

Retrospektive Studie zum Vergleich der Ergebnisse von chirurgischen und medikamentösen persistierenden Ductus arteriosus Verschlüssen

Inauguraldissertation zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

HERZIG, LEA

aus Dieburg

Gießen 2019



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

**Retrospektive Studie zum Vergleich der Ergebnisse
von chirurgischen und medikamentösen
persistierenden Ductus arteriosus Verschlüssen**

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Herzig, Lea
aus Dieburg

Gießen 2019

Aus dem Kinderherzzentrum
Abteilung für Kinderherzchirurgie und angeborene Herzfehler
Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen
Leiter Prof. Dr. med. Hakan Akintürk

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Hakan Akintürk
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Roland Axt-Fliedner

Tag der Disputation: **21.01.2020**

Gender-Erklärung:

Aufgrund der besseren Lesbarkeit der vorliegenden Dissertation, ist bei personenbezogenen Substantiven und Pronomen das generische Maskulinum als Sprachform verwendet worden und soll wegen der sprachlichen Vereinfachung ausschließlich als geschlechtsneutral gewertet werden. Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass dies keine Benachteiligung des weiblichen Geschlechts impliziert.

Inhaltsverzeichnis	Seite	
1	EINLEITUNG	1
1.1	Definition	1
1.2	Bedeutung des Ductus arteriosus im fetalen Kreislauf	1
1.3	Postnataler Verschluss	2
1.4	Epidemiologie	4
1.5	Persistierender Ductus arteriosus	6
1.5.1	Diagnostik	6
1.5.2	Ursachen und Symptomatik	9
1.6	Therapie und Nebenwirkungen	11
1.6.1	Operativ	11
1.6.2	Medikamentös	13
1.6.3	Der offene Ductus arteriosus als palliatives Behandlungskonzept	18
2	FRAGESTELLUNG	20
3	PATIENTEN UND METHODEN	21
3.1	Studiendesign	21
3.2	Kollektiv	21
3.3	Zielparameter und Einflussgrößen	23
3.4	Datenerhebung und Messmethoden	26
3.5	Statistik	26
4	ERGEBNISSE	28
4.1	Patientendaten	28
4.2	Therapie	33
4.3	Untersuchungsergebnisse	35
4.4	Erweiterte Ergebnisse	50
4.5	Zusatzergebnisse: Vergleich der Operationszeitpunkte	54
4.6	Zusatzergebnisse: Vergleich von medikamentös vorbehandelten mit rein operativ behandelten Patienten	57
5	DISKUSSION	60
5.1	Diskussion der Auswertungen	60
5.2	Diskussion der Ergebnisse	61
5.2.1	Kollektiv	61
5.2.2	Therapie	61
5.2.3	Stationärer Verlauf	62
5.2.4	Komplikationen	68
5.2.5	Zwei-Jahres-Entwicklung	71
5.3	Stärken und Schwächen der Studie	72
5.4	Bedeutung der Studie	74
5.5	Unbeantwortete Fragestellungen und Ausblick	76
6	ZUSAMMENFASSUNG	78
6.1	Abstract	80
7	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	82

8	TABELLENVERZEICHNIS	85
9	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	87
10	LITERATUR	90
11	ANHANG	102
12	EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG	108
13	DANKSAGUNG	109
14	LEBENS LAUF	110

1 EINLEITUNG

1.1 Definition

Ein Ductus arteriosus (DA) ist ein physiologisch vorhandener Shunt der Fetalperiode, der die Pulmonalarterien mit der deszendierenden Aorta verbindet. Damit kann das von der Mutter mit Sauerstoff angereicherte Blut direkt in den peripheren Kreislauf des Fötus gelangen, ohne die noch nicht ventilierte Lunge durchlaufen zu müssen. Lediglich ein kleiner Teil des Herzzeitvolumens gelangt in die organversorgenden Gefäße der Lunge, damit ihre Entwicklung und ihr Wachstum gewährleistet werden kann (Schünke et al. 2009).

1.2 Bedeutung des Ductus arteriosus im fetalen Kreislauf

Als fetalen Kreislauf bezeichnet man den Blutkreislauf eines Fötus im pränatalen Zustand, der den lebensnotwendigen Sauerstoff über die Mutter bezieht, da die Lunge intrauterin noch nicht belüftet wird. Dies geschieht über die Vena (V.) umbilicalis, welche mit der Plazenta verbunden ist. Die V. umbilicalis zweigt einen Ast in den portalen Kreislauf ab und mündet in den Ductus venosus Arantii, welcher direkt in die untere Hohlvene fließt, wo sich sauerstoffreiches Blut aus der V. umbilicalis und sauerstoffarmes Blut aus der V. cava inferior und V. cava superior vermischen. Von dort fließt das Blut in das rechte Atrium und weiter in das linke Atrium durch einen physiologischen Rechts-Links-Shunt (RLS) des offenen Foramen ovale. Danach gelangt es über den linken Ventrikel zum Gehirn und den oberen Extremitäten. Das desoxygenierte Blut aus der V. cava superior, welches in den rechten Ventrikel fließt, gelangt über den Truncus pulmonalis unter Umgehung des Lungenkreislaufs über den DA, welcher als ein arterioarterieller Kurzschluss funktioniert, in den deszendierenden Teil des Aortenbogens, um von dort weiter in den peripheren Körperkreislauf zu fließen. Ungefähr 60 % des Herzzeitvolumens fließen über den DA. Über die Arteria (A) umbilicalis wird das sauerstoffarme Blut dann wieder der Plazenta zugeführt. Durch einen intrauterin erhöhten Lungenwiderstand fließen nur ca. acht Prozent (%) des rechtsventrikulären Auswurfvolumens durch den Lungenkreislauf (Schünke et al. 2009; Speer und Gahr 2001).

1.3 Postnataler Verschluss

Ab dem Zeitpunkt der Durchtrennung der Nabelschnur und dem ersten Atemzug des Neugeborenen kommt es zu physiologischen Veränderungen: Die Lungenflügel entfalten sich und werden belüftet, um ihrer Funktion als Gasaustauschorgan gerecht zu werden. Damit fällt der Widerstand in den pulmonalen Gefäßen. Zusätzlich sinkt der Druck im rechten Atrium ab und im linken Atrium steigt er im Verhältnis an, wodurch das Foramen ovale mechanisch verschlossen wird. Beide Herzhälften sind vorerst hämodynamisch voneinander getrennt. Durch das Abnabeln nach der Geburt fällt die Wirkung der Plazenta, welche als Niederdrucksystem auf den Feten gewirkt hat, weg und der periphere Widerstand erhöht sich automatisch. Dadurch kommt es zur Druckumkehr zwischen Pulmonalarterien und Aorta und aus einem vorher physiologisch verlaufenden RLS wird ein Links-Rechts-Shunt (LRS) (Schünke et al. 2009; Hoffmann et al. 2015). Biochemisch fallen vasodilatative Faktoren weg, wie zum Beispiel (z.B.) der niedrige Sauerstoffpartialdruck, Stickstoffmonoxid und die plazentaproduzierten stark konzentrierten Prostaglandine (Prostaglandin E₂: PGE₂; Prostazyklin: PGI), die intrauterin für das Offenhalten des DA zuständig sind (Seidner et al. 2001). Der postnatal erhöhte Sauerstoffpartialdruck in der Aorta entsteht aufgrund der Oxygenierung des Blutes durch die Atmung des Neugeborenen und führt so durch einen erhöhten Kalziumeinstrom in den Muskelzellen, gemeinsam mit einer Cytochrom-P450 monooxygenaseabhängigen Endothelin-1-Synthesesteigerung, vorerst zur Kontraktion der glatten Muskulatur in den Gefäßwänden des DA. Damit kommt es zum funktionellen Verschluss (Dauer: 24-72 h). Wenn dieser Zustand beibehalten wird kommt es im Laufe des Prozesses zur Hypoxie der gefäßwandbildenden Zellen (Coceani et al. 1984). Diese löst weitere Schlüsselreaktionen aus und induziert zusammen mit weiteren biochemisch wirksamen Faktoren, wie den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) und transformierenden Wachstumsfaktor- β (TGF- β), schlussendlich die Apoptose der glatten Muskelzellen. Das zunächst funktionell verschlossene Gefäß wird daraufhin, durch Umwandlung in das lumenlose Ligamentum arteriosum, auch strukturell verschlossen. Der Zeitraum der Umwandlung liegt hier bei zwei bis drei Wochen (Nakanishi et al. 1993; Clyman et al. 1999). Die Studie von Echter et al. (2010) konnte zeigen, dass auch die postnatale intraluminale Thrombozytenaggregation im DA eine nicht zu vernachlässigende Rolle beim funktionellen Verschluss besitzt. Sowohl an Neugeborenen, welche zwischen der 24.-

30. Schwangerschaftswoche (SSW) geboren worden sind, als auch an Mäusen konnten potente Aggregationsfaktoren 12 Stunden (h) postnatal mittels immunhistochemischer Färbung im Restlumen dargestellt werden. Dazu gehören, neben den Thrombozyten selbst, Glykoproteine, Fibrinogen, von-Willenbrand-Faktor und freigelegtes Kollagen aus teils komplett von ihrer subendothelialen Matrix gelösten Endothelzellen. Diese intraluminale Thrombenbildung zur weiteren Verengung des Gefäßlumens, ist nur in bereits teilweise verschlossenen DA mit kontrahierten Gefäßmuskelzellen, jedoch vorhandener Blutdurchgängigkeit, beobachtet worden. In über längere Zeit persistierenden DA (PDA) oder anderen Gefäßen wie z.B. der Aorta ist das Phänomen nicht festgestellt worden. Zur Verdeutlichung der Ergebnisse zeigen Echtler et al. (2010) außerdem, dass Neugeborene mit Thrombozytopenien, als auch genmanipulierte Mäuse mit Thrombozytenbildungs- oder Funktionsstörungen, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines PDA besitzen.

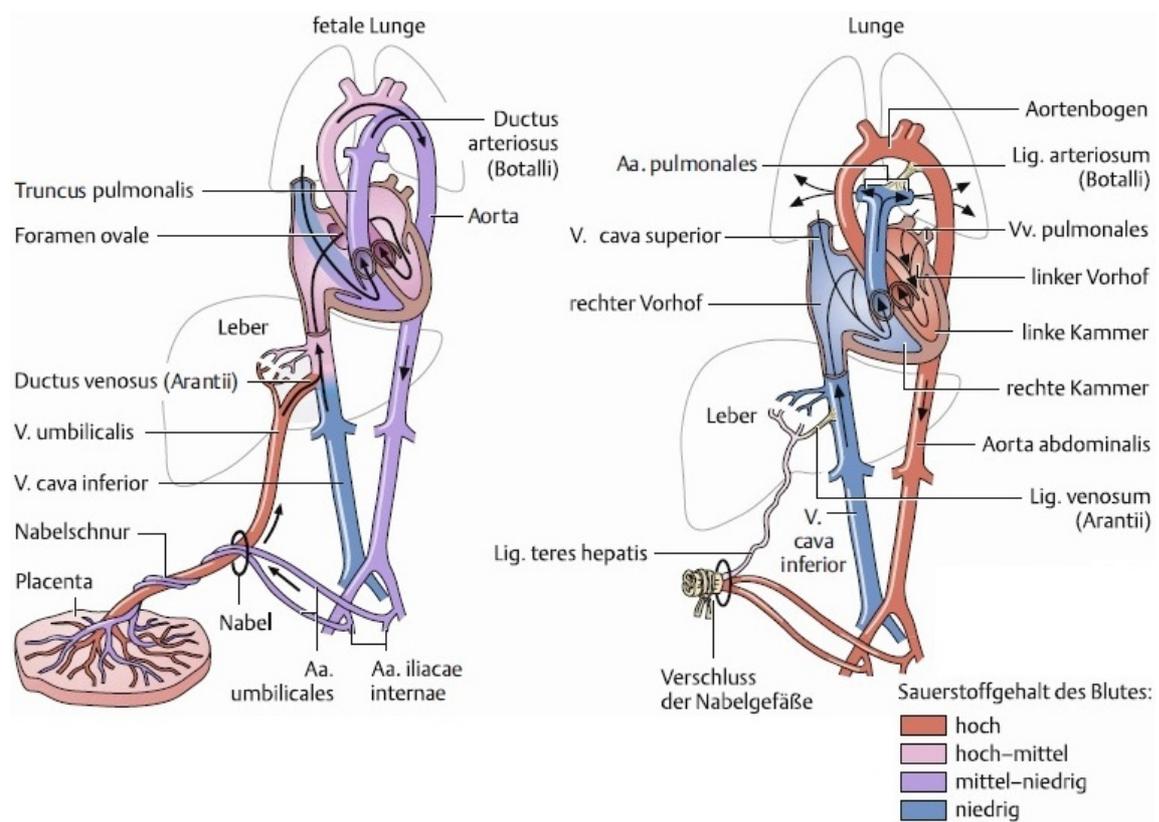


Abbildung 1: Fetaler Kreislauf. Links: physiologisch offener DA intrauterin. Rechts: verschlossener DA extrauterin, Grafik: Schünke et al., *Prometheus LernAtlas der Anatomie*, 2. Auflage (2009, S. 20), Bildrechte: Georg Thieme Verlag KG

1.4. Epidemiologie

Die Frühgeburtlichkeit ist ein immer wichtigeres Thema unserer Gesellschaft. So ist zu verzeichnen, dass in Deutschland die Geburtenrate vor der vollendeten 37. SSW bei ca. 9 % liegt und damit die höchste Frühgeburtenrate im europäischen Vergleich darstellt. Nur die USA zeigt mit ca. 12 % eine höhere Frühgeburtenrate im weltweiten Vergleich. In Deutschland hat sich diese in den letzten 10 Jahren kaum verändert. Anders hat sich jedoch die Geburtenrate vor der vollendeten 28. SSW verhalten. Hierbei ist es im Zeitraum von 2001-2010 in Deutschland zu einem Anstieg von 65 % gekommen, was einen prozentualen Anteil von 0,6 % aller Geburten aus dem Jahr 2010 darstellt (Schleußner 2013; Friese und Kirschner 2013; AQUA-Institut GmbH 2011; Alexander et al. 2013). Im Vergleich dazu, haben Frühgeburten unter der 32. SSW im Jahr 2012 1,93 % aller Geburten in den USA ausgemacht (U.S. Department of Health and Human Services 2013). Innerhalb der Frühgeburtenrate liegen ca. 70 % zwischen der 34.-36. SSW, 15-20 % zwischen der 32.-33. SSW, 10-15 % zwischen der 29.-31. SSW und 5 % unterhalb der vollendeten 28. SSW (Goldenberg et al. 2008; Dimitrios 2013). Ursachen hierfür sind unter Anderem (u.a.) Mehrlingsschwangerschaften, soziale Verhältnisse, Gestose, Chorioamnionitis, Zinkmangel und Rauchen. Aber auch das steigende Alter der Mütter bei Geburt gilt als wichtige Ursache in westlichen Industrienationen (Chang et al. 2013; Schleußner 2013; Tamura et al. 2000; Olds et al. 1994; Mueller-Heubach et al. 1990). Das vermehrte Auftreten der Frühgeburtlichkeit aufgrund von Mehrlingsschwangerschaften (40 % sind auf künstliche Befruchtungen zurückzuführen) und steigenden Überlebenschancen der Föten während der Schwangerschaft, lässt sich durch die fortschrittliche Entwicklung der gesamten gynäkologischen und neonatologischen Versorgungsbereiche erklären. In der heutigen Zeit werden 85 % der Neonaten mit einem Geburtsgewicht (GG) von unter 1500 Gramm (g) nach Hause entlassen (VLBW = very low birth weigh). Über 50 %, der in der 24. SSW geborenen Neonaten, überleben. Somit befindet sich derzeit die Grenze zum lebensfähigen Alter zwischen der 23.-25. SSW. Hierbei entsteht jedoch eine Problematik, die sich nicht in der Akut-, sondern in der Langzeitversorgung finden lässt: Etwa 20-30 % der Frühgeburten zwischen der 23.-24. SSW überleben mit leichten Behinderungen und ca. 20 % tragen schwere Behinderungen davon (Eichenwald und Stark 2008; Philip 2005). Im direkten Geschlechtervergleich der *The EPICure Study* hat sich gezeigt, dass das männliche

Geschlecht hinsichtlich der neurologischen Entwicklung schlechter abschneidet (*Wood et al. 2005*).

Das Auftreten eines PDA ist eine typische Komplikation der Frühgeburtlichkeit, welcher oft in Zusammenhang mit anderen Komorbiditäten auftritt. Bei mehr als 97 % aller reifen Neugeborenen über 1500 g schließt sich der DA physiologisch innerhalb der ersten vier Lebenstage (Reller et al. 1988). Von allen angeborenen Herzanomalien befinden sich, je nach Datenbank, 3-10 % im Diagnosefeld PDA. Dies ist abzugrenzen von einem PDA mit zusätzlich auftretenden kardialen Pathologien, PDA-Vorkommen in ethnische Populationen, welche in extremen Höhen leben und nach Rötelnepidemien (Lesch et al. 2012; Lindinger et al. 2010). Bei VLBW-Neonaten steigt das Risiko auf über 30 % für die Entwicklung eines PDA ab 36 h postnatal. Die Inzidenz steigt auf sogar bis zu 50-70 % bei Neonaten, mit einem GG unter 1000 g (ELBW = extreme low birth weight). Bei Frühgeburten der 24. SSW beträgt die Inzidenz innerhalb der ersten Lebenswoche bis zu 87 %. Bei einem Drittel der ELBW-Neonaten kann es dennoch innerhalb der ersten zwei Lebenswochen zu einem spontanen Verschluss kommen (Herrman et al. 2009; Koch et al. 2006; Fanaroff et al. 2007; Gillam-Krakauer und Reese 2018).

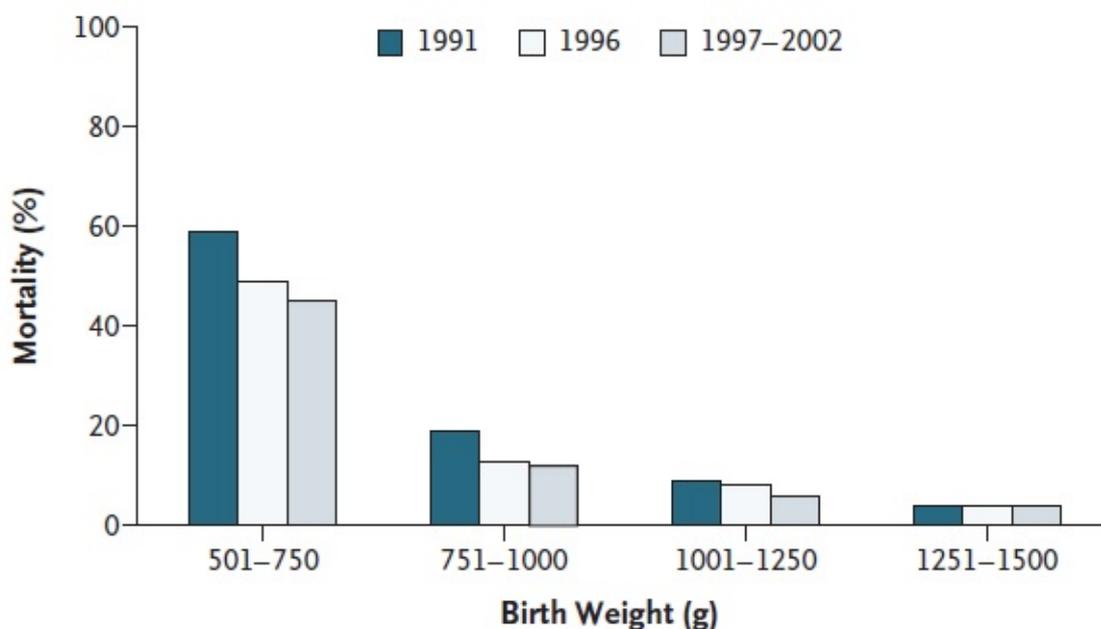


Abbildung 2: Allgemeine Mortalitätsrate anhand des GG im Vergleich der Jahre 1991, 1992 und 1997-2002, Grafik: Eichenwald und Stark (2008), Inhalt: Farnaroff et al. (2007) und Lemons et al. (2001), Bildrechte: *Reproduced with permission from (scientific reference citation), Copyright Massachusetts Medical Society*

Häufigkeitsverteilung angeborener Herzfehler [%]

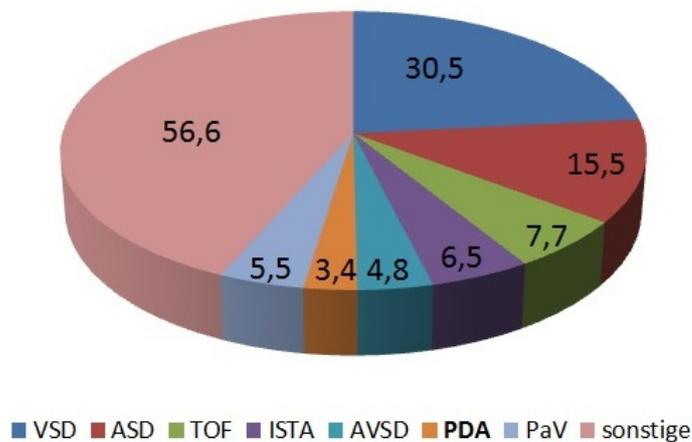


Abbildung 3: Verteilung der angeborenen Herzfehler im Jahr **2012** bei 29.494 registrierten Patienten, Inhalt: *Nationales Register für angeborene Herzfehler e.V.* (Lesch et al. 2012)

Erläuterung: VSD: Ventrikelseptumdefekt, ASD: Vorhofseptumdefekt, ToF: Fallot'sche Tetralogie, ISTA: Aortenisthmusstenose, AVSD: Atrioventrikulärer Septumdefekt, PaV: Pulmonalklappenstenose

1.5 Persistierender Ductus arteriosus

Bleibt der Mechanismus des Verschlusses aus oder ist fehlerhaft, kommt es zum Krankheitsbild des PDA.

1.5.1 Diagnostik

In der heutigen Neonatologie und Kinderkardiologie stellt die Echokardiographie und Dopplersonographie ein immer wichtigeres Instrument dar, um Diagnosen belegen zu können. Jedoch ist eine körperliche Untersuchung und ausführliche Anamnese vor jeder Bildgebung obligatorisch. Der PDA lässt sich klinisch in vier Diagnosegruppen einteilen:

1) Der sehr kleine, hämodynamisch unauffällige und auskultatorisch stumme PDA (silent duct) ist oftmals schwierig durch eine rein körperliche Untersuchung zu

diagnostizieren.

2) Der nächstgrößere PDA, hämodynamisch eher unbedeutend, produziert oftmals ein systolisches Spindelgeräusch.

3) Bei einem großen PDA, welcher hämodynamische Relevanz besitzt (mit oder ohne Herzinsuffizienz), ist die Auskultation des Herzens eine einfache Methode, mit welcher sich ein systolisch-diastolisches prägnantes Strömungsgeräusch diagnostizieren lässt. Dieses sogenannte Maschinengeräusch besitzt ihr Punktum Maximum (max.) im zweiten Intercostalraum (ICR) links, mit Fortleitung in den Hals, Rücken und in die linke Axilla. Es kann zusammen oder separiert mit einem hyperaktiven Präkordium und einem pulsus celer et altus oder einer arteriellen (art.) Hypotension auftreten. Durch eine bestehende Herzinsuffizienz kann das Kind durch Entwicklungsverzögerungen auffallen. Radiologisch lässt sich zusätzlich ein Lungenödem (erweiterte Oberlappenvenen/Verschattungen) oder ein vergrößertes Herz (verkleinerter Retrokardialraum/vergrößerter Herz-Thorax-Quotient) diagnostizieren (Schumacher et al. 2008; Lindinger et al. 2015; Davis et al. 1995).

4) Ein sehr großer PDA entwickelt oft eine pulmonale Hypertonie, wodurch es zur pulmonalen Widerstandserhöhung kommen kann. Wird der systemarterielle Druck überschritten, kommt es zur Shunt-Umkehr (Eisenmenger-Reaktion). Dabei entsteht jedoch vorerst eine Besserung der Symptomatik. Diese bleibt aber nur von kurzer Dauer. Relativ schnell kommt es zu rezidivierenden Infekten, sowie Tachypnoe und Dyspnoe, gefolgt von hypoxischen Anfällen mit Bewusstseinsstörungen. Inspektorisch lässt sich eine Zyanose beobachten, welche zunächst in der unteren Körperhälfte lokalisiert ist, später jedoch generalisieren kann (Haas und Kleideiter 2018; Olschewski et al. 2006).

Die Echokardiographie wird zur direkten Darstellung des PDA genutzt, durch die die Länge und der Durchmesser bewertet werden kann. Die Dopplersonographie wird zum einen genutzt, um den Ductus mit Hilfe von Blutfluss und Shuntvolumen zu beurteilen, zum anderen um seine Signifikanz im peripheren Kreislauf einschätzen zu können. Hierbei werden die großen zerebralen, renalen und mesenterialen Gefäße hinsichtlich Resistance-Index, Pulsatilität und Flussgeschwindigkeiten untersucht (Lindinger et al. 2015; Freeman-Ladd et al. 2005). Zur spezielleren Echokardiographiediagnostik gehört die Ausmessung der Größenverhältnisse zwischen Aortenwurzel und linkem Vorhof, die Flussrichtung des Shunts, die Auswurfraction des linken Ventrikels sowie die

Beurteilung des Blutflusses in der V. cava superior. Weiterführend können so kardiale Funktionsstörungen ermittelt werden (Johnson et al. 1983; Kluckow und Evans 1995). Einen weiteren Fortschritt in der PDA-Diagnostik findet man in der klassischen Blutentnahme. In Studien von Nuntnarumit et al. (2009 und 2011) konnten erhöhte NT-proBNP im Plasma bei hämodynamisch signifikanten PDA beschrieben werden. Dieses wird im Myokard des Atriums und Ventrikel synthetisiert und besitzt eine Halbwertszeit von 90 Minuten (min). Es verdeutlicht die kardiale Belastung bei behandlungsbedürftigen PDA und eignet sich somit als biochemischen Screeningparameter am zweiten Lebenstag, bei Neonaten mit einem Geburtsalter unter der 33. SSW, mit einer 100-prozentigen Sensitivität und einer Spezifität von 91 %. Zusammenfassend gibt es in der PDA-Diagnostik keine einheitlichen Richtlinien, Normierungen oder Grenzwerte. Auch die Relevanz des PDA ist eine meist subjektive Meinung hinsichtlich der Behandlungsbedürftigkeit, da die PDA-Größe selten in Relation zur Körpergröße eingeschätzt wird. Deshalb ist die Diagnostik ein Zusammenspiel aus verschiedenen Diagnoseverfahren in Relation zur Lebens Einschränkung der Neonaten und Erfahrungen des diagnostizierenden Arztes (Davis et al. 1995; Sehgal und Mc Namara 2009).

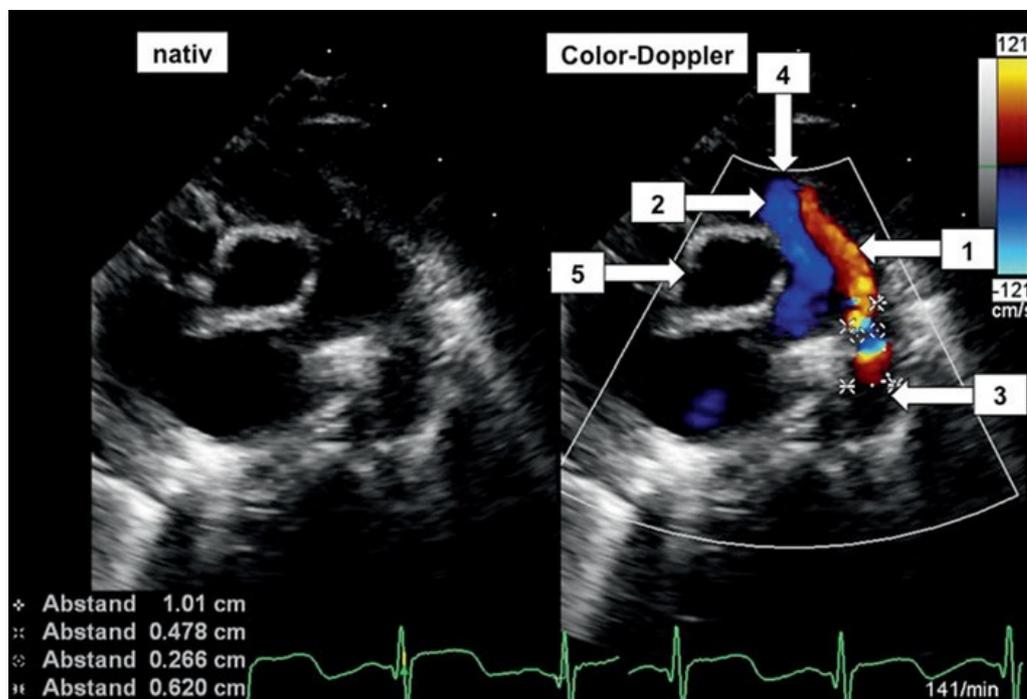


Abbildung 4: Echokardiografische Darstellung eines offenen DA, ohne (links) und mit Blutflussdarstellung (rechts), Grafik: Cesnjevar und Dittrich (2016), Bildrechte: *Bayrisches Ärzteblatt der Bayrischen Landesärztekammer*

Erläuterung: [1] Retrograder Blutfluss aus der Aorta durch den DA zur Pulmonalklappe hin (Rot), [2] Antegrader Blutfluss aus der A. pulmonalis in Richtung Pulmonalarterienbifurkation (Blau), [3] Aorta descendens, [4] Pulmonalklappe, [5] Aorta ascendens (quer angeschnitten)

1.5.2 Ursachen und Symptomatik

Der Zeitpunkt der Diagnosestellung eines PDA kann variieren. Kommt es nicht von Anfang an zu einem Verschluss, kann die Diagnose früher gestellt werden, als wenn ein zunächst verschlossener DA sich wieder eröffnet. Deswegen besitzen Neonaten eine besonders hohe Prävalenz, da sie erhöhte Prostaglandinspiegel trotz sensibler Reaktion auf diese besitzen, welche vasodilatatorisch auf die Gefäßwände wirken (Clyman et al. 1980). Angelehnt an die Theorie der Thrombozytenreaktion im bereits teilverschlossenen DA von Echtler et al. (2010), stellt eine Thrombozytopenie eine weitere Komorbidität von Neonaten dar, unter dieser es vermehrt zu einem fehlerhaften Verschluss und somit zur Entwicklung eines PDA kommen kann. Ein weiterer Risikofaktor ist das Atemnotsyndrom (ANS), welches vermehrt mit einer Frühgeburtlichkeit einhergeht und durch einen erhöhten Druck im Lungenkreislauf deutlich wird. Dieser kann dem Verschluss des DA entgegen wirken. Aber auch durch andere Lungenfunktionsstörungen, welche eine intensive Beatmung zur Folge haben, kann sich der bereits verschlossene DA durch pulmonale Druck- und Widerstandsveränderungen wieder öffnen. Gleiches kann durch ein systemisch inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS), aufgrund vermehrter Sekretion von gefäßrelaxierenden Prostaglandinen und Zytokinen, im Rahmen der Entzündungsreaktion hervorgerufen werden (van de Bor et al. 1988). Komorbiditäten bei bestehendem PDA sind besonders intensiv zu betrachten. Anhand der Studie von Reller et al. (1988) lässt sich verdeutlichen, dass das alleinige Vorhandensein eines geringen Geburtsalters nicht zu einem generell verlängertem Offenbleiben eines DA führen muss. Die Symptomatik ist dabei differenziert zu betrachten: Zum einen die Symptome, welche auf das geringe Geburtsalter zurückzuführen sind und nicht direkt durch einen PDA entstehen, diesen jedoch beeinflussen und zum anderen die direkt vom PDA induzierten Symptome.

Hämodynamisch bedeutsame PDA entwickeln eine Flussrichtung über die Shuntverbindung, welche dem intraarteriellen Druckgradienten entspricht. Dieser ist

physiologisch postnatal in der linken Herzhälfte (Aorta) höher, als in der rechten Herzhälfte (Pulmonalarterienstamm). Somit ergibt sich oftmals zuerst ein LRS. Dadurch kommt es zur Minderperfusion des peripheren Kreislaufes, einer Hyperämie und daraus folgend eine Volumenbelastung der Lunge (Schünke et al. 2009). Die Ausprägung der Symptome hängt jedoch von Umfang, Druckgradient und Shuntvolumen ab (Sabbah und Stein 1976). Durch die pulmonale Druckerhöhung kann ein Lungenödem entstehen, da der kolloidosmotische Druck nicht mehr ausreicht und dadurch Flüssigkeit aus den Gefäßen tritt (Rojas et al. 1995). Die schlechte Oxygenierungssituation beansprucht strenge Beatmungsregime, um die Sauerstoffsättigung aufrecht zu erhalten. Zusätzlich ist das Risiko für pulmonale Blutungen bei einem großen PDA generell erhöht, da der gesteigerte Blutfluss inflammatorische Reaktionen am Endothel auslöst (Kluckow und Evans 2000; Bateman und Walley 2005). Diese stellt das größte Risiko für die Entwicklung einer bronchopulmonale Dysplasie (BPD) von Neonaten mit einem PDA, zusammen mit einer verlängerten Beatmungszeit, dar (Rojas et al. 1995). Postduktale Organe erleiden dagegen eine Unterversorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen. Dadurch steigt das Risiko für die Entwicklung von zerebralen Blutungen, einer zystische periventrikulären Leukomalazie (Pladys et al. 2001), renale Dysfunktionen, einer nekrotisierende Enterokolitis (NEC) sowie einer Hepatomegalie (van de Bor et al. 1988; Lindinger et al. 2015). Aufgrund des LRS kommt es zur Volumenbelastung der linken Herzhälfte und kann dadurch zur Herzinsuffizienz führen (Shimada et al. 2003). In selteneren Fällen, wie am Beispiel mancher Patienten aus hiesiger Studie, kann auch ein RLS zusammen mit einem LRS auftreten. Dieser wird dann bidirektionaler Shunt genannt. RLS gehen dagegen mit einer systemischen Zyanose einher. Bei diesem Mechanismus umgeht ein shuntgrößen abhängiges Volumen den Lungenkreislauf. Desoxygeniertes Blut vermischt sich zunächst mit sauerstoffreichem Blut der Aorta und gelangt so in die Peripherie (Larsen 2005). Es kommt zu Leistungs- und Wachstumsretardierungen und einer erhöhten Thrombosegefahr, die mit verschiedenen embolischen Mechanismen assoziiert ist (Tanzi et al. 2015). Der Grund für das Auftreten eines RLS oder der Switch eines primären LRS zu einem sekundären RLS oder bidirektionalen Shunt, kann in der Widerstandserhöhung der Lungenstrombahn liegen (Olschewski et al. 2006).

Generell ist es problematisch zu eruieren, welche Symptome PDA-geschuldet auftreten, da zu den generell möglichen Komplikationen einer Frühgeburtlichkeit (unabhängig

eines PDA) folgende gehören (Agren et al. 1998; Bancalari et al. 2005; McCall et al. 2005; Obladen und Maier 2006):

- Hypo- und Hyperthermie
- Hypoxie, Azidose
- ANS, Apnoeanfälle, BPD (durch Surfactantmangel, Azidosen und/oder genereller Unterentwicklung des Bronchialsystems)
- Pulmonale Blutungen
- NEC, Subileus
- Pulmonale Infekte (z.B. durch Aspiration)
- Hypoglykämie, Katabolismus
- Hypoproteinämie, Ikterus
- Anämie
- Ödeme, Elektrolytstörungen, erhöhte transdermale Wasserverluste
- Meningitis, periventrikuläre Leukomalazie
- intraventrikuläre Hämorrhagien (IVH)
- Frühgeborenenretinopathie (ROP)

1.6 Therapie und Nebenwirkungen

1.6.1 Operativ

Historisch wurde 1907 das erste Mal die operative Ductusligatur vom Bostoner Chirurg John Cummings Munro vorgeschlagen, jedoch von John William Strieder und Ashton Graybiel erstmals 1937 durchgeführt. Dieser Versuch verlief jedoch nicht erfolgreich und der Patient verstarb am vierten Tag postoperativ an einer Infektion. 1938 ligierte

der düsseldorfer Chirurg Emil Karl Frey zum ersten Mal einen Jungen erfolgreich (Kaemmerer et al. 2004). Aber erst seit dem erfolgreichen PDA-Verschluss durch den amerikanischen Chirurg Edward Gross im Children's Hospital Boston 1939 wurde diese Methode publik und in den folgenden Jahren als Goldstandard eingesetzt (Böttcher und Alexi-Meskishvili 2006). Über Jahrzehnte hat sich die Operationsmethode zur heutigen linksposterolateralen Thorakotomie modifiziert: Hierbei wird eine querverlaufende Muskelninzision im vierten bis fünften ICR links durchgeführt, wobei die mediane Axillarlinie aus kosmetischer Sicht zu bevorzugen ist. Der PDA selbst kann entweder doppelt ligiert oder geklippt werden. Thoraxdrainagen werden nur bei Bedarf eingesetzt. Die Operation selbst findet unter sterilen Standardbedingungen auf der Intensivstation im Bett des Neonaten statt, um mögliche Risiken durch den Transport so niedrig wie möglich zu halten (Monteiro et al. 2007; Vicente et al. 2004).

