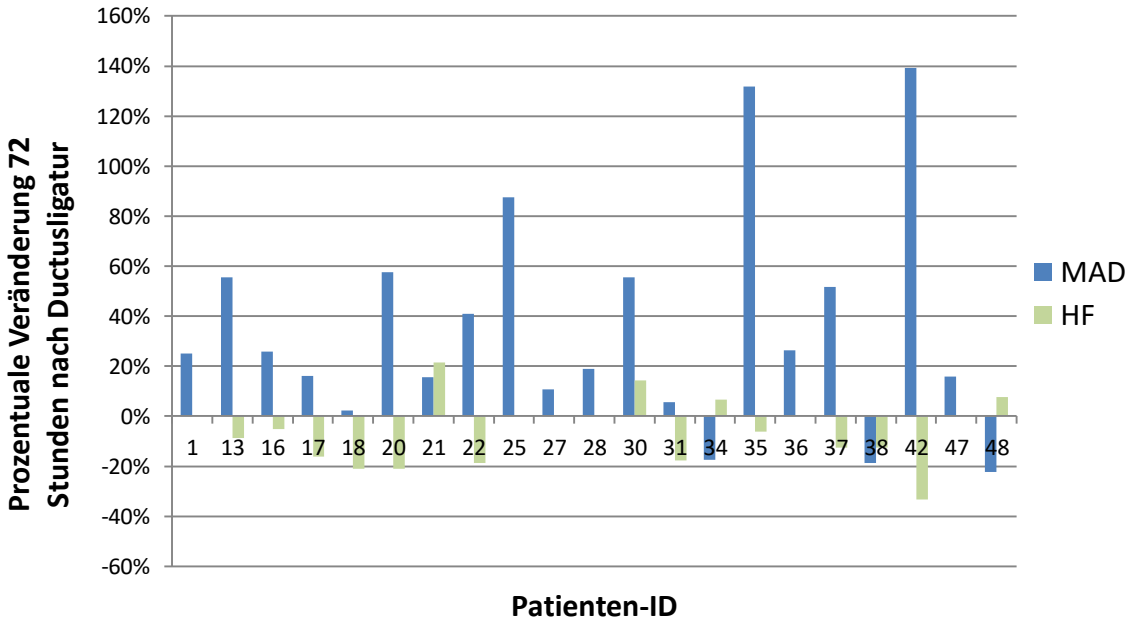

Abbildung 19: Veränderung des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAD) in mmHg und der Herzfrequenz (HF) in Schlägen pro Minute unmittelbar vor Ductusligatur gegenüber 72 Stunden nach Ductusligatur bei einem Kollektiv von 21 Frühgeborenen ohne Katecholamine <1500g Geburtsgewicht mit Ligatur des persistierenden Ductus arteriosus am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 01.01.2006 bis 30.06.2011

4. Diskussion

Das Problem eines persistierenden Ductus arteriosus betrifft vor allem extrem unreife Frühgeborene. Dies spiegelt sich auch in unserer Kohorte wider. Die Kinder mit durchgeführter Ductusligatur waren signifikant unreifer und kleiner bei Geburt als die Kinder der Gesamtkohorte. Lediglich ein Kind der Kohorte mit Ductusligatur hatte ein Geburtsgewicht von über 1000 g, alle anderen Kinder mit Ligatur wogen unter 1000 g und zählten somit zu ELBWI. Das Verhältnis von Mädchen (40%) zu Jungen (60%) in der Kohorte mit PDA Ligatur war im Vergleich zu einer geschlechtsspezifischen PDA Inzidenz von Mädchen zu Jungen von 2:1 genau umgekehrt als erwartet (Schneider und Moore 2006). Die APGAR Werte nach Geburt waren signifikant geringer in der Kohorte mit Ductusligatur, der kleine, aber signifikante Unterschied, zeigte sich in den APGAR Werten unserer Studie sowohl nach 1 Minute als auch nach 5 und 10 Minuten. Als Erklärung hierfür spielt sicherlich die Unreife der Kinder mit PDA Ligatur eine Rolle. Womöglich ist es auch ein Ausdruck dafür, dass eine perinatale Depression einen Risikofaktor für eine spätere PDA Ligatur darstellt. Dieser Trend wurde auch in vergleichbaren Studien zur PDA Ligatur beschrieben (Chen und Mao 2015; Qu et al. 2011).

An der Kinderklinik Ulm werden echokardiographische Kontrollen nicht routinemäßig sondern nur bei klinischer Symptomatik durchgeführt. Das Alter der Kinder dieser Studie zum Zeitpunkt der PDA Diagnose war mit 12 Tagen im Median vergleichbar mit einer Studie von Mortier et al. (1996), die 33 Frühgeborene mit Ductusligatur auf einer Intensivstation hinsichtlich Mortalität und Morbidität untersuchten und ein durchschnittliches Alter von 9 Tagen bei PDA Diagnose beschrieben (Mortier et al. 1996). Geburtsgewicht und Gestationsalter waren mit durchschnittlich 1007 g bzw. 27,2 SSW in der Studie von Mortier et al. höher als in unserer Studie (595 g und 24,4 SSW). Dementsprechend war das Gewicht bei Ligatur mit im Median 880 g bei unserer Kohorte niedriger als in der oben genannten Studie mit durchschnittlichen 997 g bei Ligatur (Mortier et al. 1996). Außerdem waren die Kinder in unserer Studie mit 27 Tagen bei Ligatur deutlich älter als die der Studie bei Mortier et al. (1996) mit durchschnittlich 16,8 Tagen (Mortier et al. 1996), möglicherweise als Ausdruck eines mittlerweile deutlich restriktiveren Vorgehens. Denn der beste Zeitpunkt bezüglich eines PDA Verschlusses wird bei extrem unreifen Frühgeborenen kontrovers diskutiert (Nemerofsky et al. 2008). So konnte eine aktuellere Studie mit Frühgeborenen unter 27 SSW keine erhöhten Raten für BPD, Sepsis, ROP, neurologische Defizite und Mortalität nachweisen bei Kindern, die

dem PDA für einen signifikant längeren Zeitraum ausgesetzt waren als in einer Vergleichsgruppe (Jhaveri et al. 2010). Die NEC-Rate war in der Studie sogar signifikant niedriger bei Kindern bei denen länger mit der Ligatur gewartet wurde (Jhaveri et al. 2010). Eine Studie aus dem Jahr 2009 von Ko et al. über die PDA Ligatur bei 37 Frühgeborenen auf einer neonatologischen Intensivstation berichtete über ein unserer Studie ähnliches Durchschnittsalter von 32 Tagen bei PDA Ligatur bei Kindern nach fehlgeschlagener medikamentöser Behandlung mit Indomethacin (Ko et al. 2009). Hinsichtlich des Zeitpunktes der PDA Ligatur wird derzeit aufgrund der Studienlage in der Regel ein eher konservatives Vorgehen mit bei stabilen Kindern möglichst langem Abwarten bis zur Ligatur bevorzugt (Jhaveri et al. 2010). Am Universitätsklinikum Ulm wurden während des Zeitraumes dieser Studie vor allem Kinder chirurgisch ligiert die aufgrund eines PDA kardiorespiratorisch instabil waren und nicht erfolgreich extubiert werden konnten. In der oben genannten Studie von Jhaveri et al. war die Wahrscheinlichkeit, dass Kinder die Kriterien für eine Ligatur erfüllten (persistierende Hypotension mit Katecholaminbedarf sowie Beatmungspflichtigkeit) umgekehrt proportional zum Gestationsalter (Jhaveri et al. 2010). Die Kinder mit einem Gestationsalter zwischen der 24. und 25. SSW haben die Kriterien für eine Ligatur mit 81% deutlich häufiger erfüllt als die Kinder, die zwischen der 26. und 27. SSW geboren wurden (56%) (Jhaveri et al. 2010). Je älter die Kinder zum Zeitpunkt der Geburt waren umso drastischer sank die Rate der Ligaturen, nur 14% der Kinder zwischen der 28. und 29. SSW wurden aufgrund der oben genannten Kriterien ligiert (Jhaveri et al. 2010). Diese Beobachtung spiegelt sich auch in dem sehr geringen Gestationsalter von im Median 24,4 SSW der in unserer Kohorte ligierten Kinder wider.

Hinsichtlich der PDA assoziierten, klinischen Zeichen war das typische systolisch-diastolische Maschinengeräusch für 98% der Kinder der Kohorte mit Ductusligatur dokumentiert (in 85% der Fälle mit 3/6 oder lauter). Springende periphere Pulse waren hingegen nur in 35% der Fälle und ein aktives Präkordium nur in 15% der Fälle beschrieben. Es bleibt fragwürdig, ob im klinischen Alltag mehr auf das systolisch-diastolische Maschinengeräusch geachtet wird und hingegen springende periphere Pulse und ein aktives Präkordium bei der klinischen Untersuchung nicht dieselbe Beachtung finden und somit nicht gleichermaßen verlässlich dokumentiert werden, oder ob diese klinischen Zeichen tatsächlich nicht so häufig vorhanden waren. Die tägliche Untersuchung wurde auf der neonatologischen Intensivstation von Ärztinnen und Ärzten in unterschiedlichem Ausbildungsstadium und mit unterschiedlicher klinischer Erfahrung

durchgeführt, was die Aussagekraft dieser Beobachtung ebenfalls einschränken dürfte. Auch zu beachten gilt die oft subjektive Beurteilung des PDA durch den jeweiligen Untersucher und die möglicherweise uneinheitliche Dokumentation der relevanten Untersuchungsbefunde.

