

**Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Abteilung Neonatologie in der Frauenklinik Maistrasse
Direktor: Prof. Dr. med Dr. sci nat. Christoph Klein**

**Korrelation eines hämodynamisch relevanten persistierenden Ductus arteriosus
mit einer Thrombozytopenie in den ersten zehn Lebenstagen sowie
die Auswirkungen einer Thrombozytopenie auf das
Outcome einer Behandlung mit NSAID**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Simone Morawietz
aus Wattenscheid
2016

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatterin: Prof. Dr. med. O. Genzel-Boroviczény

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Markus Sperandio

Mitbetreuung durch die
promovierten Mitarbeiterinnen: Dr. med. Alexandra Puchwein-Schwepcke
Dr. med. vet. Katrin Ehtler

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 01.12.2016

Und jedem Anfang wohnt ein Zauber inne,
der uns beschützt und der uns hilft zu leben ...

Hermann Hesse

Inhaltsverzeichnis

1 . Einleitung	1
1.1 Frühgeburtlichkeit: Definition, Epidemiologie und Ursachen.....	1
1.2 Geschichte des Ductus arteriosus „Botalli“	2
1.3 Embryologie.....	3
1.4 Der fetale Kreislauf und die Funktion des Ductus arteriosus	3
1.5 Regulationsmechanismen des Ductus arteriosus	5
1.6 Perinatale Kreislaufumstellung und Verschlussmechanismen.....	5
1.6.1 Perinatale Kreislaufumstellung.....	5
1.6.2 Verschlussmechanismen des Ductus arteriosus.....	6
1.7 Persistierender Ductus arteriosus: Definition, Epidemiologie und Ursachen	7
1.8 Mögliche Komplikationen eines PDA	8
1.9 Klinik und Diagnostik eines PDA.....	10
1.9.1 Klinische Zeichen	10
1.9.2 Diagnostik.....	10
1.10 Therapie des PDA	13
1.10.1 Präventionsmaßnahmen	13
1.10.2 Medikamentöse Therapie.....	13
1.10.2.1 Indometacin	13
1.10.2.2 Ibuprofen	15
1.10.3 Chirurgischer PDA-Verschluss.....	15
1.11 Thrombozyten und Thrombozytopenie des Neugeborenen	16
1.11.1 Thrombozyten und ihre Funktion	16
1.11.2 Thrombozytopenie des Neugeborenen	17
1.12 Persistierender Ductus arteriosus und Thrombozytopenie.....	19
2 . Fragestellung	21
3 . Methoden	22
3.1 Studiendesign.....	22

3.2	Patientenkollektiv	22
3.3	Datenerhebung und Datenaufbereitung	22
3.3.1	Maternale Daten.....	22
3.3.2	Neonatale Daten.....	23
3.4	Definitionen hämodynamisch signifikanter PDA und Thrombozytopenie	24
3.4.1	Definition hsPDA	24
3.4.2	Definition Thrombozytopenie (TZP).....	24
3.5	Datenanalyse und Dateninterpretation	24
3.6	Statistische Methoden	24
4	Ergebnisse	26
4.1	Deskription des gesamten Patientenkollektives	26
4.1.1	Anzahl der Kinder.....	26
4.1.2	Daten der Kinder.....	26
4.1.3	Thrombozytopenie.....	26
4.1.4	Persistierender Ductus arteriosus.....	26
4.1.5	Verteilungen der häufigsten Morbiditäten im Gesamtkollektiv	27
4.1.6	Stationäre Gabe von Steroiden, Katecholaminen und Surfactant	28
4.2	Vergleich Kinder mit und ohne Thrombozytopenie	28
4.3	Vergleich Kinder mit hsPDA und ohne PDA	30
4.3.1	Isolierte Betrachtung der Kinder mit hsPDA und TZP/keine TZP	32
4.4	Therapien	32
4.4.1	Erste Therapieoption.....	33
4.4.2	1. Therapie Indometacin	33
4.4.3	1. Therapie Ibuprofen	35
5	Diskussion	36
5.1	Diskussion der Ergebnisse	36
5.1.1	Zusammenhang zwischen hsPDA und Thrombozytopenie	36
5.1.2	Persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA)	38

5.1.3	Thrombozytopenie	41
5.1.4	Therapien	42
5.2	Diskussion der Methoden	45
6	Zusammenfassung.....	46
7	Anhang	50
7.1	Tabellen und Graphiken zur Beschreibung des Gesamtkollektives.....	50
7.1.1	Gestationsalter	50
7.1.2	Apgar-Werte	51
7.1.3	Verteilung der Diagnose PDA im Gesamtkollektiv.....	52
7.1.4	Verteilung der häufigsten Morbiditäten im Gesamtkollektiv	53
7.1.5	Alter der Mütter bei der Geburt	53
7.1.6	Graviditäten	53
7.1.7	Aborte	54
7.1.8	Einlinge/Mehrlinge.....	54
7.1.9	Geburtsmodus	54
7.1.10	Endbindungsgrund.....	55
7.2	Tabellen und Graphiken zur Beschreibung der Gruppen Thrombozytopenie ja/nein	57
7.3	Tabellen und Graphiken zur Beschreibung der Gruppen hsPDA und kein PDA	59
7.4	Surfactant-Gabe	62
8	Literaturverzeichnis.....	64
9	Danksagung	71

1 Einleitung

1.1 Frühgeburtlichkeit: Definition, Epidemiologie und Ursachen

Der Anteil der Frühgeborenen (Preterm infants) liegt in Deutschland laut Angaben der Weltgesundheitsorganisation WHO bei derzeit 9,2 pro 100 Neugeborenen (1). In Deutschland geht man von 60.000 Kindern pro Jahr aus, welche von Frühgeburtlichkeit betroffen sind. Etwa eines von 100 Neugeborenen zählt zu den Höchststrisikogeborenen, so die Aussage der *European Foundation for the care of newborn infants* auf ihrer Internetseite. Als Frühgeborene werden laut Definition Neugeborene bezeichnet, deren Gestationsalter (GA) weniger als 37 Wochen beträgt. Eine weitere Definition ist die des *Extrem Frühgeborenen*. Dies sind Neugeborene, welche vor Vollendung der 32. Gestationswoche geboren werden (2). Zusätzlich zur Definition der Frühgeburtlichkeit anhand des GA hat sich die Einteilung der Frühgeborenen nach ihrem Geburtsgewicht (GG) etabliert.

Man unterteilt in Geburtsgewichtsklassen:

- ❖ GG < 2500 g = niedriges Geburtsgewicht / Low Birth Weight (LBW)
- ❖ GG < 1500 g = sehr niedriges Geburtsgewicht / Very Low Birth Weight (VLBW)
- ❖ GG < 1000 g = extrem niedriges Geburtsgewicht / Extremely Low Birth Weight (ELBW)

Der im Jahr 2012 von der WHO veröffentlichte erste umfassende Frühgeborenen-Report, der in London mit dem Titel „*Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth*“ vorgestellt wurde, zeigt auf, dass Frühgeburtlichkeit die zweithäufigste Todesursache von Säuglingen nach der Pneumonie ist. Die Gründe für das vorzeitige Ende einer Schwangerschaft sind weltweit vielfältig. Zu den häufigsten Ursachen für Frühgeburten zählen heute in den westlichen Industrienationen das gestiegene Alter der Mutter bei der Geburt, ein Amnioninfektionssyndrom, Mehrlingsschwangerschaften, vorzeitige Wehen, vorzeitiger Blasensprung, akute Plazenta-Ablösung, Plazenta-Insuffizienz und mütterliche Erkrankungen wie z. B. Diabetes, Gestosen oder ein HELLP Syndrom. Auch soll nicht unerwähnt bleiben, dass ein niedriger sozioökonomischer Status als auch die gesteigerte Inanspruchnahme der Reproduktionsmedizin (diese führt zu einer erhöhten Anzahl an Mehrlings- und Risikoschwangerschaften) mit einer erhöhten Frühgeburtenrate assoziiert sind (2).

In Deutschland liegt die Grenze der Lebensfähigkeit von Frühgeborenen mit intensivmedizinischer Hilfe bei der vollendeten 23. Schwangerschaftswoche.

Die Überlebensrate Frühgeborener steigt mit dem Gestationsalter. Stoll et al. zeigten in einer multizentrischen retrospektiven Studie des Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health über die Mortalität und Morbidität von VLBW Kindern (GG < 1500 g) eine Steigerung der Überlebensrate von 6 % bei einem Gestationsalter von 22 Wochen auf eine Überlebensrate von 92 % bei einem Gestationsalter von 28 Wochen (3).

Trotz Einführung neuer gynäkologischer und neonatologischer Methoden und Konzepte konnten die Morbiditäten seit 1990 nicht signifikant gesenkt werden (4). Diese sind Folge einer mangelnden Reife der einzelnen Organ- und Regulationssysteme.