Mögliche intra- und perioperative Komplikationen stellen Verletzungen des linken Nervus (N.) recurrens und dadurch entstehende Stimmbandpareesen mit einhergehenden verlängerten Ernährungs- und Beatmungsphasen, sowie Aspirationsneigung dar (Benjamin et al. 2010). Die durchschnittliche Komplikationsrate für alle Patienten liegt hier bei 1,7-11,5 %. ELBW-Neonaten hingegen weisen ein deutlich erhöhtes intra- und perioperatives Risiko (bis zu 40 %) hinsichtlich der Verletzung des linken N. recurrens vor (AWMF online - Das Portal der wissenschaftlichen Medizin 2011). Außerdem kann es zur Entwicklung eines Pneumothorax, zu Blutungen und Infektionen sowie zur Schädigung des linken N. phrenicus (Mandhan et al. 2009) und zur Schädigung des Ductus thoracicus mit der Entwicklung eines Chylothorax (Stempniewicz und Walas 2007) kommen. Zuletzt gehören auch Ligationen des falschen Gefäßes und unvollständige Ligaturen des PDA, die zur Wiedereröffnung beitragen, dazu.

Einen PDA medikamentös zu verschließen wurde erst 13 Jahre nach der Einführung der operativen Ductusligatur begonnen. Dies hatte den Vorteil, dass man bei pulmonalen Komplikationen oder zerebralen Blutungen über Grad III (Göbel et al. 2000), mit per se schlechtem präoperativen Entwicklungsstatus, trotzdem frühzeitig therapieren konnte. Heute gilt die operative Ductusligatur als einer der Standardtherapien bei allen Patientengruppen (Lindinger et al. 2010). Studien wie z.B. von Weiss et al. (1995) haben gezeigt, dass es unter medikamentöser Therapie bei besonders unreifen Neonaten und/oder zu spätem Therapiebeginn vermehrt zur Wiedereröffnung kommen kann.

Dadurch müssen diese Patienten oftmals nach medikamentöser Therapie zusätzlich chirurgisch ligiert werden.

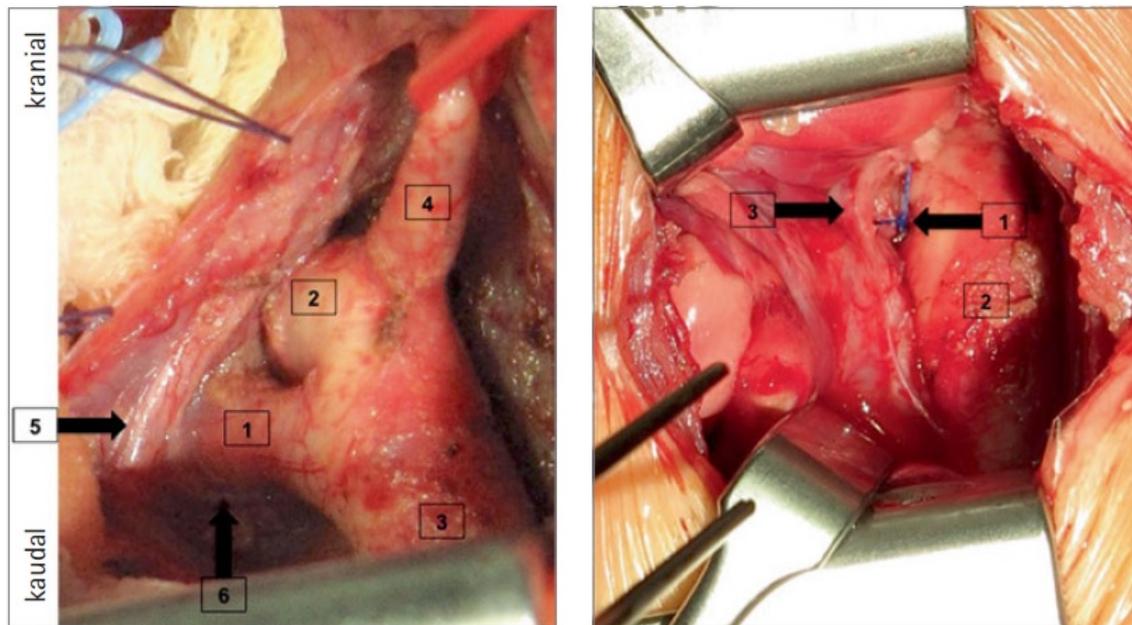


Abbildung 5/6: Intraoperative Darstellung einer Ductusligation. Sicht des Operateurs auf das Operationsgebiet: Unterhautfettgewebe, Muskelgewebe und parietale Pleura sind bereits durchtrennt worden. Die Lunge ist vorsichtig nach medial präpariert worden. Der PDA bereits von Bindegewebe befreit und Ligaturfäden an beiden Enden des Ductus platziert. Grafik: Cesnjevar und Dittrich (2016), Bildrechte: *Bayrisches Ärzteblatt der Bayrischen Landesärztekammer*

Erläuterung (Abb. 5 = linkes Bild): [1] PDA, [2] Aortenbogen, [3] Aorta descendens, [4] A. subclavia sinistra, [5] N. vagus, [6] N. laryngeus recurrens. Wenn die Fäden platziert wurden, können sie so zugeknotet werden, dass kein Blut mehr über den Shunt fließen kann. Zur Sicherheit wird der nun verschlossene DA nicht zusätzlich durchtrennt. Abb. 6 = rechtes Bild: [1] ligierter PDA, [2] Aorta descendens, [3] N. vagus und N. laryngeus recurrens.

1.6.2 Medikamentös

Die Entgegenwirkung der vermehrten Sekretion von ductusrelaxierenden Prostaglandinen postnatal ist einer der Ankerpunkte der medikamentösen Therapie (Friedman et al. 1976). Hierzu eignen sich am besten Cyclooxygenasen, welche für die Umwandlung der Arachidonsäure zu Thromboxan, PGI, PGE und Leukotrien zuständig sind. Cyclooxygenase-Hemmer (COX-Hemmer) wie Indometacin und Ibuprofen, welche zur

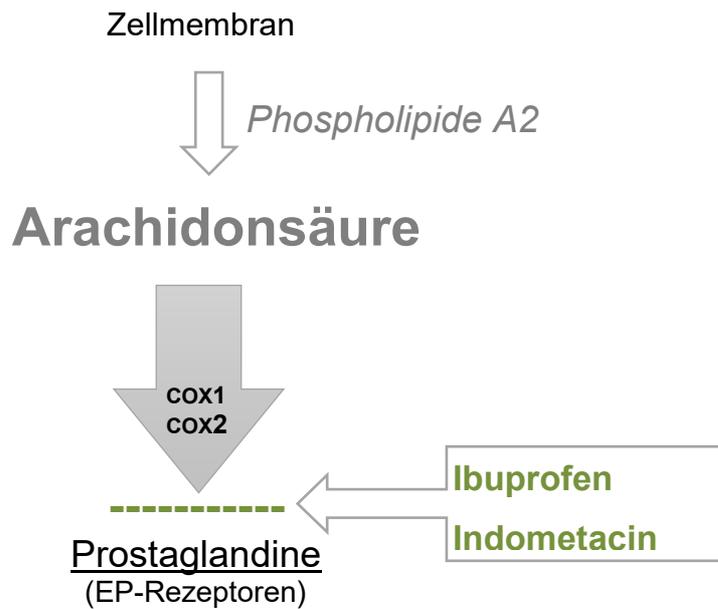
Gruppe der nichtsteroidalen Antirheumatiker gehören, sind nichtselektive COX-1- und COX-2-Hemmer. Der wesentliche Unterschied der beiden geschwindigkeitsbestimmenden Isoenzyme der Prostaglandinsynthese befindet sich auf der genetischen Regulationsebene: COX-1 wird durch ein nicht-reguliertes Gen konstant transkribiert und besitzt eine 10-fach geringere Aktivität als COX-2. COX-2 hingegen kann in vielen Zellen exprimiert werden, ist konzentrationsvariabel und kann damit auch in akuten Situationen in höheren Dosen ausgeschüttet werden (Löffler und Petrides 1998; Rassow et al. 2012).

Indometacin ist in Deutschland nicht für die Verwendung von PDA-Verschlüssen zugelassen und wird daher seit den 70er Jahren als »off-label-use« benutzt. Fehlende Studien, welche die Wirkung in Relation zur Dosierung vergleichen könnten, sind der Grund dafür, warum es keine festgelegten Empfehlungen zur Dosierung und Dauer gibt (Jones et al. 2011). Jedoch sind in den verschiedenen Studien drei unterschiedliche Trends (siehe Auflistung) zu beobachten, wobei das vierte Therapieschema eine Alternative von Rosito et al. (2010) zu den konventionellen Therapieschemata von Herrera et al. (2007) darstellt (mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht):

1. Drei Gaben im Abstand von 12 h mit 0,2-0,2-0,2 mg/kg/KG
2. Drei Gaben im Abstand von 24 h mit 0,1-0,1-0,1 mg/kg/KG
3. Drei Gaben im Abstand von 24 h mit 0,2-0,1-0,1 mg/kg/KG (4 h Infusionsdauer)
4. Drei Gaben im Abstand von 12 h mit 0,2-0,1-0,1 mg/kg/KG (30 min Infusionsdauer)

Zusammenfassend lässt sich anhand der Studiensituation festlegen, dass die meisten Patienten mit einer Dosierung von 0,1 mg/kg/KG im 24-h-Intervall behandelt werden. Die Frage nach der genauen Infusionsdauer ist jedoch bis heute nicht ausreichend erforscht. De Vries et al. (2005) haben in ihrer Arbeit gezeigt, dass eine Bolusgabe von Indometacin mehr Wirkung besitzen kann, als eine kontinuierliche Infusion über einen längeren Zeitraum. Die Metaanalyse von Herrera et al. (2007) hat keinen signifikanten Unterschied im Wirkungseffekt einer Therapiewiederholung, von mehr als vier Gaben oder weniger als drei Gaben, hinsichtlich der Verschluss- oder Wiedereröffnungsrate und der Häufigkeit für sekundäre chirurgische Ligaturen zeigen können. Jedoch ist

eine erhöhte Prävalenz für das Auftreten einer NEC und einer BPD bei häufigeren Gaben deutlich geworden. Im Gegensatz zur schlechteren mesenterialen und pulmonalen Situation haben sich die renalen Funktionen und der Serumkreatininspiegel auf Seiten der häufigeren Gabe besser dargestellt. Generell liegt die Wiedereröffnungsrate in aktuellen Studien bei ca. 35 % und kann mit einem weiteren Behandlungsversuch mit Indometacin therapiert werden. In diesem Fall muss allerdings ein geringerer Wirkungseffekt beachtet werden (Keller und Clyman 2003; Heymann et al. 1976). Eine weitere Möglichkeit stellt die prophylaktische Indometacintherapie dar, um das Risiko einer sekundären chirurgischen Ligation zu verringern und den therapeutischen Effekt einer medikamentösen Therapie zu steigern (Fowle und Davis 2002, 2003). Diese erfolgt initial in den ersten 2-12 h postnatal und wird als Kurzinfusion (20 min) drei Mal à 0,1 mg/kg/KG alle 24 h verabreicht (Schmidt et al. 2001). Erfolgt diese jedoch zusammen mit einer Hydrocortisontherapie zur Behandlung einer BPD in den ersten 48h, steigt das Risiko für gastrointestinale Perforationen erheblich (Watterberg 2010). Andere Studien belegen jedoch, dass es zu keiner signifikanten Besserung der Entwicklungs- und Morbiditätsrate kommt, wodurch im Endeffekt nicht zur prophylaktischen Therapie geraten werden kann (Schmidt et al. 2001). Zu den allgemeinen Nebenwirkungen einer Therapie mit Indometacin gehören: antidiuretische Wirkung, verringerte Durchblutung von Niere und Magen-Darm-Trakt sowie die Veränderungen der Thrombozytenfunktion (Clyman RI. und Chorne 2007; Paquette et al. 2006). Demzufolge gehören zu den generellen Kontraindikationen dieser Therapieform: Blutungen, eine NEC und Nierenfunktionsstörungen.



Systemisch	Magen	Gefäße	Niere	Lunge	ZNS & Knochen
Entzündung (+)	Magensäureproduktion (-)	Gefäßdilatation (+)	Natriumrückresorption (-)	Bronchodilatation (+)	Schmerz (+)
Gefäßpermeabilität (+)	Magenschleimhautdurchblutung (+)	Ductus arteriosus Dilatation	Nierendurchblutung (+)		Knochenresorption (+)
Fieber (+)	Visköser Schleim (+)	»EP4-Rezeptor«			
Interleukin 2,6 (+)					
Interferon γ (-)					
TNF- α (-)					
Interleukin 1 β (-)					

Abbildung 7: Wirkungsschema der PGE², Inhalt nach Löffler und Petrides (1998) sowie Rassow et al. (2012)

Im Jahr 1995 sind die ersten klinischen Studien mit Ibuprofen im Bereich der Behandlung eines PDA veröffentlicht worden (Patel et al. 1995). Seit dem 29. Juli 2004 ist Ibuprofen auf dem europäischen Markt als medikamentöser PDA-Verschluss zugelassen (Europäischen Arzneimittel-Agentur 2004). Es gehört zur Gruppe der Propionsäurederivate und hat eine längere Halbwertszeit als Indometacin. Diese beträgt ca. 30 h (16-43 h) und ist abhängig vom Geburtsalter und GG (Europäischen Arzneimittel-Agentur 2004). Ibuprofen besitzt die gleiche therapeutische Effektivität wie Indometacin, jedoch mit geringer ausgeprägten Nebenwirkungen hinsichtlich der Nierenfunktionsstörungen, erhöhter Serumkreatininspiegel sowie der Entwicklung einer NEC (Ohlsson et al. 2013). Zusätzlich erhöht Ibuprofen durch den vaso-konstriktorischen Effekt die Autoregulation im Gehirn, um eine ausreichende Durchblutung und Oxygenierung sicherstellen zu können (Mosca et al. 1997; Pezzati et al. 1999). Standardmäßige Dosierungsempfehlungen liegen bei 10-5-5 mg/kg/KG als Kurzinfusion in Abständen von 24 h. Desfrere et al. (2005) haben in ihrer Studie jedoch geringere Erfolgsraten bezüglich (bzgl.) des PDA-Verschlusses bei Neonaten unter der vollendeten 27. SSW mit der Standarddosierung gezeigt und empfehlen daher ein Therapieregime von 20-10-10 mg/kg/KG. Höhere Dosierungen sollten demnach nicht nur bei Neonaten unter der vollendeten 27. SSW gewählt werden, sondern auch bei entsprechend verstrichener Zeit postnatal, da sich der Cytochrom-P450-Kreislauf immer weiter entwickelt und somit COX-Hemmer schneller abgebaut werden (Gregoire et al. 2008). Auch wenn Ibuprofen zusammenfassend als nebenwirkungsärmer betrachtet werden kann im Vergleich zu Indometacin, gibt es auch hier ein nicht zu unterschätzendes Nebenwirkungsprofil. Dazu gehört das erhöhte Risiko für die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie, im Fall das Ibuprofen innerhalb der ersten sechs Lebensstunden appliziert wird (Gournay et al. 2002) und eine Konzentrationserhöhung des unkonjugierten Bilirubins im Blut (Ahlfors 2004). Dazu kommen die allgemeinen Nebenwirkungen einer Therapie mit COX-Hemmer, wie ein antidiuretischer Effekt, ein erhöhtes Blutungsrisiko (pulmonal und zerebral), eine verringerte Durchblutung des Magen-Darm-Traktes mit der Gefahr einer Darmperforation oder die Entwicklung einer NEC sowie verschiedene Blutbildveränderungen (Europäischen Arzneimittel-Agentur 2004).

1.6.3 Der offene Ductus arteriosus als palliatives Behandlungskonzept

Bei zyanotischen Herzanomalien ist der Lungen- und Körperkreislauf nicht hintereinander, sondern parallel zueinander verschaltet. Es kommt zu keinem Blutaustausch zwischen beiden Kreisläufen. Beim Hypoplastischen Linksherzsyndrom (HLHS) kommt es daher zur ductusabhängigen Systemperfusion, wobei es bei einer Pulmonal- und Trikuspidalatresie oder auch einer Pulmonalstenose zur ductusabhängigen Pulmonalperfusion kommt. Hierbei hängt das Überleben des Neugeborenen vom Offenbleiben des DA ab, welcher die einzige physiologische Verbindung zwischen linker und rechter Herzhälfte darstellt. Im Gegensatz zur Therapie des PDA, wird hier mit Hilfe von ductusprotektiven Medikamenten der Substanzklasse Prostaglandine E1 (PGE¹), welche physiologisch auch vom Uterus produziert werden (Seidner et al. 2001; Hundalani et al. 2014), der DA weiterhin offengehalten (Dosierung: 10-20 ng/kg/min; ng: Nanogramm). Tritt der Fall ein, dass er sich funktionell schon verschlossen hat, kann durch die gleiche medikamentöse Therapie versucht werden, ihn wiederzueröffnen. Hierfür wird eine Dosierung von 5-10 ng/kg/min empfohlen (Hundalani et al. 2014). Daher sollte mit einer PGE¹-Therapie so früh wie möglich nach Geburt begonnen werden. Hierbei ist zu beachten, COX-Hemmer nicht zu verwenden (Hager et al. 2013). Am Beispiel der in Gießen entwickelten Hybridtherapie I (*Gießen-Prozedur*) durch Akintürk et al. (2002) hat sich gezeigt, dass eine palliative Vorbehandlung mit flexiblen Stents bei ductusabhängiger Kreislaufsituation und nicht ansprechender PGE-1-Therapie empfohlen werden kann. Darüber hinaus wird diese Art von Stenting in Zentren mit erfolgreichen Transplantationsprogrammen für Neonaten mit diagnostiziertem HLHS empfohlen, in denen potenzielle Organempfänger auf Spenderherzen warten.

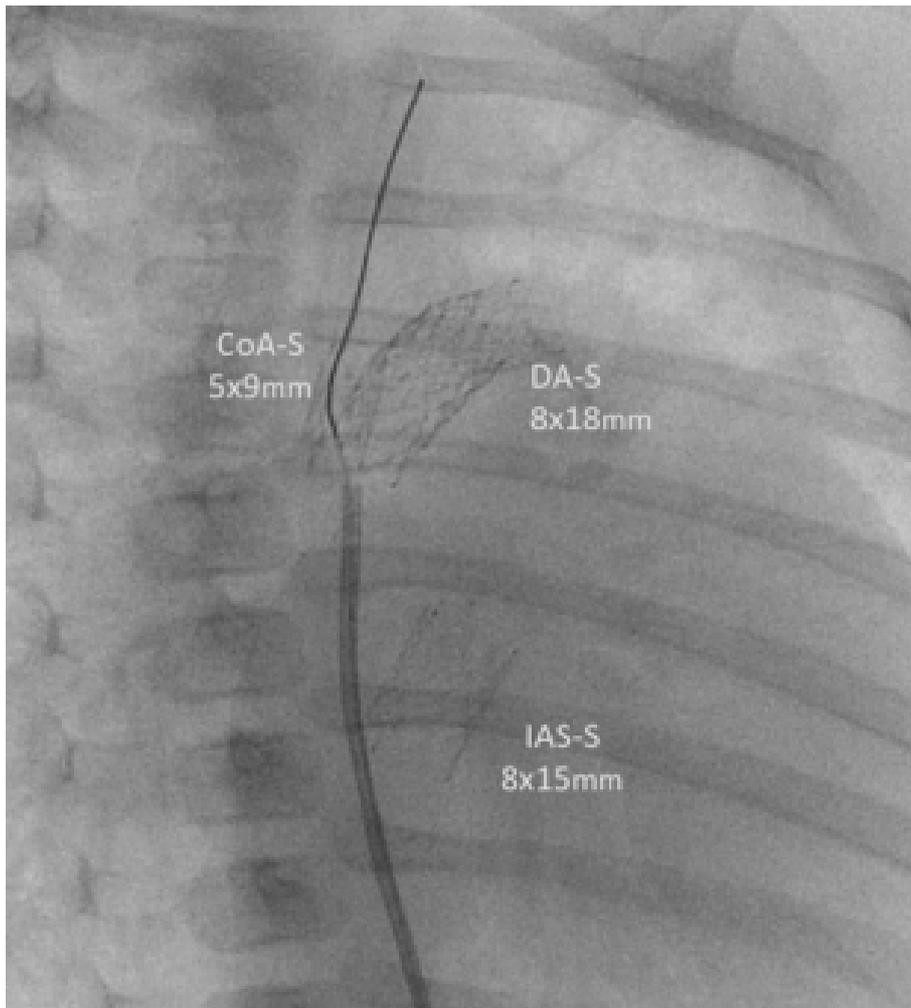


Abbildung 8: Röntgenbild in anterior-posterioren Strahlengang mit Blick auf einen Sinus-Superflex-DS Stent im DA, Grafik: Schranz et al. (2015), Bildrechte: *Creative Commons Attribution 4.0 International License*

2 FRAGESTELLUNG

VLBW- und ELBW-Neonaten haben eine erhöhte Prädisposition für verschiedenste Erkrankungen wie z.B. NEC, ROP, BPD, ANS, IVH und PDA. Letzteres stellt für die weitere Versorgung und Entwicklung der Neonaten eine erhöhte Morbidität und Mortalität dar. Lee JH et al. (2014) haben in ihrer Studie beschrieben, dass ein früher operativer Verschluss vor dem 15. Tag, im Gegensatz zum späteren Verschluss nach dem 15. Tag, das Risiko für eine NEC signifikant verringern kann und die parenterale Ernährungsdauer (TPN) somit verkürzt. Damit kann die Entscheidung über den Zeitpunkt der Intervention einen Einfluss auf die Entwicklung während des stationären Aufenthaltes und darüber hinaus haben. Zur früh- und spätkindlichen Entwicklung gibt es bisher nur Studien, welche innerhalb der medikamentösen Therapie Ibuprofen mit Indometacin und deren Wirkungseffekt auf die Entwicklung der Kinder verglichen haben (Rheinlaender et al. 2010). Die Gegenüberstellung von operativen und medikamentösen PDA-Verschlüssen und den Vergleich hinsichtlich der poststationären Entwicklung ist in der Form noch nicht ausreichend erforscht worden. Kabra et al. (2007) haben den operativen PDA-Verschluss jedoch als möglichen Risikofaktor für neurosensorische Entwicklungsstörungen im korrigierten Alter von 18 Monaten bewertet. In der vorgelegten Arbeit sind deshalb nicht nur stationäre Daten, sondern auch Daten aus Entwicklungsuntersuchungen im poststationären Verlauf (durchschnittlich nach zwei Jahre) verglichen worden. Diesbezüglich bilden folgende Fragen den Leitfaden dieser Arbeit:

- 1) Lassen sich im Vergleich von operativen und medikamentösen PDA-Verschlüssen Hinweise auf systematische Unterschiede hinsichtlich Geburtsalter, GG, körperliche Untersuchungswerte, Blutgaswerte, medikamentöse Unterstützung (Katecholamine und Surfactant-Faktor), Intensivstations- und Normalstationsliegedauer, Beatmungsdauer, parenterale Ernährungsdauer sowie Komorbiditäten vor und/oder nach Therapie feststellen?
- 2) Sind Trends hinsichtlich der Unterscheidung des psychischen und physischen Entwicklungszustandes sowie anderen Erkrankungen in den Nachuntersuchungen (durchschnittlich nach zwei Jahren) zwischen beiden Behandlungskohorten festzustellen?

3) Sind die Hinweise auf mögliche systematische Unterschiede auf die hier ursprünglich untersuchten Behandlungsmethoden (medikamentös/operativ) zurückzuführen oder spielen weitere Kofaktoren, wie Geburtsalter, GG, Zeitpunkt der Ligation und/oder eine Kombination aus medikamentöser und operativer Therapie, eine nicht zu verkennende Rolle?

3 PATIENTEN UND METHODEN

3.1 Studiendesign

Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen einer retrospektiven Studie. Durch die explorative Forschungsmethode wurden die bereits vorhandenen Daten gegliedert und nach beschriebenen Variablen (*Tabelle 2*) verglichen. Durch unterschiedliche Untersuchungsmethoden im Krankenhaus und in Praxen bzgl. Dokumentation und Vorgehen, wurden die zu vergleichenden Variablen den gegebenen Parametern angepasst. Dadurch konnte das Fehlen von benötigten Daten so gering wie möglich gehalten werden. Die Datensammlung und Datenbearbeitung wurde von den Abteilungsleitern der allgemeinen Pädiatrie, Neonatologie und der Kinderherzchirurgie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg (UKGM), Standort Gießen sowie durch die Ethikkommission des Fachbereichs Medizin bewilligt (Projekt 45/15).

3.2 Kollektiv

In den angegebenen 10 Jahren wurden in der Abteilung für Neonatologie 312 Patienten und im Kinderherzzentrum 151 Patienten mit der Diagnose PDA behandelt. Davon passten insgesamt 60 Patienten, 30 für die operative und 30 für die medikamentöse Behandlungskohorte, in das Patientenkollektiv. Häufigstes Ausschlusskriterium war das Vorhandensein von mehreren kardialen Vitiern sowie die fehlende hämodynamische Relevanz und die daraus resultierende nicht durchgeführte Intervention.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der gesammelten Daten

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Männlich oder weiblich • 0-7 Jahre • Diagnose: International statistical classification of disease and related health (ICD)→ Q25.0 »isolierter persistierender Ductus arteriosus« • Zeitraum: 2003-2013 • Ort: hessisches Kinderherzzentrum oder UKGM Standort Gießen • Therapie: operativer Verschluss (Ligation) oder medikamentöse Therapie (Ibuprofen und/oder Indometacin) 	<ul style="list-style-type: none"> • Andere kardiale Vitien • Andere Therapieverfahren (z.B.: interventioneller Verschluss) • Kein Therapieversuch durch spontanen Verschluss oder wegen fehlender hämodynamischer Relevanz • Therapiezeitraum vor 2003 oder nach 2013

3.3 Zielparameter und Einflussgrößen

Tabelle 2: Zielparameter und Einflussgrößen der gemessenen Parameter

Patienten	<u>Alter</u>	<u>Geschlecht</u>	<u>Gewicht/ Größe/Perzentilen¹</u>		
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Geburt (SSW) ▪ Operation (SSW) ▪ Entwicklungstest 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ männlich ▪ weiblich 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Geburt ▪ Entlassung ▪ Entwicklungstest 		
Therapie	<u>Operation</u>	<u>Medikament zum PDA- Verschluss</u>	<u>Zyklen²</u>	<u>Andere Medikamente</u>	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ primäre chirurgische Ligation ▪ med. Vortherapiert 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ibuprofen ▪ Indometacin ▪ Kombination 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 x ▪ 2 x ▪ > 2 x 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Katecholamine (t0/t1)³ ▪ Surfactant (t0) 	
Stat. Verlauf	<u>Beatmung/ parenterale Ernährung (t0/t1)</u>	<u>Labor (t0/t1)</u>	<u>Unter- suchung (t0/t1)</u>	<u>Shunt- verhalten</u>	<u>Kranken- hausauf- enthalt</u>
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ O₂⁴ benötigt? ▪ Beatmungsdauer⁵ (d)⁶ ▪ O₂-Fraktion (%) ▪ Parenterale Ernährungsdauer (TPN in d) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pH ▪ BE ▪ Leukozyten ▪ Kreatinin ▪ Harnstoff ▪ C-reaktives Protein (CRP) ▪ O₂ ▪ CO₂⁷ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Herzfrequenz (1/min) ▪ Blutdruck (RR in mmHg) ▪ Urinausscheidung (ml⁸/kg/d) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LRS ▪ RLS ▪ bidirektional 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Intensivstation (d) ▪ Normalstation (d) ▪ Mortalität ▪ stationär ▪ poststationär
Komorbiditäten	<u>Pulmonal</u>	<u>Intestinal</u>	<u>Zerebral</u>	<u>Ophthalmologisch</u>	<u>Blutung</u>
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ NS ▪ BPD ▪ Pulmonale Hypertonie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ NEC 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ventrikuläre Leukomalazie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ROP 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Thrombozytopenie
Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ chronische Lungenerkrankung (LE)⁹ ▪ Blutungen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Blutungen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ IVH 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Entzündung ▪ fetal inflammatory response syndrome (FIRS) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PDA-Wiedereröffnung

Erläuterung:

¹ Für alle Patienten wurden geschlechtsspezifische Perzentilendiagramme verwendet, die den Neonaten, reifgeborenen Säuglingen oder Kleinkindern entsprochen haben (*Anhang 3*).

² Ein Zyklus beinhaltet in der Regel drei Gaben parenteral verabreichten Wirkstoff in Kombination mit einer Trägerinfusion über 30-60 min in 12-h- oder 24-h-Intervallen. Die Dosierung kann hierbei gleich bleiben oder zum Ende hin halbiert werden. Dies ist abhängig von Körpergewicht, Medikation, Persistenzverhalten des DA und komorbide Komplikationen. Aufgrund dieser sehr variablen Therapiemöglichkeiten wurde nur die Häufigkeit der Zyklenwiederholung beachtet.

³ t0: erstmöglicher Erfassungszeitpunkt vor Therapie (Geburt/Aufnahmetag), t1: erster Tag postoperativ oder nach echokardiografisch gesichertem Verschluss.

⁴ O₂: Sauerstoff

⁵ Ausgeschlossen sind atmungsunterstützende, nicht-invasive Beatmungsformen wie z.B.: Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)

⁶ d: Tage

⁷ CO₂: Kohlenstoffdioxid

⁸ ml: Milliliter

⁹ Hier werden alle chronisch pulmonal manifestierten Pathologien zusammengefasst, welche im Zeitraum nach der Therapie bis zur Entlassung/Zwei-Jahres-Entwicklung diagnostiziert wurden.

Tabelle 3: Gesamtparameter nach zwei Jahren

Entwicklung nach durchschnittlich zwei Jahren

<u>Neurologische Entwicklung¹</u>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Motorik ▪ Kognition und Sozialverhalten ▪ Gehör- und Sprachentwicklung
<u>Kreislauf</u>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hypertonie ▪ Hypotonie ▪ Gesund
<u>Herzerkrankungen</u>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Myokardhypertrophie ▪ Multimorbide ▪ Gesund
<u>Nierenerkrankungen</u>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nephrokalzinose ▪ Niereninsuffizienz ▪ Multimorbide ▪ Gesund
<u>Gastrointestinale Erkrankungen</u>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Perkutane Endoskopische Gastrostomie (PEG) ▪ Anus Preter (AP) ▪ Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) ▪ Kurzdarmsyndrom ▪ Multimorbide ▪ Gesund
<u>Muskelsystem</u>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Muskulärer Hypertonus ▪ Muskulärer Hypotonus ▪ Dystrophie ▪ Gesund
<u>Gelenkstatus</u>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Knick-Senk-Fuß ▪ Multimorbide ▪ Gesund
<u>Skoliose</u>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erkrankt ▪ Gesund

Erläuterung:

¹ Neurologische Entwicklung, welche im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen und Pflichtvorsorgen innerhalb von durchschnittlich zwei Jahren ermittelt wurden. Unterschieden wird zwischen Motorik, Kognition und Sozialverhalten sowie Gehör- und Sprachentwicklung. Zur Diagnostik wurden Verfahren eingesetzt wie die *Griffith-Entwicklungsskalen* und *Bayley Scales of Infant Development* sowie frei formulierte Texte von niedergelassenen Kinder- und Jugendärzten. Die Ergebnisse wurden zu einem einheitlichen Score zusammengefasst: [1] »unterentwickelt«, [2] »korrigiertem Alter entsprechend« entwickelt oder [3] »unauffällig« entwickelt.

3.4 Datenerhebung und Messmethoden

Die Datenerhebung erfolgte mittels der Kliniksoftware *KAOS*, sowie dem Anästhesieprogramm *KISData*. Die Zugangsdaten wurden offiziell über die zuständigen Instanzen beantragt und bewilligt. Die Einwilligung zur fachbereichsübergreifenden Datensuche wurde von der allgemeinen Pädiatrie, Neonatologie, Kinderherzchirurgie, Kinderkardiologie sowie der Anästhesie schriftlich bewilligt. Somit waren die nötigen Zugänge für stationäre und ambulante Arztbriefe, OP-Berichte sowie Anästhesieprotokolle aus dem Operationssaal und Intensivstation gegeben. Für die Nachsorge wurden sowohl zuständige Kliniken als auch behandelnde niedergelassene ärztliche Kollegen angeschrieben. Die Kontaktdaten ließen sich aus den Arztbriefen entnehmen. Mit Hilfe eines selbstentwickelten Fragebogens (*Anhang 1*), der über den offiziellen Postweg oder via Fax ausgehend vom Büro des zuständigen Leiters der Abteilung für Kinderherzchirurgie und angeborene Herzfehler verschickt wurde, konnten Fragen gezielt beantwortet werden. Die Daten wurden mit Hilfe von *Microsoft® Excel 2010* erfasst und übertragen. Dieses System entsprach den nötigen Anforderungen für das Statistikprogramm *SPSS Version 22 (IBM® SPSS® Statistics, USA für Windows Microsoft® 64 bit)*. Im nächsten Schritt wurden die Patienten anonymisiert und die Variablenmerkmale kodiert.

3.5 Statistik

Zunächst erfolgte ein Überblick über das Kollektiv und die Therapiegruppen. Dazu wurden für die Messvariablen (stetig) Box-Plots-/Blockdiagramme angefertigt und bzgl. ihrer Normalverteilung überprüft sowie die Zählvariablen (nominal/ordinal) mittels Häufigkeitsverfahren/Kreuztabellen zusammengefasst. Da mittels Kolmogorov-Smirnov-Test und Shapiro-Wilk-Test eine Normalverteilung der Variablen nicht gezeigt werden konnte, wurden für die weitere Auswertung nicht-parametrische/parameterfreie Verfahren gewählt: für quantitative Werte der Mann-Whitney-U-Test und für qualitative Werte sowohl der Pearson-Chi-Quadrat-Test (erwartete Häufigkeit: über fünf) als auch der exakte Fisher-Test (erwartete Häufigkeit: weniger als fünf). Obwohl es sich um eine explorative Datenanalyse handelt, darf nicht außer Acht gelassen werden, dass die große Anzahl an Parametertests mit einer 96-prozentigen Wahrscheinlichkeit für

falsch-positive Ergebnisse zu einem multiplen Testproblem führen. Es wurden kleine p-Werte als Hinweise auf Zusammenhänge für zukünftige Untersuchungen ausgewählt. Die Bonferroni-Methode zum Korrigieren der p-Werte war in diesem Fall nicht nötig, da keine konfirmatorischen Testungen unternommen wurden. Im letzten Schritt wurden zur Entzerrung der Effekte sowie der Verdeutlichung der Wirkungen einzelner unabhängiger Variablen auf bestimmte abhängige Variablen die multinomiale Regression (mehr als zwei Ausprägungen) oder die binäre logistische Regression (zwei Ausprägungen) durchgeführt und die Odds Ratio berechnet.

Tabelle 4: Patientendaten im Überblick

Patientendaten	OP (n = 30)	MED (n = 30)	(p)
Geschlecht: weiblich	14	18	p > 0,05
männlich	16	12	p > 0,05
SSW¹	25	26	p > 0,05
Geburtsgewicht¹ (g)	745	800	p > 0,05
Entlassungsgewicht¹ (g)	2905	2750	p > 0,05
Alter bei OP¹ (d)	15	-	p > 0,05
Med. Vortherapiert (n²)	14	-	p > 0,05
Med. Therapie:			
Ibuprofen (n)	4	6	p > 0,05
Indometacin (n)	8	22	p > 0,05
Kombination³(n)	2	-	p > 0,05

Erläuterung: ¹ Median; ² n: Probandenanzahl; ³ Ibuprofen und Indometacin

4 ERGEBNISSE

4.1 Patientendaten

Das gesamte Kollektiv beinhaltet 28 männliche Patienten (46,7 %, gesamt $n = 60$), verteilt auf 16 Patienten in der operativen und 12 Patienten in der medikamentösen Behandlungskohorte. Die 32 weiblichen Patienten (53,3 %) teilen sich auf in 14 Patienten aus der operativen Behandlungskohorte und 18 Patienten aus der medikamentösen Behandlungskohorte. Das Geburtsalter lag im Median in der 25. SSW (Minimum (Min.)/Maximum (Max.): 22/40 SSW).