Der echokardiografisch bestimmte Ductusdurchmesser lag in dieser Studie im Median bei 3,0 mm, er war bei 98% der Kinder größer 1,5 mm und somit nach den in der Literatur gängigen Maßen als hämodynamisch relevant einzustufen (Sehgal und McNamara 2009). Nach dem von McNamara et al. (2007) vorgeschlagenen Stufen-Schema gab es in unserer Studie ein Kind (2%) mit kleinem PDA (<1,5 mm), bei 39 Kindern (81%) war der Ductus größer 1,5 mm und kleiner oder gleich 3 mm und somit ein moderater PDA, bei 8 Kindern (17%) war er größer 3 mm und somit als großer PDA einzustufen (McNamara und Sehgal 2007). Eine LA/Ao Ratio von ≥ 1,4 gilt als etablierter echokardiographischer Marker für eine linksventrikuläre Volumenbelastung (Heuchan und Clyman 2014). Diese Beobachtung bestätigte sich in unserer Studie mit einer LA/Ao Ratio im Median von 1,7. Eine LA/Ao Ratio die nach McNamara et al. (2007) nicht für eine erhöhte Volumenbelastung spricht (< 1,5) fand sich bei immerhin 26% der Kinder mit Ductusligatur, eine moderate Volumenbelastung (1,5 bis 2,0) fand sich bei 57% der Kindern und eine schwere Volumenbelastung (> 2,0) fand sich bei 17% der Kinder (McNamara und Sehgal 2007). Die Untersuchung des RI in arteriellen Blutgefäßen mittels PW-Doppler ist ebenfalls ein gängiger Marker zur Beurteilung der hämodynamischen Relevanz eines PDA (Hamrick und Hansmann 2010). So ist der RI bei großem Links-Rechts-Shunt über einen Ductus arteriosus infolge diastolischem Minderfluss in den großen Gehirnarterien und in den großen Abgängen der Aorta abdominalis (Truncus coeliacus, A. mesenteria superior und inferior, Aa. renales) erhöht. Auch ein RI von ≥ 0,9 in der Arteria cerebri anterior gilt als gängiger zusätzlicher Marker für die hämodynamische Signifikanz eines PDA (Hamrick und Hansmann 2010). In Ulm wird ein RI > 0,86 in der Arteria cerebri anterior als Maß für das Vorliegen eines moderaten Links-Rechts-Shunts angenommen, ein RI ≥ 1,0 ist Zeichen eines großen Shuntvolumens. Der RI der Aca lag bei den Kindern dieser Studie im Median bei 0,89, einen RI Aca von ≥ 0,9 hatten 48% der Kinder. Zusammenfassend war der PDA nach den in der Literatur gängigen echokardiografischen Parametern in der Mehrheit der Fälle als hämodynamisch signifikant einzustufen. Es gilt jedoch zu vermerken, dass zwar die Werte für die LA/Ao Ratio bei nahezu allen Patienten (98%) dokumentiert waren, die Werte für den RI Aca jedoch nur in 33 (69%) der Fälle. Interessanter Weise ließ sich keine Korrelation zwischen dem Ductusdurchmesser und der LA/Ao Ratio sowie

Ductusdurchmesser und dem RI Aca nachweisen. Dieses Ergebnis ist überraschend und schwierig zu interpretieren. Mögliche Gründe sind eine uneinheitliche Messung des Ductusdurchmessers oder der M-Mode-Messung des LA und der Aorta ascendens. Sicherlich wird zudem pathophysiologisch das Ausmaß der Volumenbelastung von vielen Faktoren neben der Ductusgröße bestimmt, z.B. Widerstand im kleinen und großen Kreislauf, Einfluss von pCO_2 und pO_2, Ductuslänge und -form. Es ist außerdem gut möglich, dass der fehlende Zusammenhang auf der sehr kleinen Fallzahl begründet ist. Deshalb kann die Interpretation hier, wenn überhaupt, nur vorsichtig gewertet werden. Bisher gibt es in der Literatur keine veröffentlichten Studien die diesen Trend untersucht haben. Studien mit größeren Fallzahlen wären nötig um die Aussagekraft der fehlenden Korrelationen systematisch zu untersuchen.

Als Hirnblutungsprophylaxe erhielten 71% der Kohorte mit späterer Ductusligatur Indomethacin. Bei nahezu allen Kindern wurde vor Ductusligatur ein medikamentöser Ductusverschluss versucht, 92% der Kinder erhielten Indomethacin, 4% Ibuprofen. Bei 4% der Kinder wurde aufgrund von Kontraindikationen (NEC oder Niereninsuffizienz) kein medikamentöser Therapieversuch unternommen. Von den 44 Kindern, die Indomethacin als medikamentöse PDA Therapie bekamen, erhielten 84% der Kinder 2 oder mehr Zyklen. Bei den 2 Kindern die Ibuprofen als Therapieversuch bekamen wurden jeweils 2 Zyklen verabreicht. Die Anzahl der Indomethacin Zyklen ist mit einer Studie von Gould et al. (2003) mit 36 Frühgeborenen mit Ductusligatur vergleichbar, die im Median 3 Zyklen Indomethacin erhielten (Gould et al. 2003). In einer weiteren Studie von Metin et al. (2012) mit 26 Frühgeborenen mit PDA Ligatur wurden ebenfalls mindestens 2 Zyklen Cyklooxygenase Hemmer als Versuch eines medikamentösen Ductusverschlusses verabreicht (Metin et al. 2012).

Interessanter Weise erhielten in der Woche vor Ductusligatur nur 23% der 48 Kinder dieser Studie Diuretika, bei den restlichen Kindern wurden in dieser Zeit präoperativ keine Diuretika verabreicht. Verglichen mit der Studie bei Mortier et al. (1996), in der alle Kinder präoperativ mit Diuretika behandelt wurden, erscheint diese Zahl niedrig (Mortier et al. 1996). Die systematische diuretische Therapie von Frühgeborenen mit relevantem PDA ist jedoch umstritten, möglichen Vorteilen mit Verbesserung der Lungenfunktion stehen auch Nachteile gegenüber, z.B. schlechtes Wachstum, Gefahr der Dehydratation, Elektrolytentgleisung und Niereninsuffizienz sowie Verhinderung des Spontanverschlusses

des Ductus arteriosus durch Erhöhung der Prostaglandinproduktion durch Furosemid (Brion und Campbell 2001).

Die oft fehlende adäquate Vasokonstriktion der unreifen glatten Muskulatur des DA bei Frühgeborenen führt häufig zu fehlendem Verschluss des DA und somit zu einer zusätzlichen Lungen- und Kreislaufbelastung (Cho et al. 2010). Bedingt durch den links-rechts Shunt über den offenen DA kommt es einerseits zu einer erhöhten Lungendurchblutung, andererseits zur systemischen Hypoperfusion und somit Minderversorgung von vitalen Organen (Hamrick und Hansmann 2010). Zu den PDA assoziierten Erkrankungen zählen Lungenblutungen (Finlay und Subhedar 2000), die nekrotisierende Enterokolitis (NEC) (Ryder et al. 1980), die fokale intestinale Perforation (FIP) (Ahmad et al. 2008), intraventrikuläre Hirnblutungen (IVH) (Dykes et al. 1980; Evans und Kluckow 1996) sowie die periventrikuläre Leukomalazie (PVL) (Shortland et al. 1990). Die Häufigkeit dieser Erkrankungen wurde während des Studienzeitraums für alle in Ulm behandelten Frühgeborenen unter 1500 g erfasst, um einen Vergleich der Morbidität der Frühgeborenen mit und ohne Ductusligatur zu ermöglichen. Bei den Kindern mit Ligatur fanden sich, übereinstimmend mit Literaturangaben, signifikant mehr Fälle intraventrikulärer Hirnblutungen (58% vs. 21%) und Lungenblutungen (15% vs. 3%) als bei Kindern ohne Ductusligatur. Interessanter Weise zeigten die Kinder mit Ductusligatur in unserer Studie nicht signifikant mehr Fälle einer NEC (4% vs. 5%), FIP (8% vs. 4%) und PVL (0% vs. 2%) als die übrigen Kinder.

Die NEC Rate der Kinder unserer Studie mit Ductusligatur lag mit 4% deutlich unter der von Jhaveri et al. (2010) beschriebenen NEC Rate von 12% bei 43 vergleichbaren Frühgeborenen mit PDA Ligatur (Jhaveri et al. 2010). Mortier et al. (1996) beschrieben bei den 33 Frühgeborenen mit PDA Ligatur eine ähnliche präoperative NEC Rate von 3% (2% präoperativ in unserer Studie), jedoch mit 9% eine höhere postoperative NEC Rate verglichen mit den 2% postoperativen NEC Fällen unserer Studie (Mortier et al. 1996). Das gesamte Auftreten einer NEC in der Kohorte von Mortier et al. war mit 12% deutlich häufiger als die geringe NEC Anzahl von 4% der aktuellen Studienkohorte (Mortier et al. 1996). Metin et al. (2012) führten eine Studie mit zwei Gruppen von jeweils 13 Frühgeborenen (<1000g und >1000g Geburtsgewicht) mit PDA Ligatur auf der dortigen Intensivstation während eines fast identischen Zeitraums im Vergleich zu unserer Studie durch (Metin et al. 2012). In der Kohorte unter 1000g fand sich eine NEC Rate von 8%, somit eine höhere Rate im Vergleich zu unserer Studie, bei den Kindern über 1000g traten

hingegen keine NEC Fälle auf (Metin et al. 2012). Cho et al. (2010) beschrieben bei einer Kohorte von 22 Frühgeborenen <1000g Geburtsgewicht mit PDA Ligatur ebenfalls eine höhere NEC Rate von 14% der Kinder (Cho et al. 2010). Obwohl unsere Fallzahl gering ist, scheint in unserem Patientenkollektiv ein hämodynamisch relevanter PDA keinen Einfluss auf die NEC-Rate zu haben. Dies steht im Kontrast zu diversen anderen Studien (s.o.). Eine Erklärung für diese Diskrepanz ist aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie sowie des kleinen Umfangs nicht möglich. Die schlechtere Perfusion des Darms durch den PDA scheint jedoch zusätzliche Faktoren zu benötigen, um die NEC-Inzidenz zu erhöhen.