Tabelle 1 Komplikationen unreifer Frühgeborener

<i>Organ-/ Regula- tionssystem</i>	<i>Mögliche Komplikationen</i>
Respiratorisch	Surfactantmangel mit ANS = Respiratory Distress Syndrome (RDS), Apnoen, Asphyxie, Bronchopulmonale Dysplasie (BPD), Hypoxie, Aspiration, pulmonaler Hochdruck
Kardiovaskulär	persistierender Ductus arteriosus (PDA), Rechts-Links-Shunt, Schock, Anämie
Gastrointestinal	Nekrotisierende Enterocolitis, Subileus
Neurologisch/ Sensorisch	Periventriculäre Leukomalazie, Hirnblutungen (ICH Intracranial hemorrhage), Frühgeborenenretinopathie (ROP Retinopathy of prematurity)
Temperaturregulation	Hypothermie, Hyperthermie
Stoffwechsel	Hypoglykämie, Hypokalzämie, Hypoproteinämie, Ikterus, Azidose
Immunität	Pneumonie, Meningitis, Sepsis

Einige der in Tabelle 1 genannten möglichen Komplikationen werden im Laufe dieser Doktorarbeit noch weiter ausgeführt. Sie stellen mögliche Komplikationen eines persistierenden Ductus arteriosus (PDA) dar, welcher an hämodynamischer Relevanz gewonnen hat. Das Wissen um diese Pathologien ist von grundlegender Bedeutung für das Verständnis eines PDA und die Entscheidung für den Beginn einer Therapie bei hämodynamischer Relevanz.

1.2 Geschichte des Ductus arteriosus „Botalli“

Die Struktur des fetalen Gefäßes, welches wir heute als Ductus arteriosus Botalli bezeichnen, wurde erstmalig im 2. Jahrhundert von dem griechischen Arzt Galenos von Pergamon (ca. 130 – 200 n. Chr.) beschrieben. Er beschrieb die Struktur des Ductus arteriosus und die des Foramen ovale, ohne die Funktionen dieser beiden Strukturen zu erkennen (5). Aufbauend auf seinen Theorien des Blutgefäßsystems und des Säfteflusses im menschlichen Körper wurde die funktionelle Bedeutung erst deutlich, nachdem William Harvey (1578 – 1657) im Jahre 1628 erstmalig die Details des Blutkreislaufes und die Pumpfunktion des Herzens korrekt beschrieb (6, 7). Im Jahre 1660 veröffentlichte der Anatom Johann van Horne eine Sammelausgabe der Werke des italienischen Anatoms Leonardo Botallos und veröffentlichte hier eine Zeichnung des Herzens, in der ein Ductus arteriosus zu sehen war (2). Hieraus entstand durch Fehlinterpretation der Veröffentlichung die Bezeichnung „Ductus arteriosus Botalli“.

1.3 Embryologie

Bei der Entwicklung des Blutkreislaufes unterscheidet man eine extra- von einer intra-embryonalen Gefäßanlage, welche sich mit der einen Herzanlage verbinden. Die Herzanlage gliedert sich in eine Einströmungsbahn und eine Ausströmungsbahn. Zur Ausströmungsbahn gehören die sechs Aortenbögen, welche auch als Schlundbogenarterien bezeichnet werden, da sie sich in der 4. und 5. Woche mit der Entwicklung der Schlundbögen ausbilden.

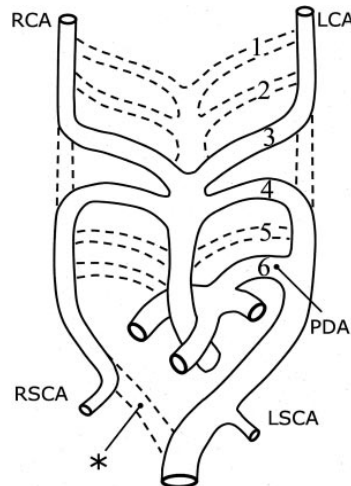


Abb. 1 Darstellung des embryonalen Aortenbogensystems (8)

Die Aortenbögen münden in eine rechte und eine linke dorsale Aorta. Die Gefäße entwickeln sich von kranial nach kaudal und sind in der Entwicklung nicht alle zeitgleich vorhanden. In der weiteren Entwicklung verliert das System der Aortenbögen seine Symmetrie (siehe gestrichelte Linien in Abb. 1), und es kommt zu starken Veränderungen der Aortenbögen, bei denen nicht alle erhalten bleiben. Der 6. Aortenbogen, der für die Entwicklung des Ductus arteriosus von Bedeutung ist, wird auch als Pulmonalbogen bezeichnet (9). Schaut man sich die gesunde kardiologische Entwicklung an, zeigen sich hier folgende Veränderungen, an deren Ende der Ductus arteriosus entsteht. Auf der linken Seite verbleibt der proximale Anteil des 6. Bogens als proximale Teil der Abzweigungen der Pulmonalarterien. Der distale Anteil des 6. Bogens entwickelt sich zum fetalen Shuntgefäß, welches nun die Aorta mit der linken Pulmonalarterie verbindet und als **Ductus arteriosus** bezeichnet wird (8).

1.4 Der fetale Kreislauf und die Funktion des Ductus arteriosus

Es bestehen erhebliche Unterschiede im Blutkreislauf des vorgeburtlichen Lebens des Fötus im Gegensatz zum postnatalen Blutkreislauf. Der im Fruchtwasser lebende Fötus wird über das mütterliche Blut aus der Plazenta mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt. Im Gegenzug gibt er seine Stoffwechselabbauprodukte sowie das von ihm produzierte Kohlenstoffdioxid an den mütterlichen Kreislauf ab. Das O₂- und nährstoffreiche Blut gelangt von der Plazenta über die in der Nabelschnur gelegene V. umbilicalis zum Fötus. Ein großer Teil wird über den Ductus venosus an der Leber vorbei geleitet und gelangt direkt in die V. cava inferior und von dort in das rechte Atrium. Hier wird das O₂-reiche Blut über eine Klappe, Valvula venae cavae inferiores in Richtung des Foramen ovale gelenkt und in das linke Atrium geleitet und gelangt dann über den linken Ventrikel in die Aorta. Es besteht also in der Fetalzeit ein physiologischer „Rechts-Links-Shunt“. Durch diesen Fluss ist eine gute O₂-reiche Versorgung des Herzens, der oberen Extremitäten, des Kopfes und des Gehirns gewährleistet. Das CO₂-reiche Blut aus dem Kopf und den Armen erreicht das rechte Atrium über die V. cava superior. Hier kreuzt es den O₂-reichen Blutstrom aus der V. cava inferior und gelangt dann in die rechte Kammer. Von dort gelangt es in den Truncus pulmonalis (2, 6, 10).