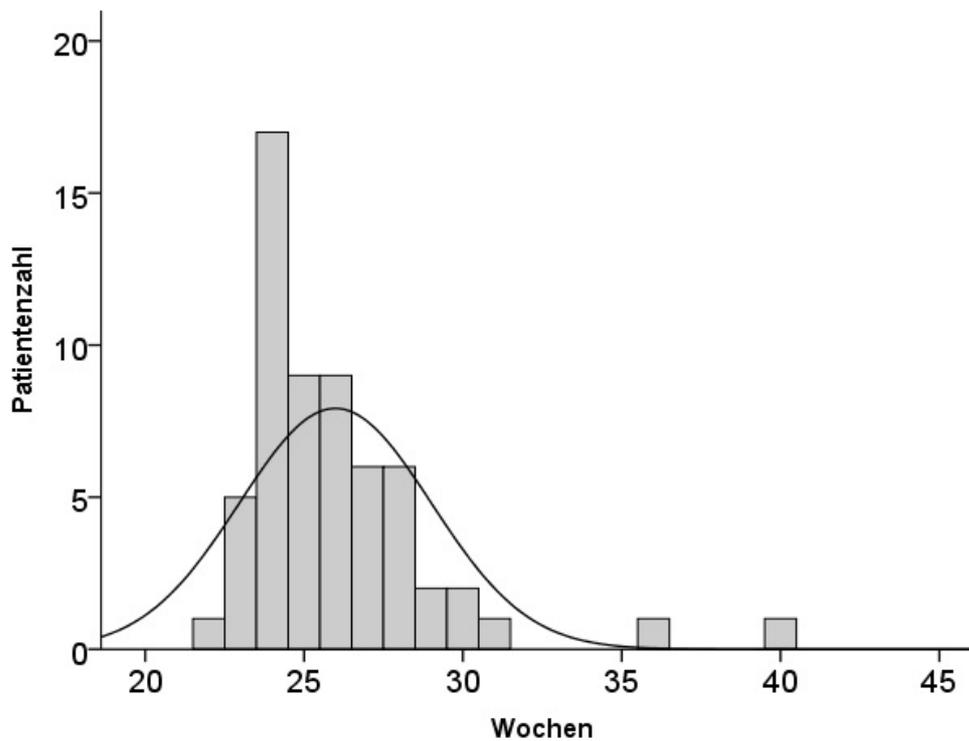


Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung der SSW des Kollektivs

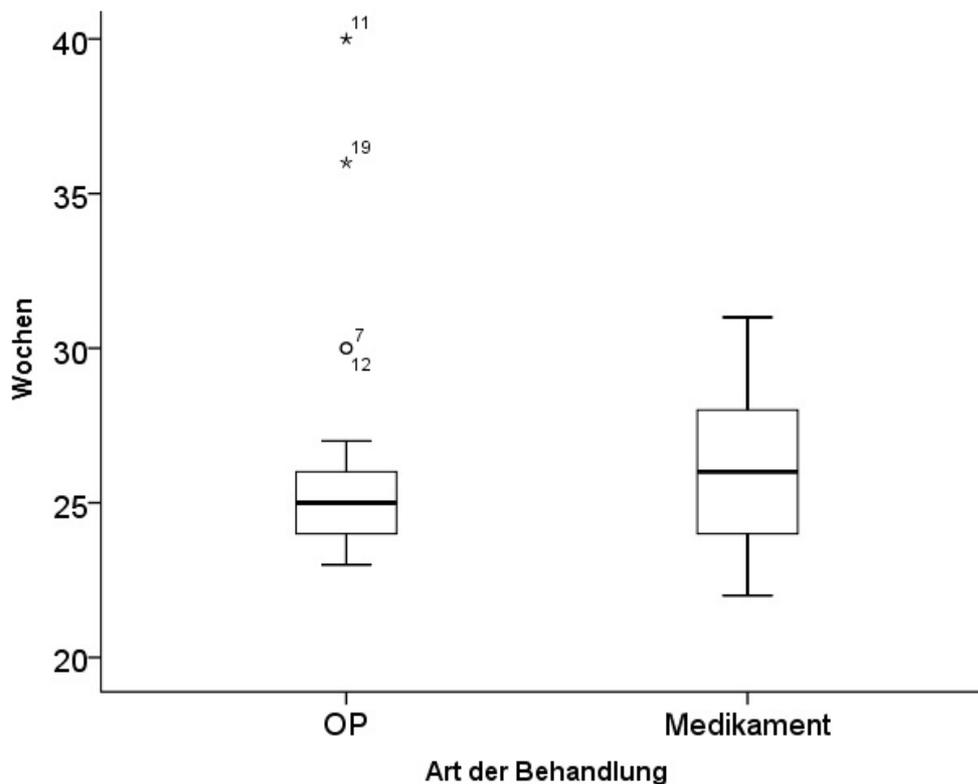


Abbildung 10: Verteilung der SSW, Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung

Am häufigsten bei Geburt vertreten waren die „10.-25.“ Größenperzentile mit 18 Patienten (31,6 % des gewerteten Kollektivs, n = 57) und die „26.-74.“ Gewichtsperzentile mit 24 Patienten (40 % des gewerteten Kollektivs, n = 60). Bei Entlassung lagen 27 Patienten (50 % des gewerteten Kollektivs, n = 54) auf der Größenperzentile „< 10“ und 23 Patienten (38,3 %, des gewerteten Kollektivs, n = 60) auf der „26.-74.“ Gewichtsperzentile. Nach durchschnittlich zwei Jahren befanden sich 26 Patienten (50 % des gewerteten Kollektivs, n = 52) auf der Gewichtsperzentile „< 10“ und 19 Patienten (36,5 % des gewerteten Kollektivs, n = 52) auf der „26.-74.“ Größenperzentile. Das mediane GG lag bei 745 g (Min./Max.: 360/3120 g) und das mediane Entlassungsgewicht bei 2905 g (Min./Max.: 990/6000 g) in der operativen Behandlungskohorte. Das GG der medikamentösen Behandlungskohorte lag im Median bei 800 g (Min./Max.: 520/1400 g) und während der Entlassung bei 2750 g (Min./Max.: 1180/3650 g). Aufgrund von teilweise fehlenden Daten im Bereich Größe und Gewicht, beziehen sich die prozentualen Werte auf unterschiedliche Probandenzahlen des Kollektivs.

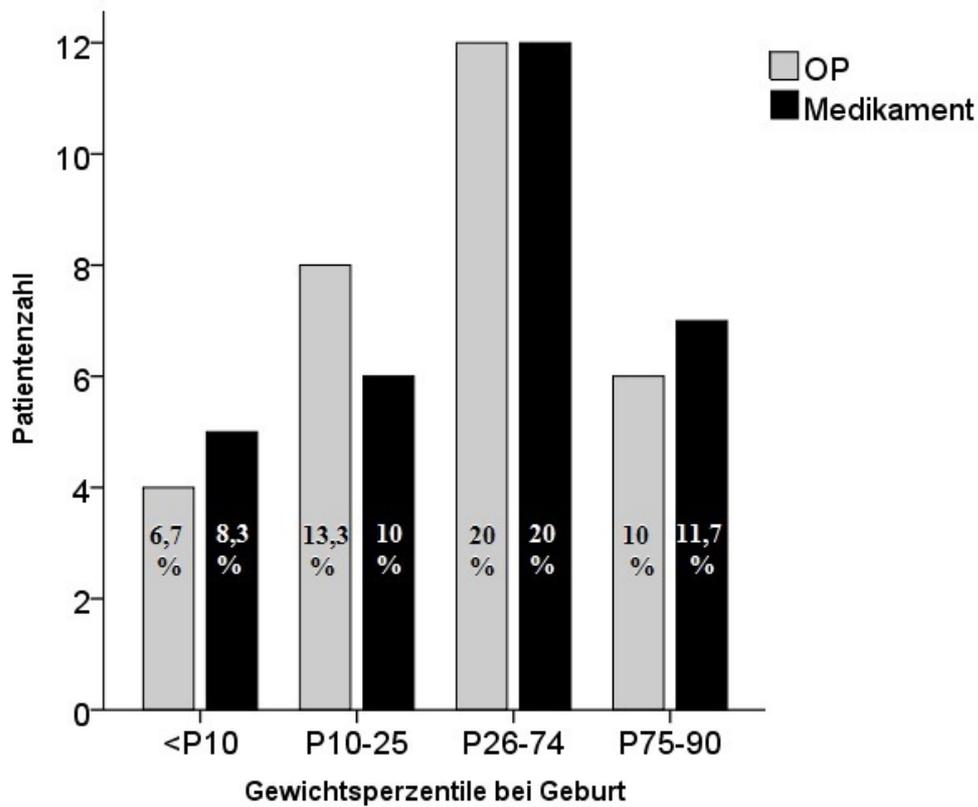


Abbildung 11: Gewichtsperzentile bei Geburt, Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung

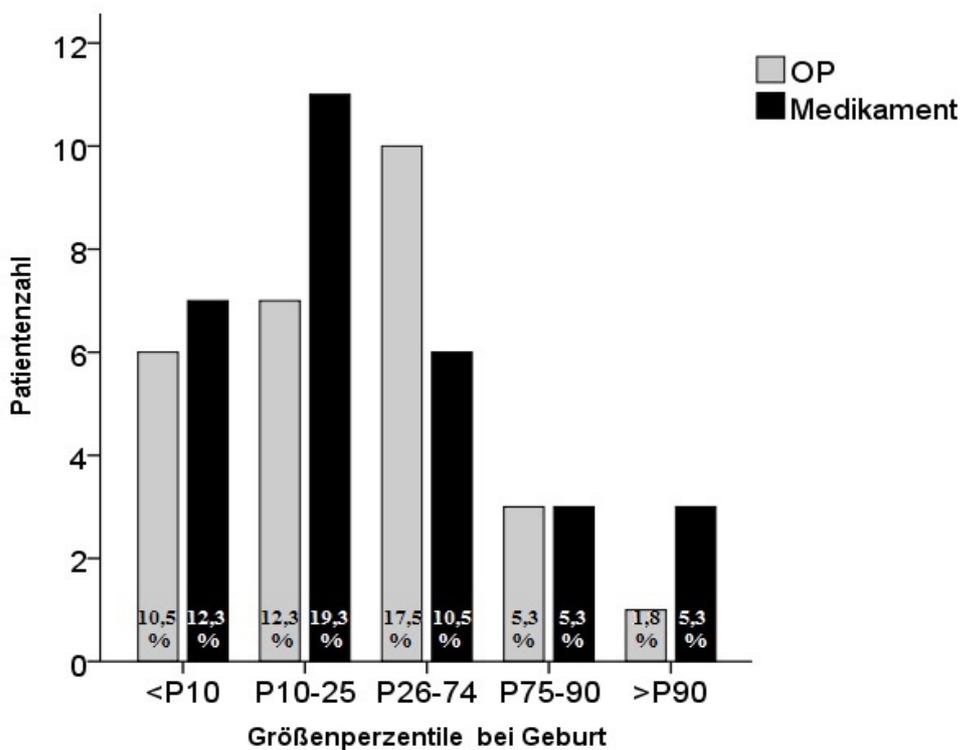


Abbildung 12: Größenperzentile bei Geburt, Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung

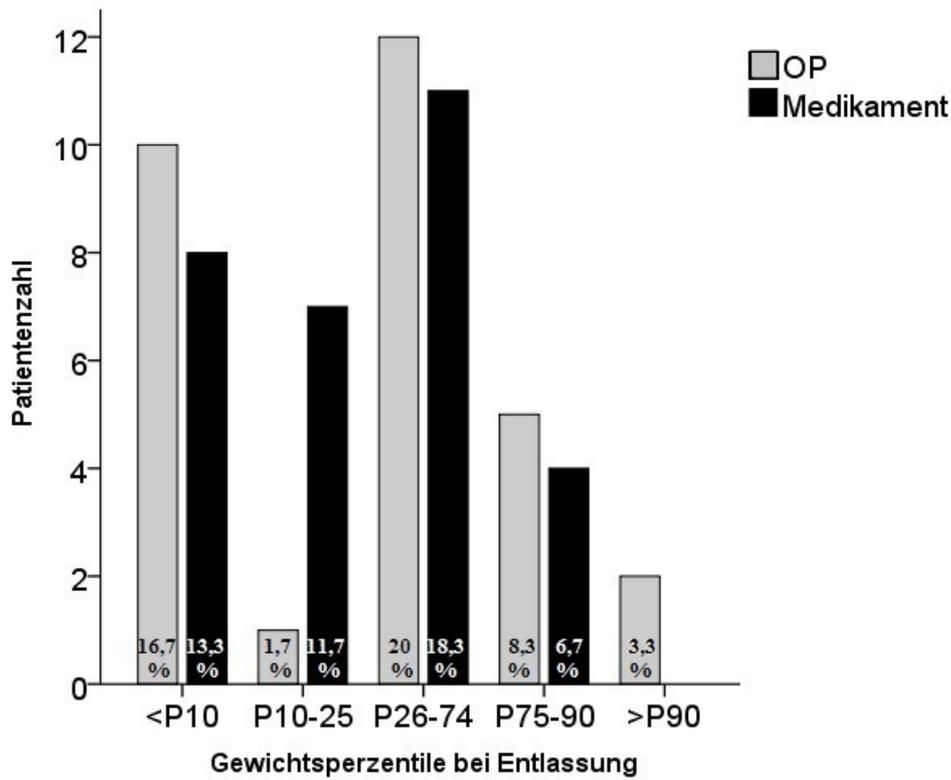


Abbildung 13: Gewichtsperzentile bei Entlassung, Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung

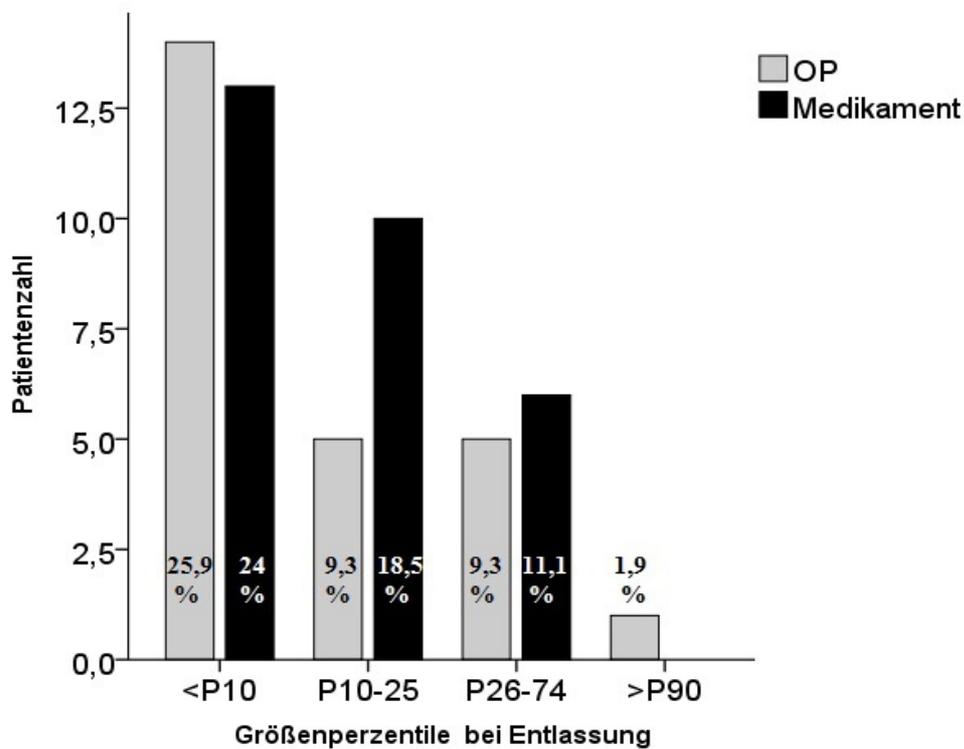


Abbildung 14: Größenperzentile bei Entlassung, Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung

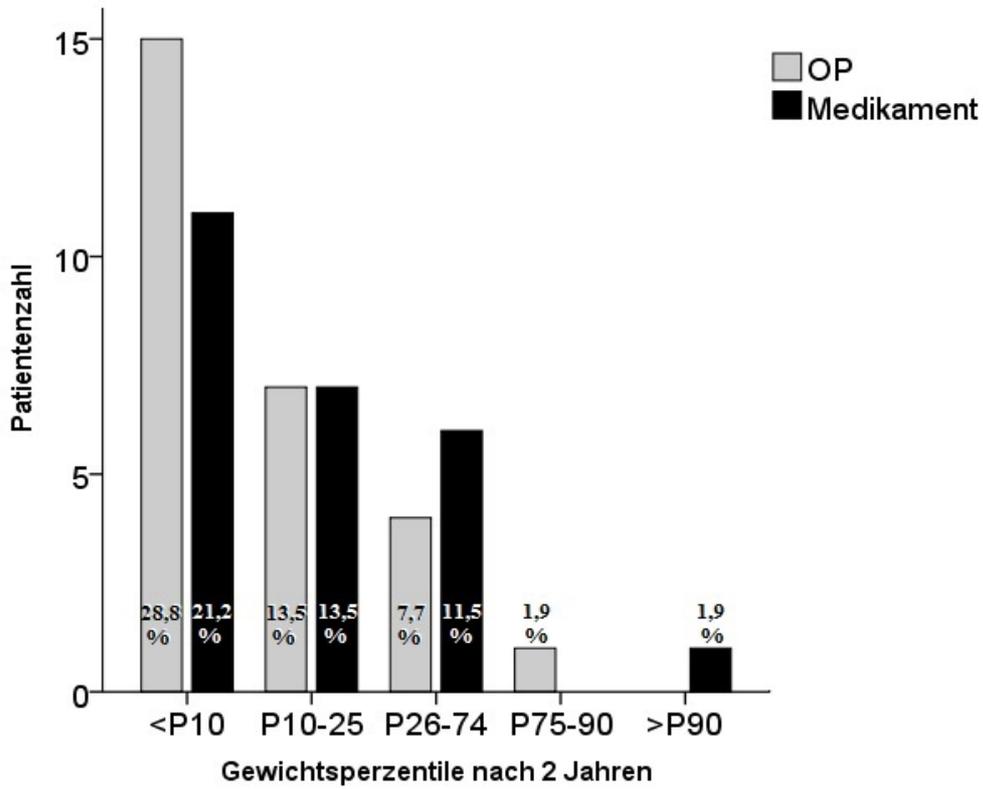


Abbildung 15: Gewichtspersentile nach zwei Jahren, Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung

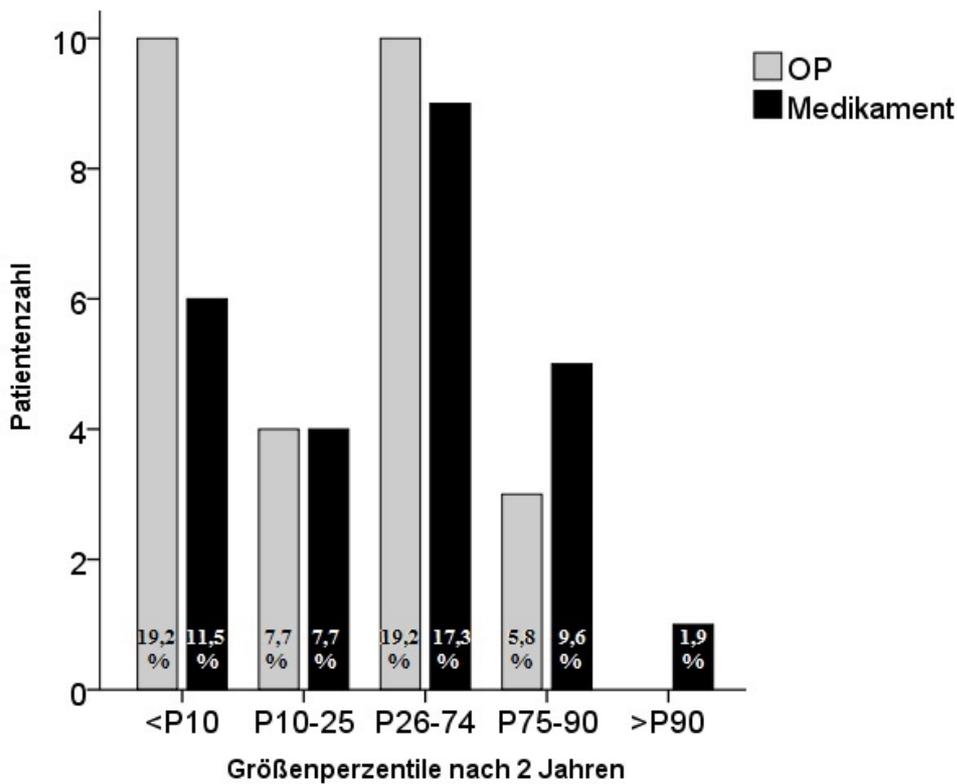


Abbildung 16: Größenpersentile nach zwei Jahren, Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung

4.2 Therapie

22 Patienten wurden mit Indometacin behandelt (75,9 % der gewerteten Kohorte, n = 30). Innerhalb der mit Indometacin behandelten Patienten entsprechen diese 14 weibliche (63,6 %) und acht männliche Patienten (36,4 %). Die Zyklushäufigkeit der Medikamentengabe zeigte hier einen Trend für einen möglichen systematischen Unterschied ($p = 0,03$) zwischen den Medikamentenarten. Bei allen sechs Patienten, die mit Ibuprofen behandelt wurden (100 %), wurde es in einem Zyklus verabreicht. Von den Patienten, welche mit Indometacin behandelt wurden, wurde das Medikament bei jeweils sieben Patienten (36,8 %, gesamt n = 19) in einem oder zwei Zyklen, bei fünf Patienten (26,3 %, gesamt n = 19) in mehr als zwei Zyklen verabreicht. Bei zwei Patienten aus der medikamentösen Behandlungskohorte konnte im Nachhinein nicht mehr eruiert werden, welche medikamentöse Therapie wie oft verabreicht wurde und bei weiteren drei Patienten konnte jeweils die Zyklushäufigkeit nicht mehr nachvollzogen werden.

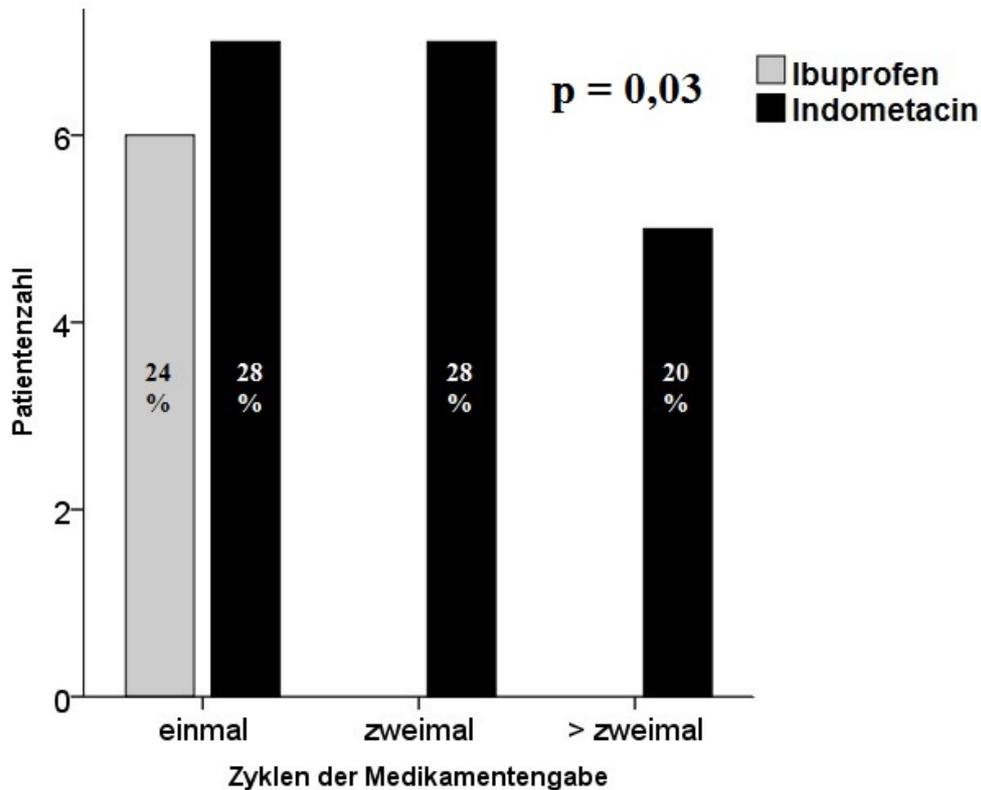


Abbildung 17: Zykluswiederholung, Vergleich der Medikamentenart innerhalb der medikamentösen Behandlungskohorte

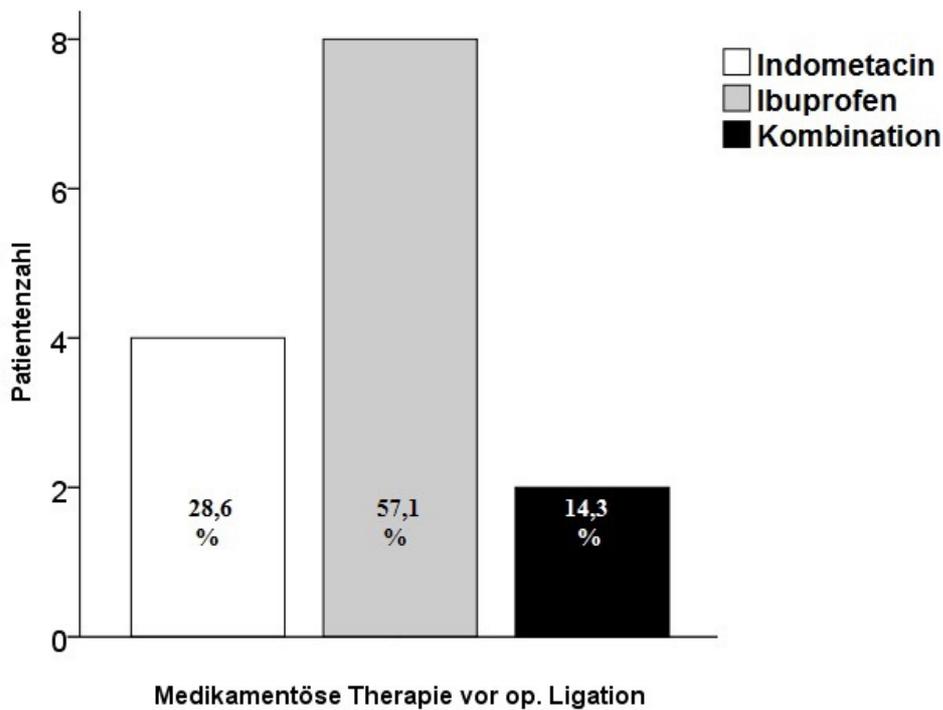


Abbildung 18: Vergleich der Medikamentenart vor operativer Ligation innerhalb der operativen Behandlungskohorte

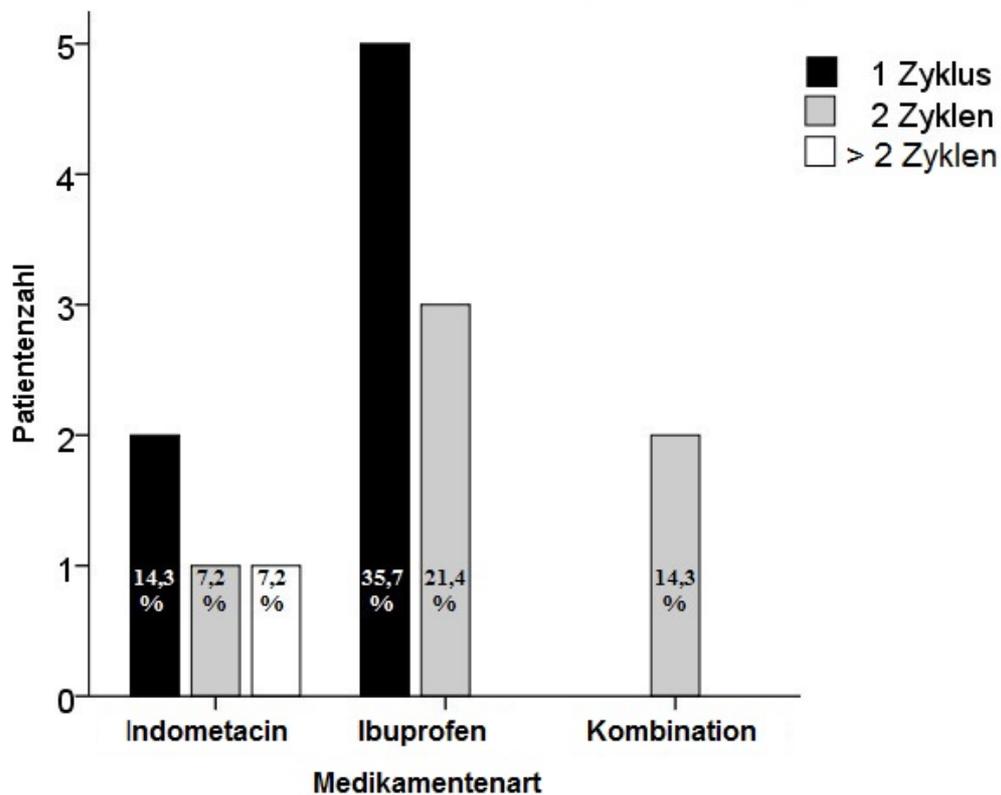


Abbildung 19: Zykluswiederholung, Vergleich der Medikamentenart vor operativer Ligation innerhalb der operativen Behandlungskohorte

4.3 Untersuchungsergebnisse

Stationärer Verlauf

Die operative Behandlungsgruppe wurde im medianen Alter von 15 Tagen (Min./Max.: 4/67 Tage) operiert. Die parenterale Ernährungsdauer des Kollektivs vor Therapie lag hier im Median bei acht Tagen (Min./Max.: 0/23 Tage) und nach Therapie bei 10,5 Tagen (Min./Max.: 0/132 Tage).

Die maschinelle Beatmungsdauer der Neonaten des Kollektivs teilte sich in zwei Beobachtungszeiträume: Vor Therapie lag die maschinelle Beatmungsdauer im Median bei 6,5 Tagen (Min./Max.: 0/25 Tage) und nach Therapie bei drei Tagen (Min./Max.: 0/153 Tage). Hierbei ließ sich ein Hinweis auf einen systematischen Unterschied zwischen der jeweiligen Beatmungszeit (t_0/t_1) und den Behandlungskohorten (medikamentös/operativ) zeigen (t_1 : $p < 0,01$; t_0 : $p = 0,01$): Nach Therapie wurde die operative Behandlungskohorte im Median 19,5 Tage (Min./Max.: 0/153 Tage) und die medikamentöse Behandlungskohorte nicht (Min./Max.: 0/38 Tage) beatmet. Vor Therapie wurde die operative Behandlungskohorte im Median 10 Tage (Min./Max.: 1/25 Tag/e) und die medikamentöse Behandlungskohorte 5,5 Tage (Min./Max.: 0/20 Tage) beatmet.

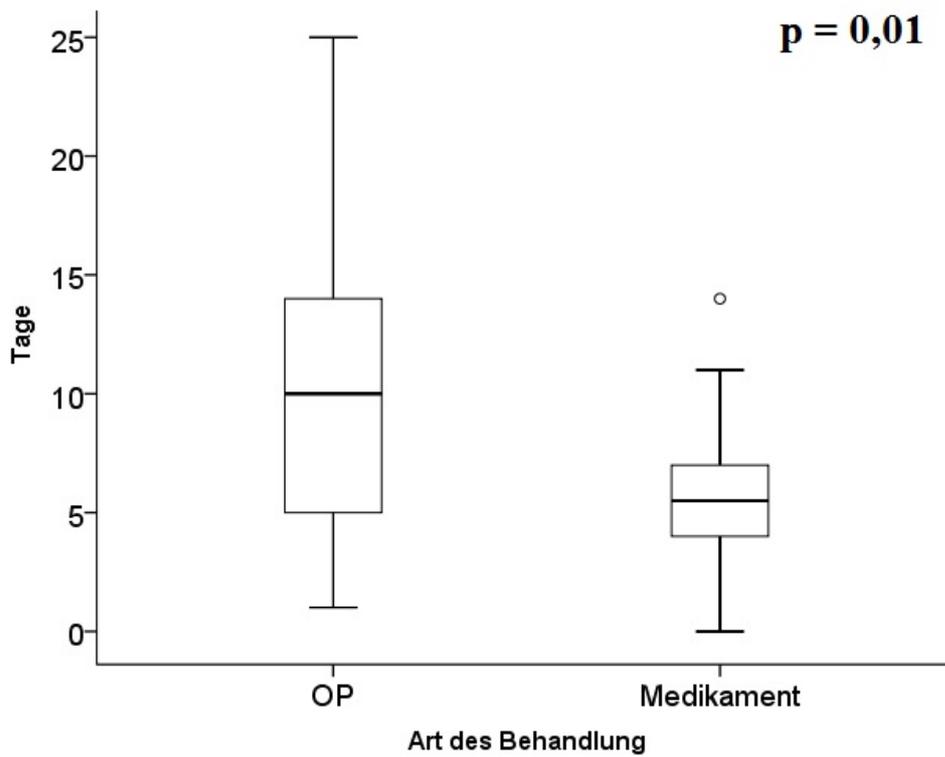


Abbildung 20: Beatmungszeitraum (t0) in Tagen, Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung

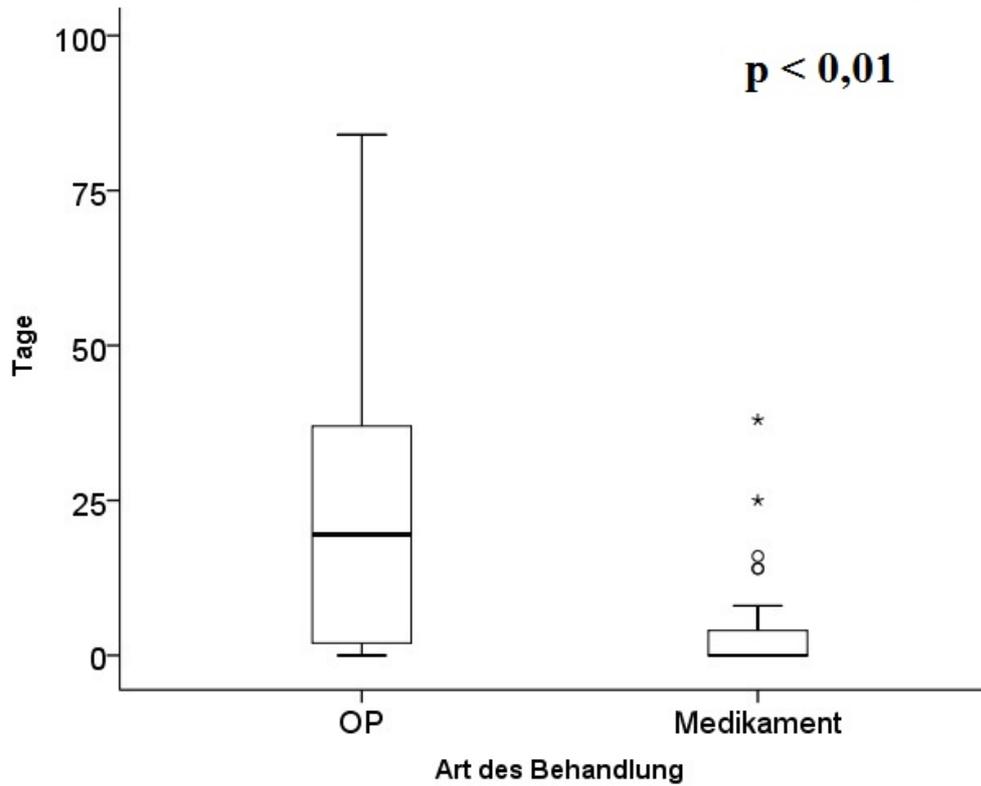


Abbildung 21: Beatmungszeitraum (t1) in Tagen, Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung

Tabelle 5: Verlaufsparemeter im Krankenhaus, Zeitpunkte: (t0/t1)*

Zeit	Verlaufs- parameter	MED				(p)
		OP (n = 30)	(n = 30)			
			Ibuprofen	Indometacin	Gesamt	
t0						
	O2-Fraktion (%)	48	47,5	36	40	p > 0,05
	O2-Partialdruck (mmHg)	54	55,5	50,5	50,5	p > 0,05
	CO2-Partialdruck (mmHg)	40	52,5	40,5	41	p > 0,05
	pH	7,3	7,2	7,3	7,3	p > 0,05
	BE ¹	-3,9	-5,2	-6	-5,7	p > 0,05
	HF ² (1/min)	160,5	163	143	152,5	p = 0,02
	mittl. ³ RR (mmHg)	28	35	29	29	p > 0,05
	Urinausscheidung (ml/kg/d)	65,5	150	154	148	p < 0,01
t1						
	CO2-Partialdruck (mmHg)	49,5	51	44,5	47,5	p > 0,05
	O2-Partialdruck (mmHg)	46	48	46,5	43	p > 0,05
	pH	7,3	7,4	7,3	7,28	p > 0,05
	BE	-2,1	-0,8	-4,3	-3	p > 0,05
	HF (1/min)	153	173	155	155	p > 0,05
	mittl. RR (mmHg)	38,5	48,5	40,5	41	p > 0,05
	Urinausscheidung (ml/kg/d)	94	176	172	168	p = 0,03