Die IVH Häufigkeit der Kohorte von Mortier et al. war mit 21% präoperativen IVH Fällen und keinen postoperativen IVH Fällen sehr gering verglichen mit den 58% präoperativen IVH Fällen dieser Studie (Mortier et al. 1996). Im Hinblick auf schwere IVH Fälle (Grad 3 und 4) lag unsere Studie mit 19% über den 9% der Kohorte von Jhaveri et al. (Jhaveri et al. 2010). Rolland et al. beschrieben eine IVH ≥ Grad 3 bei 21% der 91 untersuchten Kinder mit PDA in ihrer Studie, somit eine vergleichbare Rate von IVH Fällen mit unserer Studie (Rolland et al. 2015). Es gilt zu beachten, dass die Kinder unserer Kohorte mit Ductusligatur mit im Median 595 g Geburtsgewicht und 24,4 SSW Gestationsalter extrem unreif und klein waren, in dieser Patientengruppe besteht per se ein sehr hohes Hirnblutungsrisiko (Hanigan et al. 1995; Szpecht et al. 2016). Neuere Ergebnisse zeigten, dass die Hirnblutungsraten Frühgeborener unter 1500g Geburtsgewicht am Universitätsklinikum Ulm durch die prospektive Überwachung von Risikofaktoren sowie das Einhalten protektiver Maßnahmen, z.B. Minimal Handling und eine frühzeitige Intubation, in den letzten Jahren deutlich reduziert werden konnten (Schmid MB 2013).

Die Operationsdauer betrug in dieser Studie im Median 35 Minuten, also etwas länger als die durchschnittlichen 20 Minuten der PDA Ligatur beschrieben von Mortier et al (Mortier et al. 1996) und die durchschnittlichen 23 Minuten Operationszeit in einer Studie von Eggert et al. (Eggert et al. 1982). Küster et al. (2003) berichteten eine durchschnittliche Operationsdauer von 44 Minuten für die PDA Ligatur von 22 Frühgeborenen auf einer Intensivstation (Küster et al. 2003). Eine unserer Studie ähnliche Operationszeit von 30 Minuten bei Clip-Ligatur des PDA bei 68 Frühgeborenen wurde von Canarelli et al. beschrieben (Canarelli et al. 1993). Im Rahmen der Narkose erhielten alle 48 Kinder unserer Studie Fentanyl, im Median 40 µg / kg Körpergewicht (KG), 94% der Kinder erhielten Midazolam, im Median 0,19 mg/kg KG sowie 96% Vecuronium als

Muskelrelaxans, im Median 0,11 mg/kg KG. Dieses Vorgehen wird im Rahmen vergleichbarer Studien mit Ductusligatur bei Frühgeborenen ähnlich beschrieben und hat sich als komplikationsarm bewährt (Küster et al. 2003; Gavilanes et al. 1997; Mortier et al. 1996). Interessanter Weise wurden in unserer Studie mehr als ein Drittel der Kinder (38%) während der Operation mit Erythrozytenkonzentraten transfundiert, im Median 14,3 ml/kg KG. Jedoch war in nur einem Fall (2%) ein operationsbedingter transfusionspflichtiger Blutverlust dokumentiert. In der Studie von Mortier et al. wurde bei 9% der 33 ligierten Frühgeborenen ein transfusionspflichtiger Blutverlust während der Operation beschrieben (Mortier et al. 1996). So bleibt fraglich, ob der Blutverlust während der Operation in unserer Studie nicht angemessen dokumentiert wurde oder ob die Entscheidung zur Transfusion aus anderen Gründen, beispielsweise zur Kreislaufstabilisierung, erfolgte. Es wäre auch möglich, dass die Kinder unserer Studie schon vor Beginn der Operation einen niedrigen Hämatokrit hatten. Bei 27% der Kinder unserer Studie wurde eine Thoraxdrainage angelegt. Hinsichtlich dieses Vorgehens wird im Rahmen der Ductusligatur unterschiedlich verfahren, während bei 41 Frühgeborenen in einer Studie von Ko et al. routinemäßig bei allen Kindern eine Thoraxdrainage angelegt wurde (Ko et al. 2009), wurde in einer vergleichbaren Studie bei keinem der 22 Frühgeborenen eine Thoraxdrainage platziert (Küster et al. 2003).

Mehrere Studien haben eine erhöhte Sicherheit der Durchführung der PDA Ligatur auf der Intensivstation im Vergleich zum Operationssaal beschrieben (Coster et al. 1989; Finer et al. 1993; Mortier et al. 1996). Die in der Literatur beschriebene Mortalitätsrate während der Ductusligatur ist heutzutage niedrig und beträgt unter 1% (Canarelli et al. 1993). Dies konnte durch unsere aktuelle Studie bestätigt werden, denn keines der Kinder verstarb während der Ductusligatur. Auch in den 28 Tagen nach Ductusligatur gab es keine Todesfälle. Lediglich ein Kind der Kohorte mit Ductusligatur verstarb im Rahmen des stationären Aufenthalts im Alter von 5 Monaten an einer Sepsis. Eggert et al. berichteten 1982 von einer Studie, in der bei 79 Frühgeborenen unter 1500g Geburtsgewicht der PDA auf einer neonatologischen Intensivstation ligiert wurde, von einer Mortalitätsrate von 9% innerhalb des ersten postoperativen Monats (Eggert et al. 1982). Eine etwas niedrigere Mortalitätsrate von 6% wurde von Mortier et al. (1996) in einer Studie mit 33 Frühgeborenen mit PDA Ligatur auf der Intensivstation innerhalb des ersten postoperativen Monats erfasst (Mortier et al. 1996). Ko et al. (2009) berichteten von einer noch niedrigeren Mortalitätsrate von 2% innerhalb eines Monats nach PDA Ligatur bei 41 Frühgeborenen auf einer Intensivstation (Ko et al. 2009). In einer neueren Meta-Analyse

zu den Gesundheitsrisiken nach Ductusligatur war die Ductusligatur sogar mit einem geringeren Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Kindern ohne Ligatur assoziiert (Weisz et al. 2014). In einer weiteren groß angelegten Studie mit ELBW Kindern konnte ebenfalls eine geringere Mortalitätsrate bei Kindern mit Ductusligatur im Vergleich zu Kindern ohne Ductusligatur aufgezeigt werden (Tashiro et al. 2016). Die Mortalitätsraten nach Ductusligatur haben demnach in den vergangenen 30 Jahren stetig abgenommen, die nicht vorhandenen Todesfälle innerhalb des ersten postoperativen Monats bei den Frühgeborenen unserer aktuellen Studie spiegeln diesen Trend erfreulich wider und sprechen für die Sicherheit des in Ulm gewählten Vorgehens.

Hinsichtlich der intraoperativen und postoperativen Komplikationen waren die Raten unserer Studie ebenfalls vergleichbar mit Daten in der Literatur. Bei keinem der Kinder dieser Studie kam es im Rahmen der Ductusligatur zur Reanimationspflichtigkeit. Mehr als zwei Drittel (67%) der Kinder benötigten Katecholamine während der Operation (17% mehr im Vergleich zu 50% der Kinder die schon vor Ductusligatur Katecholamine benötigten), 13% bekamen Adrenalin, bei 10% wurde aufgrund von Bradykardie intraoperativ Atropin verabreicht. Mortier et al. berichteten im Vergleich von einer Hypotension bei 12% und von einer Bradykardie bei 15% der 33 untersuchten Frühgeborenen während der PDA Ligatur (Mortier et al. 1996). Küster et al. beschrieben während der Operation eine Hypotension bei 14% und eine Bradykardie bei 5% der 22 untersuchten Frühgeborenen mit PDA Ligatur (Küster et al. 2003). Bei einem der Kinder (2%) der aktuellen Studie kam es während der Operation zu einer transfusionspflichtigen Blutung. Gould et al. sowie Ko et al. beschrieben ebenfalls jeweils einen Fall einer intraoperativen Blutung während der Ductusligatur bei einer Kohorte von 38 und 41 Frühgeborenen respektive (Gould et al. 2003; Ko et al. 2009).

In einem Fall (2%) gestaltete sich die Darstellung des Ductus arteriosus zunächst schwierig, sodass zunächst fälschlicher Weise der linke Ast der Arteria pulmonalis ligiert wurde. Dies wurde durch das persistierende Herzgeräusch unmittelbar postoperativ erkannt, woraufhin die Revision und korrekte Ligatur des PDA unmittelbar erfolgte. Aufgrund des prolongierten OP-Verlaufs wurde ein Chylothorax am 2. postoperativen Tag sonografisch ausgeschlossen. Das Kind war aus einer auswärtigen Klinik speziell für die Ductusligatur in unsere Klinik verlegt worden und konnte am 3. postoperativen Tag dorthin in stabilem Zustand zurück verlegt werden.

Direkt postoperativ ließ sich in unserer Studie als häufigste Komplikation ein Pneumothorax röntgenologisch bei 21% der Kinder nachweisen. Während Mortier et al. eine ähnlich hohe Rate von 15% mit postoperativem Pneumothorax beschrieben (Mortier et al. 1996), lagen die Raten vergleichbarer Kohorten mit PDA Ligatur und postoperativem Pneumothorax deutlich niedriger bei 8% (Metin et al. 2012), 5% (Küster et al. 2003) und 3% (Gould et al. 2003).

Eine Hyperkapnie außerhalb unseres oberen Toleranzbereichs (pCO_2 > 70mmHg) bestand bei 8% der Kinder und eine Hypokapnie (pCO_2 < 35mmHg) bei 6% der Kinder. Zum Zeitpunkt unserer Studie wurde in Ulm das Prinzip der permissiven Hyperkapnie angewandt und damit in späteren Behandlungstagen oft unphysiologisch hohe pCO_2-Werte toleriert. Eine Hypothermie (Körpertemperatur < 36°C) fand sich bei 6% der Kinder, eine Hyperthermie (Körpertemperatur > 38°C) bei 4% der Kinder. In keinem Fall kam es zur akzidentiellen Extubation oder Tubusdislokation während des kurzen Transports in den Eingriffsraum. Bei keinem der Kinder kam es im zeitlichen Zusammenhang mit der Ligatur zu einer IVH in den ersten 72 Stunden postoperativ.