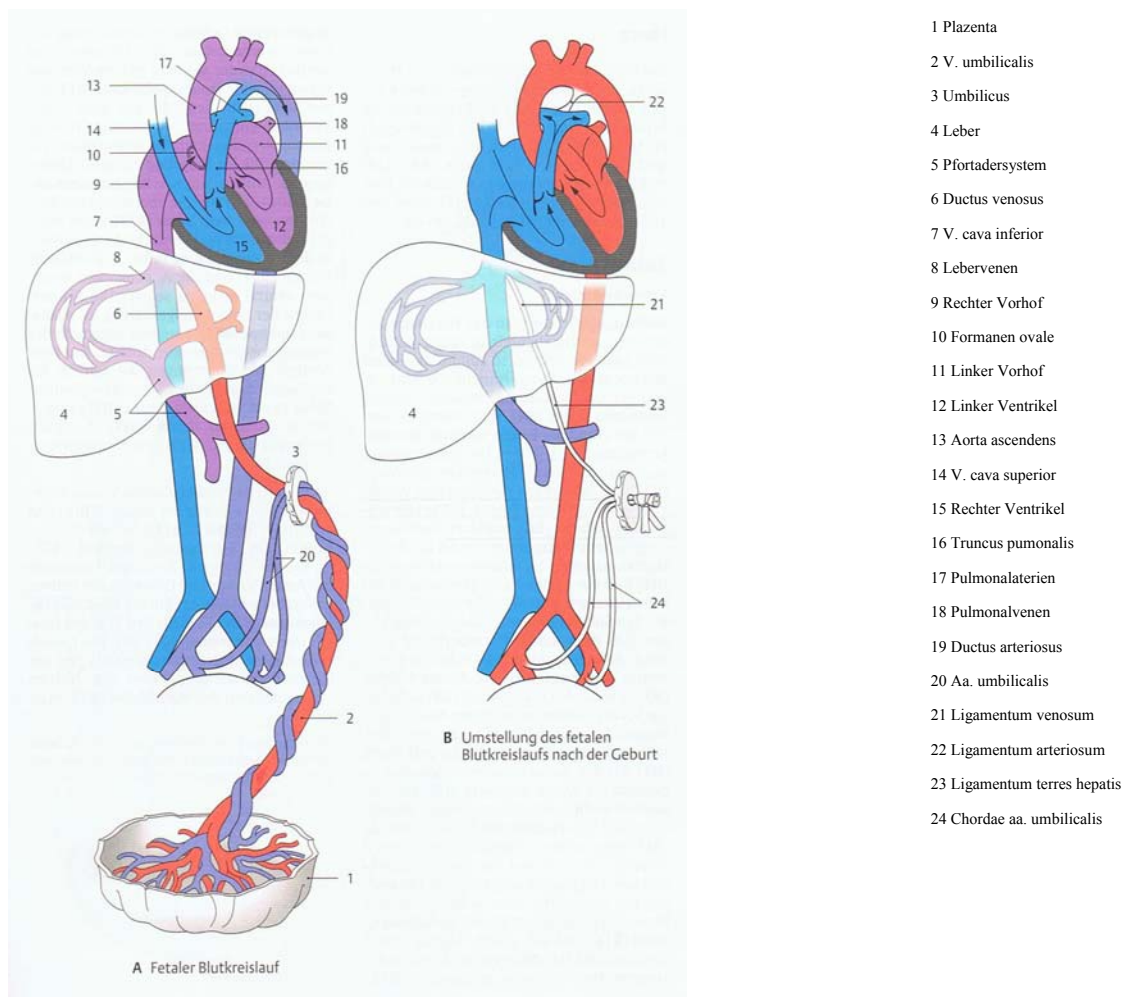


Abb. 2 Herz-Kreislauf-System a) fetaler Kreislauf mit Shuntgefäßen; Nr. 19 zeigt den Ductus arteriosus b) nach Umstellung postnatal; erkennbar die obliterierten Shuntgefäße Nr. 21-24; Nr. 22 zeigt das Ligamentum arteriosum (11)

Durch den in der Lunge hohen Gefäßwiderstand gelangen nur 8 % des Blutes in die Lungengefäße und von dort über die Pulmonalvenen zurück in das linke Atrium. Mehr als 90 % des rechtsventrikulären Outputs werden über den **Ductus arteriosus**, welcher die linke Pulmonalarterie mit der Aorta descendens unterhalb des Isthmus Aortae verbindet, geleitet. Hier vermischt sich das CO₂-reiche mit dem O₂-reichen Blut und gelangt in den systemischen Kreislauf. Das Blut wird nun in den Organsystemen verstoffwechselt, um danach über die paarigen Aa. umbilicalis zurück zur Plazenta geleitet zu werden. Aus den voranstehenden Erklärungen geht hervor, dass der fetale Blutkreislauf eine parallele Zirkulation aufweist. Der linke Ventrikel enthält O₂-reiches Blut aus der Plazenta und pumpt dieses in die Aorta ascendens. Dagegen enthält der rechte Ventrikel das CO₂-reiche Blut aus der oberen Körperhälfte und pumpt dieses über den Ductus arteriosus direkt in die Aorta descendens. Durch den in der Lunge herrschenden sehr hohen Widerstand der Blutgefäße in der Fetalzeit ergibt sich die hohe Notwendigkeit dieses Shuntgefäßes in utero, welches die Sauerstoffversorgung des Fötus sicherstellt (2, 10).

1.5 Regulationsmechanismen des Ductus arteriosus

Das Volumen, welches der rechte Ventrikel pumpt, beträgt 55% des Gesamtvolumens beider Ventrikel. Da beide Ventrikel gegen den systemisch herrschenden Blutdruck anpumpen, ist der dort herrschende Druck als ähnlich hoch anzusehen (12). Durch diesen hohen vorherrschenden Druck im Ductus arteriosus (DA) zeigt dieser einen ähnlichen histologischen Aufbau wie die Arterien vom muskulären Typ. Im Zusammenhang mit den Verschlussmechanismen des DA wird auf diese histologische Besonderheit noch einmal eingegangen werden. Bezogen auf die in diesem Kapitel beschriebenen Regulationsmechanismen, ist der **im DA vorhandene hohe Druck** ein Faktor für das Offenhalten des Gefäßes in dem fetalen Kreislauf. Ein weiterer Faktor, welcher einer Konstriktion des Gefäßes entgegenwirkt, ist der **niedrige Sauerstoffpartialdruck**, der einen relaxierenden Effekt auf die glatte Muskulatur in dem Gefäß hat. Außerdem kann eine hohe Konzentration an **vasodilatierenden Substanzen** im fetalen Blut gemessen werden (13). Hier sind besonders die im Endothel des DA **gebildeten Prostaglandine** (PG) zu nennen. Das für die Synthese der PG benötigte Enzym Cyclooxygenase bzw. seine beiden Isoenzyme COX 1 und COX 2 werden im DA exprimiert (14). Als potentester Mediator für die DA-Relaxation wurde das PGE₂ identifiziert. Im Gegensatz zu anderen Blutgefäßen zeigt der DA eine um das Mehrfache erhöhte Sensibilität für diesen Vasodilatator. PGE₂ interagiert mit speziellen für PGE₂ hochsensiblen Rezeptoren (EP2, EP3 und EP4) in der luminalen Wand des Gefäßes. Nach Andocken des PGE₂ an den Rezeptoren steigt die Adenylatcyclase in den Muskelzellen an und hemmt durch den Anstieg von cAMP die Sensitivität der Muskelzellen für Kalzium. Dies hat einen vasodilatierenden Effekt zur Folge (15). Zudem werden PG in nicht zu vernachlässigender Konzentration in der Plazenta gebildet und erreichen so den fetalen Kreislauf. Bedingt durch den geringen fetalen Blutfluss in der Lunge und eine damit reduzierte Metabolisierung der PG über das Lungengewebe ergibt sich eine erhöhte fetale Prostaglandin-Gesamtkonzentration (16).

Stickstoffmonoxid (NO) wird ebenfalls im Endothel des DA synthetisiert und scheint eine Rolle in dem Erhalt der DA-Durchgängigkeit zu spielen. Momma et al. beobachteten in Versuchen mit schwangeren Ratten bei Verwendung eines NO-Inhibitors einen geringen konstriktorischen Effekt des fetalen DA. Unter gleichzeitiger Verwendung eines PG-Inhibitors, wie dem Indometacin, ergaben sich stärkere ductale Konstriktionen (17). Obwohl auch im Fötus NO in geringen Mengen exprimiert wird, konnte bis heute keine gleichwertige Bedeutung für die Aufrechterhaltung eines offenen DA nachgewiesen werden, wie dies etwa für das PGE₂ der Fall ist. Trotzdem soll seine vasodilatierende Wirkung erwähnt werden.

1.6 Perinatale Kreislaufumstellung und Verschlussmechanismen

1.6.1 Perinatale Kreislaufumstellung

Unter der Geburt kommt es zu einer Umstellung des fetalen Kreislaufs zum postnatalen Kreislauf. Der bislang im Fruchtwasser lebende Fötus wird zum Luft atmenden Neugeborenen. Mit dem ersten Schrei des Neugeborenen entfalten sich die Lungen und es kommt zu einem Widerstandsabfall im Lungenkreislauf. Die Durchblutung der Lungenarterien steigt an und somit auch der Sauerstoffpartialdruck des zirkulierenden Blutes. Postnatal können in der Aorta ascendens O₂-Sättigungen von nahe 93 % gemessen werden, fetal lagen diese nur bei 65 % (12). Durch diesen pO₂-Anstieg kommt es zu einem weiteren Abfall des pulmonalen Gefäßwiderstandes mit Erhöhung der pulmonalen Durchblutung und einem erhöhten Rückfluss des Blutes über die Pulmonalvenen zum linken Vorhof. Der dort ansteigende Druck beendet den physiologisch bestehenden Rechts-Links-Shunt über dem Foramen ovale und führt zu seinem mechanischen Verschluss. In der Regel erfolgt dieser funktionell innerhalb von Minuten. Mit Abnabelung des Neugeborenen wird die Verbindung der Plazenta zu den Nabelschnurgefäßen unterbrochen, und dies resultiert in einem Anstieg des systemischen Gefäßwiderstandes. Der pränatal bestehende Rechts-Links-Shunt über den Ductus arteriosus nimmt stark ab und kann sich zu einem Links-Rechts-Shunt entwickeln. Die bislang parallel verlaufenden Blutkreisläufe werden aufgegeben, und an ihre Stelle treten ein hintereinander geschalteter kleiner Lungenkreislauf und ein großer Körperkreislauf (2, 6, 18).