Erläuterung: * Werte in der Tabelle beschreiben den Median; ¹ BE: Base Exzess,

² HF: Herzfrequenz, ³ mittl.: Mittlerer

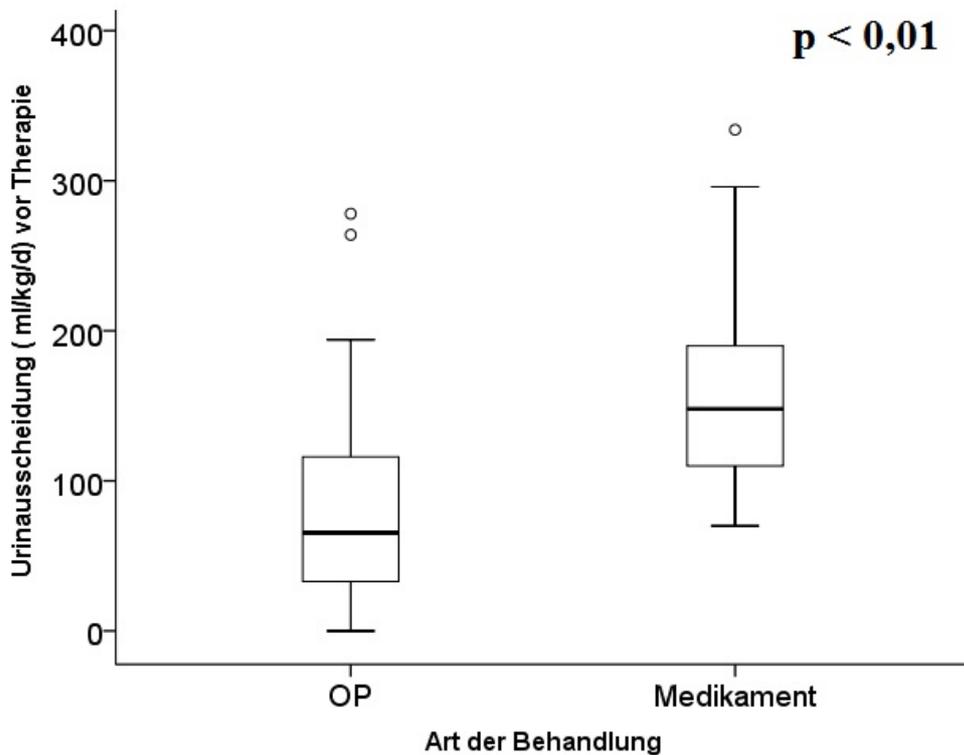


Abbildung 22: Urinausscheidung (t0) in ml/kg/d, Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung

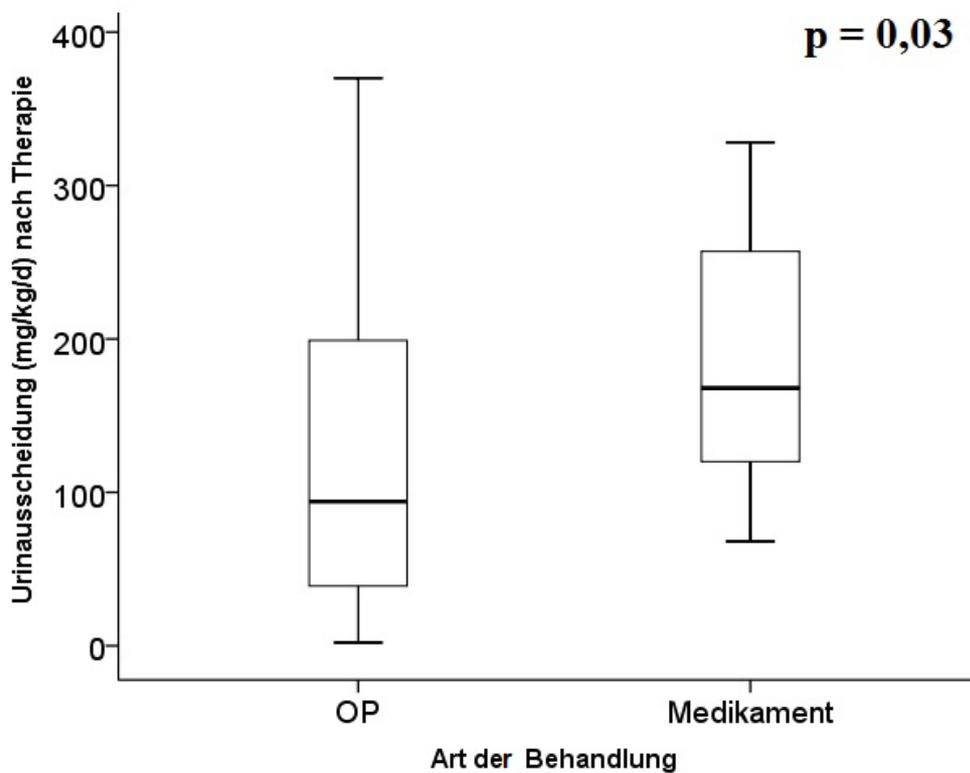


Abbildung 23: Urinausscheidung (t1) in ml/kg/d, Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung

Aufgrund einer bestehenden Lungenunreife wurden 49 Patienten (81,7 % des gewerteten Kollektivs, n = 60) perinatal mit Surfactant behandelt. Es zeigte sich in der Verteilung beider Behandlungskohorten, dass 27 Patienten aus der medikamentösen Behandlungskohorte (90 % der gewerteten Kohorte, n = 30) und 22 Patienten aus der operativen Behandlungskohorte (73,3 % der gewerteten Kohorte, n = 30) Surfactant erhielten. Der Katecholaminbedarf im Kollektiv beschränkte sich auf 28 Patienten (46,75 % des gewerteten Kollektivs, n = 60) vor Therapie und 13 Patienten (21,7 % des gewerteten Kollektivs, n = 60) nach Therapie. Der operative PDA-Verschluss und die damit einhergehenden perioperativen Komplikationen zeigten keine Hinweise hinsichtlich möglicher Einflüsse auf die Katecholamintherapie. Der CRP-Wert nach Therapie zeigte jedoch einen Trend für einen möglichen Unterschied ($p < 0,01$) zwischen den Behandlungskohorten: 16 Patienten (27,1 % des gewerteten Kollektivs, n = 59) zeigten nach Therapie erhöhte CRP-Werte, wovon 14 Patienten (87,5 % aller gewerteten Patienten mit erhöhten CRP-Werten) aus der operativen Behandlungskohorte stammten. Das bedeutet, dass 46,7 % der operativen Behandlungskohorte (gewertet n = 30) und 6,9 % der medikamentösen Behandlungskohorte (gewertet n = 29) erhöhte CRP-Werte hatten.

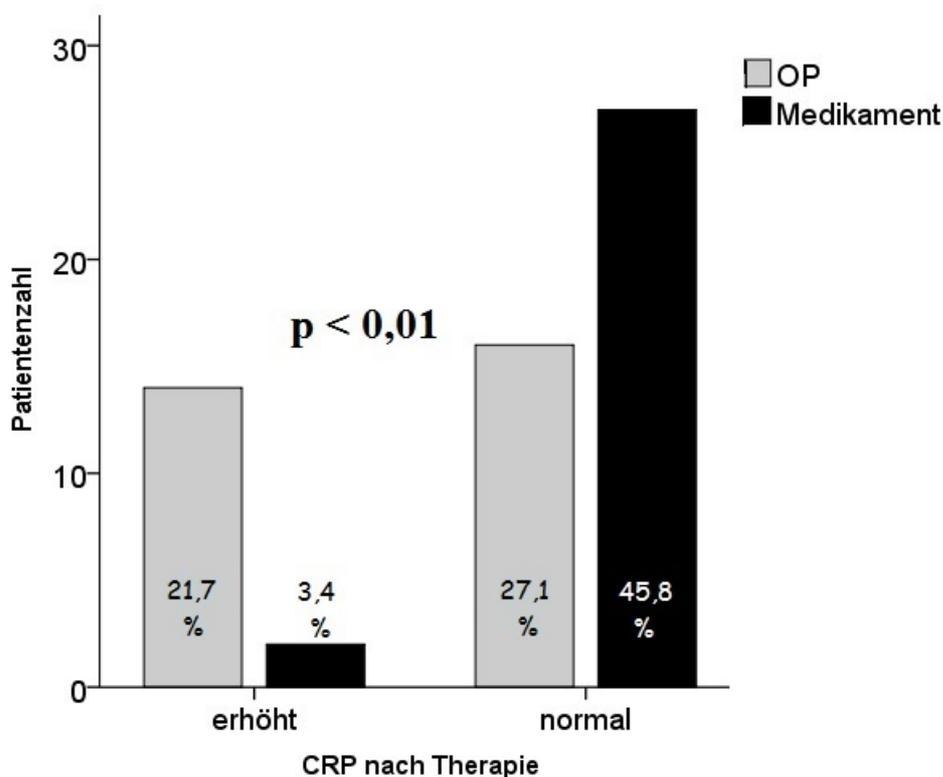


Abbildung 24: CRP-Werte (t1), Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung

Der Leukozytenspiegel im Blut vor Therapie war bei 33 Patienten (55 % des gewerteten Kollektivs, n = 60) erniedrigt, bei drei Patienten (5 %) erhöht und bei 24 Patienten (40 %) unauffällig. Dies teilte sich zwischen den Behandlungskohorten folgendermaßen auf ($p < 0,01$): 10 % der operativen Behandlungskohorte zeigten erhöhte und 36,8 % erniedrigte Leukozytenspiegel, wohingegen kein Patient der medikamentösen Behandlungskohorte erhöhte, jedoch 36,8 % erniedrigte Leukozytenspiegel zeigten. Nach Therapie waren die Leukozytenspiegel bei 55 Patienten (91,7 % des gewerteten Kollektivs, n = 60) unauffällig, ohne Hinweis auf einen systematischen Unterschied zwischen den Behandlungskohorten. Auch die Kreatinin- und Harnstoffwerte zeigten sich im Kollektiv hinsichtlich der Unterscheidung beider Behandlungskohorten nicht auffällig: Eine Kreatininerhöhung im Blut war bei einem Patienten (1,7 %) des Kollektivs vor Therapie und bei zwei Patienten (3,3 %) nach Therapie zu beobachten. Erhöhte Harnstoffwerte wurden bei zwei Patienten (3,3 %) des Kollektivs vor Therapie und fünf Patienten (8,3 %) nach Therapie festgestellt.

Die Intensivliegedauer für das Kollektiv betrug im Median 104,5 Tage (Min./Max.: 9/263 Tage). Hierbei ergab sich ein Hinweis auf einen systematischen Unterschied zwischen den Behandlungskohorten ($p < 0,01$): Die mediane Intensivliegedauer der operativen Behandlungskohorte lag bei 121,5 Tagen (Min./Max.: 34/263 Tagen) und die der medikamentösen Behandlungskohorte dagegen bei nur 85 Tagen (Min./Max.: 6/137 Tage). Das Kollektiv verbrachte dagegen im Median keine Zeit auf Normalstation und es konnten auch keine Indizien im Rahmen von kleinen p-Werten hinsichtlich einer Unterscheidung zwischen beiden Behandlungskohorten festgestellt werden. In den Verlaufsparemtern ließen sich in beiden Behandlungskohorten simultan erkennen, dass die HF nach Therapie langsamer wurde, dabei jedoch Blutdruck und Urinausscheidung anstiegen. Die tägliche Urinausscheidung vor Therapie betrug im Median 65,5 ml/kg/d (Min./Max.: 0/278 ml/kg/d) in der operativen Behandlungskohorte und 148 mg/kg/g (Min./Max.: 70/334 ml/kg/d) in der medikamentösen Behandlungskohorte. Die tägliche Urinausscheidung nach Therapie betrug im Median 94 ml/kg/d (Min./Max.: 2/370 ml/kg/d) in der operativen Behandlungskohorte und 168 ml/kg/d (Min./Max.: 68/328 ml/kg/d) in der medikamentösen Behandlungskohorte. Die geringen p-Werte ($t_0: p < 0,01$; $t_1: p = 0,03$) kennzeichnen einen Trend hinsichtlich eines möglichen Unterschiedes in der Urinausscheidung zwischen den Behandlungskohorten.

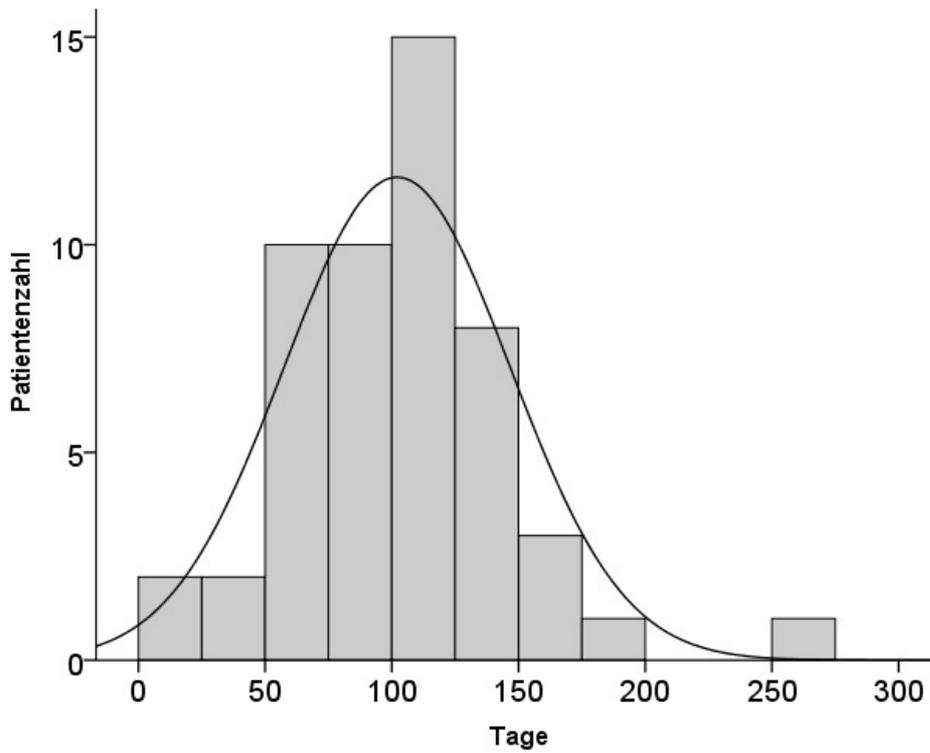


Abbildung 25: Häufigkeitsverteilung der Intensivstationsliegedauer in Tagen des Kollektivs

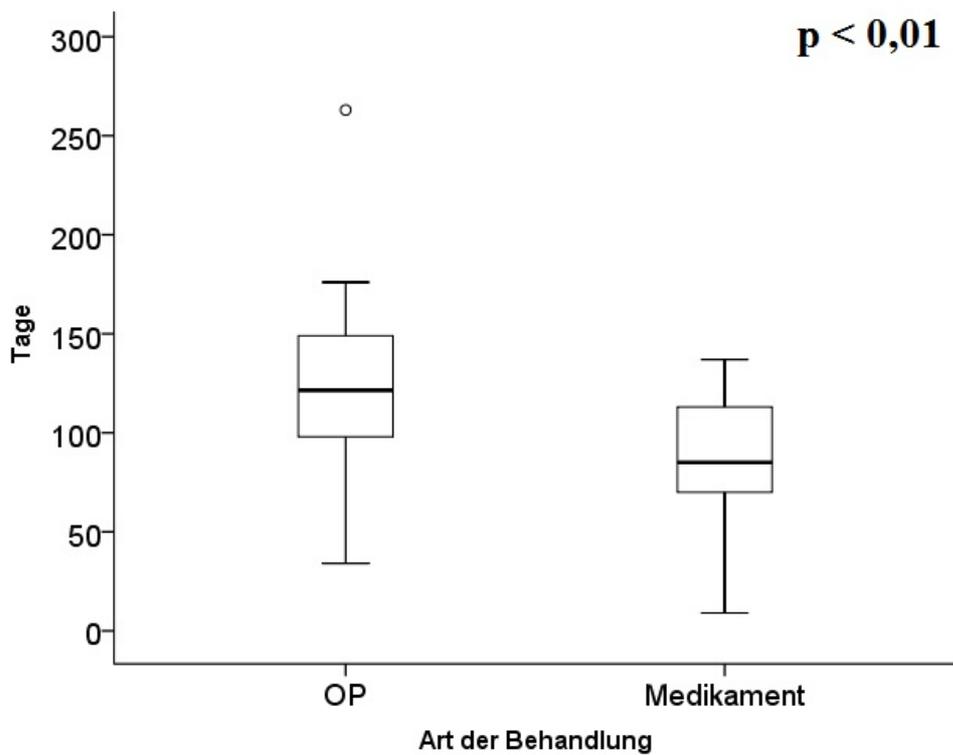


Abbildung 26: Intensivstationsliegedauer in Tagen, Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung

Tabelle 6: Mortalität, Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung

	OP (n = 30)	MED (n = 30)	(p)
Krankenhausmortalität	1 (3,3 %)	3 (10 %)	p > 0,05
Späte Mortalität (bis zwei Jahre)	1 (3,3 %)	-	p > 0,05
Gesamtmortalität	2 (6,6 %)	3 (10 %)	

Eine Sauerstofftherapie vor PDA-Verschluss benötigten 59 Patienten (98,3 % des gewerteten Kollektivs, n = 60). Hierbei konnte kein Hinweis auf einen systematischen Unterschied zwischen den beiden Behandlungskohorten festgestellt werden. Nach PDA-Verschluss waren es nur noch 39 Patienten (65 % des gewerteten Kollektivs, n = 60). Diese entsprachen 26 Patienten (86,7 %) aus der operativen Behandlungskohorte und 13 Patienten (43,3 %) aus der medikamentösen Behandlungskohorte (p < 0,01).

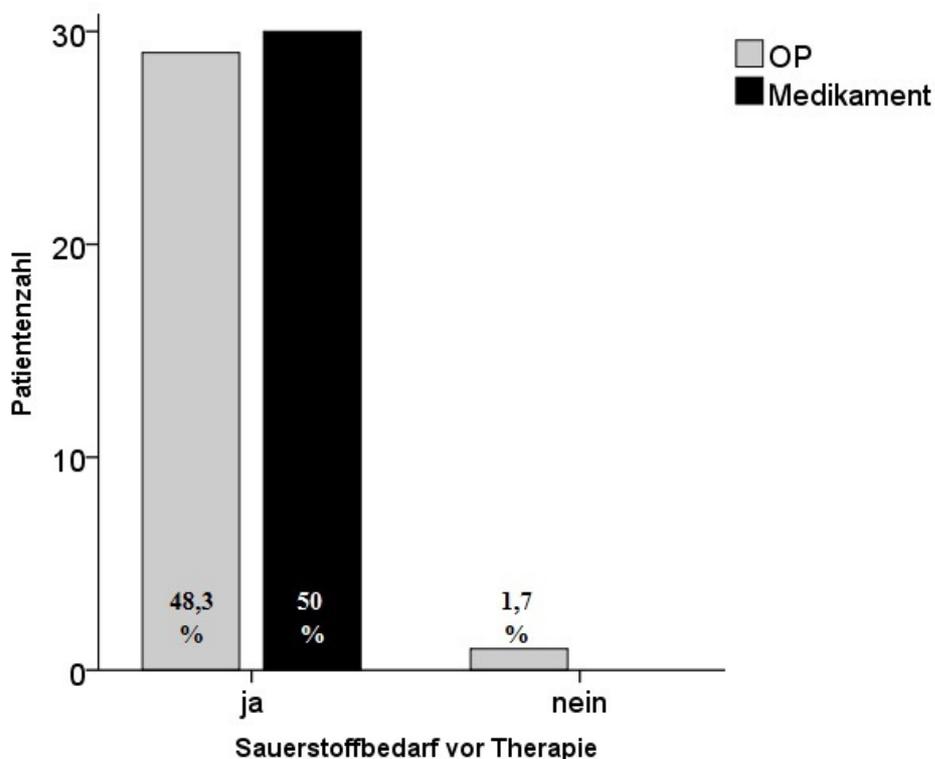


Abbildung 27: Sauerstoffbedarf (t0), Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung

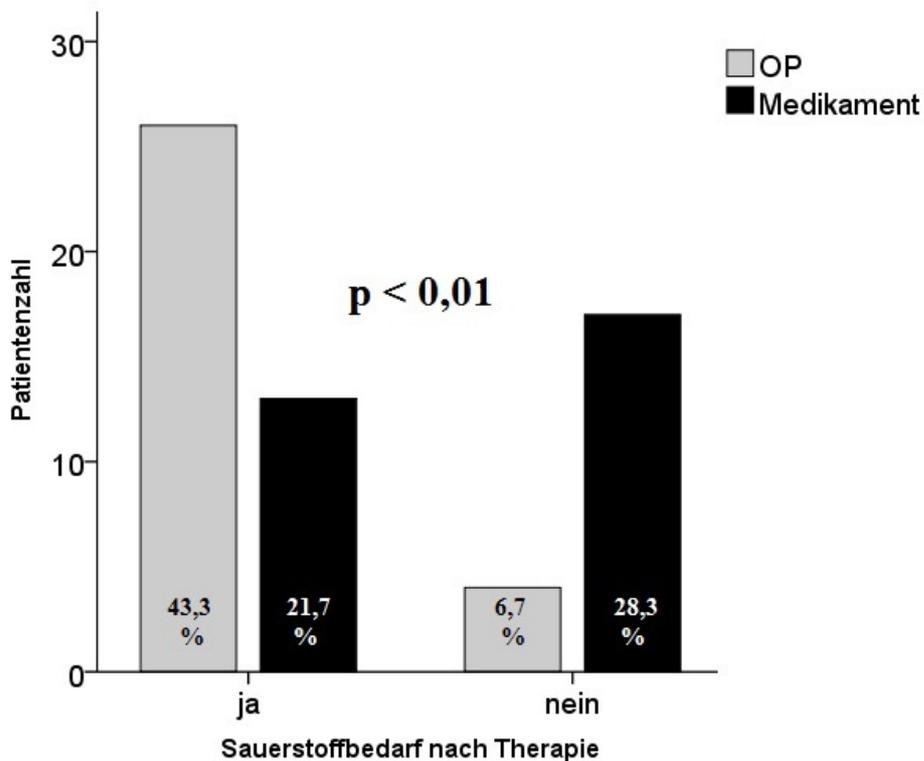


Abbildung 28: Sauerstoffbedarf (t1), Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung

Komplikationen

Bei 13 Patienten (21,7 % des gewerteten Kollektivs, $n = 60$) zeigte sich ein wiedereröffneter PDA nach zunächst erfolgreichem Verschluss. Diese Patienten gehörten alle zur medikamentösen Behandlungskohorte ($p < 0,01$) und machten damit einen prozentualen Anteil innerhalb der Behandlungskohorte von 43,3 % ($n = 30$) aus. In den folgenden Aufzählungen von Komplikationen wurde jedoch kein Hinweis auf systematische Unterschiede zwischen den Behandlungskohorten festgestellt, woraufhin p -Werte $> 0,05$ nicht expliziert erläutert werden: 16 Patienten (26,7 % des gewerteten Kollektivs, $n = 60$) litten an einer Thrombozytopenie und 57 Patienten (95 % des gewerteten Kollektivs, $n = 60$) zeigten ein ANS. Während des stationären Aufenthaltes konnte bei 35 Patienten (58,3 % des gewerteten Kollektivs, $n = 60$) eine BPD, eine NEC bei sechs Patienten (10 % des gewerteten Kollektivs, $n = 60$), eine ventrikuläre Leukomalazie bei zwei Patienten (3,3 % des gewerteten Kollektivs, $n = 60$) und eine ROP bei 27 Patienten (45 % des gewerteten Kollektivs, $n = 60$) beobachtet werden. Allerdings konnte wiederum im Auftreten chronischer LE (dazu zählen in dieser Studie alle chronischen Erkrankungen der Lunge außer einer pulmonalen Hypertonie), welche

bei 35 Patienten (58,3 % des gewerteten Kollektivs) festgestellt wurde, ein Hinweis auf einen möglichen systematischen Unterschied zwischen den Behandlungskohorten festgestellt werden. Dies bedeutete, dass 22 Patienten (73,3 % der gewerteten Kohorte, n = 30) aus der operativen Behandlungskohorte und 13 Patienten (43,3 % der gewerteten Kohorte, n = 30) aus der medikamentösen Behandlungskohorte betroffen waren. Fünf Patienten (16,7 %) aus der operativen Behandlungskohorte entwickelten außerdem pulmonale Blutungen (p = 0,05) sowie sechs Patienten (20 %) eine pulmonale Hypertonie (p = 0,03), wohingegen diese Komplikationen bei rein medikamentös therapierten Patienten nicht festgestellt werden konnte.

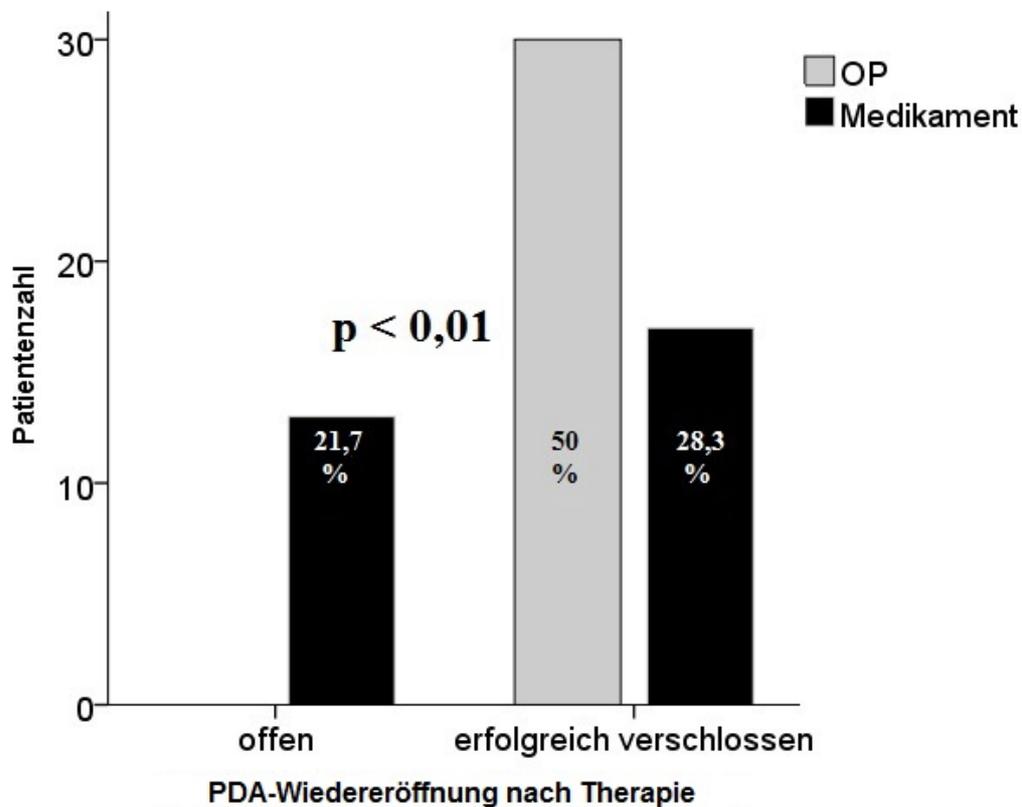


Abbildung 29: PDA-Wiedereröffnung nach sonografisch gesichertem Verschluss, Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung

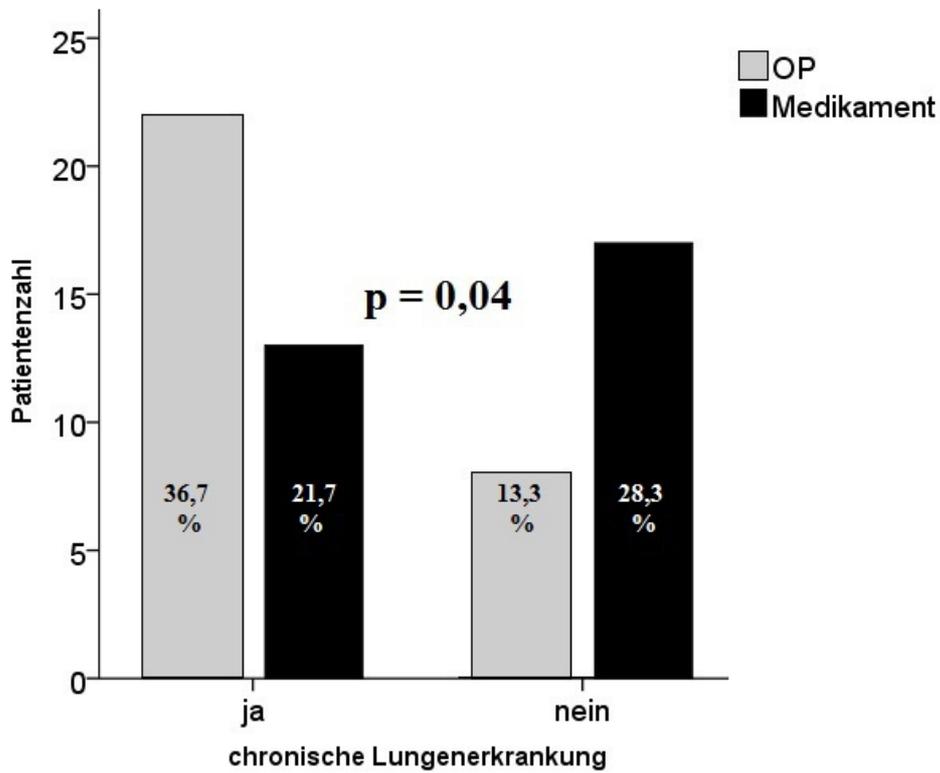


Abbildung 30: Chronische LE (ausgenommen einer pulmonalen Hypertonie), Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung

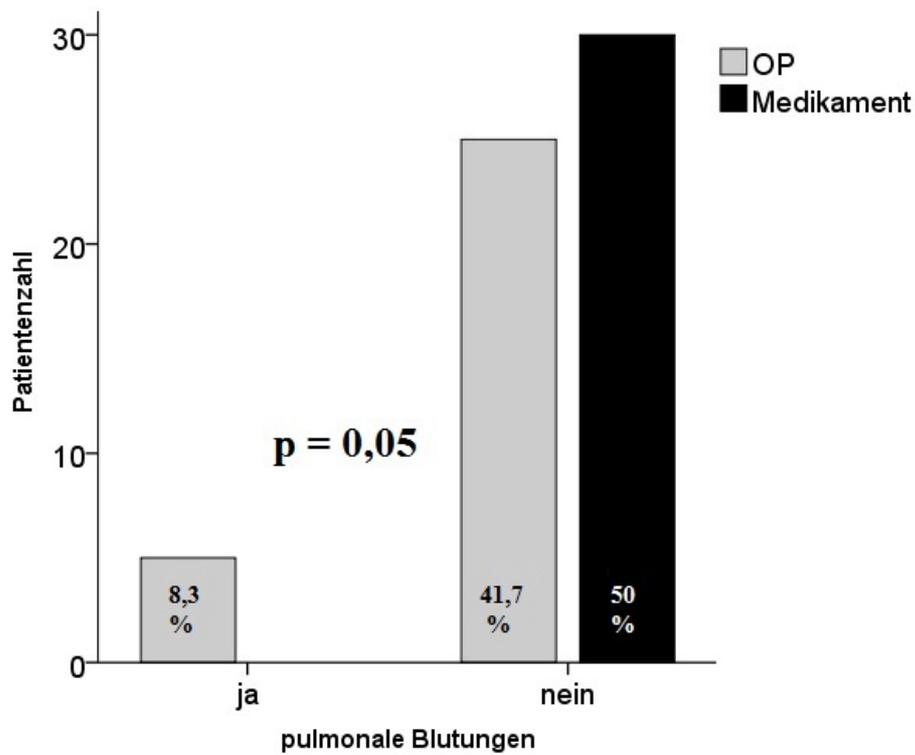


Abbildung 31: Pulmonale Blutungen, Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung

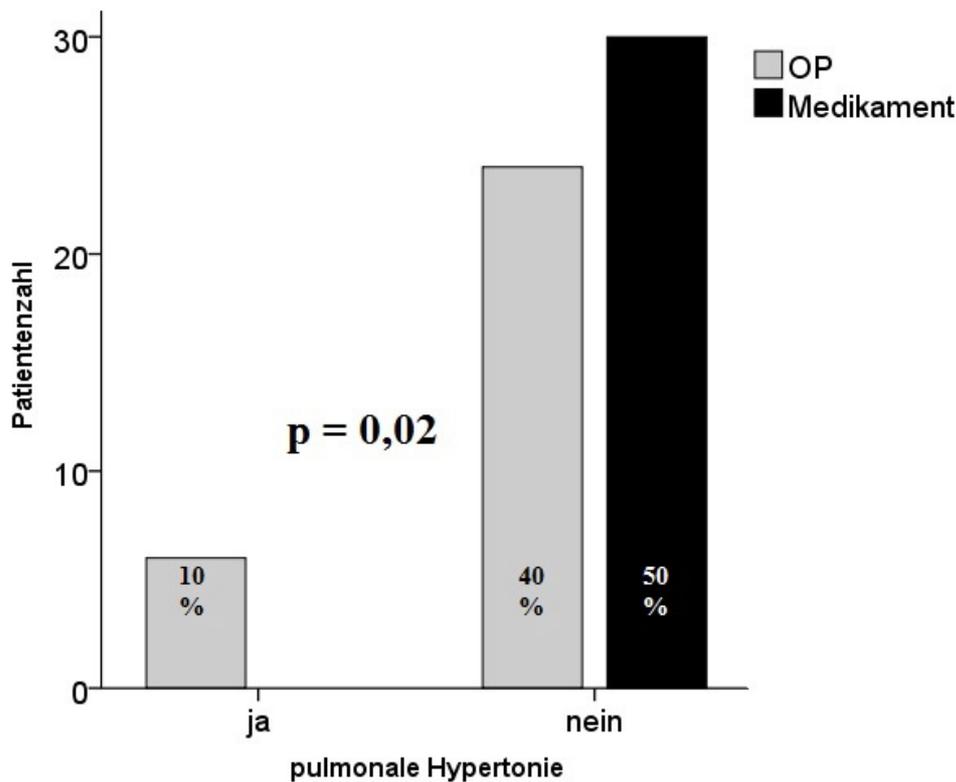


Abbildung 32: Pulmonale Hypertonie, Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung

Zwei-Jahres-Entwicklung

Das korrigierte Alter zum Zeitpunkt der Entwicklungsuntersuchungen lag im Kollektiv durchschnittlich bei 23,8 Monaten. In den unterschiedlichen Entwicklungsuntersuchungen ergab sich für den Bereich »Motorik«, welcher sowohl die Feinmotorik als auch die Grobmotorik beinhaltete, dass 32 Patienten (64 % des gewerteten Kollektivs, n = 50) als »unterentwickelt«, 15 Patienten (30 % des gewerteten Kollektivs, n = 50) als »ihrem korrigierten Alter entsprechend« entwickelt und drei Patienten (6 % des gewerteten Kollektivs, n = 50) als »unauffällig« entwickelt eingestuft wurden. Der Bereich »Kognition und Sozialverhalten« ergab, dass 32 Patienten (64 % des gewerteten Kollektivs, n = 50) als »unterentwickelt«, 14 Patienten (28 % des gewerteten Kollektivs, n = 50) als »ihrem korrigierten Alter entsprechend« entwickelt und vier Patienten (8 % des gewerteten Kollektivs, n = 50) als »unauffällig« entwickelt eingestuft wurden. Auch im Bereich »Hör- und Sprachentwicklung« wurden 32 Patienten (64 % des gewerteten Kollektivs, n = 50) als »unterentwickelt«, 13 Patienten (26 % des gewerteten Kollektivs, n = 50) als »ihrem korrigierten Alter entsprechend«

entwickelt und fünf Patienten (10 % des gewerteten Kollektivs, n = 50) als »unauffällig« entwickelt eingestuft. Insgesamt wurde kein Hinweis auf einen möglichen systematischen Unterschied bzgl. der beschriebenen Parameter aus den Entwicklungsuntersuchungen zwischen beiden Behandlungskohorten festgestellt ($p > 0,05$). Lediglich im Vergleich der pulmonalen Entwicklung konnte ein anderer Trend hinsichtlich eines möglichen systematischen Unterschiedes zwischen den Behandlungskohorten aufgezeigt werden: $p = 0,03$.