Insgesamt war die Rate der postoperativen Komplikationen gering, bei 6 (13%) der Kinder traten Komplikationen innerhalb der ersten postoperativen Woche auf. Bei 2 (4%) der Kinder wurde eine Parese des Zwerchfells diagnostiziert. In einem Fall bestand die sonografisch diagnostizierte linksseitige Zwerchfellparese weiterhin bei Verlegung in eine auswärtige Klinik, das Kind war zum Verlegungszeitpunkt respiratorisch stabil unter einer Rachen CPAP-Atemhilfe mit einem FiO_2 Bedarf zwischen 0,21 und 0,25. Im zweiten Fall wurde die linksseitige Zwerchfellparese postoperativ radiologisch diagnostiziert und im Verlauf sonografisch beurteilt. Das Kind zeigte bei Entlassung eine sonografisch unauffällige Zwerchfellbeweglichkeit und war pulmonal stabil unter Raumluft ohne Atemhilfe.

Bei keinem der 48 Kinder in unserer Studie kam es zu einer Stimmbandlähmung. Es ist bedeutend zu vermerken, dass die Kinder dieser Studie nicht systematisch auf die oben genannten Komplikationen untersucht wurden, sondern nur die Diagnosen der Arztbriefe sowie die Krankenakten ausgewertet wurden. Es ist möglich, dass Diaphragmaparesen anhand der obligatorischen postoperativen Röntgen Thorax Aufnahmen zuverlässig erfasst wurden, Stimmbandlähmungen könnten jedoch ohne genauere klinische Untersuchung übersehen werden. In einer Studie von Smith et al. (2009) ergaben sich im Vergleich zu unserer Studie deutlich höhere Raten von Stimmbandlähmungen bei Kindern die

systematisch auf diese untersucht wurden (Smith et al. 2009). So wurde das Auftreten einer unilateralen Stimmbandlähmung bei 16% aller frühgeborenen Kinder nach Ductusligatur beschrieben, bei Kindern mit einem Gewicht < 1250 g zum Zeitpunkt der Ligatur stieg die Rate auf 24% an (Smith et al. 2009). Smith et al. empfahlen die systematische fiberoptische Laryngoskopie bei allen Frühgeborenen nach PDA Ligatur um diese Komplikation zuverlässig zu detektieren (Smith et al. 2009). Dieses Vorgehen wurde in Ulm nicht durchgeführt.

Das Auftreten einer systemischen Infektion wurde in unserer Studie aus der Diagnoseliste der Arztbriefe entnommen, innerhalb der ersten 72 Stunden nach Ductusligatur trat demnach erfreulicher Weise keine Sepsis auf (abgesehen von den erhöhten Entzündungsparametern im unten beschriebenen Fall der Wundinfektion). Die Definition der Sepsis in den Arztbriefen fand anhand erhöhter Infektionsparameter statt, z.B. C-reaktives-Protein Erhöhung oder positive Blutkultur, im Zusammenhang mit einer klinischen Verschlechterung. Die postoperativen Laborparameter, klinischen Infektzeichen und postoperativen Antibiotikabehandlungen (abgesehen von der einmaligen perioperativen Antibiotikaprophylaxe) der Kinder wurden für diese Studie nicht zusätzlich untersucht was die Aussagekraft über postoperative systemische Infektionen einschränken dürfte. Der Nachteil fehlender Luftfilter auf Intensivstationen und in Eingriffsräumen im Vergleich zu luftgefilterten Operationssälen sollte sicherlich im Hinblick auf nosokomiale Infektionen berücksichtigt werden. In unserem Eingriffsraum in Ulm ist ein spezieller mobiler HEPA-Filter integriert um dieses Risiko zu verringern, es gibt jedoch keine systematischen Untersuchungen in der Literatur zu dieser Thematik. Auch hier könnten weitere Studien aufschlussreiche Erkenntnisse über die Bedeutung von Luftfiltern liefern.

Separat zu den systemischen Infektionen wurde das Auftreten von lokalen Wundinfektionen genauer betrachtet. Bei 3 (6%) Kindern entwickelte sich eine postoperative Wundinfektion. Bei einem dieser Kinder zeigte sich am ersten postoperativen Tag eine lokale Rötung der Wunde. Es konnte jedoch kein Keimnachweis erbracht werden und somit wurde keine Umstellung der schon vorbestehenden antibiotischen Behandlung mit Gentamicin, Meropenem und Vancomycin (aufgrund mehrfach einliegender Thoraxdrainagen) durchgeführt. Die antibiotische Therapie wurde am 3. postoperativen Tag bei Abklingen der Rötung, negativen Entzündungsparametern und fehlenden klinischen Infektionszeichen beendet. Bei dem zweiten Kind kam es am 3. postoperativen Tag zu einem Anstieg der Entzündungsparameter (erst nach >72 Stunden

postoperativ), eine antibiotische Therapie mit Vancomycin und Cefotaxim wurde für 4 Tage verabreicht, es gelang kein Keimnachweis. Am 4. postoperativen Tag kam es dann zu einer Hautrötung im Bereich der Ductusligaturwunde, sowie einem ca. 4 mm x 4 mm großen Hautdefekt. Im Defektbereich konnten per Abstrich vereinzelte Koagulase-negative Staphylokokken nachgewiesen werden. Unter lokalantiseptischer Therapie heilte die Wunde rasch und ohne weitere Komplikationen ab. Im dritten Fall kam es am 2. postoperativen Tag zur Hautrötung im Bereich der Ductusligaturnaht, sowie eitrigen Belägen, ein Keimnachweis gelang nicht. Unter lokaler Desinfektion mit Octenidin und systemischer antibiotischer Behandlung mit Gentamicin, Vancomycin und Meropenem war die Hautrötung schnell rückläufig. Die Wunde heilte reizlos ab.

Bei einem (2%) Kind trat postoperativ der Verdacht auf einen Chylothorax auf. Der Patient verschlechterte sich am 4. postoperativen Tag mit arterieller Hypotension sowie steigendem Beatmungsbedarf. Es wurden ausgedehnte Thrombosierungen der Vena cava superior, der Venae brachiocephalicae beidseits und der Venae subclaviae beidseits diagnostiziert. Eine Ursache der erhöhten Thromboseneigung konnte auch im Verlauf nicht festgestellt werden. Erst nach Beendigung der Lysetherapie konnten am 20. postoperativen Tag Thoraxdrainagen bei beidseitigen Pleuraergüssen eingelegt werden. Mittels Zelldifferenzierung und klinischer Chemie wurde bei reichlich fördernden Drainagen schließlich die Diagnose eines Chylothorax gestellt. Die Ausbildung des Chylothorax ist vermutlich nicht durch die operativen Maßnahmen der Ductusligatur entstanden, sondern im Rahmen der ausgedehnten Thrombosierungen der oberen Körperhälfte zu erklären. In den folgenden Monaten förderten die Thoraxdrainagen exzessiv bis zu 1,5 Liter pro Tag. Eine Ableitung über einen rechtsseitigen pleuro-peritonealen Shunt gelang nicht, da durch die Bauchumfangzunahme die hämodynamische und respiratorische Situation stark beeinträchtigt wurde. Das Kind verstarb schließlich am 160. Lebenstag (133 Tage nach Ductusligatur) als einziger der Ductusligatur Kohorte an einer fulminanten Escherichia coli Sepsis auf unserer Intensivstation.

Die Rate der Bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) innerhalb des stationären Aufenthalts war bei Kindern mit Ductusligatur mit 54% signifikant höher als bei der Kohorte ohne Ductusligatur mit 19%. Auch entwickelte sich bei Kindern mit Ductusligatur mit 8% deutlich häufiger eine schwere BPD im Vergleich zu 1% in der Kohorte ohne Ligatur. Diese Ergebnisse sind mit zahlreichen Studien vereinbar die sowohl das Vorhandensein, als auch die Durchführung einer chirurgischen Ligatur des PDA, als Risikofaktor für die

Entwicklung einer BPD beschrieben (Marshall et al. 1999; Kabra et al. 2007; Clyman et al. 2009). Die Frühgeborenen Retinopathie (ROP) ist eine weitere Komplikation die, obwohl die hierfür zugrunde liegende Pathophysiologie nicht genau geklärt ist, deutlich häufiger bei Frühgeborenen nach Ductusligatur auftritt (Kabra et al. 2007). Die aktuelle Studie konnte diesen Trend ebenfalls abbilden, bei 85% der Kinder mit Ductusligatur entwickelte sich eine ROP, während die Zahl der ROP Fälle bei Kindern ohne Ductusligatur bei deutlich niedrigeren 39% lag. Ebenfalls wurde bei Kindern mit Ductusligatur mit 23% deutlich häufiger eine Laserbehandlung der ROP durchgeführt als im Vergleich bei nur 6% der Kinder der Vergleichskohorte. Auch hier haben das deutlich niedrigere Geburtsgewicht und Gestationsalter der Kohorte mit Ductusligatur sicherlich einen Einfluss auf die Häufigkeit sowohl der BPD als auch der ROP.