1.6.2 Verschlussmechanismen des Ductus arteriosus

So wichtig der DA in der Fetalzeit für das Überleben in utero ist, umso essentieller ist nun sein Verschluss für das eigenständig atmende Neugeborene. Man unterscheidet eine

1. initiale, funktionelle Verschlussphase von einer **2. dauerhaften, anatomischen Verschlussphase**:

1. **Der funktionelle Verschluss** tritt bei Reifgeborenen schon 10-15 Stunden nach der Geburt ein. Hauptmechanismus ist eine aktive Kontraktion der glatten Muskelfasern des Gefäßes. Diese glatten Muskeln unterscheiden sich in ihrem Aufbau stark von denen der Aorta und der Pulmonalarterien. Sie besitzen eine große Menge an zirkulären Muskelfasern. Im letzten Trimester der Schwangerschaft kommt es zu einer starken Vermehrung dieser Fasern, welche für die Kontraktion des DA benötigt werden (19). Diese Kontraktion wird ausgelöst durch das Zusammenspiel mehrerer fördernder Faktoren, und zwar durch

a) die Abnahme des Blutdrucks im Lumen des Ductus arteriosus.

Diese ist bedingt durch Abnahme des Gefäßwiderstandes in den Pulmonalarterien und eine daraus resultierende gesteigerte Durchblutung im Pulmonalgefäßbett (20). Versuche an Lämmern zeigten, dass es zu einer geminderten Verschlussfähigkeit des Ductus arteriosus kommt, wenn der Druck in den Pulmonalarterien künstlich hoch gehalten wird (21).

b) den Abfall der Konzentration des zirkulierenden Vasodilators Prostaglandin E₂ (PGE₂).

Gründe hierfür sind der Wegfall der plazentären Synthese und die gesteigerte Metabolisierung der Prostaglandine in der Lunge.

c) die Abnahme der Prostaglandin-Rezeptoren in der Wand des DA.

Bei vergleichenden Untersuchungen der Gesamtdichte und der relativen Expression von Prostaglandin-Rezeptoren in humanen Neugeborenen mit denen in Ferkeln wurde eine 3fach verringerte Zahl der PGE₂-Rezeptoren in humanen Neugeborenen gemessen. Dadurch erklärt sich zum Teil die geringere Ansprechbarkeit auf PGE₂ nach der Geburt (15).

d) den Anstieg des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks durch vermehrte Aufsättigung des Blutes in der Lunge.

Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass ein erhöhter Sauerstoffpartialdruck spannungsabhängige Kalium-Kanäle hemmt (22). Die Hemmung dieser Kalium-Kanäle geht im Innern der glatten Muskelzelle mit einer Depolarisation der Membran einher. Diese Depolarisation steigert die Bildung eines potenten Vasokonstriktors, dem Endothelin-1 (23). Auch führt sie zu einem Anstieg des intrazellulären Kalziums mit nachfolgender Kontraktion der glatten Muskelzelle (24).

Der funktionelle Verschluss hat somit eine Verengung des Lumens des DA bedingt durch eine Konstriktion mit nachfolgender Verdickung der Intima und dem Einwandern von glatten Muskelzellen in die Intima zur Folge (25).

2. **Der anatomische Verschluss** schließt sich dem funktionellen Verschluss an. Wie in den weiteren Ausführungen ersichtlich, bedingt die Kontraktion des DA des initialen Verschlusses die weiteren Abläufe und Umbauten des anatomischen Verschlusses. 4-8 Wochen nach dem initialen Verschluss finden Umbauprozesse statt, welche auf einer hypoxischen Reaktion der muskulären Media beruhen (26). In Reifgeborenen erfolgt die Versorgung der Media über den Blutfluss im Lumen des DA und über die in der Adventitia liegenden Gefäße, die Vasa vasorum. In einem Teil der zum Lumen hin grenzenden Mediaschichten finden sich keine Gefäße. Dieser Anteil wird als avaskuläre Zone bezeichnet und ist Voraussetzung für die Entstehung einer Hypoxie und eines anatomischen Remodelings (27). Dieses Remodeling im DA führt zu einem dauerhaften Verschluss des Gefäßes mit der Ausbildung des Ligamentum arteriosum. Bei der Kontraktion des DA kommt es zu einer Verkürzung durch die longitudinalen Muskelfasern und zu einer Verengung des Lumens durch die zirkulären Muskelfasern. Der Blutfluss in den Vasa vasorum der Adventitia obliteriert und resultiert in einer Vergrößerung der avaskulären Zone mit nachfolgender Hypoxie des Media-Gewebes. Diese Hypoxie führt zur Freisetzung von endothelialen Wachstumsfaktoren wie dem VEGF (Vascular endothelial growth factor) und TGF- β (Transforming growth factor beta) und weiteren inflammatorischen Mediatoren in der Media und im durch Kontraktion verletzten Intimaendothel. Die Wachstumsfaktoren bedingen eine Ausbildung von in der Literatur bezeichneten „Neointimal mounds“ (Intimakissen). Diese bestehen aus einer Migration glatter Muskelzellen der Media und einer Proliferation von Endothelzellen der Intima (28). Beides führt zu einer massiven Verengung des Lumens des DA und einer Verringerung des luminalen Blutflusses (25). Die Hypoxie verhindert auch die Synthese von PGE₂ und NO in den Endothelzellen der Intima. Beide Mediatoren wirken einer aktiv durch den DA aufgebrachten Kontraktion über eine Vasodilatation entgegen (29). Durch die Hypoperfusion in der Mediawand kommt es nun zu einer Apoptose von glatten Muskelzellen. Diese Apoptose mit nachfolgender Nekrose von Mediagewebe führt zu einem fibrotischen Umbau des Ductus arteriosus in das nicht kontraktile Ligamentum arteriosum ohne Lumen.

Obwohl diese Gesamtabläufe in Tierversuchen bislang gut beschrieben wurden, werden weitere Einflussfaktoren auf den anatomischen Verschluss diskutiert.

Veröffentlichungen der letzten Jahre zeigten einen nicht zu vernachlässigenden Einfluss der Thrombozyten des Neugeborenen auf oben beschriebene Verschlussvorgänge im Lumen des Ductus arteriosus (30). Echtler et al. zeigten unter anderem in experimentellen Versuchen mit Mäusen, dass es im Lumen des DA zu einer aktiven Rekrutierung und Akkumulation von Thrombozyten kommt.

1.7 Persistierender Ductus arteriosus: Definition, Epidemiologie und Ursachen

In der Klinik spricht man von einem persistierenden Ductus arteriosus (PDA), wenn sich der Ductus postnatal bis 72 Stunden nach der Geburt nicht verschlossen hat. In reifen Neugeborenen zeigt sich ein Verschluss bereits in den ersten 24-48 Stunden, wobei eine Durchgängigkeit bis zum Ende des fünften Lebensstages als normal angesehen wird (31). Es wird ein hämodynamisch relevanter PDA (hsPDA) von einem hämodynamisch nicht relevanten und somit nicht behandlungsbedürftigen PDA (nhsPDA) unterschieden.

Hoffmann et al. zeigten in einer retrospektiven Studie, dass die Inzidenz für konnatale Herzerkrankungen je nach Studiendesign einer starken Schwankungsbreite unterliegt. Es wurden 62 Einzelstudien zu diesem Thema untersucht. Diese Studien entstanden alle nach 1955. Ihre Arbeit zeigte eine auf die Gesamtbevölkerung übertragene Inzidenzrate für moderate und schwere konnatale Herzerkrankungen in Höhe von 0,6 % – 7,5 %. Ein PDA zeigte sich mit einer Inzidenz von 799 pro 1 Million Lebendgeborener (32).

Einer weiteren Studie zufolge entwickeln ca. 60 % der Frühgeborenen < 1500 g (VLBW) einen persistierenden Ductus arteriosus (33).

Durch eine zunehmende Überlebensrate sehr unreifer Frühgeborener haben der PDA und seine möglichen Komplikationen eine größere klinische Bedeutung bekommen. Die damit verbundene intensivmedizinische Betreuung Frühgeborener stellt somit einen bedeutenden Kostenfaktor im Gesundheitswesen dar.

Die Gründe für einen Nichtverschluss des PDA können vielfältig sein:

Zunächst ist hier die Unreife des Muskelgewebes des DA zu nennen, welche starke Defizite in beiden Verschlussphasen des Gefäßes aufweist.