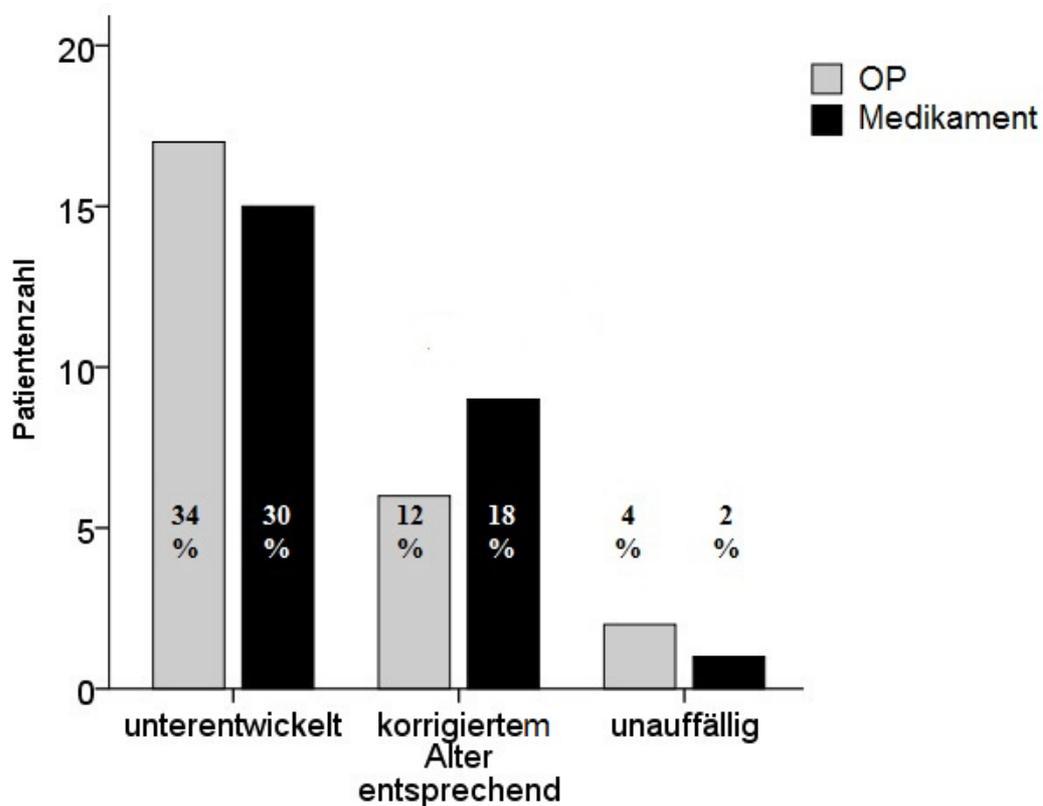


Abbildung 33: Motorische Entwicklung in Fein- und Grobmotorik nach durchschnittlich zwei Jahren, Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung

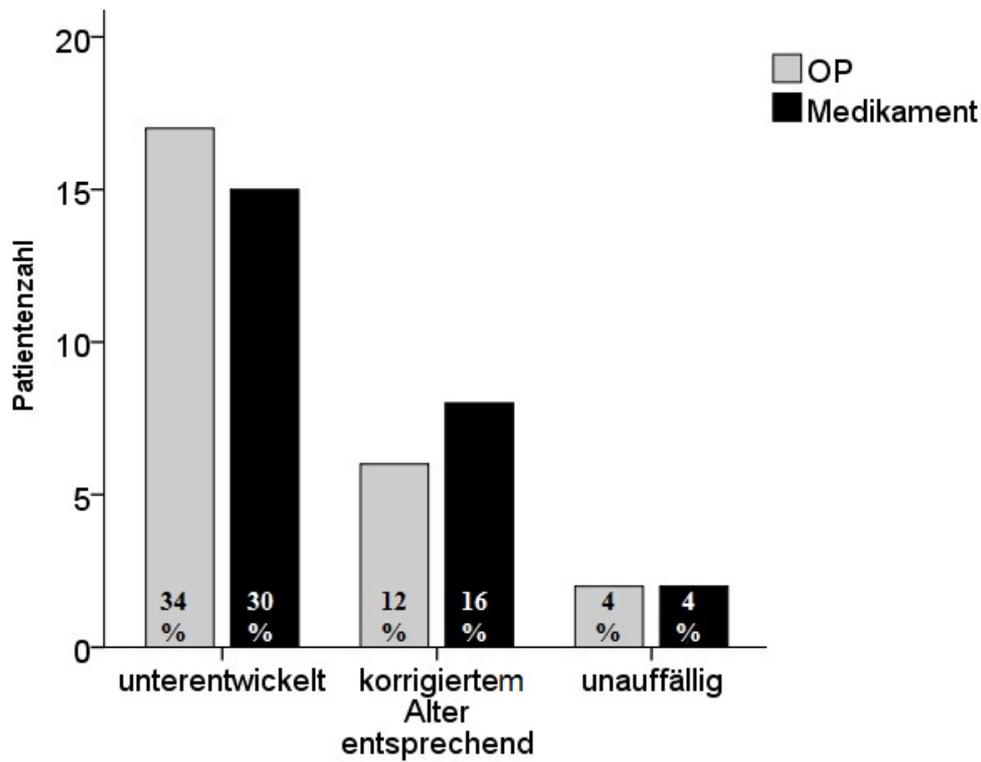


Abbildung 34: Soziale und kognitive Entwicklung nach durchschnittlich zwei Jahren, Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung

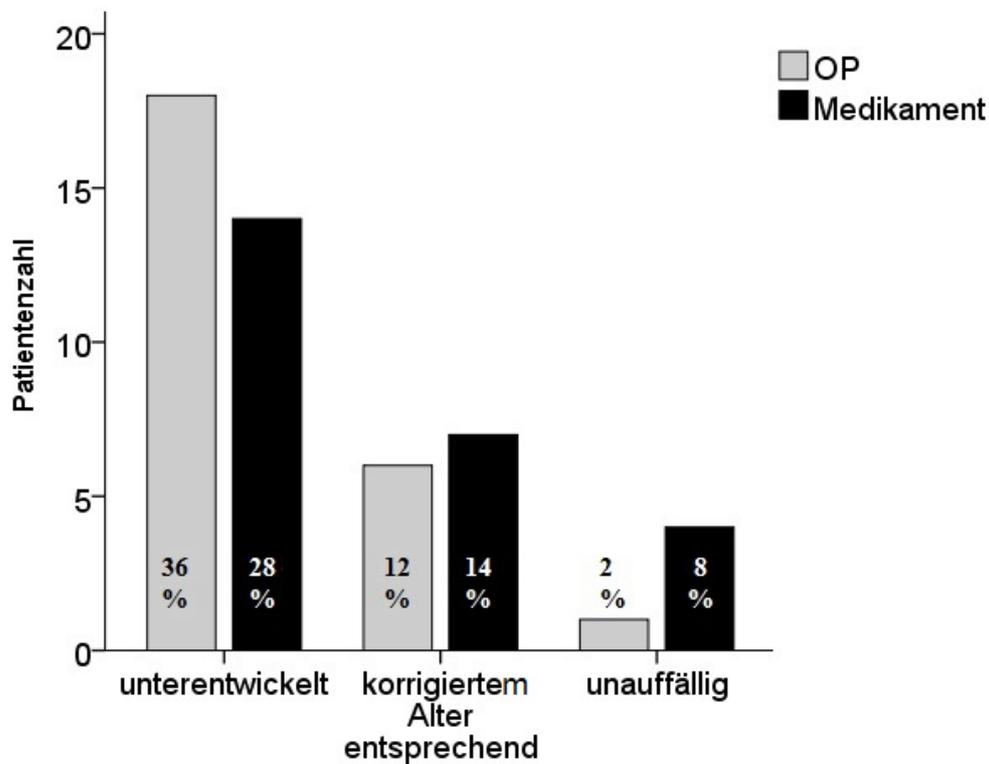


Abbildung 35: Hör- und Sprachentwicklung nach durchschnittlich zwei Jahren, Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung

Tabelle 7: Erkrankungen/Symptome nach durchschnittlich zwei Jahren, Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung

Organsystem		OP (n = 26)	MED (n = 27)	Gesamt (n = 53)	(p)
Herz (n)	Myokardhypertrophie	1	-	1	
	Multimorbide	-	1	1	
	Gesund	25	26	51	p > 0,05
Kreislauf (n)	Hypertonie	1	-	1	
	Gesund	25	27	52	p > 0,05
Lunge (n)	BPD	14	7	21	
	Asthma/obstruktive Veränderungen	2	2	4	
	Multimorbide	1	1	2	
	Gesund	9	17	26	p = 0,03
Gastro- intestinal- trakt (n)	GERD	1	1	2	
	Kurzdarmsyndrom	1	-	1	
	Daueranlage PEG/AP und Multimorbide	3	-	3	
	Gesund	21	26	47	p > 0,05
Niere	Nephrokalzinose	3	2	5	
	Niereninsuffizienz	1	-	1	
	Multimorbide	-	1	1	
	Gesund	22	24	46	p > 0,05
Knochen/ Gelenke	Knick-Senk-Fuß	2	-	2	
	Skoliose	1	1	2	
	Multimorbide	-	1	1	
	Gesund	23	25	48	p > 0,05
Muskel	Hypertonus	2	1	3	
	Hypotonus	8	4	12	
	Dystrophie	-	1	1	
	Gesund	16	21	37	p > 0,05

4.4 Erweiterte Ergebnisse

Logistische Regression

→ Einflussfaktoren für die Urinausscheidung (t0):

Die Chance, dass ein Patient aus der operativen Behandlungskohorte vor der Therapie eine Urinausscheidung von 25-100 ml/kg/d hatte, im Vergleich zu einer Urinausscheidung von 101-200 ml/kg/d, war um das 8,7-fache erhöht. Es konnte kein Hinweis dahingegen festgestellt werden, dass Parameter wie die Beatmungszeit vor der Therapie, eine art. Hypotension oder das Geburtsalter mit einer Veränderten Urinausscheidung vor Therapie assoziiert waren. Jedoch ist ein kleiner p-Werte ($p = 0,02$) in der Unterscheidung der Therapieformen (medikamentös/operativ) als Indiz für eine mögliche Assoziation mit der Urinausscheidung zu interpretieren.

Tabelle 8: Regression der Urinausscheidung (t0) mit Art der Behandlung

Urin-ausscheidung (t0)	Art der Behandlung	Wald	OR ¹	(p)
< 24 ml	OP Medikament ²	< 0,01	> 100	p > 0,05
25-100 ml	OP Medikament ²	5,8	8,7	p = 0,02
> 201 ml	OP Medikament ²	0,4	2,2	p > 0,05

Erläuterung: ¹ OR: Odds Ratio, ² Medikament: redundant, Referenzwert: > 201 ml

Tabelle 9: Effekte für die Urinausscheidung im Likelihood-Quotienten-Test

Effekt	-2 Log-Likelihood ¹	Chi-Quadrat	(p)
Art der Behandlung	60,3	13,1	p < 0,01
Beatmungszeit (t0)	54,4	7,2	p > 0,05
SSW	52,8	5,5	p > 0,05
Art. Hypotension (t0)	48,8	1,6	p > 0,05

Erläuterung: ¹ Kriterien zur Modelanpassung

→ Einflussfaktoren für die maschinelle Beatmungsdauer (t1):

Die Patienten der operativen Behandlungskohorte besaßen im Gegensatz zu Patienten der medikamentösen Behandlungskohorte eine 16,5-mal höhere Wahrscheinlichkeit drei Wochen lang ($p = 0,04$) und ungefähr 42-mal höhere Wahrscheinlichkeit länger als einen Monat lang ($p < 0,01$) beatmet zu werden, anstelle von nur einer Woche. Es ließ sich jedoch neben der unterschiedlichen Therapieform ein weitere Regression der posttherapeutischen maschinellen Beatmungsdauer verdeutlichen (die prätherapeutische Beatmungsdauer (t0), $p = 0,01$): Hierbei besaßen Patienten, welche vor einer Therapie nur bis max. eine Woche beatmet wurden, im Gegensatz zu Beatmungszeiten von über einer Woche, eine 142-höhere Wahrscheinlichkeit nicht länger als eine Woche lang nach Therapie beatmet zu werden, statt länger als einen Monat.

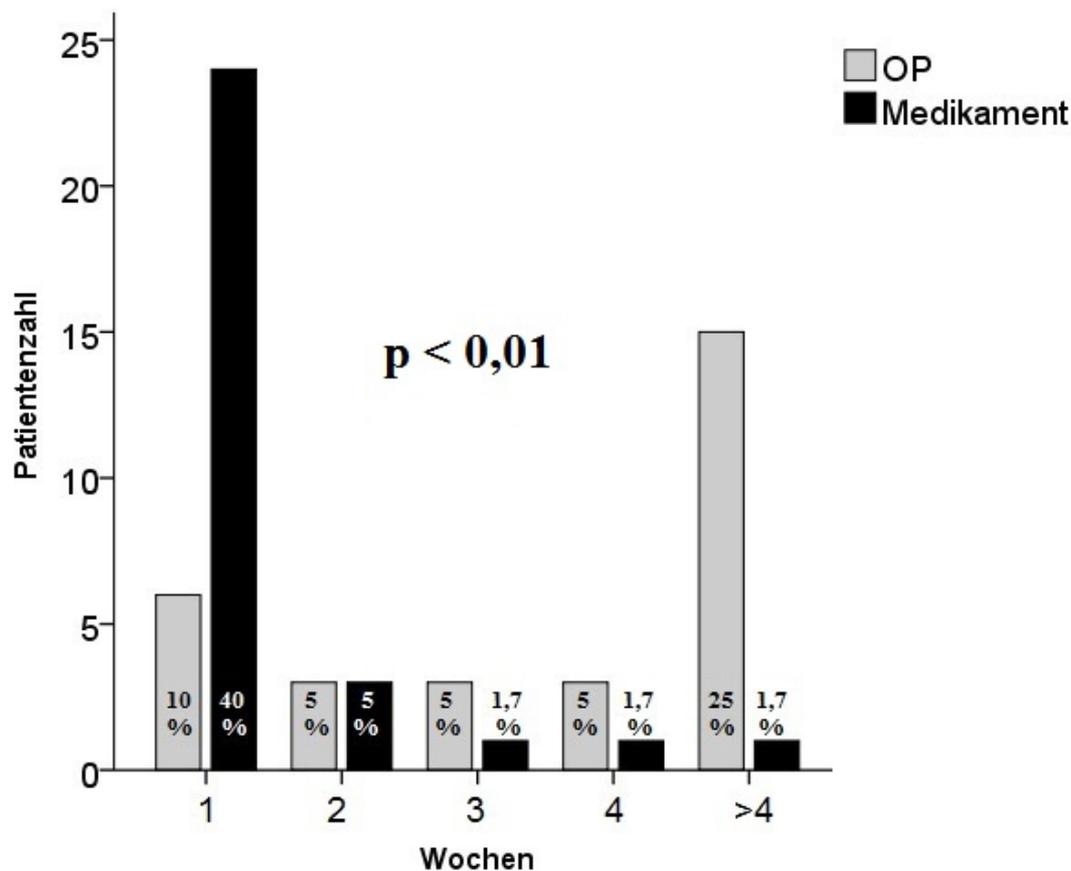


Abbildung 36: Beatmungsdauer (t1), Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung (Ausgeschlossen sind nicht-invasive Beatmungsformen)

Tabelle 10: Regression der Beatmung (t1) mit Art der Behandlung

Beatmungszeit (t1)	Art der Behandlung	Wald	OR	(p)
15-21 Tage	OP	4,3	16,5	p = 0,04
	Medikament ¹			
22-30 Tage	OP	3	14,2	p > 0,05
	Medikament ¹			
> 30 Tage	OP	7,3	42,3	p < 0,01
	Medikament ¹			

Erläuterung: ¹ Medikament: redundant; Referenzwert: 1-7 Tage

Tabelle 11: Effekte für die Beatmungszeit (t1) im Likelihood-Quotienten-Test

Effekt	-2 Log-Likelihood ²	Chi-Quadrat	(p)
Art der Behandlung	51,3	12,9	p = 0,01
Beatmungszeit (t0)	58,2	19,8	p = 0,01
SSW	45,4	7,2	p > 0,05
Surfactantbedarf ¹	45,9	7,5	p > 0,05

Erläuterung: ¹ bei Geburt; ² Kriterien zur Modelanpassung

Tabelle 12: Regression der Beatmungsdauer (t1) mit Beatmungsdauer (t0)

Beatmungszeit (t1)	Beatmungszeit (t0)	Wald	OR	(p)
1-7 Tage	1-7 Tage	6,7	> 100	p = 0,01
	8-14 Tage	1,4	8,5	p > 0,05
	> 2 Wochen ¹			
8-14 Tage	1-7 Tage	2,6	18,8	p > 0,05
	8-14 Tage	0,1	1,5	p > 0,05
	> 2 Wochen ¹			
15-21 Tage	1-7 Tage	< 0,1	> 100	p > 0,05
	8-14 Tage	< 0,1	> 100	p > 0,05
	> 2 Wochen ¹			
22-30 Tage	1-7 Tage	< 0,1	< 0,1	p > 0,05
	8-14 Tage	1,3	4,5	p > 0,05
	> 2 Wochen ¹			

Erläuterung: ¹ > 2 Wochen: redundant; Referenzwert: > 1 Monat

➔ Einflussfaktoren für den Sauerstoffbedarf (t1):

Die Patienten der operativen Behandlungskohorte besaßen nach Therapie, im Vergleich zu Patienten der medikamentösen Behandlungskohorte, eine 14,2-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit ($p < 0,01$) Sauerstoff zu benötigen, anstatt keinen zu benötigen. Weitere Hinweise auf Einflüsse des Sauerstoffgebrauchs nach Therapie konnte nicht festgestellt werden.

Tabelle 13: Regression des Sauerstoffbedarfs (t1) mit Art der Behandlung

Effekt	Wald	OR	(p)
Sauerstoffbedarf (t0)	< 0,1	100	$p > 0,05$
Kein Sauerstoffbedarf ¹ (t0)			
OP	6,8	14,2	$p < 0,01$
Medikament ¹			
Normalgeborenes	5,4		$p > 0,05$
Low Birth Weight (LBW) ¹			
VLBW	< 0,1	100	$p > 0,05$
ELBW	< 0,1	100	$p > 0,05$
Surfactantbedarf ²	0,5	46,9	$p > 0,05$
Kein Surfactantbedarf ^{1,2}			

Erläuterung: ¹ Medikament: redundant; Referenzwert: Sauerstoffbedarf (t1); ² perinatal

➔ Einflussfaktoren für CRP-Werte (t1):

Patienten der operativen Behandlungskohorte besaßen nach der Therapie, im Vergleich zu Patienten der medikamentösen Behandlungskohorte, eine 9,7-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit erhöhte CRP-Werte zu entwickeln, anstelle von unauffälligen Werten ($p < 0,01$). Für weitere Einflussfaktoren konnten keine Hinweise im Rahmen kleiner p-Werte festgestellt werden.

Tabelle 14: Regression des CRP-Wertes (t1) mit Art der Behandlung

Effekt	Wald	OR	(p)
OP	7,9	9,7	$p < 0,01$
Medikament ¹			
CRP-Wert erhöht (t0)	1,4	40,8	$p > 0,05$
CRP-Wert normal (t0)			

Erläuterung: ¹ Medikament: redundant; Referenzwert: CRP-Wert erhöht (t1)

4.5 Zusatzergebnisse: Vergleich der Operationszeitpunkte

Tabelle 15: Verlaufsp Parameter und Komplikationen, Vergleich von früher und später Ligation aus der operativen Behandlungskohorte

	FL ¹ (n = 14)	SL ¹ (n = 16)	(p)
SSW ²	24	25	p > 0,05
Geburtsgewicht ² (g)	715	780	p > 0,05
Alter am Operationstag ² (d)	10	30	p < 0,01
Urinausscheidung ² (t0, ml/kg/d)	65,5	70,5	p > 0,05
Urinausscheidung ² (t1, ml/kg/d)	94	113	p > 0,05
Intensivliegedauer ² (d)	120,5	46,5	p = 0,02
ROP (n)	8	6	p > 0,05
Medikamentös Vorbehandelt (n)	5	10	p > 0,05
IVH (n)	7	6	p > 0,05
NEC (n)	1	1	p > 0,05
Pulmonale Hypertonie (n)	5	1	p > 0,05
Chronische LE (n)	12	10	p > 0,05
Thrombozytopenie (n)	7	7	p > 0,05
Pulmonale Blutungen (n)	5	0	p = 0,02
Gastrointestinale Blutungen (n)	0	1	p > 0,05
Sepsis (n)	1	3	p > 0,05
Niereninsuffizienz (n)	3	1	p > 0,05
ANS (n)	13	15	p > 0,05
BPD (n)	11	10	p > 0,05
Erhöhter CRP (t0, n)	2	7	p > 0,05
Erhöhter CRP (t1, n)	5	9	p > 0,05
TPN ² (t0, d)	11	1,5	p > 0,05
TPN ² (t1, d)	20,5	1,5	p = 0,05
Beatmungsdauer ² (t0, d)	10	2	p > 0,05
Beatmungsdauer ² (t1, d)	26,5	2	p = 0,01
Katecholaminbedarf (t0, n)	8	9	p > 0,05
Katecholaminbedarf (t1, n)	5	2	p > 0,05
Surfactantbedarf (n)	12	10	p > 0,05
Verlegung aus Extern (n)	3	6	p = 0,01

Erläuterung: ¹ frühe Ligation: (FL) < 14 Tage; späte Ligation: (SL) > 14 Tage; ² Median

Tabelle 16: Entwicklungsstand nach durchschnittlich zwei Jahren, Vergleich von früher und später Ligation aus der operativen Behandlungskohorte

	FL (n = 13)	SL (n = 12)	(p)
Motorik (n)			p = 0,02
unterentwickelt	12	5	
korrigiertem Alter entsprechend	1	5	
unauffällig	0	2	
Kognition und Sozialverhalten (n)			p > 0,05
unterentwickelt	11	6	
korrigiertem Alter entsprechend	2	4	
unauffällig	0	2	
Hör- und Sprachentwicklung (n)			p > 0,05
unterentwickelt	11	7	
korrigiertem Alter entsprechend	2	4	
unauffällig	0	1	

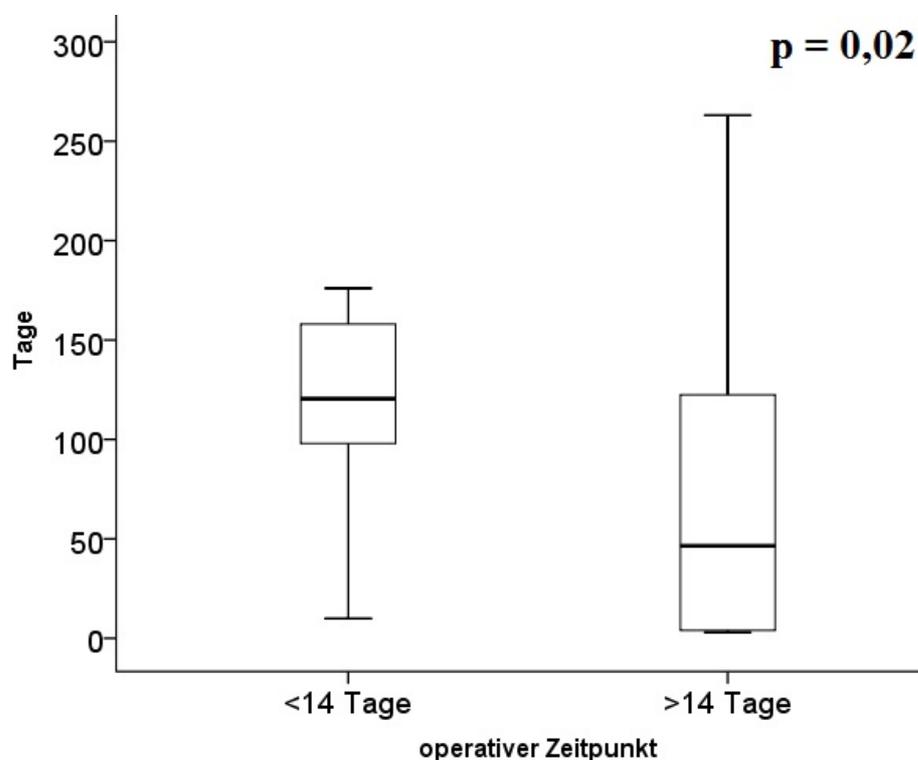


Abbildung 37: Intensivliegedauer in Tagen, Vergleich von früher und später Ligation innerhalb der operativen Behandlungskohorte

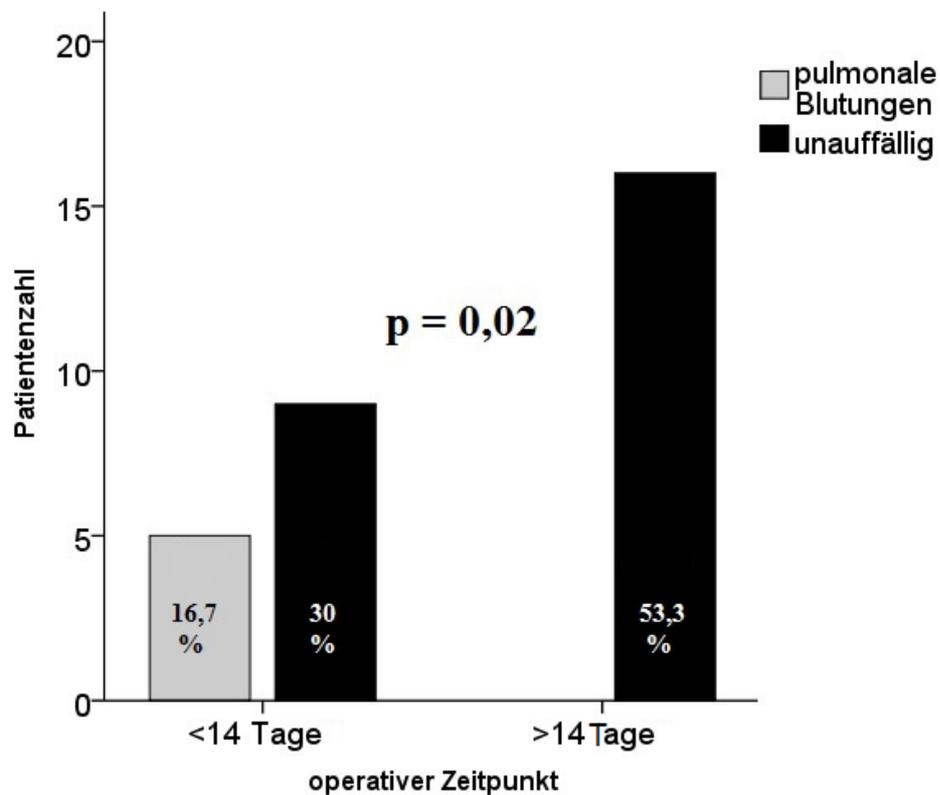


Abbildung 38: Pulmonale Blutungen, Vergleich von früher und später Ligation innerhalb der operativen Behandlungskohorte

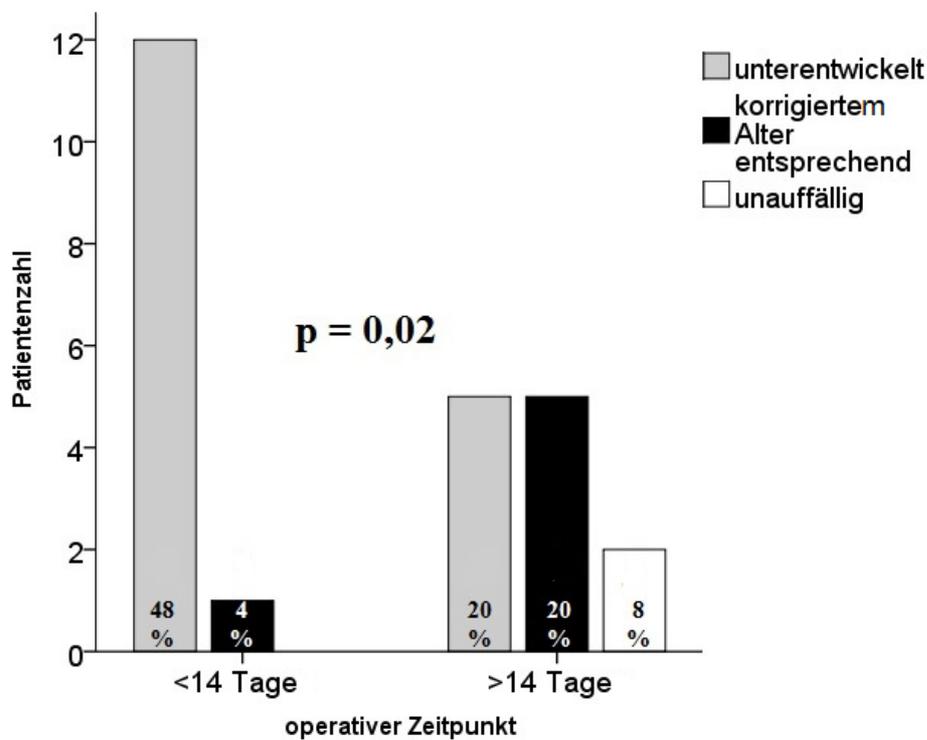


Abbildung 39: Motorische Entwicklung nach durchschnittlich zwei Jahren, Vergleich von früher und später Ligation innerhalb der operativen Behandlungskohorte

4.6 Zusatzergebnisse: Vergleich von medikamentös vorbehandelten mit rein operativ behandelten Patienten

Tabelle 17: Stationärer Verlauf und Komplikationen im Vergleich von medikamentös vorbehandelten mit rein operativ behandelten Patienten innerhalb der operativen Behandlungskohorte

	MED + OP (n = 15)	OP (n = 14)	(p)
SSW¹	25	25	p > 0,05
GG¹ (g)	750	730	p > 0,05
Alter am Operationstag¹ (d)	19	11	p = 0,04
FL/SL (n)	5/10	9/6	p > 0,05
Urinausscheidung¹ (t0, ml/kg/d)	100	41	p = 0,05
Urinausscheidung¹ (t1, ml/kg/d)	140	88	p > 0,05
Intensivliegezeit¹ (d)	67	118	p > 0,05
ROP (n)	7	7	p > 0,05
IVH (n)	6	7	p > 0,05
NEC (n)	1	1	p > 0,05
Pulmonale Hypertonie (n)	1	5	p > 0,05
Chronische LE (n)	10	12	p > 0,05
Thrombozytopenie (n)	4	6	p > 0,05
Pulmonale Blutungen (n)	1	4	p > 0,05
Gastrointestinale Blutungen (n)	0	1	p > 0,05
Sepsis (n)	3	1	p > 0,05
Niereninsuffizienz (n)	1	3	p > 0,05
ANS (n)	15	13	p > 0,05
BPD (n)	10	11	p > 0,05
Erhöhter CRP (t0, n)	7	2	p > 0,05
Erhöhter CRP (t1, n)	8	6	p > 0,05
TPN¹ (t0, d)	2	9	p > 0,05
TPN¹ (t1, d)	3	20	p > 0,05
Beatmungsdauer¹ (t0, d)	2	8	p > 0,05
Beatmungsdauer¹ (t1, d)	2	16	p > 0,05
Katecholaminbedarf (t0, n)	6	11	p > 0,05
Katecholaminbedarf (t1, n)	3	4	p > 0,05
Surfactantbedarf (n)	10	12	p > 0,05
Verlegung aus ext. Häusern (n)	8	4	p > 0,05

Erläuterung: ¹ Median

Tabelle 18: Entwicklungsstand nach durchschnittlich zwei Jahren, Vergleich von medikamentös vorbehandelten mit rein operativ behandelten Patienten innerhalb der operativen Behandlungskohorte

	MED + OP (n = 12)	OP (n = 13)	(p)
Motorik (n)			p > 0,05
unterentwickelt	7	10	
korrigiertem Alter entsprechend	3	3	
unauffällig	2	0	
Kognition (n)			p > 0,05
unterentwickelt	6	11	
korrigiertem Alter entsprechend	4	2	
unauffällig	2	0	
Hör- und Sprach- entwicklung (n)			p > 0,05
unterentwickelt	7	11	
korrigiertem Alter entsprechend	4	2	
unauffällig	1	0	

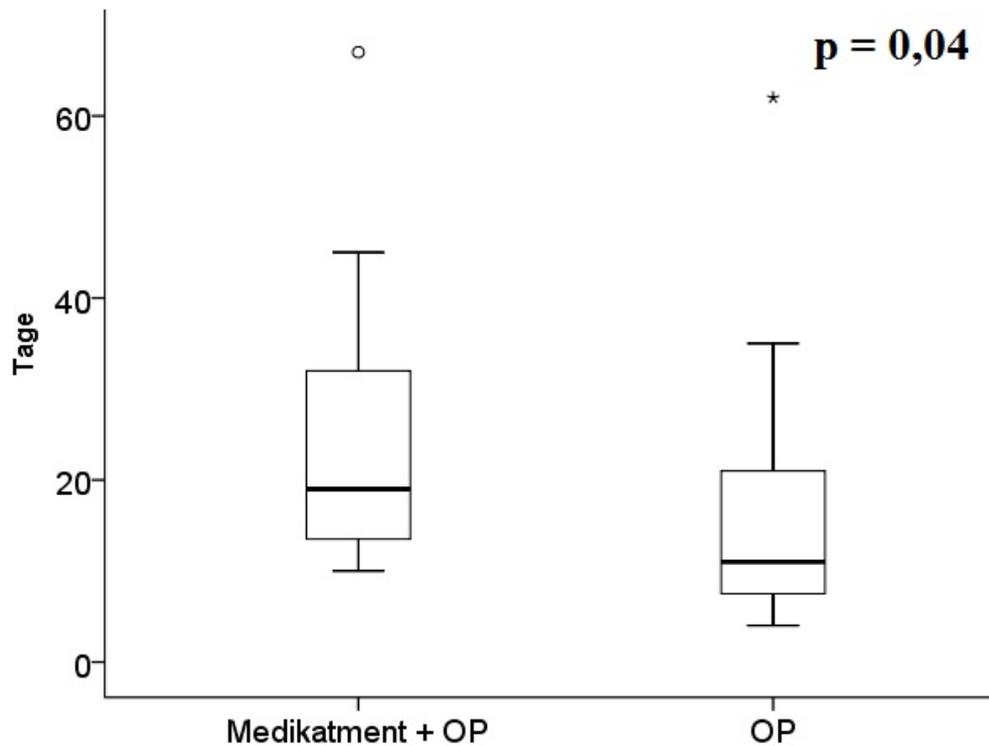


Abbildung 40: Alter am Operationstag in Tagen, Vergleich der medikamentös vorbehandelten mit rein operativ behandelten Patienten innerhalb der operativen Behandlungskohorte

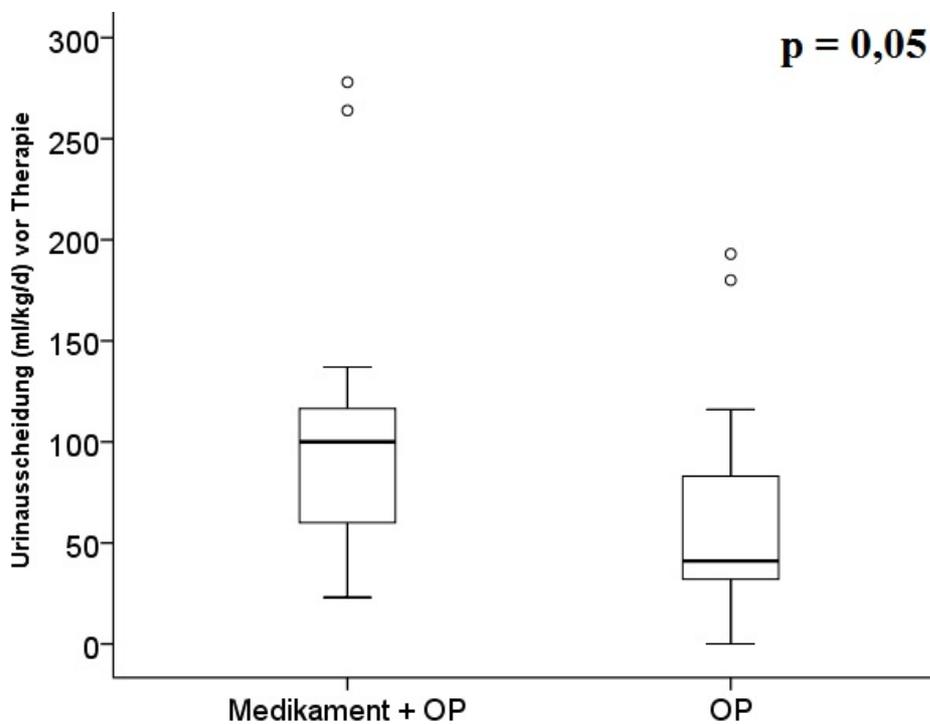


Abbildung 41: Urinausscheidung (t0) in ml/kg/d, Vergleich der medikamentös vorbehandelten mit rein operativ behandelten Patienten innerhalb der operativen Behandlungskohorte

5 DISKUSSION

Das Ziel dieser retrospektiven Studie ist es, zwei unterschiedliche Behandlungsmöglichkeiten des PDA in Bezug auf prä- und posttherapeutische Daten sowie Entwicklungsdaten nach durchschnittlich zwei Jahren zu vergleichen. Verglichen worden sind eine operative und eine medikamentöse Behandlungskohorte, zu je 30 Probanden. Um weitere kardiale Einflussfaktoren weitestgehend auszuschließen, sind nur isoliert aufgetretene PDA in diese Studie aufgenommen worden. Es haben sich wesentliche Unterschiede vor und nach den Therapien hinsichtlich der Beatmungszeit, Intensivliegezeit, Sauerstoffgebrauch, Entzündungsparametern, Nierenfunktion, pulmonalen Komplikationen sowie Wiedereröffnungsraten des zunächst verschlossenen PDA gezeigt.