Die myokardiale Dysfunktion und die damit einhergehende Hypotension spielen eine wichtige Rolle bei den akuten Komplikationen nach Ductusligatur. Wichtig zu bedenken ist, dass ein PDA eine linksventrikuläre Volumenbelastung darstellt und diese Volumenüberlastung nach der Ductusligatur plötzlich wegfällt (Noori et al. 2007). El-Khuffash et al. (2013) beschrieben ELBW Kinder als am meisten gefährdet für hämodynamische Instabilität, erklärbar durch den fehlenden Frank-Starling Mechanismus des unreifen Herzens und damit die Unfähigkeit, starke Schwankungen sowohl der Vorlast als auch der Nachlast zu kompensieren (El-Khuffash et al. 2013). Es konnte während der post-operativen Periode eine reduzierte linksventrikuläre Funktion beobachtet werden die mit dem verringerten venösen Rückstrom zur Lunge (Vorlast) und dem erhöhten systemischen vaskulären Widerstand (Nachlast) einhergeht (El-Khuffash et al. 2013). Hierbei war der Effekt der veränderten Vorlast am größten in den ersten 1 bis 2 Stunden post-OP (El-Khuffash et al. 2013). Es wird angenommen, dass das verringerte Schlagvolumen direkt nach der OP sowohl durch die verringerte Vorlast als auch durch eine Verschlechterung der Herzfunktion bedingt ist (Noori et al. 2007). In der aktuellen Studie wurden keine systematischen echokardiografischen Untersuchungen der Herzfunktion durchgeführt und die Daten bezüglich des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAD) und der Herzfrequenz (HF) spiegeln die oben genannten Trends nur teilweise wider. So nahm der MAD im Vergleich von unmittelbar vor Ductusligatur zu unmittelbar nach Ductusligatur zwar ab, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Der MAD stieg dann 72 Stunden nach Ductusligatur signifikant im Vergleich zum präoperativen Wert an. Die HF sank sowohl von vor Ligatur zu unmittelbar nach Ductusligatur als auch zu 72 Stunden nach Ligatur signifikant. Der MAD und die HF in dieser Studie deuten somit nicht

auf eine temporäre myokardiale Verschlechterung hin, jedoch wären systematische echokardiografische Untersuchungen nötig um die Herzfunktion genauer zu beurteilen. In weiteren Studien wurde beschrieben, dass die klinischen Auswirkungen des verringerten linksventrikulären Auswurfs sich typischerweise 6 bis 12 Stunden nach Ductusligatur zeigen (Kimball et al. 1996; Noori et al. 2007). Der Zeitpunkt der klinischen Verschlechterung fällt dabei in die Phase des maximalen Effektes der erhöhten Nachlast (McNamara et al. 2010). Für die 6 – 12 Stunden nach Ductusligatur wurden in der aktuellen Studie weder MAD und HF noch echokardiografische Befunde erhoben, über eine temporäre Verschlechterung der Herzfunktion während dieses Zeitraums können somit keine detaillierten Aussagen getroffen werden.

Es ist wichtig zu erwähnen, dass viele der Frühgeborenen unserer Studie unter dem Einfluss von Katecholaminen standen und somit Herzfrequenz und MAD nur eingeschränkt aussagekräftig sind. In der aktuellen Studie mit fast ausschließlich ELBWI benötigten 50% der Kinder präoperativ Katecholamine und die Rate steigerte sich auf 71% unmittelbar postoperativ, während sich der MAD nicht signifikant veränderte. Ursächlich für diese Beobachtung könnte z.B. der negativ inotrope Effekt der Analgosedierung sein oder eine temporäre myokardiale Instabilität unmittelbar postoperativ die in zahlreichen Studien beschrieben worden ist. So benötigten innerhalb der ersten 24 Stunden nach Ductusligatur 35% der Patienten in der Studie von Noori et al. (2007) eine Erhöhung der Dopamin Dosis um mindestens 25% um den Blutdruck innerhalb normaler Bereiche zu halten (Noori et al. 2007). Eine weitere Studie bei Moin et al. (2003) berichtete von einem erhöhten Vasopressorbedarf nach PDA Ligatur aufgrund starker Hypotension bei 25 – 30% der Kinder mit Geburtsgewicht < 1000 g (Moin et al. 2003). McNamarra et al. (2010) beschrieben die Verschlechterung der linksventrikulären Funktion nach Ductusligatur bei ELBW Kindern als ausgeprägt, 30% der ELBW Kinder erhielten Vasopressoren, verglichen mit 4% der Kinder > 1000 g Geburtsgewicht (McNamara et al. 2010). Es bleibt unklar, ob die Hypotension und der erhöhte Vasopressorbedarf nach Ligatur durch den erhöhten peripheren vaskulären Widerstand, durch die verschlechterte globale Herzfunktion oder durch ein Zusammenspiel dieser beider Faktoren bedingt ist (Noori et al. 2007). Möglich ist auch ein medikamentöser negativ inotroper Einfluss auf die Kontraktilität des Herzmuskels (s.o.).

In unserer aktuellen Studie zeigte sich eine deutliche myokardiale Stabilisierung 72 Stunden nach Ductusligatur. So war der MAD zu diesem Zeitpunkt signifikant höher, die

HF signifikant niedriger und nur noch 28% der Kinder benötigten Katecholamine. Die globale Herzfunktion verbesserte sich in einer Studie bei Noori et al (2007) 23,5 Stunden nach Ligatur, die Autoren vermuten, dass sich in dieser Zeit das Herzmuskelgewebe über die Neueinstellung der Muskelfaserlänge, bedingt durch die nun normalisierte und gleichbleibende Volumenbelastung, erholen kann (Noori et al. 2007). Die 21 Kinder, die weder vor Ductusligatur noch 72 Stunden nach Ductusligatur, Katecholamine benötigten zeigten einen deutlichen Anstieg des MAD und eine deutlich niedrigere Herzfrequenz 3 Tage postoperativ ohne den Einfluss kreislaufunterstützender Medikamente.

Bei einer Ductusligatur bedarf es durch die veränderte pulmonale und systemische Hämodynamik einer relevanten Adaptation und der Eingriff kann somit neben kardialer auch zu pulmonaler Instabilität führen (McNamara et al. 2010). Die postoperative Phase ist oftmals durch das post-ligation cardiac syndrome (PLCS) geprägt, welches durch die Kombination aus hämodynamischer Instabilität und respiratorischem Versagen charakterisiert ist (Sehgal et al. 2010). Die Risikofaktoren für ein PLCS beinhalten einen frühen Ligaturzeitpunkt, ein Gewicht unter 1000 g bei Ductusligatur sowie den präoperativen Vasopressorbedarf (Sehgal et al. 2010). In einer Studie von Teixeira et al. (2008) konnte gezeigt werden, dass die PDA Ligatur bei Frühgeborenen, die jünger als 28 Tage waren, nicht nur mit einem erniedrigten arteriellen systolischen Blutdruck und einem erhöhten Vasopressorbedarf in den ersten 24 Stunden nach Ductusligatur assoziiert war, sondern auch mit einer Oxygenierungsstörung einherging (Teixeira et al. 2008). Hinsichtlich der pulmonalen Veränderung von präoperativ zu unmittelbar postoperativ bei den Frühgeborenen unserer Studie stieg lediglich der PEEP an und der arteriell gemessene pCO_2 sank während sich die übrigen Beatmungsparameter nicht signifikant veränderten. Eine verschlechterte Oxygenierung konnte anhand des gleichbleibenden mittleren Atemwegsdrucks (MAWP), Carrico- sowie Oxygenierungsindex nicht festgestellt werden. Im Vergleich zu unmittelbar präoperativ gab es jedoch deutliche Veränderungen der Beatmungsparameter 3 Tage postoperativ. Während der PEEP und die Inspirationszeit anstiegen, fielen der PIP und die Beatmungsfrequenz. Der MAWP war 3 Tage postoperativ signifikant geringer als präoperativ, somit zeichnete sich ein Trend in Richtung weniger Beatmungsunterstützung ab.

Hinsichtlich des Carrico- und Oxygenierungsindex (OI) konnten keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden. Es ist jedoch bedeutend zu erwähnen, dass für die Berechnung dieser Indexe ein arterieller Zugang benötigt wird und während präoperativ

zuvor 38 der Kinder einen arteriellen Katheter besaßen, dieser 3 Tage postoperativ bei nur noch 23 Kindern vorhanden war. Es lässt sich retrospektiv nur mutmaßen, dass sich die 15 Kinder ohne arteriellen Zugang 3 Tage nach Ductusligatur hämodynamisch und respiratorisch möglicherweise so stabilisiert haben, dass der arterielle Zugang nicht mehr indiziert war. So bilden die 23 Kinder mit arteriellem Zugang 3 Tage postoperativ vermutlich die instabileren Kinder der Kohorte ab. Die Analyse der Beatmungsparameter ohne arterielle Messwerte zeigte zusammenfassend eine respiratorische Verbesserung der Kinder 3 Tage nach Ductusligatur im Vergleich zu unmittelbar vor Ductusligatur.

Wir fanden einen sehr interessanten Trend hinsichtlich der Auswertung des Carrico-Index und des OI für die 22 Kinder, die sowohl unmittelbar präoperativ als auch 3 Tage postoperativ, einen arteriellen Katheter besaßen (vgl. Abbildung 17 und Abbildung 18). So schienen sich Kinder mit einem schlechteren präoperativen, also niedrigeren Carrico-Index, im Vergleich 3 Tage postoperativ verbessert zu haben, während sich Kinder mit einem präoperativ höheren Wert 3 Tage postoperativ verschlechterten. Hierbei scheint es in dieser Studie einen Cut-off Wert für den Carrico-Index von ca. 180 zu geben. Hatten die Kinder präoperativ einen eher schlechten Gasaustausch und lagen unter diesem Wert so haben sie sich 3 Tage postoperativ (bis auf eine Ausnahme) verbessert, während sich bei Kindern mit präoperativem Carrico-Index >180 eine Verschlechterung 3 Tage postoperativ zeigte. Für den OI zeigte sich ein ähnlicher Trend. War der OI präoperativ unter 9 so kam es entweder zu einer Erhöhung des OI oder einer Erniedrigung 72 Stunden nach Ductusligatur, war der OI präoperativ jedoch >9 so fand sich ein einheitlich niedrigerer OI für diese Kinder 3 Tage postoperativ. So scheinen sich Kinder mit initial schlechterem hohen OI (>9) 72 Stunden postoperativ zu verbessern. Unsere Daten suggerieren, dass vor allem die respiratorisch kränksten Kinder von der Ductusligatur profitieren. Zwar ist die Fallzahl dieser Studie sehr gering, dennoch sind diese Ergebnisse in der Literatur bisher nicht dokumentiert und könnten als weitere Grundlage dienen, präoperativ den vermutlichen Nutzen einer Ductusligatur bei ELBWI einzuschätzen. Es bedarf weiterer Studien um die Wertigkeit des präoperativen Carrico- und Oxygenierungs-Index als potentiellen Marker für das postoperative respiratorische Outcome bei ELBWI abzuschätzen. Hierbei wären besonders prospektive Studien mit einheitlicher und möglichst langfristiger Datenerhebung bei allen Kindern (z.B. arterielle Blutgasanalysen) sinnvoll um einen Selektions-Bias zu verhindern.