Im Ductus Frühgeborener konnte eine erniedrigte Sensitivität für Sauerstoff, aber eine erhöhte Sensitivität für die Vasodilatoren PGE_2 und NO festgestellt werden (34). Der Sauerstoffreiz für eine Kontraktion als erster Schritt des funktionellen Verschlusses reicht in seiner Konzentration im arteriellen Blut nicht aus. Dagegen finden sich Enzyme für die Synthese von NO und PGE_2 in den Endothelzellen der Intima als auch in den Vasa vasorum der Adventitia (16, 17, 35). Eine Freisetzung dieser Mediatoren führt zu einer verstärkten Dilatation des DA. Diese steht der ohnehin zu schwachen Kontraktion des Ductus Frühgeborener entgegen.

Respiratorische Komplikationen wie ein Atemnotsyndrom (ANS/RDS) oder eine Hypoxie mit der Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung stellen weitere Risikofaktoren für einen PDA dar (13, 32, 36, 37).

Aufgrund eines Surfactant-Mangels durch unzureichende Synthese bei Unreife der Kinder kommt es zu einem Kollaps der Alveolen und zur Ausbildung atelektatischer Bezirke in der Lunge. Der Druck im pulmonalen Gefäßbett steigt in der akuten Phase häufig an, es kommt zu einem Rechts-Links-Shunt über dem DA und dieser kann in Folge einem Verschluss entgegenwirken. Die pränatale Steroidgabe zur Lungenreifebehandlung sowie die postnatale Surfactant-Gabe in der Erstversorgung wirken der Ausbildung eines ANS/RDS entgegen (38).

Bei Reifgeborenen wird auch eine genetische Komponente für das Vorhandensein eines PDA vermutet. Diese Vermutung stützt sich auf eine höhere Frequenz des PDA bei Erkrankungen mit strukturellen, genetischen Veränderungen wie z. B. der Trisomie 21 oder dem Carpenter-Syndrom (8).

1.8 Mögliche Komplikationen eines PDA

Ein Nichtverschluss des DA kann zu einem komplexen Szenario multisystemischer Erkrankungen führen. Das klinische Vollbild ist abhängig von der Größe des PDA und des darüber transportierten Shunt-Volumens (39). Durch die Umstellung des fetalen Kreislaufes nach der Geburt kommt es zu Veränderungen der Drücke im pulmonalen und im systemischen Kreislaufsystem. Bleibt der DA offen, so kann sich ein Links-Rechts-Shunt entwickeln. Das Blut fließt in der Diastole mit dem systemischen Druck in das pulmonale Gefäßbett zurück. Dieser Vorgang führt zu einer **pulmonalen Hyperperfusion** und einer **systemischen Hypoperfusion**.

Frühgeborene mit PDA können durch Kompensationsmechanismen die hämodynamischen Auswirkungen für einige Tage überdecken (26). Um den reduzierten Blutfluss im systemischen Kreislauf abzufangen und das Herzminutenvolumen gleich zu halten, erhöht der linke Ventrikel sein Schlagvolumen, die Herzfrequenz bleibt aber gleich. Dies sichert vorerst eine Versorgung des Gehirns mit oxygeniertem Blut (40). Des Weiteren kommt es im Lungengewebe zu einem gesteigerten Abfluss von Lymphflüssigkeit, was die Entstehung von Lungenödemem verhindert. Diese Mechanismen des Herzens ermüden mit der Zeit, bzw. auch die anfallende Menge an Lymphflüssigkeit kann nicht mehr kompensatorisch entfernt werden. Um Schäden des Frühgeborenen zu verhindern, sollte daher über eine gezielte und termingerechte Behandlung eines hämodynamisch relevanten PDA nachgedacht werden.

Pulmonale Hyperperfusion bedeutet für das unreife Frühgeborene, dass der Blutfluss und der Druck im Kapillarnetz der Lunge ansteigen. Bei einem gleichzeitig niedrigen kolloidosmotischen Druck im Plasma und einer gesteigerten Permeabilität der Kapillargefäße kommt es zum Übertritt von Flüssigkeit in das Lungengewebe und zu der Entwicklung von Lungenödemem, Hämorrhagien und einer Abnahme der Compliance der Lunge (41). Die Folgen einer respirato-

rischen Insuffizienz sind kurzfristig eine Hypoxämie, eine Hyperkapnie und eine respiratorische Azidose. Langfristig kann es bei Überleben der Kinder zu chronischen Lungenerkrankungen (CLD Chronic Lung Disease) kommen (42). Eine bereits bestehende respiratorische Insuffizienz, durch ein ANS/RDS oder eine perinatale Pneumonie, wird durch den gesteigerten Blutfluss in den Lungengefäßen verstärkt. Die Kinder werden auffällig durch eine erstmalig benötigte Atemunterstützung, eine verlängerte Beatmungszeit oder durch eine Veränderung der bestehenden Beatmungsparameter (6).

Die Schädigungen des Lungengewebes durch eine pulmonale Hyperperfusion können ihrerseits wieder zu Entzündungsreaktionen führen, welche bei gleichzeitiger maschineller Beatmung ein hohes Risiko für eine bronchopulmonale Dysplasie (BPD) darstellen. Auf Basis einer exsudativen Entzündung kommt es zu Lungenödemen. Später erfolgen reparativ-proliferative Umbauvorgänge in den Alveolen. Die Compliance der Lunge sinkt und die Atemarbeit steigt. Es kann sich eine bronchiale Hyperreagibilität ausbilden, die in der Folge den Widerstand in den pulmonalen Gefäßen ansteigen lässt. Dies wiederum führt zu einer gesteigerten Arbeit des rechten Ventrikels, welches in Folge zu einem Cor pulmonale führen kann. Die Sterblichkeit der Kinder mit BPD liegt bei 5 % – 10 % (6). Wie Northway et al. in einer retrospektiven Studie zeigen konnten, kommt es bei Kindern, welche postnatal eine BPD entwickelt hatten, in der Adoleszenz gehäuft (Prävalenz von 68 % in der untersuchten Gruppe) zu chronischen Lungenerkrankungen, wie z. B. dem Asthma bronchiale (43).

Die Atemunterstützung ihrerseits kann wieder das Risiko für die Entwicklung einer anderen bei Frühgeborenen vorkommenden Erkrankung triggern, der Frühgeborenen-Retinopathie (ROP Retinopathy of prematurity). Dies ist eine Erkrankung der unreifen Gefäße in der Retina des Kindes, auf welche Sauerstoff toxisch wirkt.

Die systemische Hypoperfusion ist bedingt durch den verminderten Blutfluss in der Diastole in der Aorta descendens und den ihr nachgeschalteten Gefäßen. Durch diastolischen Rückfluss des Blutes über den offenen DA ist die Windkesselfunktion der Aorta aufgehoben und der systemische Blutfluss in der Diastole nimmt ab. Folgen sind eine Abnahme der Organdurchblutung sowie eine Vasokonstriktion der Gefäße in der Peripherie mit einer nachfolgenden Hypoxie des Gewebes. Das Phänomen, dass den Organen Blut entzogen wird, wird in der Literatur auch als „Ductal steal“ bezeichnet. In Tierversuchen mit Lämmern mit ANS/RDS zeigten Clyman et al., dass es durch einen hämodynamisch relevanten PDA (hsPDA) zu diesem Phänomen kommt. Es konnte herausgestellt werden, dass die Perfusionsabnahme im Gastrointestinaltrakt (GIT), in der Milz, der Haut, den Muskeln und den Knochen auf eine gesteigerte Vasokonstriktion der peripheren Gefäße zurückzuführen war, eine Abnahme der Perfusion der Leber, der Nieren und der Nebennieren aber auf den abnehmenden diastolischen Blutfluss (39). Die klinische Problematik dieser verminderten Durchblutung z. B. der mesenterialen Gefäße zeigt sich in Ernährungsstörungen, Verbleib von Nahrungsresten im Magen bis hin zur nekrotisierenden Enterocolitis (NEC). Eine renale Dysfunktion mit Oligurie oder Anurie ist ein Spätsymptom, genauso wie eine Hepatomegalie durch eine massive Rechtsherzbelastung und eine darauffolgende Herzinsuffizienz (44).

Die zu Beginn genannten Kompensationsmechanismen zur Sicherung einer ausreichenden cerebralen Durchblutung können nicht über längere Zeit aufrechterhalten werden. Es kommt zu Schwankungen des mittleren arteriellen Druckes (MAD) und zu einer Abnahme der cerebralen Sauerstoffversorgung der Frühgeborenen mit hsPDA (45). Diese MAD-Schwankungen stellen ein erhöhtes Risiko dar, eine intrakranielle Hämorrhagie (IVH) mit eventuell nachfolgender periventrikulärer Leukomalazie (PVL) zu entwickeln (45).

Es zeigt sich, dass beide Auswirkungen eines hsPDA, pulmonal und systemisch, mit einer hohen Zahl an Mortalität und Morbidität der Frühgeborenen einhergehen können.