5.1 Diskussion der Auswertungen

Um die verschiedenen Daten vergleichen zu können ist versucht worden, exakte Zeitpunkte festzulegen. Für die prätherapeutischen Daten sind die ersten Datenerfassungen genutzt worden, die bei der Aufnahme entstanden sind. Diese überschneiden sich im Falle, dass ein Patient im UKGM, Standort Gießen geboren worden ist, mit dem Zeitpunkt der Erfassung von Geburtsdaten. Ist ein Patient zunächst außerhalb geboren und erst zu einem späteren Zeitpunkt zur Behandlung des PDA in die hiesige pädiatrische Klinik verlegt worden, sind die Geburtsdaten aus externen Verlegungsbriefen entnommen und mit den Daten bei Aufnahme ergänzt worden. Alle weiteren Daten haben sich zum Zeitpunkt der Datensammlung für diese Studie bereits im System befunden und mussten nicht von extern angefordert werden. Die posttherapeutischen Daten sind aus Dokumentationen einen Tag nach echokardiografisch gesichertem PDA-Verschluss entstanden. Alle anderen Daten (u.a. Komorbiditäten) sind im Verlauf zwischen der Aufnahme und der Entlassung erfasst worden. Hierbei konnte im Nachhinein oft nicht mehr eruiert werden, ob es sich dabei um Zustände vor, während oder nach der Therapie gehandelt haben könnte. Die Daten der Entwicklungstests sind im Durchschnitt nach zwei Jahren in der hiesigen Universitätsklinik selbst, durch niedergelassene Kinderärzte oder externe Krankenhäuser erfasst worden. Für die niedergelassenen Ärzte ist ein Fragenbogen (*Anhang 1*) entwickelt worden, welcher es

vereinfacht hat, die nötigen Daten zusammenzufassen. Zunächst ist jedoch ein Score (*Tabelle 3: Erläuterung*) entwickelt worden, um die Daten der verschiedenen Entwicklungstests vergleichbar zu machen. Hierdurch ist es möglich gewesen, die nötigen Daten auch aus Freitexten von Arztbriefen und/oder Verlegungsbriefen problemlos zu übertragen.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Kollektiv

Das niedrige mediane Geburtsalter des Kollektivs von 25 SSW und das durchschnittliche GG von 853,89 g verdeutlichen in hiesiger Studie, dass die Entwicklung eines PDA überwiegend ein Problem der Frühgeburtlichkeit darstellt und repräsentiert dahingehend die aktuelle Studienlage (Gillam-Krakauer und Reese 2018).

5.2.2 Therapie

Das Therapieregime der medikamentösen Behandlungskohorte zeigt eine klare Tendenz zu Gunsten von Indometacin bis ins Jahr 2010. Dies bedeutet, dass mit Ausnahme eines Patienten, welcher im Jahre 2003 Ibuprofen als »off-label-use« appliziert bekommen hat, kein weiterer Patient mit dieser Medikation bis ins Jahr 2010 therapiert worden ist. Auffällig ist hierbei, dass sechs Jahre lang ein Medikament als »off-label-use«-Therapie gegolten hat und dementsprechend wenig im UKGM, Standort Gießen zum medikamentösen PDA-Verschluss eingesetzt worden ist, obwohl es bereits seit 2004 als Therapie eines PDA auf dem europäischen Markt zugelassen war. Schon Ende der neunziger Jahre sind Studien veröffentlicht worden, welche signifikante Ergebnisse über Ibuprofen und dessen geringeres Nebenwirkungsprofil bzgl. IVH und NEC bei gleicher Verschlussrate, im Vergleich zu Indometacin, veröffentlicht haben (Mosca et al. 1997; Pezzati et al. 1999). Von 2010-2013 ist schlussendlich auch in hiesiger Universitätsklinik kein isolierter PDA mehr primär mit Indometacin behandelt und überwiegend durch die Therapie mit Ibuprofen ersetzt worden. Ibuprofen ist in hiesigem Kollektiv, im Gegensatz zu Indometacin, zu 100 % in nur einem Zyklus mit insgesamt

drei Gaben im Abstand von jeweils 24 h verabreicht worden (*Abbildung 17*). Dies hat seinen Ursprung in der längeren Halbwertszeit von Ibuprofen von 16-43 h gegenüber Indometacin (Europäischen Arzneimittel-Agentur 2004).

5.2.3 Stationärer Verlauf

In der Beatmungsdauer, dem Sauerstoffgebrauch und der Intensivliegezeit während des stationären Aufenthaltes haben sich Indizien für Unterschiede gezeigt, die stark mit der Art der Therapie korrelieren: Die Beatmungsdauer vor Therapie hat im Median 10 Tage in der operativen Behandlungskohorte und 5,5 Tage in der medikamentösen Behandlungskohorte betragen. Aufgrund des Hinweises auf einen möglichen systematischen Unterschied hinsichtlich der Beatmungsdauer entsteht zunächst die Vermutung, dass hierbei die medikamentöse Behandlung vor einer operativen Ligation (bei fast 50 % der operativ behandelten Patienten) einen wichtigen Einfluss auf die Beatmungsdauer sowie auf die Intensivliegedauer haben könnte. Diese Annahme entsteht durch einen eventuell späteren Operationszeitpunkt, weil vorher medikamentös therapiert wurde und dem erhöhten Risikoprofil für Komplikationen bei dualem Therapieverfahren. In hiesiger Studie hat sich jedoch eine umgekehrte Tendenz dahingehend gezeigt, dass obwohl der mediane Operationszeitpunkt der medikamentös vortherafierten Patienten später gelegen hat (19. Tag), als der Operationszeitpunkt der rein operativ behandelten Patienten (11. Tag), dennoch ein Trend zu verkürzten Beatmungszeiten (vor/nach Therapie) auf Seiten der medikamentös vortherafierten Patienten beobachtet werden konnte (*Tabelle 17*). Im weiteren direkten Vergleich der Operationszeitpunkte hat sich kein Hinweis für einen Unterschied hinsichtlich der prätherapeutischen Beatmungsdauer zwischen einer Ligation vor dem 14. Tag und einer Ligation danach gezeigt. Es hat sich jedoch ein Trend zu Gunsten einer längeren prätherapeutischen Beatmungsdauer auf Seiten der FL gezeigt. Zusätzlich ist ein Hinweis auf einen möglichen Unterschied in der posttherapeutischen Beatmungsdauer deutlich geworden (*Tabelle 15*). Hierbei hat sich gezeigt, dass nach einer SL im Median deutlich kürzer beatmet worden ist (zwei Tage), als nach einer FL (26,5 Tage). Dies lässt sich unter anderem durch ein deutlich vermehrtes Auftreten von Komplikationen begründen, insbesondere dem Auftreten von pulmonalen Blutungen im Vergleich zur Gruppe der SL. Im Vergleich der Patienten, welche innerhalb der operativen

Behandlungskohorte medikamentös vortherapiert oder rein operativ versorgt worden sind, konnte kein Hinweis auf einen möglichen systematischen Unterschied hinsichtlich dem Auftreten von pulmonalen Komplikationen festgestellt werden. Einen Unterschied zwischen beiden Behandlungskohorten (medikamentös/operativ) hinsichtlich der posttherapeutischen Beatmungsdauer hat sich wiederum verdeutlicht: Operativ behandelte Patienten haben im Median 19,5 Tage lang eine invasive Beatmung benötigt, wohingegen Patienten der medikamentösen Behandlungskohorte keine Beatmung mehr benötigt haben. Die Ursache lässt sich vermutlich in den operativen und anästhesiologischen Verfahren und deren allgemeinen Komplikationsrisiken, die zusätzlich zu den gegenwärtigen Komplikationen der Frühgeburtlichkeit eine Rolle spielen, begründen. Des Weiteren ist eine deutliche Assoziation der gesamten operativen Behandlungskohorte mit dem Auftreten von pulmonalen Komplikationen beschrieben worden, welche wiederum die Beatmungszeiten und die Intensivliegedauer maßgeblich beeinflusst haben könnten. Hierzu ist jedoch kein Trend bzgl. einer Korrelation beobachtet worden. Die verlängerten posttherapeutischen Beatmungszeiträume in der operativen Behandlungskohorte haben zur Folge gehabt, dass zusätzlich ein vermehrter Sauerstoffbedarf in dieser Kohorte zu beobachten war. 86,7 % der operativ behandelten Patienten sind sauerstoffpflichtig gewesen, aber nur 43,3 % der medikamentös behandelten Patienten. Weiterhin hat die prätherapeutische Beatmungsdauer einen Hinweis für einen möglichen Einfluss auf die posttherapeutische Beatmungsdauer gezeigt (*Tabelle 10, 11, 12*). Das bedeutet, dass eine lange Beatmungsdauer vor der Therapie einen möglichen negativen Effekt auf die Beatmungsdauer nach Therapie besitzt und diese dementsprechend verlängern kann. Folglich ist zu empfehlen, die prätherapeutische Beatmungsdauer so kurz wie möglich zu halten. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass innerhalb der ersten beatmungspflichtigen Woche mit einem Therapieverfahren begonnen werden sollte, um die Beatmungsdauer vor Therapie auf max. sieben Tage zu begrenzen, damit eine Beatmungsentwöhnung innerhalb der ersten sieben Tage nach Therapie angestrebt werden kann. Somit hat in diesem Kollektiv die Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Beatmungsentwöhnung nach Therapie innerhalb der ersten sieben Tage 142-mal höher gelegen, als nach einem Monat (bei beschriebener Beatmungsdauer vor Therapie von max. sieben Tagen). Die längere Beatmungsdauer, die vermehrten pulmonalen Komplikationen sowie der vermehrte Sauerstoffgebrauch auf Seiten der operativen Behandlungskohorte könnten die Ursachen für die deutlich verlängerte Intensivliegedauer (M = 121,5 Tage)

darstellen. Im Vergleich dazu hat die medikamentöse Behandlungskohorte eine deutlich kürzere Zeit auf Intensivstation verbracht (M = 85 Tage). Innerhalb der operativen Behandlungskohorte ist deutlich geworden, dass Patienten mit einer FL mehr als doppelt so lange auf der Intensivstation verbracht haben (M = 120,5 Tage), als Patienten mit einer SL (M = 46,5 Tage). Es stellt sich nun die Frage, ob die längere Intensivliegedauer auf Seiten der operativen Behandlungskohorte einzig und allein durch den invasiveren Eingriff selbst zu begründen ist oder weitere Faktoren hierbei Gewichtung finden. Passend zu dem Vergleich der Operationszeitpunkte hinsichtlich der Intensivliegedauer, hat sich ein ähnliches Verhalten im Vergleich von primär operativen PDA-Verschlüssen mit medikamentös vortherapierten aber schlussendlich chirurgischen Ligationen gezeigt: Medikamentös vortherapierte Patienten, welche im Median am 19. Tag operativ behandelt worden sind, haben tendenziell kürzer auf einer Intensivstation gelegen (M = 67 Tage), als rein operativ therapierte Patienten (M = 118 Tage), welche im Median schon am elften Tag operativ behandelt worden sind. Insgesamt lässt sich die Hypothese aufstellen, dass wichtige Einflussfaktoren der Beatmungs- und Intensivliegedauer, neben der Frühgeburtlichkeit als solche und damit eingeschlossenem GG, Geburtsalter und Lungenreife, die Wahl des richtigen Operationszeitpunktes eine entscheidende Rolle einnimmt. Dies scheint unabhängig davon zu sein, ob eine medikamentöse Vortherapie stattgefunden hat oder nicht. Tantraworasin et al. (2012) haben in ihrer Studie über den optimalen Operationszeitpunkt gezeigt, dass eine FL keinen wesentlichen Vorteil im Vergleich zur SL bietet. Patienten mit einer FL haben einerseits hinsichtlich verkürzter präoperativer Intubationszeiten, reduziertem Auftreten eines ANS und der geringeren Entwicklung von chronischen LE profitiert. Andererseits sind deutlich längere Intensivliege- und Beatmungszeiten, im Vergleich zur SL, beschrieben worden. Dahingegen haben Hsiao et al. (2009) in deren Kollektiv einen deutlichen Vorteil auf Seiten der FL hinsichtlich verkürzter Beatmungszeiten, einer verkürzten parenteralen Ernährungszeit und damit auch einem geringeren Risiko für die Entwicklung einer NEC zeigen können. Kritisch zu betrachten ist hierbei, dass in dieser Studie aus dem Jahr 2009 keine gleichmäßige Verteilung der Probanden auf beide Kohorten stattgefunden hat (Kohortenverteilung bei Hsiao et al.: FL = 13 Probanden, SL = 43 Probanden) und folglich die Vergleichbarkeit der untersuchten Parameter und sich daraus ergebende Aussagekraft von prozentualen Ergebnissen schwierig zu werten sind. Letztendlich lässt sich kein eindeutig optimaler Zeitpunkt einer chirurgischen Intervention von ELBW-Neonaten mit einem PDA

festlegen. Wie bei anderen Interventionen in der Neonatologie, ist die bestmögliche Behandlung zur richtigen Zeit abhängig von der bestehenden Klinik. Durch nur wenig aussagekräftige Studien und Studien mit uneinheitlichen Ergebnissen bzgl. der Indikation, dem stationären Verlauf, der Komplikationsraten, sowie der früh- und spätkindlichen Entwicklung nach einer FL oder einer SL, hängt die Therapieplanung an der subjektiven Einschätzung und Beurteilung der Situation durch den verantwortlichen Arzt ab. Der Trend der Ergebnisse hiesiger Studie unterstützt jedoch dahingehend die Aussage der Studie von Lee JA. et al. (2015), dass speziell nach frustraner medikamentöser Therapie, zügig mit der chirurgischen Intervention begonnen werden sollte, bevor die Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie überwiegen. Dennoch sollte immer zuerst ein medikamentöser PDA-Verschluss, soweit möglich, bevorzugt werden. Insbesondere deswegen, weil u.a. in hiesiger Studie deutlich geworden ist, dass ein primär operativer PDA-Verschluss mit höheren Komplikationsraten einhergehen kann und dadurch keinen Vorteil hinsichtlich besserer Ergebnisse im stationären Verlauf bietet (längere Beatmungs- und Intensivliegedauer). Angelehnt an die Studie von Sung et al. (2014) lässt sich die Hypothese formulieren, dass bei Neonaten mit einem Geburtsalter um die 25. SSW die körperlichen Voraussetzungen oftmals so schlecht sind, dass ein früher operativer PDA-Verschluss diese nicht kompensieren kann. Es ist zu vermuten, dass es durch die zusätzlichen Nebenwirkungen einer Operation in Kombination mit der körperlichen Belastung durch die Narkose zu einer weiteren Steigerung der Komplikationsrate kommt.

Die Nierenfunktion ist in Form der täglichen Urinausscheidung und dem Kreatininspiegel im Blut beurteilt und verglichen worden. Hierbei hat sich ein Hinweis auf einen möglichen systematischen Unterschied in der Urinausscheidung zwischen medikamentöser und operativer Behandlungskohorte gezeigt, sowohl vor als auch nach der Therapie. Die Urinausscheidung vor Therapie hat im Median 65,5 ml/kg/d in der operativen Behandlungskohorte und 148 ml/kg/d in der medikamentösen Behandlungskohorte betragen. Nach Therapie ist bei der operativen Behandlungskohorte eine mediane Urinausscheidung von 94 ml/kg/d und bei der medikamentösen Behandlungskohorte von 168 ml/kg/d festgestellt worden (*Abbildung 22,23*). Die Beurteilung der Nierenfunktion ist durch die alleinige Betrachtung des Serumkreatinins bei ELBW-Neonaten kritisch zu betrachten, da es durch einen verringerten Körperumsatz zum späten Anstieg des Kreatinins im Blut kommt. Oftmals folgt deswegen zunächst keine

Konsequenz im klinischen Alltag. Aber auch die Urinausscheidung als solche ist in den ersten Lebenswochen eines ELBW- oder VLBW-Neonaten keine ausreichende Methode zur alleinigen Beurteilung der Nierenfunktion. Jedoch kann am ersten Lebenstag zur orientierenden Beurteilung ein Grenzwert von 1-7 ml/kg/h genutzt werden. Dieser Grenzwert ist für Neonaten mit einem Geburtsalter zwischen der 29.-32. SSW und einem GG von 1190-2190 g von Coulthard und Hey (1985) erstmals beschrieben worden. Damit konnte eine Unterschreitung der Urinausscheidung von unter 1 ml/kg/h (unter 0,5 ml/kg/h bei ELBW-Neonaten) in Assoziation mit einer eingeschränkten Nierenfunktion gebracht werden. Somit lässt sich zusammenfassend beurteilen, dass das hiesige Kollektiv, orientiert an den Daten der Studie von Coulthard und Hey (1985), eine normwertige Urinausscheidung am ersten Lebenstag aufgezeigt hat (*Tabelle 5*). Ein weiterer Trend hat sich in der Unterscheidung der Urinausscheidung vor Therapie zwischen Patienten aus der operativen Behandlungskohorte, welche medikamentös vortherapiert oder rein operativ therapiert worden sind, gekennzeichnet. Hierbei haben Patienten, welche medikamentös vortherapiert worden sind, eine höhere mediane Urinausscheidung (100 ml/kg/d), als Patienten, welche rein operativ behandelt worden sind (41 ml/kg/d). Anhand der Daten lässt sich der Rückschluss ziehen, dass Patienten mit einer besseren prätherapeutischen Urinausscheidung und einer voraussichtlich besseren Nierenfunktion, eine größere Chance auf einen konservativen Therapieversuch haben. Patienten dagegen, welche vor Therapie eine schlechte Nierenfunktion besitzen, sollten vorzugsweise primär operativ therapiert werden. Dies lässt sich durch den vasokonstriktorisches Effekt der eingesetzten COX-Hemmer (Ibuprofen/Indometacin) auf die Nierengefäße rechtfertigen (*Abbildung 7*). Das bedeutet, dass ein Patient mit per se schlechter Nierenfunktion nicht für eine Therapie geeignet ist, welche die Nierenfunktion unter Umständen weiter verschlechtern könnte (Schneider et al. 2006).

Weitere wichtige Grenzwerte für den ersten Lebenstag von ELBW-Neonaten lassen sich in der Studie von Hegyi et al. (1994) für mittlere Blutdruckwerte finden. Für ein GG von 751-1000 g sollten diese einen Bereich von 47,5-35,5 mmHg nicht unterschreiten. Der durchschnittlich mittlere Blutdruck vor Therapie im Kollektiv der hiesigen Studie hat jedoch nur 32,8 mmHg in der operativen Behandlungskohorte und 29,33 mmHg in der medikamentösen Behandlungskohorte betragen (*Tabelle 5*). Trotz der unterdurchschnittlichen Blutdruckwerte, hat das Kollektiv dennoch insgesamt normwertige Urinausscheidungen (anhand der Grenzwerte (Coulthard und Hey 1985)) vor Therapie

präsentiert. Auch wenn eine Steigerung der vorerst hypotensiven Kreislaufsituation der jeweiligen Behandlungskohorten parallel zum Anstieg der Urinausscheidung nach Therapie beobachtet werden konnte, lassen sich die posttherapeutischen Blutdruckwerte nicht mit den Grenzwerten von Hegyi et al. (1994) vergleichen, da diese nur für die erste Lebenswoche erfasst worden sind und die posttherapeutischen Daten am Beispiel der hiesigen Studie oftmals die erste Lebenswoche überschritten haben. Ein Hinweis auf einen systematischen Unterschied im mittl. art. Blutdruck zwischen beiden Behandlungskohorten konnte nicht festgestellt werden.

Da fast die Hälfte der operativen Behandlungskohorte posttherapeutisch erhöhte CRP-Werte gezeigt hat, ist ein klarer Trend hinsichtlich der Unterscheidung zur medikamentösen Behandlungskohorte deutlich geworden (*Abbildung 24*). Das gehäufte Auftreten von postoperativ erhöhten Entzündungsparametern spiegelt die natürliche, reflektorische Entzündungsreaktion auf einen invasiven Eingriff durch die natürliche Schutzbarriere des Körpers wieder. Speziell bei Neonaten, bei denen das gesamte Immunsystem noch nicht fertig ausgereift ist, kann es zu stärkeren Entzündungsreaktionen kommen. Diese müssen nicht direkt mit einer bakteriellen Infektion assoziiert sein, sollten jedoch unbedingt beobachtet werden. Die *Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V.* (1999) empfiehlt auf eine Endokarditisprophylaxe nach einem operativen PDA-Verschluss ohne Restshunt zu verzichten, da Patienten nach erfolgreichem Verschluss als »herzgesund« eingestuft werden können. Kommt es zu unkontrollierten Temperaturanstiegen oder -abfällen und/oder zum Anstieg von Sepsis-Markern (IL-6, IL-8), muss umgehend interveniert werden. Studien von Miller et al. (2011) und Rong et al. (2012) haben gezeigt, dass eine Erhöhung dieser Faktoren zerebrale Blutungen mit Spätfolgen begünstigen können.

In der Studie von Lee JH et al. (2014) ist die parenterale Ernährungsdauer als Maßstab für gastrointestinale Komplikationen thematisiert worden. Im Vergleich dazu hat das Kollektiv aus hiesiger Studie keinen Hinweis auf einen systematischen Unterschied zwischen beiden Behandlungskohorten gezeigt. Allerdings hat sich innerhalb der operativen Behandlungskohorte ein Trend hinsichtlich einer unterschiedlichen TPN nach Therapie zwischen Patienten mit einer FL und einer SL gezeigt. Das bedeutet, dass Patienten nach einer FL 20,5 Tage und nach einer SL nur 1,5 Tage lang parenteral ernährt worden sind (*Tabelle 15*). Dies ist ein klarer Unterschied zur Studie von Lee JH et al. (2014), welche im Gegensatz zu hiesiger Studie einen klaren Vorteil den Patienten

mit einer FL zugesprochen hat. Zusätzlich ist eine Korrelation der TPN mit der Entwicklung einer NEC aufgezeigt worden. Diese Entwicklung ist in hiesigem Kollektiv nicht erkennbar gewesen. Wichtig zu erwähnen ist, dass das Geburtsalter der Patienten mit FL bei Lee JH et al. (2014) dem Geburtsalter der Patienten mit SL aus hiesiger Studie entsprechen und umgekehrt. Somit lässt sich rückwirkend der Schluss ziehen, dass die Länge einer TPN nicht unbedingt nur mit dem Zeitpunkt der Ligation assoziiert sein muss, sondern überwiegend mit dem Geburtsalter.

5.2.4 Komplikationen

Die Frage, ob ein therapeutisch verschlossener PDA auch über längere Zeit hält, ist ein zentrales Thema dieser Studie. Andere Studien wie von Malviya et al. (2013) haben gezeigt, dass speziell die Wiedereröffnungsrate bei medikamentösen PDA-Verschlüssen wesentlich höher liegt, als bei operativen PDA-Verschlüssen. Diese Tendenz lässt sich auch in hiesigem Kollektiv beobachten. Insgesamt haben 13 Patienten eine Wiedereröffnung nach zunächst echokardiografisch gesichertem PDA-Verschluss gezeigt. Dies hat 21,7 % des Kollektivs und 43,3 % der medikamentösen Behandlungskohorte entsprechen (*Abbildung 29*). Im Vergleich dazu hat die operative Behandlungskohorte keine Wiedereröffnungen nach Therapie gezeigt, was einer dauerhaften Verschlussrate von 100 % entspricht. Malviya et al. (2013) haben eine geringere PDA-Wiedereröffnungsrate auf medikamentös behandelte Seite beobachten können (33 %), im Gegensatz zu hiesiger Studie (43,3 %). Zu beachten ist jedoch weiterhin, dass die erwähnte Studie medikamentöse Behandlungskohorten verwendet hat, welche ausschließlich mit Indometacin therapiert worden sind. In hiesigem Kollektiv sind jedoch ca. ein Fünftel der Patienten aus der medikamentösen Behandlungskohorte mit Ibuprofen behandelt worden, was die direkte Vergleichbarkeit beider Studien deutlich einschränkt (*Tabelle 4*). Einen weiteren wichtigen Aspekt der medikamentösen Therapie und deren Erfolg stellt die Applikationsform dar. In den Studie von Gokmen et al. (2011) und Erdeve et al. (2012) hat der direkte Vergleich von oraler und intravenöser Applikation von Ibuprofen hinsichtlich der Verschlussraten bei ELBW- und VLBW-Neonaten eine zentrale Rolle eingenommen. Interessanterweise haben beide Studien die oral verabreichte Ibuprofensubstitution mit deutlich besseren Verschlussraten beschrieben, als die nach intravenöser Applikation. Im Kollektiv von

Erdeve et al. (2012) sind 16,2 % der oral therapierten Patienten und 38,2 % der intravenös therapierten Patienten ein zweites Mal therapiert worden, aufgrund von frustanen Therapieergebnissen. Im hiesigen Kollektiv ist Ibuprofen, entsprechend der Leitlinien der *Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin*, der *Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie* und der *Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin* (AWMF online - Das Portal der wissenschaftlichen Medizin 2011) ausschließlich intravenös verabreicht worden, aufgrund der geringen pharmakologischen Studienlage hinsichtlich der Handhabung oraler Applikationen von Ibuprofen bei der Behandlung eines PDA.

Weiterhin fällt in hiesigem Kollektiv die starke Ausprägung pulmonaler Komplikationen und Folgeerkrankungen auf. Hier hat sich ein Hinweis hinsichtlich eines Unterschiedes zwischen beiden Behandlungskohorten verdeutlicht: Patienten der operativen Behandlungskohorte haben ein deutlich vermehrtes Auftreten von pulmonalen Blutungen (16,7 %) und der Entwicklung einer pulmonale Hypertonie (20 %) gezeigt, im Vergleich zu Patienten aus der medikamentösen Behandlungskohorte, bei denen keine der beschriebenen Komplikationen beobachtet worden sind. Bei der Entwicklung einer BPD sind jedoch beide Behandlungskohorten vertreten ohne Hinweis auf einen möglichen systematischen Unterschied zwischen diesen. Weitere chronische LE sind vermehrt bei Patienten der operativen Behandlungskohorte (73,3 %), im Vergleich zu Patienten der medikamentösen Behandlungskohorte (43,3 %) beobachtet worden (*Abbildung 30, 31, 32*). Entsprechend der Frühgeburtlichkeit des hiesigen Kollektivs, ist die Entwicklung eines ANS bei 95 % aller Patienten beobachtet worden. Zusätzlich hat die operative Behandlungskohorte systematische Unterschiede im Auftreten von Komplikationen im direkten Vergleich der Operationszeitpunkte nach FL und SL gezeigt. Dies hat sich deutlich am Beispiel der pulmonalen Blutungen zeigen können, welche bei 35,7 % der Patienten mit einer FL aufgetreten sind. Bei Patienten mit einer SL konnte dies nicht beobachtet werden (*Abbildung 38*).

In vergleichbaren Studien, welche das Auftreten der Komplikationsraten zwischen frühen und späten Operationszeitpunkten oder zwischen medikamentösen und operativen Therapieverfahren verglichen haben (Koehne et al. 2001; Hsiao et al. 2009; Sung et al. 2014), entsprechen die Ergebnisse weitestgehend hiesiger Studie: Es konnten keine Hinweise auf Unterschiede in der Entwicklung einer BPD, einer IVH, einer Nierenfunktionsstörung, einer ROP oder einer art. Hypotension im stationären Verlauf

festgestellt werden. Im Vergleich der Ausprägung von pulmonalen Blutungen haben andere Studien, im Gegensatz zu dieser Studie, keinen Unterschied zwischen den Behandlungskohorten finden können. Die generelle Untersuchung der erhöhten Ausprägung pulmonaler Komplikationen separiert daher hiesige Studie zur bestehenden Studienlage, entspricht ihnen allerdings hinsichtlich Beatmungs- und Intensivliegedauer. Aufgrund mangelnder Literatur hinsichtlich einer pulmonalen Hypertonie in Verbindung mit einem PDA-Verschluss ist es nicht möglich gewesen einen Vergleich zur bestehenden Literatur zu ziehen und diesen zu interpretieren. In der Studie von Malviya et al. (2013) sind stattdessen signifikante Unterschiede für die Entwicklung einer ROP auf Seiten der operativ Behandlungskohorte beschrieben worden, welche wiederum im hiesigen Kollektiv keine Auffälligkeiten hinsichtlich dessen Ausprägung gezeigt haben.

Innerhalb der Mortalitätsraten in hiesigem Kollektiv hat sich kein Hinweis auf einen möglichen Unterschied zwischen beiden Behandlungskohorten zeigen können (*Tabelle 6*). Im stationären Verlauf sind vier Patienten (drei Patienten aus der medikamentösen Behandlungskohorte, ein Patient aus der operativen Behandlungskohorte) gestorben. Im weiteren poststationären Verlauf bis zum zweiten Jahr ist ein weiterer Patient aus der operativen Behandlungskohorte verstorben. Somit liegt die Gesamtmortalität des Kollektivs bei 16,6 % und entspricht weitestgehend der Mortalitätsrate in Deutschland für ELBW-Neonaten (Jeschke et al. 2016).

Zusammenfassend präsentiert sich hiesiges Kollektiv in Bezug auf viele Untersuchungsparameter (Geburtsalter und GG), dem stationärem Verlauf (Beatmungs- und Intensivliegedauer) sowie mancher Komplikationen (PDA-Wiedereröffnungs- oder Mortalitätsrate) der aktuellen Studienlage entsprechend. Andererseits grenzt sich das Kollektiv hinsichtlich der Entwicklung pulmonaler Komplikationen auch deutlich ab. Insbesondere in der Entwicklung von pulmonalen Blutungen sowie einer pulmonalen Hypertonie. Es scheint, dass die Kombination aus Frühgeburtlichkeit, extrem niedriges GG, zu früh gewähltem Operationszeitpunkt, intraoperative Manipulation des linken Lungengewebes und eine zu späte postoperative Beatmungsentwöhnung das Risiko für diese Komplikationen deutlich erhöht.

5.2.5 Zwei-Jahres-Entwicklung

Eine der Besonderheiten dieser Studie im Vergleich zu anderen Studien, welche sich mit Therapieformen eines PDA beschäftigt haben, ist die Betrachtung der Entwicklung nach durchschnittlich zwei Jahren. Wichtig ist zu unterscheiden, ob der Grund für die in dieser Studie präsentierten Ausprägungen der unterschiedlichen Entwicklungsstatus hinsichtlich Motorik, Kognition, Sozialverhalten, Sprachverständnis, Hörverständnis sowie Folgeerkrankungen von Herz, Lunge, Kreislauf, gastrointestinalem Trakt, Niere und muskuloskelettalen System in den unterschiedlichen Therapieformen oder der allgemein vorhandenen Frühgeburtlichkeit zu finden ist. Indizien für mögliche Unterschiede zwischen den beiden Behandlungskohorten sind in hiesiger Studie in keinem der untersuchten Parameter gefunden worden. Dies könnte einen Hinweis für den negativen Effekt der Frühgeburtlichkeit auf die früh- und spätkindliche Entwicklung sein, da diese gleichermaßen in beiden Behandlungskohorten zu finden gewesen war. 64 % des Kollektivs haben einen »unterentwickelten« Status im gesamten Bereich der neurologischen Entwicklungsuntersuchung gezeigt und nur 6-10 % haben sich in einem »unauffälligen« Entwicklungsstatus befunden (*Abbildung 33, 34, 35*). Auch die Entwicklung von Folgeerkrankungen hat keinen Hinweis auf einen systematischen Unterschied zwischen beiden Behandlungskohorten gezeigt. Aufgrund der starken Tendenz zur Entwicklung pulmonaler Erkrankungen und Komplikationen während des stationären Aufenthaltes auf Seiten der operativen Behandlungskohorte sind nur 34,6 % der operativ therapierten Patienten nach durchschnittlich zwei Jahren als »pulmonal gesund« eingestuft worden, im Gegensatz zu 62,9 % der Patienten auf Seiten der medikamentösen Behandlungskohorte. Jeweils 7,7 % der operativen Behandlungskohorte haben im Laufe der Zeit Asthma Bronchiale und andere obstruktive Erkrankungen entwickelt sowie 3,9 % ein multimorbides Krankheitsbild (bezogen auf die Lunge). Zusätzlich hat sich ein klarer Unterschied in der Entwicklung einer BPD gezeigt: 14 Patienten (53,9 %) der operativen Behandlungskohorte haben eine BPD entwickelt, im Gegensatz zu sieben Patienten (25,93 %) aus der medikamentösen Behandlungskohorte (*Tabelle 7*).

Studien von Glass et al. (2015), Herber-Jonat et al. (2014), Jarjour (2015) und Aarnoudse-Moens et al. (2009) sind zu dem Ergebnis gekommen, dass die prognostisch schlechte neurophysiologische früh- und spätkindliche Entwicklung von ELBW-

Neonaten und Neonaten mit einem Geburtsalter zwischen der 25.-30. SSW maßgeblich durch die hohen Raten an Komplikationen beeinflusst wird. Je besser durch ein optimales Therapieregime interveniert werden kann, um die charakteristischen Komplikationen von Neonaten so gering wie möglich zu halten, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit zerebrale Folgeschäden zu vermeiden und bessere Entwicklungsfortschritte zu erzielen. Dies konnte auch in hiesiger Studie innerhalb der operativen Behandlungskohorte, im Vergleich von Patienten mit unterschiedlichen Operationszeitpunkten hinsichtlich deren motorischen Entwicklung, festgestellt werden. Über 90 % der Patienten nach einer FL sind nach durchschnittlich zwei Jahren als »unterentwickelt« eingestuft worden, aber nur 41,7 % der Patienten nach einer SL (*Tabelle 16*). Weiterhin könnte der unterentwickelte Status im Bereich Motorik nach durchschnittlich zwei Jahren von Patienten der operativen Behandlungskohorte nach einer FL in Verbindung mit einer verlängerten posttherapeutischen TPN, Beatmungs- sowie Intensivliegezeiten während des stationären Aufenthaltes gebracht werden. Dies entspricht dem herkömmlichen Verständnis hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen und Folgen einer langen Intensivliegezeit einschließlich aller invasiven Verfahren, um lebensnotwendige körperliche Funktionen unterstützend zu therapieren. Daher ist es in jedem Fall angebracht, den Intensivstationsaufenthalt und die damit einhergehenden parenteralen Ernährungs- und invasiven Beatmungszeiten so kurz wie möglich zu halten, um den möglichen negativen Effekt auf die früh- und spätkindliche Entwicklung entgegen zu wirken.

5.3 Stärken und Schwächen der Studie

Ein Vorteil dieser Studie ist die direkte Vergleichbarkeit der prozentualen Ergebnisse der beiden Behandlungskohorten (medikamentös/operativ), aufgrund der gleichmäßigen Verteilung hinsichtlich der Probandenanzahl. Durch die Vielzahl an getesteten Parametern ist einerseits das Risiko für die Entstehung von falsch-positiven p-Werten erhöht worden, andererseits hat diese Studie viele der untersuchten Parameter aus anderen Studien hinsichtlich der Therapie eines PDA, in einer Studie zusammengefasst und ergänzt. Durch dieses explorative Testprinzip ist es möglich gewesen, Hinweise auf Zusammenhänge neu aufzuzeigen.