Die aktuelle Studie beinhaltet zahlreiche Limitationen. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns besitzen die Ergebnisse dieser Studie keine Beweiskraft und sind lediglich explorativer Natur. Um die Ergebnisse zu belegen bedarf es weiterer prospektiver klinischer Studien. Die Vergleichskraft der Kohorte mit Ductusligatur (n=48) versus Gesamtkohorte (n=612) ist aufgrund der kleinen Fallzahl in der Ligatur Kohorte deutlich eingeschränkt. Es gilt außerdem zu bedenken, dass es in dieser Studie an einer Vergleichsgruppe mangelt mit Kindern die einen persistierenden Ductus arteriosus hatten jedoch nicht chirurgisch ligiert wurden. Diese Kinder sind in der aktuellen Studie in der Vergleichsgruppe mit allen in Ulm versorgten Frühgeborenen <1500 g enthalten und nicht genauer hinsichtlich Morbidität und Mortalität untersucht worden. Für zukünftige Studien wäre die Betrachtung einer Kohorte mit Ductusligatur, einer Kohorte mit PDA ohne Ductusligatur und einer Kohorte ohne PDA sicherlich interessant. Weiterhin machen zahlreiche fehlende Daten (z.B. fehlende arterielle Katheter, uneinheitliche Dokumentation) und die daraus resultierenden teilweise kleinen Fallzahlen für einige Parameter und Untersuchungszeitpunkte ein nur unvollständiges Aufzeigen von Trends möglich. Die Interpretation dieser Ergebnisse ist somit nur eingeschränkt möglich. Durch den retrospektiven Charakter unterliegen die erhobenen Daten der unterschiedlichen Dokumentationssorgfalt sowie dem sicherlich variierenden Ausbildungsstand des medizinischen Personals. Einige der Komplikationen, wie beispielsweise Stimmbandlähmungen, wurden nicht explizit untersucht was zu einer eingeschränkten Aussagekraft über deren Häufigkeit führt. Weitere Limitationen beinhaltet auch die Art der Datenerhebung, so wurde das Auftreten einer Infektion innerhalb der ersten 3 postoperativen Tage nur anhand der in den Arztbriefen vermerkten Diagnosen recherchiert, ohne dass systemische Kulturen oder Laborwerte erhoben worden wären. Auch wurden keine der in der Literatur oft diskutierten Langzeitkomplikationen, wie das Auftreten von Skoliosen nach Ductusligatur untersucht. Diese Studie lässt somit keinen Aufschluss über das langfristige Outcome der Frühgeborenen mit Ductusligatur zu.

Das richtige Vorgehen hinsichtlich der Therapie eines PDA bei Frühgeborenen wird seit Jahren kontrovers diskutiert. Diese Studie erhebt nicht den Anspruch zu beurteilen ob und wann eine chirurgische Ligatur sinnvoll ist. Die Frühgeborenen dieser Studie verbesserten sich sowohl respiratorisch als auch hämodynamisch 3 Tage postoperativ im Vergleich zu der Mehrzahl der präoperativen Ausgangswerte. Die Studie gibt Anlass zur Vermutung, dass der präoperative Carrico- und Oxygenierungsindex eine Rolle in der Einschätzung des postoperativen respiratorischen Outcomes bei ELBWI spielen könnte. Weiterhin konnte

die Studie die Sicherheit des chirurgischen Engriffes im an die Intensivstation angeschlossenen Eingriffsraum mit niedrigen Komplikationsraten und ohne operationsbedingte Mortalität bei fast ausschließlich ELBWI belegen. Mit diesem Vorgehen können häufige Risiken, die mit dem Transport besonders fragiler Kinder in einen Operationssaal assoziiert sind, vermieden werden.

5. Zusammenfassung

Primäres Ziel dieser Studie war es die Mortalität, Morbidität und Komplikationen der Ligatur des persistierenden Ductus arteriosus (PDA) auf einer neonatologischen Intensivstation bei Frühgeborenen unter 1500 g Geburtsgewicht zu untersuchen. In dieser retrospektiven Studie wurden Daten aller in Ulm behandelter Frühgeborener unter 1500 g in einem Zeitraum von fünfeinhalb Jahren analysiert (01.01.2006 – 30.06.2011) und die Kinder mit chirurgischem Ductusverschluss als separate Kohorte genauer betrachtet. Die Datenrecherche für die 612 Kinder ohne Ductusligatur erfolgte über das Datenerfassungssystem NeoDat der Klinik. Die Datenrecherche der 48 Kinder mit Ductusligatur beinhaltete zusätzlich kinderärztliche Entlassbriefe, die Dokumentationskurven der Intensivstation, Protokolle stationär durchgeführter Untersuchungen sowie Anästhesie- und Operations-Protokolle. Um die Morbidität der Kinder vor und nach Ductusligatur beurteilen zu können, wurden Kreislauf- und Beatmungsparameter unmittelbar vor Ductusligatur, unmittelbar nach Ligatur und 72 Stunden nach Ligatur aus den Intensivüberwachungskurven recherchiert.

In der Kohorte mit Ductusligatur zeigte sich mit im Median 24,4 Schwangerschaftswochen (SSW) ein signifikant geringeres Gestationsalter als in der Kohorte ohne Ligatur (im Median 28,0 SSW), sowie mit im Median 595 g ein signifikant geringeres Geburtsgewicht als in der Kohorte ohne Ligatur (im Median 950 g). Die Kohorte mit Ductusligatur bestand fast ausschließlich aus extremely low birth weight infants (ELBWI), somit aus Kindern mit Geburtsgewicht < 1000 g. Die APGAR Werte der Kinder mit Ductusligatur waren zu allen Zeitpunkten niedriger als in der Kohorte ohne Ligatur. Das Alter der Kinder zum Zeitpunkt der PDA Diagnose betrug im Median 12 Tage, das Alter bei Ligatur 27 Tage und das Gewicht bei Ligatur 880 g. Der echokardiografisch bestimmte Ductusdurchmesser lag in dieser Studie im Median bei 3,0 mm, die linkes Atrium zu Aorta Ratio betrug im Median 1,7, der Resistance Index der Arteria cerebri anterior lag im Median bei 0,89. Bei 96% der Kinder mit PDA Ligatur wurde präoperativ ein medikamentöser Ductusverschluss mit Prostaglandininhibitoren versucht. Hinsichtlich der Begleiterkrankungen fanden sich bei den Kindern mit Ligatur signifikant mehr Fälle intraventrikulärer Hirnblutungen (58% vs. 21%) und Lungenblutungen (15% vs. 3%) als bei der Gesamtkohorte. Interessanter Weise zeigten die Kinder mit Ductusligatur in dieser Studie nicht signifikant mehr Fälle einer Nekrotisierenden Enterokolitis (4% vs. 5%), Fokalen Intestinalen Perforation (8% vs. 4%) und Periventrikulären Leukomalazie (0% vs. 2%) als die übrigen Kinder.

Keines der Kinder verstarb während der Ductusligatur, auch in den 28 Tagen nach Ductusligatur gab es keine Todesfälle. Während der Operation benötigten 67% der Kinder Katecholamine, bei einem Kind (2%) kam es zu einer transfusionspflichtigen Blutung und in einem Fall wurde fälschlicherweise der linke Ast der Arteria pulmonalis ligiert. In keinem Fall kam es zur akzidentiellen Extubation oder Tubusdislokation während des kurzen Transports in den Eingriffsraum. Postoperativ bestand bei 21% der Fälle ein Pneumothorax, bei 8% eine Hyperkapnie, bei 6% eine Hypokapnie, bei 6% eine Hypothermie und bei 4% eine Hyperthermie. In der ersten postoperativen Woche wurde bei 4% der Kinder eine Diaphragmaparese diagnostiziert, bei 6% entwickelte sich eine Wundinfektion und bei 2% trat ein Chylothorax auf. Die Rate der Bronchopulmonalen Dysplasie war bei Kindern mit Ductusligatur mit 54% signifikant höher als bei der Kohorte ohne Ductusligatur mit 19%; auch trat die Frühgeborenen Retinopathie mit 85% deutlich häufiger auf als mit 39% in der Kohorte ohne Ligatur.

Die Frühgeborenen der Kohorte mit PDA Ligatur verbesserten sich sowohl hämodynamisch als auch respiratorisch 3 Tage postoperativ im Vergleich zu der Mehrzahl der präoperativen Ausgangswerte. Der mittlere arterielle Druck war 72 Stunden postoperativ signifikant höher, die Herzfrequenz signifikant niedriger und nur noch 28% der Kinder benötigten Katecholamine (im Vergleich zu 50% mit Katecholaminen unmittelbar präoperativ und 71% unmittelbar postoperativ). Der mittlere Atemwegsdruck war 3 Tage postoperativ signifikant geringer als präoperativ.