1.9 Klinik und Diagnostik eines PDA

1.9.1 Klinische Zeichen

Für die Diagnostik des persistierenden Ductus arteriosus ist die Klärung zweier Sachverhalte von Bedeutung:

❖ Vorhandensein eines PDA und seine Pathologie

Es muss beachtet werden, dass es konnatale Herzerkrankungen gibt, für welche ein offener Ductus eine überlebenswichtige Struktur darstellt und nicht durch eine Therapie verschlossen werden darf. Hier wäre z. B. die Transposition der großen Gefäße (TGA) zu nennen, welche zu einer Verminderung der Lungendurchblutung führt.

❖ Bedeutung der klinischen und hämodynamischen Relevanz des Links-Rechts-Shunts

Ein PDA geht nicht zwangsläufig mit klinischen Symptomen einher. Aber in der Mehrheit der Fälle ist bei betroffenen Kindern eine kardiale Symptomatik ab dem 3. – 4. Lebensjahr zu beobachten (46).

Die Ausprägung dieser Symptomatik hängt von dem Links-Rechts-Shunt über dem DA und seiner hämodynamischen Relevanz ab (47). Bei extrem unreifen Frühgeborenen können die typischen Symptome aber fehlen.

Es soll der Begriff des „Silent Ductus“ nicht unerwähnt bleiben. Der Begriff wurde 1978 von McGrath et al. geprägt. Dieser Ductus zeigt sich nicht durch das klassische Systolikum oder andere der untenstehenden Symptome, sondern ist nur echokardiographisch als Links-Rechts-Shunt nachweisbar (48).

Ist der Ductus kein „Silent Ductus“, können die nachstehenden möglichen klinischen Befunde bei der körperlichen Untersuchung erhoben werden:

- ❖ Systolisches Herzgeräusch, oft auch als „Maschinengeräusch“ wahrnehmbar; zu beachten ist hier, dass ein fehlendes Herzgeräusch einen PDA nicht ausschließt
- ❖ Hyperaktives Präkordium
- ❖ Große Blutdruckamplitude bei niedriger Diastole
- ❖ Hepatomegalie, Tachykardie und Flüssigkeitsretention sind Symptome, welche auf eine Herzinsuffizienz schließen lassen
- ❖ Pulsus celer et altus (kräftige periphere Pulse)
- ❖ Respiratorische Verschlechterung bei selbständiger Atmung oder eine fehlende Verbesserung einer bereits bestehenden Abhängigkeit von der maschinellen Beatmung
- ❖ Verdacht auf eine nekrotisierende Enterokolitis (NEC) bei auffälligem Abdomen
- ❖ Metabolische Azidose ohne erkennbaren Grund

1.9.2 Diagnostik

Die wichtigsten diagnostischen Verfahren zur Feststellung eines PDA sind das **Röntgen** und die **Echokardiographie**.

Im **Röntgenbild** lassen sich Veränderungen wie eine Kardiomegalie durch eine Verbreiterung nach links und kaudal durch die Vergrößerung des linken Ventrikels erkennen. Auch können Zeichen einer pulmonalen Stauung, wie eine stärkere hilusnahe Gefäßzeichnung beobachtet werden. In Abhängigkeit von der Größe des Shunt-Volumens über dem DA kommt es zu einer Vergrößerung des linken Vorhofes. Hierdurch kann es in der seitlichen Aufnahme des Röntgenbildes zu einer sichtbaren Einengung des Retrokardialraumes kommen (18).

Die Bildgebung der Wahl zur Diagnostik eines PDA ist aber die **Echokardiographie**. Hier gibt es unterschiedliche Darstellungsformen. Diese sind Voraussetzung für die Ermittlung wichtiger Parameter zur Beurteilung der Lage und der hämodynamischen Relevanz des PDA. Die zwei-

dimensionale Echokardiographie, die M-Mode-Darstellung und der Pulsdoppler sollen hier genannt werden.

Ein PDA ist mit dem sogenannten „Ductusblick“, d. h. von einer hohen parasternalen kurzen Achse vom zweiten ICR (Intercostalraum) aus, am besten zu diagnostizieren. Hierzu wird die zweidimensionale Echokardiographie mit zusätzlicher Farbdopplerfunktion benutzt. Beweisend für einen PDA ist die Darstellung des Hauptstammes der Pulmonalarterien mit der Mündung bzw. dem Abgang dreier Gefäße, der linken und der rechten Pulmonalarterie und dem PDA. Unter Verwendung des Farbdopplers kann das Shunt-Volumen des Links-Rechts-Shunts über dem DA dargestellt und seine Geschwindigkeit gemessen werden. Daraus lässt sich der pulmonale Gefäßwiderstand ableiten (49, 50).



Abb. 3 Echokardiographie PDA; kurze Achse von parasternal in Höhe des Pulmonalarterienstammes (PA). Sichtbarer Abgang dreier Gefäße; der rechte (re) und der linke (li) Pulmonalisast und ein PDA (Pfeil) (51)

Im sogenannten **M-Mode** hat der Untersucher die Möglichkeit, den Grad der links-atrialen Belastung zu ermitteln. Es wird das LA/Ao-Verhältnis errechnet, das heißt der Quotient zwischen dem Durchmesser des linken Vorhofes und der Aortenwurzel. Hat das Kind einen PDA, kommt es durch einen gesteigerten Rückfluss des Blutes aus der Lunge zu einem Overload des linken Vorhofes. Dies hat eine Dilatation des linken Vorhofes zur Folge, nicht aber der Aortenwurzel. Bei gesunden Kindern liegt das LA/Ao-Verhältnis zwischen 0,9 und 1,3. Ein Wert von $> 1,4$ spricht für einen hämodynamisch relevanten Ductus (52). Jedoch darf dieser Wert nicht isoliert als Kriterium des Nachweises eines PDA genutzt werden, da es z. B. bei einem Vorhofdefekt ebenfalls zu einem Anstieg des LA/Ao-Verhältnisses kommen kann (53).

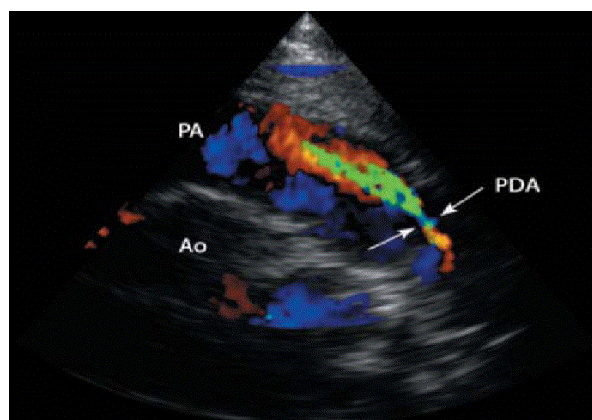


Abb. 4 Farbdoppler ähnlicher Einstellung wie Abb. 3; parasternale kurze Achse in Höhe des Pulmonalarterienstammes (PA). Darstellung eines auf die PA-Klappe gerichteten retrograden Flusses in der PA (rot/grün) über einen PDA (Pfeile) (51)

Mit Hilfe des **Pulsdopplers** wird der diastolische Blutfluss im Stamm der Pulmonalarterien dargestellt. Bei gesunden Kindern zeigt sich hier ein minimaler Fluss in der Diastole. Bei Kindern mit PDA sieht man dagegen ein deutlich turbulentes Flussmuster in der Diastole (54).

Die oben genannten diagnostischen Hilfsmittel können einen PDA bei richtiger Anwendung sicher identifizieren.

Folgende Parameter werden durch die echokardiographischen Untersuchungen erhoben:

- ❖ Durchmesser des PDA
Ein Durchmesser > 2 mm an der engsten Stelle gemessen bei FG < 1500 g weist auf eine Bedeutsamkeit des PDA hin (55).
- ❖ Diastolischer Blutfluss in der Aorta descendens und im Truncus coeliacus
Normalerweise zeigt sich in der Diastole ein durch die Windkesselfunktion der Aorta bedingter Vorwärtsfluss. Fließt dagegen das Blut in der Diastole über einen vorhandenen PDA in Richtung Pulmonalarterienstamm, kann es zu einer Abnahme des diastolischen Flusses, über einen Nullfluss (fehlender diastolischer Fluss) bis hin zu einem retrograden Fluss in der Aorta descendens und der nachgeschalteten Gefäße kommen.
- ❖ Durchmesser des linken Ventrikels
Dieser vergrößert sich mit zunehmendem Overload aus den Pulmonalvenen (bedingt durch LR-Shunt über DA) und einem gesteigerten Schlagvolumen.
- ❖ LA/Ao-Verhältnis $> 1,4$
- ❖ Quotient des Ductus-Durchmessers und des Aorten-Durchmessers auf Höhe des Diaphragmas

Wichtig ist es, die Auswirkungen des ermittelten PDA auf andere Organsysteme abzuschätzen. Es wird ein therapiebedürftiger hämodynamisch relevanter (hsPDA) von einem nicht hämodynamisch relevanten PDA (nhsPDA) ohne Notwendigkeit einer Therapie unterschieden.