Die hier verwendete retrospektive Art der Bearbeitung von Daten hat den Nachteil, dass die Zeitpunkte der Datenerhebungen nicht bei jedem Patienten gleich waren. Speziell in der Entwicklungsuntersuchung nach zwei Jahren ist der durchschnittliche Untersuchungszeitpunkt des Kollektivs genutzt worden, welcher bei 23,8 Monaten (korrigiertes Alter) gelegen hat. Die Interquartilgrenzen haben sich jedoch in einem Zeitraum von 4-97 Monaten befunden. Dies hat zur Folge gehabt, dass die dadurch veränderten Ergebnisse der Entwicklungstests eine definitive Aussage über die Ausprägung des Entwicklungszustandes im zweiten Lebensjahr erschweren. Ein weiterer kritischer Punkt ist die Dokumentationsart der Daten, da hier oft freie Formulierungen in den Intensivprotokollen oder Entlassungsbriefen benutzt worden sind. Dadurch haben Zahlenwerte und Daten von Untersuchungen, welche die Indikationsstellung des behandelnden Arztes untermauern und vergleichbar machen würden, gefehlt. Aus diesem Grund sind Daten aus echokardiografischen Untersuchungen (außer der Einschätzung des noch offenen, bereits verschlossenen oder wiedereröffneten PDA) nicht verwendet worden. Insgesamt ist die Aussagekraft der hier ausgewerteten Daten, welche ohne angepasstes Schema an die Studie erhoben worden sind, teilweise kritisch zu beurteilen. Dennoch spiegelt das Gesamtbild des Kollektivs hiesiger Studie größtenteils die Datenlage anderer, auch prospektiv erhobener Studien, wieder und macht diese Studie somit vergleich- und diskutierbar. Ein weiterer kritischer Punkt stellt die geringe Kollektivgröße mit nur 30 Probanden pro Behandlungskohorte dar. Vergleicht man die Fallzahlen andere Studien, wie z.B. von Koehne et al. (2001) mit 156 Probanden, Lee JH et al. (2014) mit 64 Probanden, Mandhan et al. (2009) mit 145 Probanden und Sung et al. (2014) mit 114 Probanden, befindet sich hiesige Studie tendenziell weiter hinten im Ranking der Kollektivgrößen. Ursache hierfür ist die strenge Selektion, welche zu Anfang durchgeführt wurde (*Tabelle 1*). Dadurch ist trotz des kleinen Kollektivs (60 Probanden) eine höhere Effektstärke der ermittelten Daten erreicht worden, indem Einflüsse im Rahmen von anderen kardialen Erkrankungen ausgeschlossen worden sind.

5.4 Bedeutung der Studie

Die allgemeine Kollektivbeschreibung sowie der Unterschied zwischen medikamentöser und operativer Behandlungsmethode hinsichtlich Intensivliegedauer, Beatmungszeit und Sauerstoffgebrauch hat die aktuelle Studienlage wiedergespiegelt und kann durch zusätzliche Vergleiche als Ergänzung dieser betrachtet werden. Herauszustellen ist hierbei die gewonnene Erkenntnis bzgl. des Einflusses der prätherapeutischen auf die posttherapeutische Beatmungslänge. Hierdurch ist ein wichtiger Parameter für die Entscheidung des richtigen Interventionszeitpunktes formuliert worden. Dieser scheint für die Einschätzung der nötigen Intensivstationsliegedauer, neben weiteren Einflussfaktoren, eine fundamentale Rolle zu besitzen. Der postoperativ höhere CRP-Wert sowie die geringere präoperative Urinausscheidung in der operativen Behandlungskohorte, im Vergleich zur medikamentösen Behandlungskohorte, besitzen keine Konsequenzen im weiteren stationären Management und sind deshalb in hiesiger Studie nicht weiter vertieft worden. Die höhere Wiedereröffnungsrate in hiesiger Studie nach zunächst echokardiografisch gesichertem PDA-Verschluss auf Seiten der medikamentösen Behandlungskohorte (43 %), hat im Vergleich zur Studie von Malviya et al. (2013) gezeigt (33 %), dass die Applikationsform der jeweils eingesetzten Medikamente (Ibuprofen/Indometacin) und die Wirkstoffe an sich im Rahmen einer neu zu konzipierenden Studie auf dessen Nutzen erneut überprüft werden sollte. Anlass zu dieser Hypothese gibt z.B. die Studie von Erdeve et al. (2012), in der deutlich geworden ist, dass durch die Verwendung von Ibuprofen in oraler Applikation die PDA-Verschlussrate gesteigert werden konnte, im Vergleich zur intravenösen Applikation. Die deutlichste Abgrenzung hiesiger Studie zur aktuellen Studienlage zeigt sich in der erhöhten Rate an pulmonaler Blutungen und der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie bei operativ therapierten Patienten. Zu dieser Ausprägung ist jedoch kein Hinweis auf eine Regression, außer der Behandlungsart (medikamentös/operativ) an sich, nachgewiesen worden. Dies könnte zu der Annahme führen, dass der operative PDA-Verschluss allein wegen der stärkeren Ausprägung von pulmonalen Komplikationen, die schlechtere Therapie der ersten Wahl darstellt. Da es im Vergleich beider Therapieverfahren, hinsichtlich der kindlichen Entwicklung nach durchschnittlich zwei Jahren bisher keine vergleichbaren Studien vorliegen, beschränkt sich die Einschätzung auf die hier erhobenen Daten. Diese haben einen vermehrt »unterentwickelten« Status, ohne Hinweis auf einen möglichen systematischen

Unterschied zwischen beiden Behandlungskohorten, gezeigt. Im Vergleich einer FL zu einer SL innerhalb der operativen Behandlungskohorte, hat sich eine bessere stationäre Entwicklung von Patienten nach einer SL gezeigt, insbesondere durch eine kürzere postoperative Beatmungs- und parenterale Ernährungsdauer, einem geringeren Sauerstoffgebrauch, einer kürzeren Intensivliegedauer und einer geringeren Inzidenz für die Entwicklung pulmonaler Komplikationen. Im direkten Vergleich mit der koreanischen Studie von Lee JH et al. (2014) lässt sich eine weitere Hypothese formulieren: Auch der Zeitpunkt der Operation besitzt weniger Einfluss auf die früh- und spätkindliche Entwicklung, als das Geburtsalter. Schon geringe Differenzen von 1-2 Wochen haben einen entscheidenden Unterschied aufgezeigt. Auch bei der hiesigen Studie haben die später operierten und im Median eine Woche älteren Patienten aus der operativen Behandlungskohorte die besseren Ergebnisse in den ausgewerteten Parametern (im Vergleich zur FL) gezeigt (*Tabelle 15*), wie die zwei Wochen älteren, jedoch früher operierten Patienten (im Vergleich zur SL) von Lee JH et al. (2014). Dies bedeutet, dass beide Studien sich hinsichtlich der besseren Entwicklung von Patienten gleichen, welche zum Zeitpunkt der Geburt tendenziell älter gewesen sind, unabhängig vom Zeitpunkt des Eingriffes.

Für den Klinikalltag bedeutet dies, dass ein interdisziplinäres Management der gynäkologischen, neonatologischen und kinderherzchirurgischen Fachabteilungen, im Falle einer drohenden Frühgeburt, angestrebt werden sollte. Zusammengefasst kann jede gewonnene SSW die stationäre Entwicklung, die Inzidenz für Komplikationen sowie die neurologische Entwicklung positiv beeinflussen. Ist eine Geburt um die 25. SSW allerdings unumgänglich, kann sich die stationäre und poststationäre Entwicklung des Neonaten mit diagnostizierten PDA verbessern, wenn dieser entweder durch eine medikamentöse Therapie (nach abwägen möglicher Kontraindikationen) erfolgreich im ersten Versuch dauerhaft verschlossen oder mit dem operative Verschluss bis nach dem 14. Lebenstag gewartet werden kann. Wichtig ist hierbei, die Neonaten bis zur Therapie nicht länger als eine Woche intensiv zu beatmen, damit nach Therapie mit einer höheren Wahrscheinlichkeit innerhalb der ersten Woche entwöhnt werden kann. Zusätzlich besteht bei der Wahl eines späteren Operationszeitpunktes (nach dem 14. Lebenstag) eine größere Wahrscheinlichkeit, dass sich dadurch im Vergleich zu einem früher gewählten Operationszeitpunkt (vor dem 14. Lebenstag) die motorische Entwicklung der Neonaten nach durchschnittlich zwei Jahren verbessern könnte (*Tabelle 16*). Eine

vorangegangene medikamentöse Behandlung vor operativem PDA-Verschluss hat im Vergleich zum primären operativen PDA-Verschluss in hiesigem Kollektiv die Entwicklung nicht verschlechtert (*Tabelle 18*).

5.5 Unbeantwortete und neue Fragestellungen und Ausblick

Die hiesige Studie hat sich hauptsächlich mit der Fragestellung beschäftigt, ob sich Hinweise auf mögliche systematische Unterschiede zwischen einem medikamentösen und einem operativen PDA-Verschluss in prä-, peri- und posttherapeutischen Daten sowie in der Entwicklung nach durchschnittlich zwei Jahren finden lassen. Auffällig ist in diesem Kollektiv die extreme Frühgeburtlichkeit, welche es erschwert hat zwischen den Folgen der Frühgeburtlichkeit und den Folgen der unterschiedlichen Therapieformen (operativ/medikamentös) zu unterscheiden. Oft ist ein prätherapeutisch komplizierter physischer Zustand des Patienten beschrieben worden, der sich anhand der Daten im Laufe des stationären Aufenthalts verbesserte. Dennoch ist zu vermuten, dass dies einen negativen Effekt auf die spätere Entwicklung des Kindes gehabt haben könnte. Des Weiteren sind im Laufe der Studie neue Einflussparameter hinzugenommen und weitere Fragestellungen entwickelt worden, wie z.B. der Vergleich innerhalb der operativen Behandlungskohorte hinsichtlich unterschiedlicher Operationszeitpunkte (FL/SL) und einer medikamentösen Therapie vor sekundärer chirurgischer Ligation im Vergleich zu rein operativen PDA-Verschlüssen. Jedoch hat sich auch bei diesem Vergleich gezeigt, dass die Tendenz für positive Ergebnisse auf Seiten derjenigen Patienten zu finden gewesen war, welche zum Zeitpunkt der Geburt und während des operativen Eingriffes älter und schwerer gewesen waren. Hierbei ist erneut die unbeantwortete Fragestellung in den Vordergrund getreten, inwieweit die Frühgeburtlichkeit die untersuchten Parameter beeinflusst und dadurch die Unterschiede der verschiedenen Therapieformen verschleiert haben könnte. Ein weiterer Ansatz für eine neue Studie wäre, ein Geburtsalter unter der 37. SSW als Ausschlusskriterium zu definieren. Dies ist hier jedoch nicht möglich gewesen, da hiesigem Kollektiv insgesamt nur zwei Patienten mit entsprechendem Geburtsalter in der Datenbank zur Verfügung gestanden haben. Da die Fallzahlen für therapiebedürftige isolierte PDA bei Patienten mit entsprechendem Geburtsalter (> 37 . SSW) jedoch sehr gering ausfallen, wird es generell schwierig sein ein repräsentatives Kollektiv bilden zu können. Eine weitere

Möglichkeit wäre die Entwicklung einer prospektiven klinischen Studie mit denselben Kriterien und demselben Ansatz der Datenbetrachtung, wie in hiesiger Studie. Hierbei könnten die Patienten auf ihr entsprechendes Geburtsalter und GG »gematched« werden. Zusätzlich wäre eine Kontrollgruppe hilfreich, die einen nicht-therapiebedürftigen isolierten PDA repräsentieren würde. Dazu müsste ein Protokoll entwickelt werden, damit jeder Proband exakt mit demselben Schema zur exakt selben Zeit und/oder selben Zeitabständen untersucht werden könnte. Durch eine fokussierte Suche nach speziellen Parametern und strengeren Ausschlusskriterien, könnte das Risiko für falsch-positive Werte gesenkt werden und die Aussagekraft kleiner p-Werte würde an Effektstärke gewinnen.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Das Ausbleiben eines physiologischen DA-Verschlusses in den ersten Lebenstagen und damit die Entstehung eines PDA ist ein überwiegendes Problem der Frühgeburtlichkeit, insbesondere bei einem Geburtsgewicht von unter 1500 g. Das primäre Ziel eines PDA-Verschlusses liegt zum einen in der Prävention von kardialen, pulmonalen, zerebralen, gastrointestinalen und renalen Komplikationen und zum anderen in der Verbesserung der physischen und psychischen früh- und spätkindlichen Entwicklung. Die Therapie der ersten Wahl sieht eine medikamentöse Behandlung mit COX-Hemmern (Ibuprofen/Indometacin) vor. Situationsbedingt kann auch eine operative Ligation in Betracht gezogen werden. Entweder als primäre Therapie oder nach frustriertem konservativem Therapieversuch. Sowohl während der Therapie, als auch außerhalb des stationären Aufenthaltes, haben beide Therapieoptionen ein nicht zu missachtendes Nebenwirkungsprofil gezeigt. Dadurch ist es von großer Bedeutung, für jeden Patienten die passende Therapie zum richtigen Zeitpunkt herauszufinden. Der Schwerpunkt hiesiger explorativen Studie liegt im retrospektiven Vergleich von 60 Probanden, die mit einem isolierten PDA im Kinderherzzentrum und der Neonatologie des UKGM, Standort Gießen von 2003-2013 behandelt worden sind. In der Studie konnte dargelegt werden, dass in der operativen Behandlungskohorte nicht nur Hinweise auf höhere posttherapeutische CRP-Werte deutlich geworden sind, sondern auch eine längere Beatmungszeit, eine längere Intensivliegedauer und eine geringere Urinausscheidung. Allerdings hat die operative Therapie schlussendlich eine Verschlussrate von 100 % gezeigt. Die medikamentöse Behandlungskohorte hat, ähnlich wie in anderen Studien, eine deutlich niedrigere dauerhafte Verschlussrate gezeigt (56,7 %). Eine gegenseitige Beeinflussung der Parameter, neben den unterschiedlichen Therapieformen (medikamentös/operativ, FL/SL, med. Vortherapiert/primär operativ), konnte nur innerhalb der Beatmungsdauer (vor/nach Therapie) bestätigt werden. Besonders auffällig ist in hiesigem Kollektiv die hohe Rate an pulmonalen Komplikationen. Hierbei hat sich die operative Behandlungskohorte im Vergleich zur medikamentösen Behandlungskohorte mit einer vermehrten Entwicklung von pulmonaler Blutungen (16,7 %) und einer pulmonalen Hypertonie (20 %) gezeigt. In der Zwei-Jahres-Entwicklung ist dahingegen ein Trend deutlich geworden, dass beide Behandlungskohorten im Bereich Motorik, Kognition sowie Hör- und Sprachentwicklung gleichermaßen unterentwickelte Ergebnisse erzielt haben. Auch eine mögliche

präoperative Behandlung mit COX-Hemmern hat im direkten Vergleich zur alleinigen operativen Therapie keinen negativen Effekt auf die Zwei-Jahres-Entwicklung gezeigt. Insgesamt stimmen die Ergebnisse dieses Kollektivs mit der aktuellen Studienlage überein. Neue Erkenntnisse sind hinsichtlich der optimalen prätherapeutischen Beatmungslänge und ihren möglichen Einfluss auf die posttherapeutische Beatmungslänge sowie die Wahl des richtigen Operationszeitpunktes entstanden. Das gehäufte Auftreten von pulmonalen Komplikationen in der operativen Behandlungskohorte unterstützt das aktuelle leitlinienkonforme Therapieregime, welches eine primär konservative Therapie bei einem isolierten PDA vorsieht.

6.1 Abstract

The missing of the physiological DA-occlusion in the first days of newborns and the following development of a PDA is a predominant prematurity-related problem of babies with a birth weight under 1500 g. The primary objective should be to prevent cardiac, pulmonary, cerebral, gastrointestinal and renal complications. The important intentions are to support the two-years-outcome of physical and mental development. The first-line therapy recommends a drug treatment with COX inhibitors (Ibuprofen/Indometacin). Depending on the situation or in case of an unsuccessful conservative therapy, a surgical ligation has to be considered. Both therapies have shown a measurable side effect profile during the therapy and throughout the stay in hospital. The treatment needs to be optimized through identifying the correct individually therapy at the right time scale for each individual patient. This exploratory study focuses on a retrospective comparison of 60 test persons, who were treated with an isolated PDA between 2003 and 2013 in the Paediatric Cardiac Centre and the department of neonatology from the University Hospital Giessen and Marburg, at Giessen. This study has shown based on the data that a post interventional laboratory-enhanced CRP level, as well as a longer inpatient ICU stay, an extended ventilation time and a lower urinary excretion (in the surgical treatment cohort) occurred. Nevertheless, the surgical treatment cohort has stated a 100% permanent closure rate. The drug treatment cohort has defined only a 56,7 % permanent closure rate, which is poor compared to surgical treatment, as shown in related studies. A mutual influence of the data could have been only statistically confirmed within the ventilation times (before/after therapy) in addition to the different treatment methods. The high rate of pulmonary diseases has been particularly evident in the overall collective. Especially the surgical treatment cohort has presented an increased proportion of acute pulmonary haemorrhage (16,7 %) and the development of pulmonary hypertension (20 %). The two-year-outcome has indicated that both cohorts have been equally underdeveloped in motor skills, cognition, hearing and speaking. A prior drug treatment with COX inhibitor has shown no negative effect on the development compared to the sole surgical treatment. In summary, the results of the collective are conforming the current study situation. New results arise regarding the optimal ventilation time frame before therapy and its influence to the postinterventional ventilation time frame as well as the right timing for the operation. This increased rate of pulmonary complications of the surgical treatment

cohort in this study support the currently guideline-conform therapeutic regime, which provides a primary conservative therapy in isolated PDA.

7 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A	Arteria
Abb.	Abbildung
ANS	Atemnotsyndrom
AP	Anus praetor
art.	Arteriell/er
ASD	Vorhofseptumdefekt
AVSD	Atrioventrikulärer Septumdefekt
BE	Base Exess
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
bzgl.	Bezüglich
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CRP	C-reaktives Protein
d	Tag
DS	Mittelwert/Durchschnitt
DA	Ductus arteriosus
ELBW	Extreme Low Birth Weight (< 1000 g GG)
FIRS	Fetal Inflammatory Response Syndrome
FL	Frühe Ligation (< 14 Tagen)
GG	Geburtsgewicht
g	Gramm
GERD	Gastroesophageal Reflux Disease
HF	Herzfrequenz
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
h	Stunde
ICD	International Statistical Classification Of Disease And Related Health

ICR	Intercostalraum
IL-6/IL-8	Sepsismarker
ISTA	Aortenisthmusstenose
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagien
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
LE	Lungenerkrankung
LBW	Low Birth Weight (< 2000 g)
LRS	Links-Rechts-Shunt
M	Median
Max.	Maximum
med./MED	Medikamentös
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mg	Milligramm
min	Minuten
mittl.	Mittlerer
Min.	Minimum
ml	Milliliter
N.	Nervus
n	Probandenanzahl
ng	Nanogramm
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
O ₂	Sauerstoff
OP	Operativ
OR	Odds Ratio
p	Alpha-Fehler
PaV	Pulmonalklappenstenose

PDA	persistierender Ductus arteriosus
PEG	Perkutane Endoskopische Gastrostomie
PGE ¹	Prostaglandin E1
PGE ²	Prostaglandin E2
PGI	Prostazyklin
pH	Potentia Hydrogenii
RLS	Rechts-Links-Shunt
ROP	Frühgeborenenretinopathie/Retinopathia praematurorum
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
SL	Späte Ligation (> 14 Tagen)
SSW	Schwangerschaftswoche/n
Tab.	Tabelle
TGF-β	Transformierender Wachstumsfaktor beta
ToF	Fallot'sche Tetralogie
TPN	Parenterale Ernährungsdauer
t0	Zeitpunkt vor Therapie
t1	Zeitpunkt nach Therapie
UKGM	Universitätsklinikum Gießen und Marburg
USA	United States of America
u.a.	Unter anderem
V.	Vena
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VLBW	Very Low Birth Weight
VSD	Ventrikelseptumdefekt
z.B.	Zum Beispiel
%	Prozent

8	TABELLENVERZEICHNIS	Seite
<u>Tab. 1:</u>	Ein- und Ausschlusskriterien der gesammelten Daten	22
<u>Tab. 2:</u>	Zielparameter und Einflussgrößen der gemessenen Parameter	23
<u>Tab. 3:</u>	Gesamtparameter nach zwei Jahren	25
<u>Tab. 4:</u>	Patientendaten im Überblick	27
<u>Tab. 5:</u>	Verlaufsparemeter im Krankenhaus, Zeitpunkte: (t0/t1)	37
<u>Tab. 6:</u>	Mortalität, Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung	42
<u>Tab. 7:</u>	Erkrankungen/Symptome nach durchschnittlich zwei Jahren, Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung	49
<u>Tab. 8:</u>	Regression der Urinausscheidung (t0) mit Art der Behandlung	50
<u>Tab. 9:</u>	Effekte für die Urinausscheidung im Likelihood-Quotienten-Test	50
<u>Tab. 10:</u>	Regression der Beatmung (t1) mit Art der Behandlung	52
<u>Tab. 11:</u>	Effekte für die Beatmungszeit (t1) Likelihood-Quotienten-Test	52
<u>Tab. 12:</u>	Regression der Beatmung (t1) mit Beatmung (t0)	52
<u>Tab. 13:</u>	Regression des Sauerstoffbedarfs (t1) mit Art der Behandlung	53
<u>Tab. 14:</u>	Regression des CRP-Wertes (t1) mit Art der Behandlung	53
<u>Tab. 15:</u>	Verlaufsparemeter und Komplikationen, Vergleich von früher und später Ligation aus der operativen Behandlungskohorte	54
<u>Tab. 16:</u>	Entwicklungsstand nach durchschnittlich zwei Jahren, Vergleich von früher und später Ligation aus der operativen Behandlungskohorte	55

<u>Tab. 17:</u>	Stationärer Verlauf und Komplikationen im Vergleich der medikamentös vorbehandelten mit rein operativ behandelten Patienten innerhalb der operativen Behandlungskohorte	57
<u>Tab. 18:</u>	Entwicklungsstand nach durchschnittlich zwei Jahren, Vergleich der medikamentös vorbehandelten mit rein operativ behandelten Patienten innerhalb der operativen Behandlungskohorte	58

9	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	Seite
<u>Abb. 1:</u>	Fetaler Kreislauf. Links: physiologisch offener DA intrauterin. Rechts: verschlossener DA extrauterin	3
<u>Abb. 2:</u>	Allgemeine Mortalitätsrate anhand des GG im Vergleich der Jahre von 1991, 1992 und 1997-2002	5
<u>Abb. 3:</u>	Verteilung der angeborenen Herzfehler im Jahr 2012 bei 29.494 registrierten Patienten	6
<u>Abb. 4:</u>	Echokardiografische Darstellung eines offenen DA, ohne (links) und mit Blutflussdarstellung (rechts)	8
<u>Abb. 5/6:</u>	Intraoperative Darstellung einer Ductusligation	13
<u>Abb. 7:</u>	Wirkungsschema der PGE ²	16
<u>Abb. 8:</u>	Röntgenbild in anterior-posterioren Strahlengang mit Blick auf einen Sinus-Superflex-DS Stent im DA	19
<u>Abb.9:</u>	Häufigkeitsverteilung der SSW des Kollektivs	28
<u>Abb. 10:</u>	Verteilung der SSW, Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung	29
<u>Abb. 11:</u>	Gewichtszentile bei Geburt, Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung	30
<u>Abb. 12:</u>	Größenzentile bei Geburt, Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung	30
<u>Abb. 13:</u>	Gewichtszentile bei Entlassung, Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung	31
<u>Abb. 14:</u>	Größenzentile bei Entlassung, Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung	31
<u>Abb. 15:</u>	Gewichtszentile nach zwei Jahren, Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung	32
<u>Abb. 16:</u>	Größenzentile nach zwei Jahren, Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung	32
<u>Abb. 17:</u>	Zykluswiederholung, Vergleich der Medikamentenart innerhalb der medikamentösen Behandlungskohorte	33

<u>Abb. 18:</u>	Vergleich der Medikamentenart vor operativer Ligation innerhalb der operativen Behandlungskohorte	34
<u>Abb. 19:</u>	Zykluswiederholung, Vergleich der Medikamentenart vor operativer Ligation innerhalb der operativen Behandlungskohorte	34
<u>Abb. 20:</u>	Beatmungszeitraum (t0) in Tagen, Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung	36
<u>Abb. 21:</u>	Beatmungszeitraum (t1) in Tagen, Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung	36
<u>Abb. 22:</u>	Urinausscheidung (t0) in ml/kg/d, Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung	38
<u>Abb. 23:</u>	Urinausscheidung (t1) in ml/kg/d, Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung	38
<u>Abb. 24:</u>	CRP-Werte (t1), Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung	39
<u>Abb. 25:</u>	Häufigkeitsverteilung Intensivstationsliegedauer in Tagen des Kollektivs	41
<u>Abb. 26:</u>	Intensivstationsliegedauer in Tagen, Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung	41
<u>Abb. 27:</u>	Sauerstoffbedarf (t0), Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung	42
<u>Abb. 28:</u>	Sauerstoffbedarf (t1), Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung	43
<u>Abb. 29:</u>	PDA-Wiedereröffnung nach sonografisch gesichertem Verschluss, Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung	44
<u>Abb. 30:</u>	Chronische LE (ausgenommen eine pulmonale Hypertonie), Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung	45
<u>Abb. 31:</u>	Pulmonale Blutungen, Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung	45
<u>Abb. 32:</u>	Pulmonale Hypertonie, Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung	46

<u>Abb. 33:</u>	Motorische Entwicklung in Fein- und Grobmotorik nach durchschnittlich zwei Jahren, Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung	47
<u>Abb. 34:</u>	Soziale und kognitive Entwicklung nach durchschnittlich zwei Jahren, Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung	48
<u>Abb. 35:</u>	Hör- und Sprachentwicklung nach durchschnittlich zwei Jahren, Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung	48
<u>Abb. 36:</u>	Beatmungsdauer (t1), Vergleich der Kohorten nach Art der Behandlung	51
<u>Abb. 37:</u>	Intensivliegedauer in Tagen, Vergleich von früher und später Ligation innerhalb der operativen Behandlungskohorte	55
<u>Abb. 38:</u>	Pulmonale Blutungen, Vergleich von früher und später Ligation innerhalb der operativen Behandlungskohorte	56
<u>Abb. 39:</u>	Motorische Entwicklung nach durchschnittlich zwei Jahren, Vergleich von früher und später Ligation innerhalb der operativen Behandlungskohorte	56
<u>Abb. 40:</u>	Alter am Operationstag, Vergleich der medikamentös vorbehandelten mit rein operativ behandelten Patienten innerhalb der operativen Behandlungskohorte	59
<u>Abb. 41:</u>	Urinausscheidung (t0), Vergleich der medikamentös vorbehandelten mit rein operativ behandelten Patienten innerhalb der operativen Behandlungskohorte	59

10 Literaturverzeichnis

- Aarnoudse-Moens, CS.; Weisglas-Kuperus, N.; van Goudoever, JB.; Oosterlaan, J. (2009): Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. In: *Pediatrics* 124 (2), S. 717–728.
- Agren, J.; Sjörs, G.; Sedin, G. (1998): Transepidermal water loss in infants born at 24 and 25 weeks of gestation. In: *Acta paediatrica* 87 (11), S. 1185–1190.
- Ahlfors, CE. (2004): Effect of ibuprofen on bilirubin-albumin binding. In: *The Journal of pediatrics* 144 (3), S. 386–388.
- Akintuerk, H.; Michel-Behnke, I.; Valeske, K.; Mueller, M.; Thul, J.; Bauer, J. et al. (2002): Stenting of the arterial duct and banding of the pulmonary arteries: basis for combined Norwood stage I and II repair in hypoplastic left heart. In: *Circulation* 105 (9), S. 1099–1103.
- Alexander, S.; Blondel, B.; Bouvier-Colle, MH.; Dattani, N.; Delnord, M.; Gissler, M. et al. (2013): European Perinatal Health Report. Health and care of pregnant women and babies in Europe in 2010. EURO-PERISTAT Project with SCPE and EUROCAT. Online verfügbar unter https://www.europeristat.com/images/European%20Perinatal%20Health%20Report_2010.pdf, zuletzt geprüft am 02.02.2019.
- AQUA-Institut GmbH (Hg.) (2011): Bundesauswertung zum Verfahrensjahr 2010. 16/1 - Geburtshilfe. Qualitätsindikatoren. Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH (21/2011020003). Online verfügbar unter https://www.sqg.de/downloads/Bundesauswertungen/2010/bu_Gesamt_16N1-GEBH_2010.pdf, zuletzt geprüft am 25.02.2019.
- AWMF online - Das Portal der wissenschaftlichen Medizin (Hg.) (2011): Diagnostik und Therapie des symptomatischen Ductus arteriosus des Frühgeborenen. Leitlinie. Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie, Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (024/015). Online verfügbar unter https://www.gnpi.de/leitlinien/aktuell/024-0151_S2k_Ductus_arteriosus_Fruehgeborene_2011-08.pdf, zuletzt geprüft am 07.02.2019.
- Bancalari, E.; Claure, N.; Gonzalez, A. (2005): Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants. In: *Biol. Neonate* 88 (3), S. 192–201.
- Bateman, RM.; Walley, KR. (2005): Microvascular resuscitation as a therapeutic goal in severe sepsis. In: *Crit Care* 9 Suppl 4, S. 32.

- Benjamin, J.; Smith, PB.; Cotten, CM.; Jagers, J.; Goldstein, RF.; Malcolm, WF. (2010): Long-term morbidities associated with vocal cord paralysis after surgical closure of a patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. In: *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 30 (6), S. 408–413.
- Böttcher, W.; Alexi-Meskishvili, VV. (2006): Der erstmalige Verschluss eines persistierenden Ductus arteriosus. In: *Z Herz- Thorax- Gefäßchir* 20 (3), S. 122–130.
- Cesnjevar, R.; Dittrich, S. (2016): S2k-Leitlinie: Persistierender Ductus arteriosus im Kindes- und Jugendalter. In: *bayerisches Ärzteblatt* (12), S. 640–645. Online verfügbar unter https://www.bayerisches-aerzteblatt.de/fileadmin/aerzteblatt/ausgaben/2016/12/einzelpdf/BAB_12_2016_64_0_645.pdf, zuletzt geprüft am 25.02.2019.
- Chang, HH.; Larson, J.; Blencowe, H.; Spong, CY.; Howson, CP.; Cairns-Smith, S. et al. (2013): Preventing preterm births. Analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index. In: *Lancet (London, England)* 381 (9862), S. 223–234.
- Clyman, RI.; Chan, CY.; Mauray, F.; Chen, YQ.; Cox, W.; Seidner, SR. et al. (1999): Permanent anatomic closure of the ductus arteriosus in newborn baboons: the roles of postnatal constriction, hypoxia, and gestation. In: *Pediatr. Res.* 45 (1), S. 19–29.
- Clyman, RI.; Mauray, F.; Rudolph, AM.; Heymann, MA. (1980): Age-dependent sensitivity of the lamb ductus arteriosus to indomethacin and prostaglandins. In: *J. Pediatr.* 96 (1), S. 94–98.
- Clyman RI.; Chorne, N. (2007): Patent ductus arteriosus. Evidence for and against treatment. In: *J. Pediatr.* 150 (3), S. 216–219.
- Coceani, F.; Hamilton, NC.; Labuc, J.; Olley, PM. (1984): Cytochrome P 450-linked monooxygenase: involvement in the lamb ductus arteriosus. In: *The American journal of physiology* 246 (4 Pt 2), S. 3.
- Coulthard, MG.; Hey, EN. (1985): Effect of varying water intake on renal function in healthy preterm babies. In: *Archives of disease in childhood* 60 (7), S. 614–620.
- Davis, P.; Turner-Gomes, S.; Cunningham, K.; Way, C.; Roberts, R.; Schmidt, B. (1995): Precision and accuracy of clinical and radiological signs in premature infants at risk of patent ductus arteriosus. In: *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 149 (10), S. 1136–1141.
- Desfrere, L.; Zohar, S.; Morville, P.; Brunhes, A.; Chevret, S.; Pons, G. et al. (2005): Dose-finding study of ibuprofen in patent ductus arteriosus using the continual

- reassessment method. In: *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 30 (2), S. 121–132.
- DeVries, NK.; Jagroep, FK.; Jaarsma, AS.; Elzenga, NJ.; Bos, AF. (2005): Continuous indomethacin infusion may be less effective than bolus infusions for ductal closure in very low birth weight infants. In: *American journal of perinatology* 22 (2), S. 71–75.
- Dimitrios, C. (2013): Risikofaktoren für Frühgeburtlichkeit in Bayern in den Jahren 1998-2005: Analyse und Erstellung eines Prädiktionsmodells. Technischen Universität München. München. Online verfügbar unter <https://mediatum.ub.tum.de/doc/1145666/1145666.pdf>, zuletzt geprüft am 25.02.2019.
- Echtler, K.; Stark, K.; Lorenz, M.; Kerstan, S.; Walch, A.; Jennen, L. et al. (2010): Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus. In: *Nat. Med.* 16 (1), S. 75–82.
- Eichenwald, EC.; Stark, AR. (2008): Management and outcomes of very low birth weight. In: *The New England journal of medicine* 358 (16), S. 1700–1711.
- Erdeve, O.; Yurttutan, S.; Altug, N.; Ozdemir, R.; Gokmen, T.; Dilmen, U. et al. (2012): Oral versus intravenous ibuprofen for patent ductus arteriosus closure: a randomised controlled trial in extremely low birthweight infants. In: *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 97 (4), S. 83.
- Europäischen Arzneimittel-Agentur (Hg.) (2004): ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS. Pedeia 5 mg/ml Injektionslösung. Online verfügbar unter https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140310128255/anx_128255_de.pdf, zuletzt geprüft am 07.02.2019.
- Fanaroff, AA.; Stoll, BJ.; Wright, LL.; Carlo, WA.; Ehrenkranz, RA.; Stark, AR. et al. (2007): Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. In: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 196 (2), S. 147.
- Fowlie, PW.; Davis, PG. (2002): Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (3), S. CD000174.
- Fowlie, PW.; Davis, PG. (2003): Prophylactic indomethacin for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. In: *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 88 (6), S. 6.
- Freeman-Ladd, M.; Cohen, JB.; Carver, JD.; Huhta, JC. (2005): The hemodynamic effects of neonatal patent ductus arteriosus shunting on superior mesenteric artery

- blood flow. In: *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 25 (7), S. 459–462.
- Friedman, WF.; Hirschklau, MJ.; Printz, MP.; Pitlick, PT.; Kirkpatrick, SE. (1976): Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the premature infant. In: *The New England journal of medicine* 295 (10), S. 526–529.
- Friese, K.; Kirschner, W. (2013): Ursachen für steigende Raten sind noch unzureichend erforscht. gynkongress Foko13. Online verfügbar unter <https://www.baby-care.de/downloads/de-de/2013-friesekirschner-ursachenfrsteigenderatengynkongressfoko13.pdf>.
- Gillam-Krakauer, M.; Reese, J. (2018): Diagnosis and Management of Patent Ductus Arteriosus. In: *NeoReviews* 19 (7), 394-402.
- Glass, HC.; Costarino, AT.; Stayer, SA.; Brett, CM.; Cladis, F.; Davis, PJ. (2015): Outcomes for extremely premature infants. In: *Anesthesia and analgesia* 120 (6), S. 1337–1351.
- Göbel, P.; Kabus, M.; Dinger, J.; Lorenz, N.; Roesner, D.; Schmidt, A. et al. (2000): Perspektiven der Chirurgie im 21. Jahrhundert. 117. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, 2.–6. Mai 2000, Berlin // 117. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, 2.-6. Mai 2000, Berlin. Langzeitergebnisse nach operativem Ductusverschluss bei extrem Frühgeborenen (FG) auf der Neugeborenen-Intensivstation. Berlin Heidelberg: Springer; Springer Berlin Heidelberg (Kongressband, 2000). Online verfügbar unter http://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-642-59573-8_268.
- Gokmen, T.; Erdeve, O.; Altug, N.; Oguz, SS.; Uras, N.; Dilmen, U. (2011): Efficacy and safety of oral versus intravenous ibuprofen in very low birth weight preterm infants with patent ductus arteriosus. In: *The Journal of pediatrics* 158 (4), S. 549.
- Goldenberg, RL.; Culhane, JF.; Iams, JD.; Romero, R. (2008): Epidemiology and causes of preterm birth. In: *Lancet (London, England)* 371 (9606), S. 75–84.
- Gournay, V.; Savagner, C.; Thiriez, G.; Kuster, A.; Rozé, J-C. (2002): Pulmonary hypertension after ibuprofen prophylaxis in very preterm infants. In: *Lancet (London, England)* 359 (9316), S. 1486–1488.
- Gregoire, N.; Desfrere, L.; Roze, J-C.; Kibleur, Y.; Koehne, P. (2008): Population pharmacokinetic analysis of Ibuprofen enantiomers in preterm newborn infants. In: *Journal of clinical pharmacology* 48 (12), S. 1460–1468.
- Haas, NA.; Kleideiter, U. (2018): Kinderkardiologie. Klinik und Praxis der Herzerkrankungen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen. 2., unveränderte Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

- Hager, A.; Ovroutski S.; Cesnjevar R. (2013): S2k Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Univentrikuläres Herz im Kindes- und Jugendalter. Hg. v. AWMF online - Das Portal der wissenschaftlichen Medizin. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (S2K, 023/039). Online verfügbar unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/023-039l_S2k_Univentrikuläres_Herz_Kinder_Jugendliche_2014-06.pdf, zuletzt geprüft am 02.02.2019.
- Hegyí, T.; Carbone, MT.; Anwar, M.; Ostfeld, B.; Hiatt, M.; Koons, A. et al. (1994): Blood pressure ranges in premature infants. I. The first hours of life. In: *The Journal of pediatrics* 124 (4), S. 627–633.
- Herber-Jonat, S.; Streiftau, S.; Knauss, E.; Voigt, F.; Flemmer, AW.; Hummler, HD. et al. (2014): Long-term outcome at age 7-10 years after extreme prematurity - a prospective, two centre cohort study of children born before 25 completed weeks of gestation (1999-2003). In: *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 27 (16), S. 1620–1626.
- Herrera, C.; Holberton, J.; Davis, P. (2007): Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (2), S. CD003480.
- 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. In: *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 94 (1), S. 50.
- Heymann, MA.; Rudolph, AM.; Silverman, NH. (1976): Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. In: *The New England journal of medicine* 295 (10), S. 530–533.
- Hoffmann, GF.; Lentze, MJ.; Spranger, J.; Zepp, F.; Schaub, J.; Schulte, F-J. (Hg.) (2015): Pädiatrie. Grundlagen und Praxis. 4., Aufl. 2014. Berlin: Springer Berlin.
- Hsiao, C-C.; Wung, J-T.; Tsao, L-Y.; Chang, W-C. (2009): Early or late surgical ligation of medical refractory patent ductus arteriosus in premature infants. In: *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi* 108 (1), S. 72–77.
- Hundalani, SG.; Kulkarni, M.; Fernandes, CJ.; Cabrera, AG.; Shivanna, B.; Pammi, M. (2014): Prostaglandin E 1 for maintaining ductal patency in neonates with ductus-dependent cardiac lesions. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* 25 (1), S. 41.
- Jarjour, IT. (2015): Neurodevelopmental outcome after extreme prematurity: a review of the literature. In: *Pediatric neurology* 52 (2), S. 143–152.