Die Studie zeigte, dass die Höhe des präoperativen Carrico- und Oxygenierungsindex eine Rolle in der Einschätzung des postoperativen respiratorischen Outcomes bei ELBWI spielen könnte. Hierzu bedarf es jedoch weiterer prospektiver Studien. Zusammenfassend konnte die Studie mit niedrigen Komplikationsraten und ohne operationsbedingte Mortalität die Sicherheit der chirurgischen PDA Ligatur im an die Intensivstation angeschlossenen Eingriffsraum bei fast ausschließlich ELBWI belegen. Die Risiken für fragile Frühgeborene, die mit einem Transport in einen Operationssaal assoziiert sind, können somit verringert werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Aaberg T, Ben-Sira I, Charles S (1987) An international classification of retinopathy of prematurity: The classification of retinal detachment. Archives of Ophthalmology 105:906–912
2. Abdel-Hady H, Nasef N, Shabaan AE, Nour I (2013) Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: Do We Have the Right Answers? BioMed Research International 2013:1–15
3. Ahmad I, Davis KF, Emil S, Uy C, Sills J (2008) Risk Factors for Spontaneous Intestinal Perforation in Extremely Low Birth Weight Infants. Open Pediatric Medicine Journal 2:11–15
4. Avery GB (1994) Patent Ductus Arteriosus. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG (Hrsg) Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn, 4th Edition, Lippincott, Philadelphia, S. 537-539
5. Beckmann U, Gillies DM, Berenholtz SM, Wu AW, Pronovost P (2004) Incidents relating to the intra-hospital transfer of critically ill patients. An analysis of the reports submitted to the Australian Incident Monitoring Study in Intensive Care. Intensive Care Med 30:1579–1585
6. Benitz WE (2010) Treatment of persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: time to accept the null hypothesis? Journal of Perinatology 30:241-252
7. Benitz WE (2012) Patent ductus arteriosus: to treat or not to treat? Archives of Disease in Childhood- Fetal and Neonatal Edition 97:F80-F82
8. Bose C, Laughon M (2007) Patent ductus arteriosus: lack of evidence for common treatments. Archives of Disease in Childhood- Fetal and Neonatal Edition 92:F498-F502
9. Brion LP, Campbell DE (2001) Furosemide for symptomatic patent ductus arteriosus in indomethacin-treated infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 3:CD001148
10. Brooks J, Travadi J, Patole S, Doherty D, Simmer K (2005) Is surgical ligation of patent ductus arteriosus necessary? The Western Australian experience of conservative management. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition 90:F235-F239
11. Bude RO, Rubin JM (1999) Relationship between the resistive index and vascular compliance and resistance. Radiology 211:411–417

12. Canarelli JP, Poulain H, Clamadieu C, Ricard J, Maingourd Y, Quintard JM (1993) Ligation of the patent ductus arteriosus in premature infants-indications and procedures. European journal of pediatric surgery 3:3–5
13. Carlgren L (1959) The incidence of congenital heart disease in children born in Gothenburg 1941–1950. British heart journal 21:40–50
14. Cassady G, Crouse DT, Kirklin JW, Strange MJ, Joiner CH, Godoy G, Odrezin GT, Cutter GR, Kirklin JK, Pacifico AD, Collins MV, Lell WA, Satterwhite C, Philips JB (1989) A Randomized, Controlled Trial of Very Early Prophylactic Ligation of the Ductus Arteriosus in Babies Who Weighed 1000 g or Less at Birth. New England Journal of Medicine 320:1511–1516
15. Chang DW (1999) Mean Airway Pressure. In: Chang DW (Hrsg) Respiratory care calculations, 2nd Edition, Delmar Publishers, Albany, S. 147
16. Chang LY, McCurnin D, Yoder B, Shaul PW, Clyman RI (2008) Ductus arteriosus ligation and alveolar growth in preterm baboons with a patent ductus arteriosus. Pediatric research 63:299–302
17. Chen D, Mao J (2015) Evaluation of therapeutic effects and safety of different treatment methods for premature patent ductus arteriosus. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi 17:1032–1038
18. Cho J, Yoon YH, Kim JT, Kim KH, Lim HK, Jun YH, Hong YJ, Baek WK (2010) Patent Ductus Arteriosus Closure in Prematurities Weighing Less than 1 Kg by Subaxillary Mini-thoracotomy. Journal of Korean Medical Science 25:24-27
19. Chorne N, Leonard C, Piecuch R, Clyman RI (2007) Patent ductus arteriosus and its treatment as risk factors for neonatal and neurodevelopmental morbidity. Pediatrics 119:1165–1174
20. Clyman R, Cassady G, Kirklin JK, Collins M, Philips III JB (2009) The role of patent ductus arteriosus ligation in bronchopulmonary dysplasia: reexamining a randomized controlled trial. The Journal of pediatrics 154:873–876
21. Clyman R, Couto J, Murphy GM (2012) Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all? Seminars in Perinatology 36:123–129
22. Coster DD, Gorton ME, Grooters RK, Thieman KC, Schneider RF, Soltanzadeh H (1989) Surgical Closure of the Patent Ductus Arteriosus in the Neonatal Intensive Care Unit. The Annals of Thoracic Surgery 48:386–389

23. Dollberg S, Lusky A, Reichman B (2005) Patent ductus arteriosus, indomethacin and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a population-based study. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition 40:184–188
24. Dykes FD, Lazzara A, Ahmann P, Blumenstein B, Schwartz J, Brann AW (1980) Intraventricular Hemorrhage: A Prospective Evaluation of Etiopathogenesis. Pediatrics 66:42–49
25. Eggert LD, Jung AJ, McGough EC, Ruttenberg HD (1982) Surgical treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. Pediatric Cardiology 2:15-18
26. El-Khuffash A (2008) Biochemical markers may identify preterm infants with a patent ductus arteriosus at high risk of death or severe intraventricular haemorrhage. Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition 93:F407-F412
27. El-Khuffash AF, Jain A, McNamara PJ (2013) Ligation of the patent ductus arteriosus in preterm infants: understanding the physiology. The Journal of pediatrics 162:1100–1106
28. Evans N, Iyer P (1995) Longitudinal changes in the diameter of the ductus arteriosus in ventilated preterm infants: correlation with respiratory outcomes. Archives of Disease in Childhood- Fetal and Neonatal Edition 72:F156-F161
29. Evans N, Kluckow M (1996) Early ductal shunting and intraventricular haemorrhage in ventilated preterm infants. Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition 75:F183-F186
30. Finer NN, Woo BC, Hayashi A, Hayes B (1993) Neonatal surgery: intensive care unit versus operating room. Journal of Pediatric Surgery 28:645–649
31. Finlay ER, Subhedar NV (2000) Pulmonary haemorrhage in preterm infants. European Journal of Pediatrics 159:870–871
32. Gavilanes AWD, Heinemann E, Herpers MJHM, Blanco CE (1997) Use of neonatal intensive care unit as a safe place. Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition 76:F51-F53
33. Gersony WM, Peckham GJ, Ellison RC, Miettinen OS, Nadas AS (1983) Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: results of a national collaborative study. The Journal of Pediatrics 102:895–906
34. Gole G, Ells A, Katz X, Holmstrom G, Fielder A, Capone A, Flynn J, Good W, Holmes J, McNamara J (2005) The international classification of retinopathy of prematurity revisited. JAMA Ophthalmology 123:991–999

35. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE (2004) Patent Ductus Arteriosus. In: Neonatology; Management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs. 5th Edition, Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Pub. Division, New York Chicago San Francisco, S. 482-485
36. Gould DS, Montenegro LM, Gaynor JW, Lacy SP, Ittenbach R, Stephens P, Steven JM, Spray TL, Nicolson SC (2003) A comparison of on-site and off-site patent ductus arteriosus ligation in premature infants. Pediatrics 112:1298–1301
37. Gross RE, Hubbard JP (1939) Surgical ligation of a patent ductus arteriosus: report of first successful case. Journal of the American Medical Association 112:729–731
38. Hammerman C, Kaplan M (1999) Patent ductus arteriousus in the premature neonate: current concepts in pharmacological management. Paediatric Drugs 1:81–92
39. Hammerman C, Kaplan M (2001) Comparative tolerability of pharmacological treatments for patent ductus arteriosus. Drug Safety 24:537–551
40. Hamrick SEG, Hansmann G (2010) Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. Pediatrics 125:1020–1030
41. Hanigan WC, Powell FC, Miller TC, Wright RM (1995) Symptomatic intracranial hemorrhage in full-term infants. Child's Nervous System: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery 11:698–707
42. Hermes-DeSantis ER, Clyman R (2006) Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management. Journal of Perinatology 26:14–18
43. Herrman K, Bose C, Lewis K, Laughon M (2009) Spontaneous closure of the patent ductus arteriosus in very low birth weight infants following discharge from the neonatal unit. Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition 94:F48-F50
44. Heuchan AM, Clyman R (2014) Managing the patent ductus arteriosus: current treatment options. Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition 99:F431–F436
45. Heuchan AM, Young D (2013) Early colour Doppler duct diameter and symptomatic patent ductus arteriosus in a cyclo-oxygenase inhibitor naïve population. Acta Paediatrica 102:254–257

46. Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH (1976) Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. New England Journal of Medicine 295:530–533
47. Jhaveri N, Moon-Grady A, Clyman aRI, AJ, WFB (2010) Early surgical ligation versus a conservative approach for management of patent ductus arteriosus that fail to close after indomethacin treatment. The Journal of pediatrics 157:381–387
48. Jones LJ, Craven PD, Attia J, Thakkinstian A, Wright I (2011) Network meta-analysis of indomethacin versus ibuprofen versus placebo for PDA in preterm infants. Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition 96:F45-F52
49. Kabra NS, Schmidt B, Roberts RS, Doyle LW, Papile L, Fanaroff A (2007) Neurosensory Impairment after Surgical Closure of Patent Ductus Arteriosus in Extremely Low Birth Weight Infants: Results from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms. The Journal of pediatrics 150:229–234
50. Kimball TR, Ralston MA, Khoury P, Crump RG, Cho FS, Reuter JH (1996) Effect of ligation of patent ductus arteriosus on left ventricular performance and its determinants in premature neonates. Journal of the American College of Cardiology 27:193–197
51. Kirsten D (1996) Patent ductus arteriosus in the preterm infant. Neonatal network: NN 15:19–26
52. Kluckow M, Evans N (1995) Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation. The Journal of pediatrics 127:774–779
53. Koch J, Hensley G, Roy L, Brown S, Ramaciotti C, Rosenfeld CR (2006) Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. Pediatrics 117:1113–1121
54. Ko Y, Chang C, Chiu I, Chen Y, Huang S, Hsieh W (2009) Surgical ligation of patent ductus arteriosus in very-low-birth-weight premature infants in the neonatal intensive care unit. Journal of the Formoson Medical Association 108:69–71
55. Kozak-Barany A, Jokinen E, Kero P, Tuominen J, Ronnemaa T, Valimaki I (2004) Impaired left ventricular diastolic function in newborn infants of mothers with pregestational or gestational diabetes with good glycemic control. Early Human Development 77:13–22