In der Literatur finden sich keine einheitlichen Kriterien zur Festlegung der **hämodynamischen Relevanz eines PDA**. Die in Studien am häufigsten in den Vordergrund gestellten Kriterien sollen hier genannt werden (52).

- ❖ Detektion eines Shuntflusses und seiner Richtung
- ❖ LA/Ao-Verhältnis $> 1,4$
- ❖ Ductus-Durchmesser > 2 mm an der engsten Stelle
- ❖ Ein diastolischer retrograder Fluss in der Aorta descendens

Sind diese Kriterien erfüllt oder zeigt das Kind eine klinische Symptomatik, muss eine Therapie erwogen werden, um möglichst die in Abschnitt 1.8 genannten Komplikationen zu verhindern.

1.10 Therapie des PDA

Bei der Behandlung bzw. Prävention des PDA in der Neonatologie werden Präventionsmaßnahmen von medikamentösen und chirurgischen Therapieoptionen unterschieden.

1.10.1 Präventionsmaßnahmen

Die nachstehenden Maßnahmen sind zu beachten.

❖ **Minimal Handling** in der Intensivpflege Frühgeborener

Pflege, Untersuchungen und Manipulationen, wie z. B. das Öffnen und Schließen der Inkubatorklappe, sollten stets reduziert und in Absprache erfolgen. Das Frühgeborene sollte so wenig wie möglich in Stresssituationen bzw. zum Schreien gebracht werden, damit eine gestörte Atemregulation und Atemtiefe, ein vermehrter Sauerstoff- und Kalorienverbrauch und ein erhöhter pulmonaler Gefäßwiderstand gar nicht erst auftreten (2, 56).

❖ **Genaue Flüssigkeitsbilanzierung**

Ein Volumenmangel ist genau wie eine Überwässerung zu vermeiden. Bei einem Volumenmangel ist das Risiko für eine Oligurie bzw. Anurie mit nachfolgendem möglichem Nierenversagen erhöht, und bei eingeschränkter Nierenfunktion kann es zu gesteigerten Nebenwirkungen einer bestehenden medikamentösen Therapie kommen. Das Risiko, eine NEC zu entwickeln, ist ebenfalls erhöht (57). Einer Überwässerung ist zur Vermeidung von Lungenödemen und einer darauffolgenden respiratorischen Verschlechterung entgegenzuwirken. Die Indikation zur Behandlung mit Furosemid ist nur in Ausnahmefällen gegeben, da dieses Diuretikum die Prostaglandinsynthese positiv beeinflusst (58).

❖ **Anämie, Hypo- und Hyperkapnie vermeiden**

Eine Anämie führt über ein gesteigertes Herzzeitvolumen (HZV) zu einer zusätzlichen kardialen Belastung. Eine Hypokapnie birgt durch einen niedrigen pCO₂ Wert die Gefahr einer Vasokonstriktion der cerebralen Gefäße und erhöht so das Risiko der Hirnschädigung (59). Bei einer Hyperkapnie kommt es zu einem erhöhten pCO₂ Wert mit der Gefahr einer reflektorischen cerebralen Vasodilatation, vermehrter cerebraler Durchblutung und einer Gefäßzerreißung mit Einblutung in das Gewebe.

❖ **Postnatale Surfactantgabe** zur Verhinderung und Behandlung eines ANS/RDS

Hiermit lässt sich die Entstehung eines Rechts-Links-Shunt über den DA minimieren (60).

1.10.2 Medikamentöse Therapie

1.10.2.1 Indometacin

Indometacin ist ein Arylessigsäure-Derivat und gehört zu der Gruppe der Non-Steroidale Anti-Inflammatorische-Drogen (NSAID). Es hemmt nicht selektiv das Enzym Cyclooxygenase, welches zur Prostaglandinsynthese aus Arachidonsäure benötigt wird. Im menschlichen Körper finden sich zwei Isoformen des Enzyms, COX 1 und COX 2. In Neugeborenen ist die Halbwertszeit (HWZ) mit 11–36 Stunden deutlich erhöht gegenüber der HWZ bei Erwachsenen mit 2,6–11,2 Stunden. Auch verfügt das Neugeborene noch über eine geringe Clearance Rate und somit über höhere Plasmaspiegel des Medikamentes (61). Seit den 70er Jahren wird Indometacin in der Behandlung des PDA eingesetzt und seine Effektivität bezogen auf den Verschluss des DA ist in zahlreichen randomisierten Studien belegt worden (62, 63). Indometacin ist in Deutschland im Gegensatz zu Ibuprofen zur Behandlung des PDA bei Frühgeborenen nicht zugelassen und es erfolgte in den letzten Jahren die Verwendung als „Off-Label-Use“-Präparat. Bis Ende der 90er Jahre war es das Mittel der ersten Wahl. Aufgrund der Annahme, dass die Prostaglandine in der Phase des funktionellen Ductus-Verschusses eine verminderte Kontraktion der Ductus-Muskulatur bewirken, stellt die Hemmung der PG-Synthese durch Indometacin eine erfolgversprechende Therapie dar. Die Erfolgsquote für einen Verschluss wird in Studien mit 79 % in Abhängigkeit vom Gestationsalter angegeben (64). Nach der 4. Lebenswoche kommt es zu einer

starken Abnahme des Therapieerfolges, bedingt durch ein Ansteigen der PG Clearance Rate, ein höheres Verteilungsvolumen und die Abnahme der Sensibilität für Prostaglandine (65). In Lehrbüchern findet sich zur Therapie des PDA meist die Angabe, Indometacin als eine 30-Minuten-Kurzinfusion intravenös, 3malig, im 12-Stunden-Intervall zu verabreichen. Eine Applikationsdauer über 6 Stunden hat, im Vergleich zu einer Gabe über 30 Minuten, weniger Nebenwirkungen bei gleichem Effekt (50). Begonnen werden sollte mit einer initialen Dosis von 0,2 mg/kgKG. Darauf folgen eine 2. und eine 3. Dosis nach je 12 Stunden. Die Höhe dieser Dosen ist in Abhängigkeit des Lebensalters festzulegen wie in Tabelle 2 ersichtlich.

Tabelle 2 Dosisschema für die kurzfristige Gabe von intravenösem Indometacin bei einer Gabe im 12-Stunden-Intervall (50)

Alter des Kindes bei 1. Dosis	Intravenöse Dosis in mg/kgKG Dosis-Intervall = 12 Stunden		
	1. Dosis	2. Dosis	3. Dosis
< 48 Std.	0,2	0,1	0,1
2 – 7 Tage	0,2	0,2	0,2
> 7 Tage	0,2	0,25	0,25

Alternativ kann die Therapie auch als Low-Dose-Therapie vorgenommen werden. Bei dieser wird eine erniedrigte Dosierung über insgesamt 6 Tage verabreicht. Hierbei haben Studien gezeigt, dass eine Plasmakonzentration von 0,5 mg/l, bestehend für eine Woche, für einen dauerhaften Verschluss benötigt wird (66). In einer randomisierten klinischen Placebo-Studie wurden Dosierungen von 3 x 0,2 mg/kgKG als initiale Behandlung, plus einer für 5 Tage folgenden Dosierung von 0,2 mg/kgKG pro Tag verwendet. Hierunter zeigte sich eine Abnahme der Wiedereröffnungsrate, und die Anzahl der operativen Verschlüsse konnte gesenkt werden (67). Spätere Studien zur Low-Dose-Gabe zeigten jedoch keinen klaren Vorteil dieser Behandlungsform, und so wird weiterhin die dreimalige Gabe von Indometacin als Therapieverfahren vorgezogen (68).

Guimaraes et al. zeigten in einer europäischen Studie, in der länderübergreifend die Behandlung von Neugeborenen mit einem PDA erfasst wurde, dass es nicht nur Unterschiede in der Verwendung der NSAID (Indometacin vs. Ibuprofen) gab. Es zeigten sich auch Differenzen in der Anzahl der Therapiezyklen und der Gabe des Indometacins als Low-Dose-Therapie oder Einmalgaben. Einige Zentren behandelten ihre Neugeborenen prophylaktisch mit NSAID, andere therapierten nur Neugeborene mit hämodynamisch relevantem PDA und weitere Zentren behandelten auch Neugeborene mit PDA, welche keine hämodynamische Relevanz zeigten (69). Das Ergebnis ergab eine breite Variation in der Behandlung des PDA in den Ländern der EU und keine standardisierte Vorgehensweise.