- Jeschke, E.; Biermann, A.; Günster, C.; Böhler, T.; Heller, G.; Hummler, HD.; Bühler, C. (2016): Mortality and Major Morbidity of Very-Low-Birth-Weight Infants in Germany 2008-2012: A Report Based on Administrative Data.
- Johnson, GL.; Breart, GL.; Gewitz, MH.; Brenner, JI.; Lang, P.; Dooley, KJ.; Ellison, RC. (1983): Echocardiographic characteristics of premature infants with patent ductus arteriosus. In: *Pediatrics* 72 (6), S. 864–871.
- 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. In: *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 96 (1), S. 52.
- 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. In: *The Journal of pediatrics* 150 (3), S. 229.
- Kaemmerer, H.; Meisner, H.; Hess, J.; Perloff, JK. (2004): Surgical treatment of patent ductus arteriosus. A new historical perspective. In: *The American journal of cardiology* 94 (9), S. 1153–1154.
- Keller, RL.; Clyman, RI. (2003): Persistent Doppler flow predicts lack of response to multiple courses of indomethacin in premature infants with recurrent patent ductus arteriosus. In: *Pediatrics* 112 (3 Pt 1), S. 583–587.
- Kluckow, M.; Evans, N. (1995): Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation. In: *The Journal of pediatrics* 127 (5), S. 774–779.
- Kluckow, M.; Evans, N. (2000): Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. In: *J. Pediatr.* 137 (1), S. 68–72.
- 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. In: *Pediatrics* 117 (4), S. 1113–1121.
- Koehne, PS.; Bein, G.; Alexi-Meskhishvili, V.; Weng, Y.; Buhler, C.; Obladen, M. (2001): Patent ductus arteriosus in very low birthweight infants: complications of pharmacological and surgical treatment. In: *Journal of perinatal medicine* 29 (4), S. 327–334.
- Larsen, R. (2005): Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg (SpringerLink: Springer e-Books).

- Lee, JA.; Kim, M-J.; Oh, S.; Choi, BM. (2015): Current Status of Therapeutic Strategies for Patent Ductus Arteriosus in Very-Low-Birth-Weight Infants in Korea. In: *Journal of Korean medical science* 30 Suppl 1, S59-66.
- Lee, JH.; Ro, SK.; Lee, HJ.; Park, HK.; Chung, W-S.; Kim, YH. et al. (2014): Surgical Ligation on Significant Patent Ductus Arteriosus in Very Low Birth Weight Infants: Comparison between Early and Late Ligations. In: *The Korean journal of thoracic and cardiovascular surgery* 47 (5), S. 444–450.
- Lemons, JA.; Bauer, CR.; Oh, W.; Korones, SB.; Papile, LA.; Stoll, BJ. et al. (2001): Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. In: *Pediatrics* 107 (1), S. E1.
- Lesch, W.; Specht, K.; Schrader, A. (2012): Kompetenznetz Mitteilung. Newsletter (01/2012), S. 1–4, zuletzt geprüft am 2016.
- Lindinger, A.; Kozlik-Feldmann, R.; Cesnjevar, R. (2015): Persistierender Ductus Arteriosus. Leitlinie. Hg. v. AWMF online - Das Portal der wissenschaftlichen Medizin. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (S2K, 14). Online verfügbar unter http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/023-014l_S2k_Persistierender_Ductus_arteriosus_PDA_Kinder_Jugendliche_2015-04.pdf, zuletzt aktualisiert am 29.04.2015, zuletzt geprüft am 20.01.2019.
- Lindinger, A.; Schwedler, G.; Hense, H-W. (2010): Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany. Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). In: *Klin Padiatr* 222 (5), S. 321–326.
- Löffler, G.; Petrides, PE. (1998): Biochemie und pathobiochemie. 6 ed. Berlin: Springer.
- Malviya, MN.; Ohlsson, A.; Shah, SS. (2013): Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (3), S. CD003951.
- Mandhan, P.; Brown, S.; Kukkady, A.; Samarakkody, U. (2009): Surgical closure of patent ductus arteriosus in preterm low birth weight infants. In: *Congenital heart disease* 4 (1), S. 34–37.
- McCall, EM.; Alderdice, FA.; Halliday, HL.; Jenkins, JG.; Vohra, S. (2005): Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birthweight babies. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (1), S. CD004210.
- Miller, SS.; Lee, HC.; Gould, JB. (2011): Hypothermia in very low birth weight infants: distribution, risk factors and outcomes. In: *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 31 Suppl 1, S. 56.

- Monteiro, AJ.; Canale, LS.; Rosa, RV.; Colafranceschi, AS.; Pinto, DF.; Baldanza, M. et al. (2007): Minimally invasive thoracotomy (muscle-sparing thoracotomy) for occlusion of ligamentum arteriosum (ductus arteriosus) in preterm infants. In: *Revista brasileira de cirurgia cardiovascular : órgão oficial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular* 22 (3), S. 285–290.
- Mosca, F.; Bray, M.; Lattanzio, M.; Fumagalli, M.; Tosetto, C. (1997): Comparative evaluation of the effects of indomethacin and ibuprofen on cerebral perfusion and oxygenation in preterm infants with patent ductus arteriosus. In: *The Journal of pediatrics* 131 (4), S. 549–554.
- Mueller-Heubach, E.; Rubinstein, DN.; Schwarz, SS. (1990): Histologic chorioamnionitis and preterm delivery in different patient populations. In: *Obstetrics and gynecology* 75 (4), S. 622–626.
- Nakanishi, T.; Gu, H.; Hagiwara, N.; Momma, K. (1993): Mechanisms of oxygen-induced contraction of ductus arteriosus isolated from the fetal rabbit. In: *Circ. Res.* 72 (6), S. 1218–1228.
- Nuntnarumit, P.; Chongkongkiat, P.; Khositseth, A. (2011): N-terminal-pro-brain natriuretic peptide. A guide for early targeted indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm Infants. In: *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 100 (9), S. 1217–1221.
- Nuntnarumit, P.; Khositseth, A.; Thanomsingh, P. (2009): N-terminal probrain natriuretic peptide and patent ductus arteriosus in preterm infants. In: *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 29 (2), S. 137–142.
- Obladen, M.; Maier, RF. (2006): Neugeborenenintensivmedizin. Evidenz und Erfahrung. 7., vollständig überarb. und aktualisierte Aufl. Heidelberg: Springer Medizin.
- Ohlsson, A.; Walia, R.; Shah, SS. (2013): Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 4, S. CD003481.
- Olds, DL.; Henderson, CR.; Tatelbaum, R. (1994): Intellectual impairment in children of women who smoke cigarettes during pregnancy. In: *Pediatrics* 93 (2), S. 221–227.
- Olschewski, H.; Hoeper, M.; Borst, M.; Ewert, R.; Grünig, E.; Kleber, F.-X. et al. (2006): Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie. In: *Pneumologie* 60 (12), S. 749–771.

- Paquette, L.; Friedlich, P.; Ramanathan, R.; Seri, I. (2006): Concurrent use of indomethacin and dexamethasone increases the risk of spontaneous intestinal perforation in very low birth weight neonates. In: *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 26 (8), S. 486–492.
- Patel, J.; Marks, K. A.; Roberts, I.; Azzopardi, D.; Edwards, A. D. (1995): Ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus. In: *Lancet (London, England)* 346 (8969), S. 255.
- Paul-Ehrlich-Gesellschaft (1999): Revidierte Empfehlung zur Prophylaxe der bakteriellen Endokarditis. Hg. v. *Chemotherapie Journal* (150-152). Online verfügbar unter www.p-e-g.org.
- Pezzati, M.; Vangi, V.; Biagiotti, R.; Bertini, G.; Cianciulli, D.; Rubaltelli, F. F. (1999): Effects of indomethacin and ibuprofen on mesenteric and renal blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. In: *The Journal of pediatrics* 135 (6), S. 733–738.
- Philip, AGS. (2005): The evolution of neonatology. In: *Pediatric research* 58 (4), S. 799–815.
- Pladys, P.; Beuchée, A.; Wodey, E.; Tréguier, C.; Lassel, L.; Bétrémieux, P. (2001): Patent ductus arteriosus and cystic periventricular leucomalacia in preterm infants. In: *Acta Paediatr.* 90 (3), S. 309–315.
- Rassow, J.; Hauser, K.; Netzker, R.; Deutzmann, R. (2012): *Biochemie. 67 Tabellen ; [mit Stoffwechselweg-Animationen]. 3. Aufl.* Stuttgart: Thieme (Duale Reihe).
- Reller, MD.; Ziegler, ML.; Rice, MJ.; Solin, RC.; McDonald, RW. (1988): Duration of ductal shunting in healthy preterm infants: an echocardiographic color flow Doppler study. In: *J. Pediatr.* 112 (3), S. 441–446.
- Rheinlaender, C.; Helfenstein, D.; Pees, C.; Walch, E.; Czernik, C.; Obladen, M.; Koehne, P. (2010): Neurodevelopmental outcome after COX inhibitor treatment for patent ductus arteriosus. In: *Early human development* 86 (2), S. 87–92.
- Rojas, MA.; Gonzalez, A.; Bancalari, E.; Claire, N.; Poole, C.; Silva-Neto, G. (1995): Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. In: *J. Pediatr.* 126 (4), S. 605–610.
- Rong, Z.; Liu, H.; Xia, S.; Chang, L. (2012): Risk and protective factors of intraventricular hemorrhage in preterm babies in Wuhan, China. In: *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 28 (12), S. 2077–2084.

- Rosito, G.; Sum, K.; Chorne, N. (2010): Comparison of two neonatal indomethacin protocols: efficacy and outcome for patent ductus arteriosus closure. In: *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 35 (5), S. 589–592.
- Sabbah, HN.; Stein, PD. (1976): Turbulent blood flow in humans: its primary role in the production of ejection murmurs. In: *Circ. Res.* 38 (6), S. 513–525.
- Schleußner, E. (2013): The prevention, diagnosis and treatment of premature labor. In: *Deutsches Arzteblatt international* 110 (13), 227-35; quiz 236. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0227.
- Schmidt, B.; Davis, P.; Moddemann, D.; Ohlsson, A.; Roberts, R. S.; Saigal, S. et al. (2001): Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. In: *The New England journal of medicine* 344 (26), S. 1966–1972.
- Schneider, V.; Lévesque, LE.; Zhang, B.; Hutchinson, T.; Brophy, JM. (2006): Association of selective and conventional nonsteroidal antiinflammatory drugs with acute renal failure. A population-based, nested case-control analysis. In: *American journal of epidemiology* 164 (9), S. 881–889.
- Schranz, D.; Bauer, A.; Reich, B.; Steinbrenner, B.; Recla, S.; Schmidt, D. et al. (2015): Fifteen-year single center experience with the "Giessen Hybrid" approach for hypoplastic left heart and variants: current strategies and outcomes. In: *Pediatric cardiology* (2), S. 365–373.
- Schumacher, G.; Bhlmeier, K.; Hess, J. (Hg.) (2008): *Klinische Kinderkardiologie. Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler*. 4., bearbeitete und erweiterte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg.
- Schünke, M.; Schulte, E.; Schumacher, U. (Hg.) (2009): *Prometheus LernAtlas der Anatomie. Innere Organe*. 118 Tabellen. Unter Mitarbeit von M. Voll und K. Wesker. 2. Aufl. 3 Bände. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Sehgal, A.; Mc Namara, PJ. (2009): Does echocardiography facilitate determination of hemodynamic significance attributable to the ductus arteriosus? In: *European journal of pediatrics* 168 (8), S. 907–914.
- Seidner, S.; Chen, YQ.; Oprysko, PR.; Mauray, F.; Tse, MM.; Lin, E. et al. (2001): Combined prostaglandin and nitric oxide inhibition produces anatomic remodeling and closure of the ductus arteriosus in the premature newborn baboon. In: *Pediatr. Res.* 50 (3), S. 365–373.
- Shimada, S.; Kasai, T.; Hoshi, A.; Murata, A.; Chida, S. (2003): Cardiocirculatory effects of patent ductus arteriosus in extremely low-birth-weight infants with respiratory distress syndrome. In: *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society* 45 (3), S. 255–262.

- Speer, CP.; Gahr, M. (Hg.) (2001): Pädiatrie. Unter Mitarbeit von Gahr, M., Speer, C. 2. Aufl. Berlin: Springer.
- Stempniewicz, K.; Walas, W. (2007): Chylothorax--a rare complication of surgical ligation of patent ductus arteriosus in a premature infant-a case report. In: *Medycyna wieku rozwojowego* 11 (3 Pt 1), S. 269–273.
- Sung, SI.; Choi, SY.; Park, JH.; Lee, MS.; Yoo, HS.; Ahn, SY. et al. (2014): The timing of surgical ligation for patent ductus arteriosus is associated with neonatal morbidity in extremely preterm infants born at 23-25 weeks of gestation. In: *Journal of Korean medical science* 29 (4), S. 581–586.
- Tamura, T.; Goldenberg, RL.; Johnston, KE.; DuBard, M. (2000): Maternal plasma zinc concentrations and pregnancy outcome. In: *The American journal of clinical nutrition* 71 (1), S. 109–113.
- Tantraworasin, A.; Woragidpoonpol, S.; Chuaratanapong, S.; Sittiwangkul, R.; Chittawatannarat, K. (2012): Timing of surgical closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates? In: *Asian cardiovascular & thoracic annals* 20 (1), S. 12–18.
- Tanzi, A.; Onorato, E.; Casilli, F.; Anzola, GP. (2015): Is the search for right-to-left shunt still worthwhile? In: *Acta Neurol. Scand.*
- U.S. Department of Health and Human Services (2013): CHILD HEALTH USA 2013. An illustrated collection of current and historical data, published annually. Preterm Birth. Rockville, Maryland. Online verfügbar unter <http://mchb.hrsa.gov/chusa13/perinatal-health-status-indicators/p/preterm-birth.html>, zuletzt geprüft am 07.02.2019.
- van de Bor, M.; Verloove-Vanhorick, SP.; Brand, R.; Ruys, JH. (1988): Patent ductus arteriosus in a cohort of 1338 preterm infants: a collaborative study. In: *Paediatr Perinat Epidemiol* 2 (4), S. 328–336.
- Vicente, WVA.; Rodrigues, AJ.; Ribeiro, PJF.; Evora, PRB.; Menardi, AC.; Ferreira, CA. et al. (2004): Dorsal minithoracotomy for ductus arteriosus clip closure in premature neonates. In: *The Annals of thoracic surgery* 77 (3), S. 1105–1106.
- Watterberg, KL. (2010): Policy statement--postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia. In: *Pediatrics* 126 (4), S. 800–808.
- Weiss, H.; Cooper, B.; Brook, M.; Schlueter, M.; Clyman, R. (1995): Factors determining reopening of the ductus arteriosus after successful clinical closure with indomethacin. In: *The Journal of pediatrics* 127 (3), S. 466–471.
- Wood, NS.; Costeloe, K.; Gibson, AT.; Hennessy, EM.; Marlow, N.; Wilkinson, AR. (2005): The EPICure study. associations and antecedents of neurological and

developmental disability at 30 months of age following extremely preterm birth. In:
Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition 90 (2), S. 40.

11 ANHANG

Anhang 1: Fragebogen an behandelnde Ärzte/-innen

Name: _____

Alter während Untersuchung (rechnerisch): _____

Größe: _____

Gewicht: _____

Motorik/Kognition/Sprechen: unauffällig ja, welche? _____

Herz-Kreislaufkrankung: unauffällig ja, welche? _____

Lungenerkrankung: unauffällig ja, welche? _____

Gastrointestinale Erkrankung: unauffällig ja, welche? _____

Nierenerkrankung: unauffällig ja, welche? _____

Gelenkstatus/Muskeltonus: unauffällig ja, welche? _____

Gestorben: nein ja, wann? _____

Anhang 2: Einverständniserklärung

Erklärung

zur Entbindung der ärztlichen Schweigepflicht

Ich _____ (Name),

geboren am _____ erkläre mich hiermit einverstanden,
dass der/die behandelnde Arzt/Ärztin medizinischen Daten in Form von
Krankenakten, Arztbriefen, Röntgenbilder, Behandlungs- und
Befundberichten

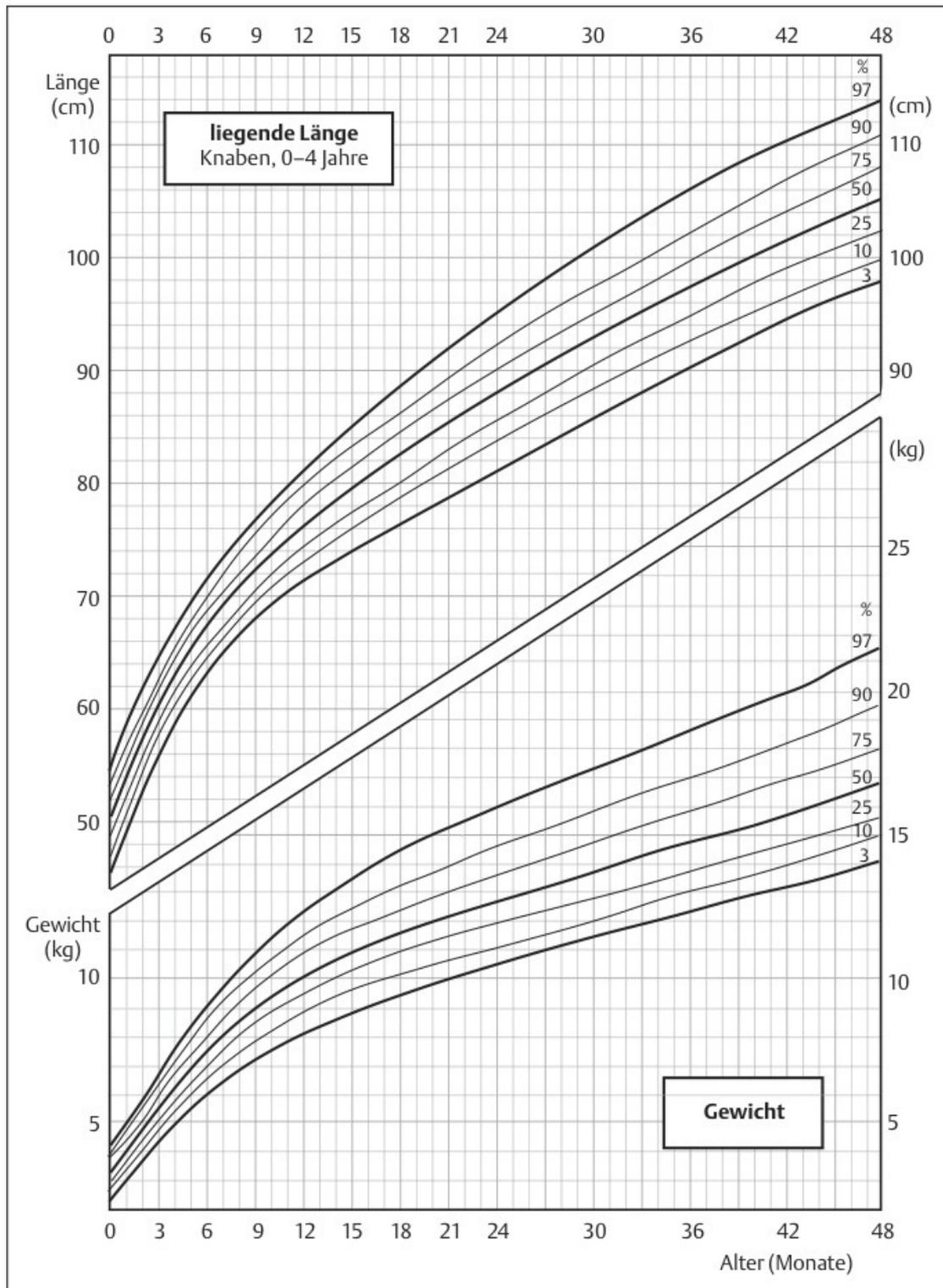
meiner/meines Tochter/Sohnes _____ an
die Kinderherzchirurgie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg
Standort Gießen unter der Leitung von Prof. Dr. Akintürk im Rahmen der
„Retrospektiven Studie zum Vergleich der Ergebnisse von chirurgischen
und medikamentösen persistierenden Ductus Arteriosus Verschlüssen“
von Frau L. Herzig weitergeben darf.

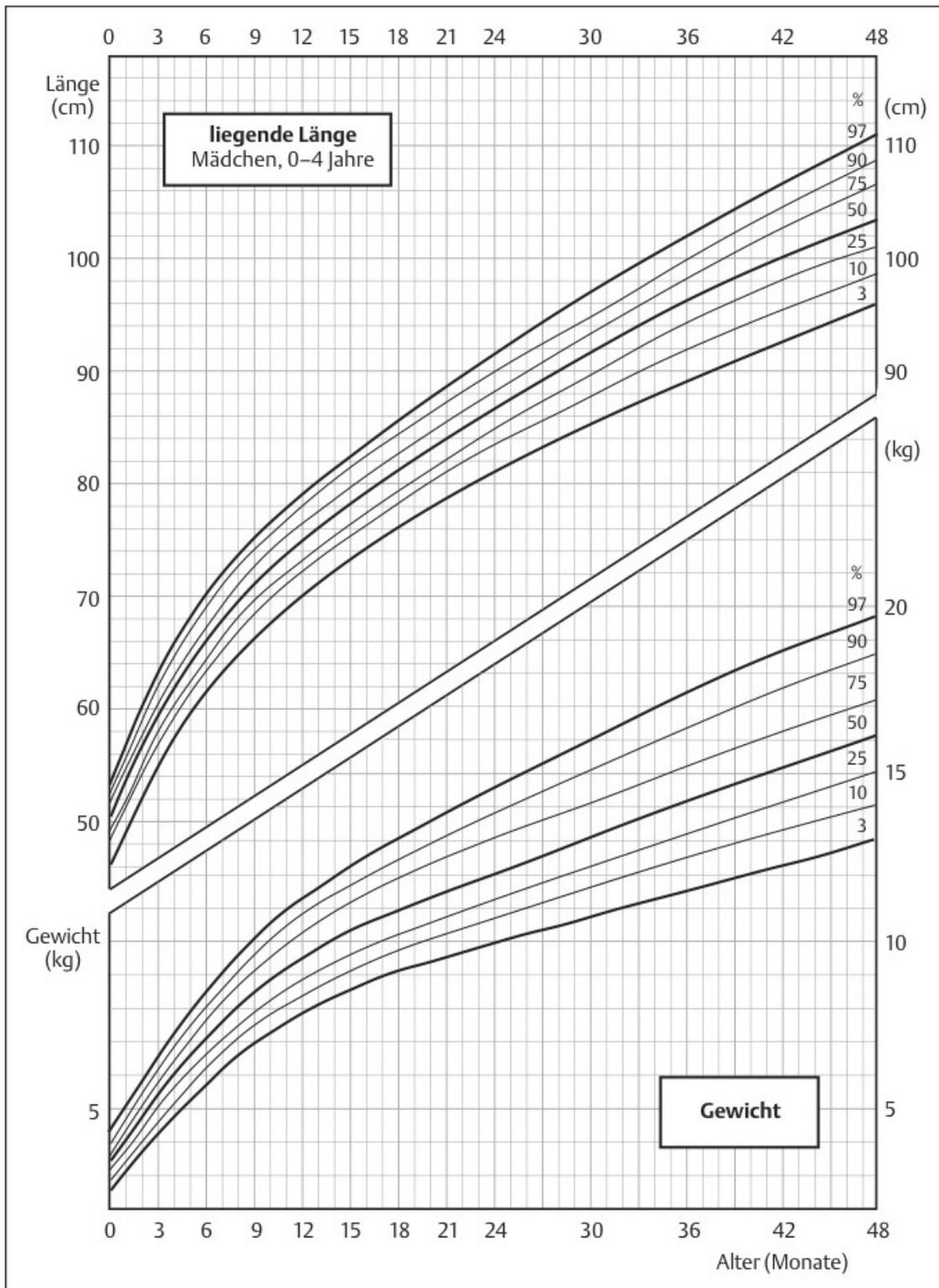
Mit meiner Unterschrift entbinde ich die Ärzte von ihrer ärztlichen
Schweigepflicht.

Datum, Ort

Unterschrift

Anhang 3: **Verwendete Perzentilenkurven**



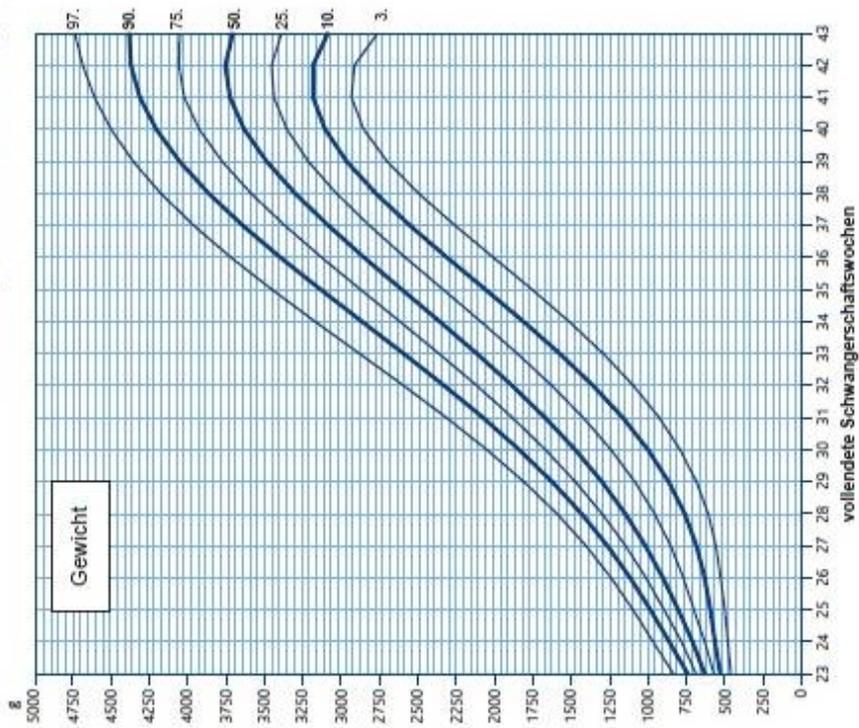
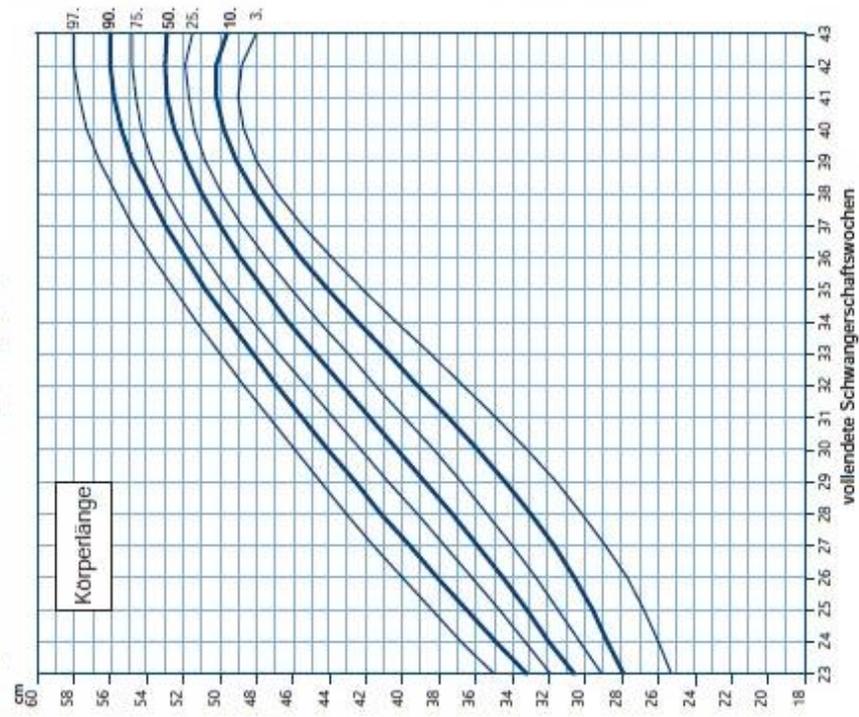


Perzentilkurven für Körpermaße bei Geburt (Jungen)

Deutsche Neugeborene, 20 bis 43 Schwangerschaftswochen

M. Voigt, N. Rochow, D. Ollertz, KTM, Schneider, G. Jorch
 Kurzmittlung zu den Perzentilwerten für die Körpermaße der Neugeborenen. Geburtshilfe & Neonatologie 2009 (in press)

Name _____
 Geburtsdatum _____ SSW _____ Errechner Termin _____



Aptamil – Große Forschung für die Kleinen.
Aus dem Hause 

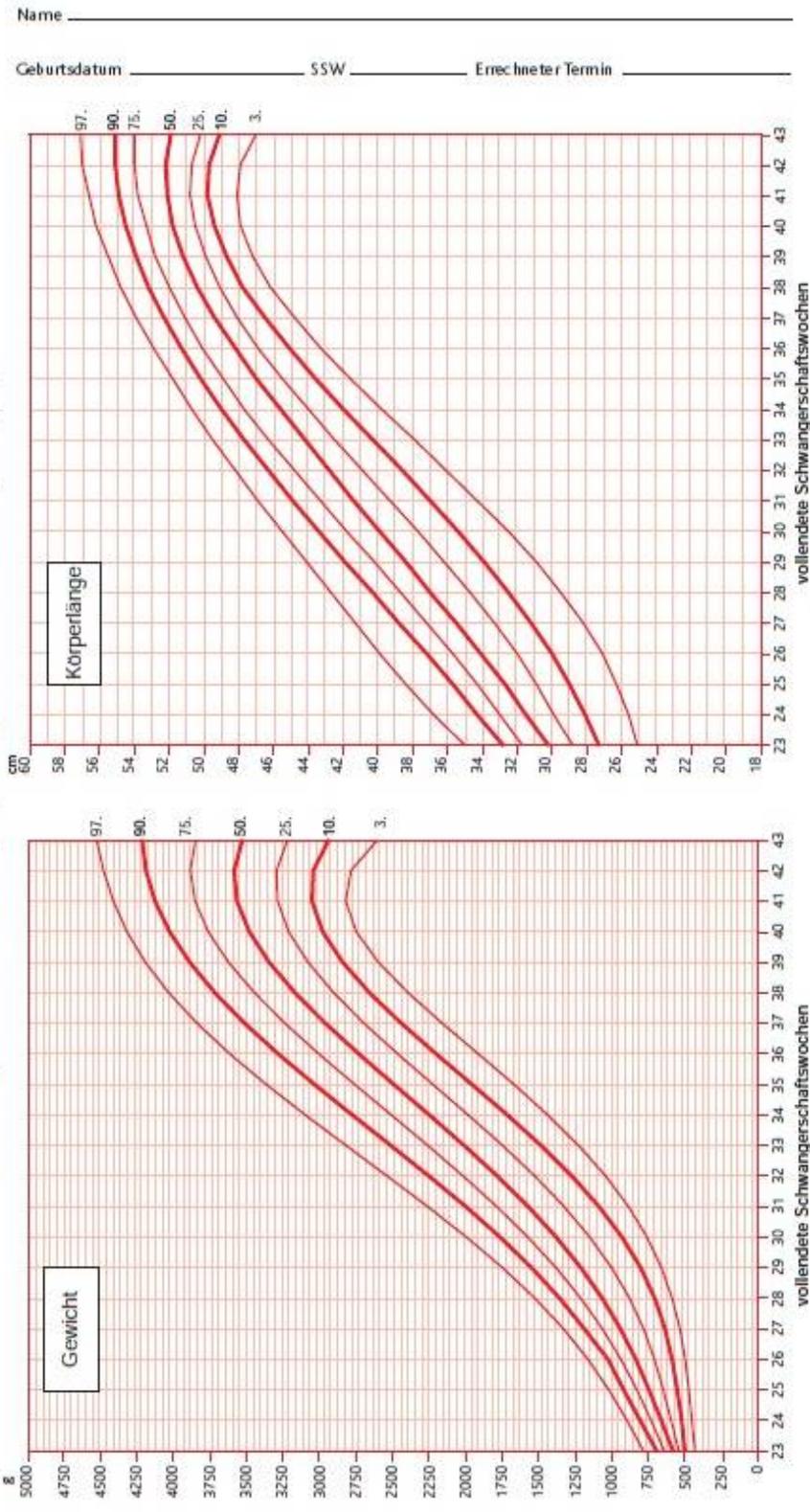
Copyright: Miltipap GmbH • Bahnstraße 14-30 • 61381 Friedrichsdorf • Telefon: 06172/99-1449 • Fax: 06172/99-1250 • Internet: www.Aptamil.de

„Nr. 719 802

Perzentilkurven für Körpermaße bei Geburt (Mädchen)

Deutsche Neugeborene, 20 bis 43 Schwangerschaftswochen

M. Voigt, N. Rochow, D. Oberitz, KTM, Schneider, G. Jorch
 Kurzmittlung zu den Perzentilwerten für die Körpermaße der Neugeborenen. Geburtshilfe & Neonatologie 2009 (in press)



Aptamil – Große Forschung für die Kleinen.

Aus dem Hause **milupa**

Copyright: Milupa GmbH • Bahnstraße 14-30 • 61381 Friedrichsdorf • Telefon: 06172/99-1449 • Fax: 06172/99-1250 • Internet: www.Aptamil.de

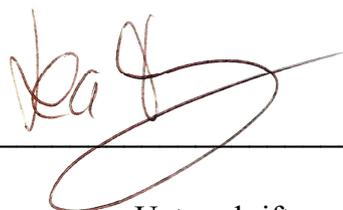
№: 719 883

12 EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Kiel, 28.01.2020

Ort, Datum



Unterschrift

13 DANKSAGUNG

Diese Arbeit widme ich meinen Eltern Peter und Susanne Herzig, die mich auf meinem Weg immer unterstützt haben.

Mein Dank geht an Prof. Dr. H. Akintürk und PD Dr. C. Yerebakan für ihre wissenschaftliche und methodische Unterstützung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation. Außerdem geht ein besonderes Dankeschön an Frau Iris Klotz, auf die ich mich in den letzten Jahren immer verlassen konnte.

14 LEBENSLAUF

Der Inhalt wurde aus Datenschutzgründen entfernt.



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

KEINE VERLAGSPUBLIKATION - ERFOLGT OHNE ISBN-REGISTRIERUNG