56. Küster A, Jouvet P, Bonnet D, Flandin C, Lenclein R, Hubert P, Jan D (2003) Feasibility of Surgery for Patent Ductus Arteriosus of Premature Babies in a Neonatal Intensive Care Unit. European Journal of Pediatric Surgery 13:294-297
57. Laughon M, Bose C, Clark R (2007) Treatment strategies to prevent or close a patent ductus arteriosus in preterm infants and outcomes. Journal of Perinatology: official journal of the California Perinatal Association 27:164–170
58. Lloyd TR, Beekman RH3 (1994) Clinically silent patent ductus arteriosus. American Heart Journal 127:1664–1665
59. Mallick MS, Jado AM, Al-Bassam AR (2008) Surgical procedures performed in the neonatal intensive care unit on critically ill neonates: feasibility and safety. Annals of Saudi Medicine 28:105–108
60. Malviya MN, Ohlsson A, Shah SS (2008) Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 3:1-25
61. Marshall DD, Kotelchuck M, Young TE, Bose CL, Kruyer L, O'Shea TM (1999) Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina population-based study of very low birth weight infants. Pediatrics 104:1345–1350
62. Mavroudis C, Backer CL, Gevitz M (1994) Forty-six years of patient ductus arteriosus division at Children's Memorial Hospital of Chicago. Standards for comparison. Annals of Surgery 220:402–410
63. McCurnin DC, Yoder BA, Coalson J, Grubb P, Kerecman J, Kupferschmid J, Breuer C, Siler-Khodr T, Shaul PW, Clyman R (2005) Effect of ductus ligation on cardiopulmonary function in premature baboons. American journal of respiratory and critical care medicine 172:1569–1574
64. McCurnin D, Seidner S, Chang L, Waleh N, Ikegami M, Petershack J, Yoder B, Giavedoni L, Albertine KH, Dahl MJ, Wang Z, Clyman RI (2008) Ibuprofen-induced patent ductus arteriosus closure: physiologic, histologic, and biochemical effects on the premature lung. Pediatrics 121:945–956
65. McNamara PJ, Sehgal A (2007) Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging. Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition 92:F424–F427
66. McNamara PJ, Stewart L, Shivananda SP, Stephens D, Sehgal A (2010) Patent ductus arteriosus ligation is associated with impaired left ventricular systolic

performance in premature infants weighing less than 1000 g. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 140:150–157

67. Metin K, Maltepe F, Kir M, Bilen C, Sokmen A, Oto O, Ugurlu B (2012) Ligation of patent ductus arteriosus in low birth weight premature infants: timing for intervention and effectiveness of bed-side surgery. Journal of Cardiothoracic Surgery 7:1-5
68. Mitchell SC, Korones SB, Berendes HW (1971) Congenital heart disease in 56,109 births. Incidence and natural history. Circulation 43:323–332
69. Moin F, Kennedy KA, Moya FR (2003) Risk Factors Predicting Vasopressor Use After Patent Ductus Arteriosus Ligation. American Journal Of Perinatology 20:313–320
70. Mortier E, Ongenae M, Vermassen F, van Aken J, Roose J de, van Haesebrouck P, Vandeveire B, Rolly G (1996) Operative closure of patent ductus arteriosus in the neonatal intensive care unit. Acta Chirurgica Belgica 96:266–268
71. Nemerofsky SL, Parravicini E, Bateman D, Kleinman C, Polin RA, Lorenz JM (2008) The ductus arteriosus rarely requires treatment in infants> 1000 grams. American journal of perinatology 25:661–666.
72. Noori S (2012) Pros and Cons of Patent Ductus Arteriosus Ligation: Hemodynamic Changes and Other Morbidities After Patent Ductus Arteriosus Ligation. Patent Ductus Arteriosus: Mechanisms and Management 36:139–145
73. Noori S, Friedlich P, Seri I, Wong P (2007) Changes in myocardial function and hemodynamics after ligation of the ductus arteriosus in preterm infants. The Journal of pediatrics 150:597–602
74. Qu X, Zhou X, Qu Y, Tang B, Mu D (2011) Risk factors for patent ductus arteriosus in neonates. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi 13:388–391
75. Robel-Tillig E (2010) Postnatale Anpassung des Herz-Kreislauf-Systems. In:Jorch G, Hübler A (Hrsg) Neonatologie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen, Thieme, Stuttgart , S. 226-227
76. Rolland A, Shankar-Aguilera S, Diomande D, Zupan-Simunek V, Boileau P (2015) Natural evolution of patent ductus arteriosus in the extremely preterm infant. Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition 100:F55-F58
77. Ryder RW, Shelton JD, Guinan ME (1980) Necrotizing enterocolitis: a prospective multicenter investigation. American Journal of Epidemiology 112:113–123

78. Schmid M, Reister F, Mayer B, Hopfner R, Fuchs H, Hummler H (2013) Prospective risk factor monitoring reduces intracranial hemorrhage rates in preterm infants. Deutsches Ärzteblatt International 110:489–496
79. Schneider DJ, Moore JW (2006) Patent ductus arteriosus. Circulation 114:1873–1882
80. Sehgal A, Francis JV, James A, McNamara PJ (2010) Patent ductus arteriosus ligation and post-operative hemodynamic instability: case report and framework for enhanced neonatal care. The Indian Journal of Pediatrics 77:905–907
81. Sehgal A, McNamara PJ (2009) Does echocardiography facilitate determination of hemodynamic significance attributable to the ductus arteriosus? European Journal of Pediatrics 168:907–914
82. Shortland DB, Gibson NA, Levene MI, Archer LN, Evans DH, Shaw DE (1990) Patent ductus arteriosus and cerebral circulation in preterm infants. Developmental Medicine & Child Neurology 32:386–393
83. Silverman NH, Lewis AB, Heymann MA, Rudolph AM (1974) Echocardiographic assessment of ductus arteriosus shunt in premature infants. Circulation 50:821–825
84. Skinner JR, Boys RJ, Hunter S, Hey EN (1991) Non-invasive assessment of pulmonary arterial pressure in healthy neonates. Archives of Disease in Childhood 66:386–390
85. Smith LE, Hard A, Hellström A (2013) The Biology of Retinopathy of Prematurity. Clinics in Perinatology 40:201–214
86. Smith ME, King JD, Elsherif A, Muntz HR, Park AH, Kouretas PC (2009) Should all newborns who undergo patent ductus arteriosus ligation be examined for vocal fold mobility? The Laryngoscope 119:1606–1609
87. Su BH, Peng CT, Tsai CH (1999) Echocardiographic flow pattern of patent ductus arteriosus: a guide to indomethacin treatment in premature infants. Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition 81:F197-F200
88. Szpecht D, Frydryszak D, Miszczyk N, Szymankiewicz M, Gadzinowski J (2016) The incidence of severe intraventricular hemorrhage based on retrospective analysis of 35939 full-term newborns-report of two cases and review of literature. Child's Nervous System: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery 32:2447-2451
89. Tashiro J, Perez EA, Sola JE (2016) Reduced Hospital Mortality With Surgical Ligation of Patent Ductus Arteriosus in Premature, Extremely Low Birth Weight

Infants: A Propensity Score-matched Outcome Study. Annals of Surgery 263:608–614

90. Taylor AF, Morrow WR, Lally KP, Kinsella JP, Gerstmann DR, deLemos RA (1990) Left ventricular dysfunction following ligation of the ductus arteriosus in the preterm baboon. Journal of Surgical Research 48:590–596
91. Teixeira LS, Shivananda SP, Stephens D, van Arsdell G, McNamara PJ (2008) Postoperative cardiorespiratory instability following ligation of the preterm ductus arteriosus is related to early need for intervention. Journal of Perinatology 28:803–810
92. Trus T, Winthrop AL, Pipe S, Shah J, Langer JC, Lau GYP (1993) Optimal management of patent ductus arteriosus in the neonate weighing less than 800 g. Journal of pediatric surgery 28:1137–1139
93. Waleh N, McCurnin DC, Yoder BA, Shaul PW, Clyman R (2011) Patent ductus arteriosus ligation alters pulmonary gene expression in preterm baboons. Pediatric research 69:212–216
94. Weisz DE, More K, McNamara PJ, Shah PS (2014) PDA Ligation and Health Outcomes: A Meta-analysis. Pediatrics 133:1024–1046

Danksagung

Nach vielen Jahren intensiver Arbeit möchte ich mich bei einigen Menschen für ihre Unterstützung bedanken. Zu aller erst möchte ich meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. H. Hummler für die Überlassung des Themas und die schnellen Korrektur-Zyklen danken. Sie haben es durch die Etablierung eines strukturierten Doktoranden-Programms an der Kinderklinik Ulm ermöglicht, in regelmäßigen Vorträgen den Stand der Arbeit zu präsentieren, Fragen zu stellen und mögliche Probleme konstruktiv zu diskutieren. Ich habe mich immer unterstützt und sehr gut betreut gefühlt, vielen Dank!

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. Reinhard Hopfner, der mich mit seiner motivierenden, zuversichtlichen Art und seinem positiven Feedback auch in schwierigen Zeiten nie alleine gelassen hat. Vielen Dank, lieber Reini, für deine geduldige Hilfsbereitschaft, Unterstützung und Zeit.

Außerdem möchte ich mich bei Martin Keitsch herzlich für die unzähligen optimistischen Worte, statistischen sowie pragmatischen Ratschläge bedanken. Du hattest immer ein Ohr für mich und warst mit deiner Zuversicht und deinen unzähligen Fähigkeiten stets im richtigen Moment für mich da. Danke, lieber Martin, für deine Hilfe. Einen lieben Dank auch an Andrea Grosselfinger für die wunderbare Freundschaft die durch diese Arbeit sicher Nerven gekostet, aber an Tiefe gewonnen hat. Wie schön eine so inspirierende und hilfsbereite Freundin zu haben.

Zuletzt möchte ich meiner Mutter, Petra Neuwirth, von ganzem Herzen für das Korrekturlesen und die guten Tipps danken. Ohne deine liebevolle Unterstützung wäre ich weder mit meinen beiden Studiengängen noch mit meiner Doktorarbeit so weit gekommen, vielen Dank!