In einer Metaanalyse aus dem Jahr 1996 zeigten Fowlie et al., dass die Inzidenz eines symptomatischen PDA bei Frühgeborenen und die Notwendigkeit eines operativen Ductusverschlusses reduziert werden durch die prophylaktische Gabe von Indometacin innerhalb von 24 Stunden postnatal. Weiterhin konnte eine Abnahme schwerer intrakranieller Blutungen um 40 %, sowie ein Schutz vor der Entwicklung einer periventrikulären Leukomalazie (PVL) festgestellt werden (70, 71). Trotz dieser Vorteile einer prophylaktischen Therapie muss jedoch an die unten aufgeführten erhöhten Risiken durch eine Indometacintherapie gedacht werden. Eine prophylaktische Gabe sollte daher individuell entschieden werden.

Eine Therapie mit Indometacin ist mit einer Abnahme des cerebralen, renalen und mesenterialen Blutflusses assoziiert. Dies kann zu schweren Komplikationen führen, wie einer Oligurie, einem transienten Nierenversagen, Elektrolyt-Inbalancen (72), gastrointestinalen Blutungen, oder einer

Darmperforation (2, 73). Um die Niere zu schützen, ist unter der Gabe von Indometacin auf eine genaue Flüssigkeitsbilanzierung zu achten. Durch den Wirkmechanismus des Indometacins ist auch die Thrombozytenaggregation gehemmt, was die Blutungsneigung erhöhen kann. Eine Intervention mit Indometacin sollte wohlüberlegt sein, zudem es in bis zu 66 % der Fälle zu einem Spontanverschluss des PDA bei Frühgeborenen kommen kann (74).

Kontraindikationen für eine Behandlung mit Indometacin sind eine Oligurie ($< 0,6$ ml/kgKG / Std.) in den letzten 8 Stunden und ein Anstieg des Kreatinins $\geq 2,0$ mg/dl. Weitere Kontraindikationen sind eine Thrombozytopenie mit Werten von $< 50.000/\mu\text{l}$, eine pathologische plasmatische Gerinnung, eine aktive Blutung und eine NEC. Bekannte gastrointestinale oder renale Anomalien stellen weitere Kontraindikationen für eine Behandlung mit Indometacin dar (46).

1.10.2.2 Ibuprofen

Ibuprofen ist wie das Indometacin ein nicht selektiver Hemmer der Cyclooxygenase. Es wird seit 1995 in Studien zur alternativen Behandlung des persistierenden DA eingesetzt (75). Seit 2004 besteht die Zulassung zur Ductus-Intervention bei Frühgeborenen in Europa. Unter der Verwendung von Ibuprofen zeigen sich ähnliche Verschlussraten (93 % unter Indometacin, 78 % unter Ibuprofen) bei geringeren Nebenwirkungen.

Es konnten effektive Ductusverschlüsse beobachtet werden, ohne Veränderungen des cerebralen, mesenterialen oder renalen Blutflusses (75). Die Halbwertszeit des Ibuprofens beträgt 30 Stunden und liegt so über dem des Indometacins. Die Dosierungsempfehlungen für Ibuprofen werden wie folgt angegeben: Initial werden 10 mg/kgKG durch eine 30-Minuten-Kurzinfusion appliziert. Dieser folgen 2 x 5 mg/kgKG in einem Abstand von jeweils 24 Stunden (18). Eine Metaanalyse von Ohlsson et al. zeigte den gleichen Effekt von Ibuprofen und Indometacin auf einen erfolgreichen Ductusverschluss. Ibuprofen reduziert das Risiko für Oligurien. Aber es verdrängt das Bilirubin aus seiner Bindung zum Albumin, erhöht damit die Serumkonzentration des Bilirubins und steht so in Verdacht, die Entwicklung eines Kernikterus bei Neugeborenen zu erhöhen (76). Zu einer prophylaktischen Gabe wurde seinerzeit nicht geraten, da es unter Ibuprofen zu einer gestiegenen Inzidenz einer pulmonalen Hypertension kam und sich nicht, wie bei Indometacin, ein protektiver Effekt hinsichtlich der intrakraniellen Hämorrhagien zeigte. 2003 kamen Ohlsson et al. zu dem Schluss, dass Indometacin das Mittel der Wahl zur Behandlung eines PDA sei (77). 2009 wurde genau diese Studie aktualisiert und es zeigte sich, dass Ibuprofen das Risiko für ein transientes Nierenversagen und für eine NEC signifikant senkt, bei gleicher Effektivität eines Ductusverschlusses. Diesmal wurde Ibuprofen als Mittel der Wahl bei der Behandlung des PDA empfohlen (78). Es gibt bislang keine Langzeitstudien über die neurologische Entwicklung der Kinder nach einer therapeutischen Intervention mit Cyclooxygenase-Hemmern. Die Autoren fordern nun eine Studie, welche beide Medikamente gegen ein Placebo vergleicht. Aufgrund der derzeitigen unzureichenden Datenlage kann abschließend keine standardisierte Therapieempfehlung für Ibuprofen oder Indometacin gegeben werden. Der Einsatz des jeweiligen Medikamentes sollte daher individuell am Patienten und der bereits bestehenden Klinik entschieden werden.

1.10.3 Chirurgicaler PDA-Verschluss

Am 26. August 1938 wurde von Robert Gross erstmals eine Ductusligatur am Bostoner Children's Hospital bei einem 7-jährigen Jungen mit konnatalem Herzfehler erfolgreich durchgeführt (79). Laborde et al. entwickelten in den frühen 90er Jahren die erste thorakoskopische Ductusligatur in Paris (51). Die Ductusligatur bei Frühgeborenen wird als Therapieoption zweiter Wahl angesehen und in der Regel nach erfolgloser medikamentöser Therapie oder bei extrem kranken FG durchgeführt. Aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes dieser Kinder kann häufig keine medikamentöse Therapie versucht werden, und der chirurgische Verschluss stellt hier die einzige mögliche Option dar (80). Nicht nur der bestehende PDA ist für die sehr unreifen FG ein Risiko, sondern auch die mit dem Eingriff verbundenen möglichen Komplikationen. Zu nennen wären hier beispielhaft Pneumothorax, Chylothorax, Infektionen, intraoperative Blutungen, Retinopathien und die Läsion des N. recurrens, mit der möglichen Folge einer Stimmbandparese. Diese Komplikation wurde durch Burke et al. 1999 nach minimal invasiven Eingriffen bei

LBW-Kindern beschrieben (81). Kabra et al. zeigten in einem Vergleich internationaler Studien, dass es eine Korrelation zwischen der Entwicklung neurosensorischer Schädigungen und den Raten chirurgischer PDA-Ligaturen gibt. Auch zeigten sich gesteigerte Risiken für eine BPD und für die Entwicklung einer schweren Retinopathie bei ELBW-Kindern (82).

Vergleicht man die Verschlussraten der operativen Therapie zur medikamentösen, zeigen sich höhere Erfolgsquoten (83, 84). Neuere Studien evaluieren die Mortalität und die Morbidität der Ductusligatur. Es wurden retrospektiv Daten von 46 FG (mittleres GA 26 ± 6.5 , mittleres GG 943,5 g) des Zeitraumes 1998 bis 2007 erfasst und ausgewertet. 93 % der FG wurden vor der Ligatur ohne Erfolg medikamentös behandelt. Die Ergebnisse zeigen eine Mortalitätsrate von 10,9 % für Todesfälle, welche direkt auf die OP zurückzuführen waren. Eine hohe Anzahl an Morbiditäten, 17 % NEC, 36 % intrakranielle Hämorrhagien, 7 % Parese des N. recurrens und 4 % Chylothorax waren ebenfalls festzustellen (85).

Zu berücksichtigen ist aber, dass es sich bei den Frühgeborenen dieser und weiterer Studien zu Mortalität und Morbidität nach chirurgischem Ductusverschluss in der Regel um solche handelte, welche aufgrund ihrer Unreife viele Komorbiditäten bereits vor einer OP aufwiesen. Dies sollte bei der Interpretation der Ergebnisse Berücksichtigung finden.

1.11 Thrombozyten und Thrombozytopenie des Neugeborenen

1.11.1 Thrombozyten und ihre Funktion

Die Thrombozyten (Blutplättchen) sind flache, rundliche, 1–3 μm große Zellen des menschlichen Blutes. Sie sind die kleinsten Zellen des Blutes und entstehen durch Abschnürung von Zellfortsätzen der Megakaryozyten im Knochenmark. Die Thrombozyten weisen keinen Kern auf. Ihre Lebensdauer beträgt 9–12 Tage und sie werden vorwiegend in der Milz abgebaut. In einem Mikroliter Blut finden sich ca. 170.000–400.000 Thrombozyten. Abb. 5 zeigt einen Thrombozyten, der nicht aktiviert ist (10).

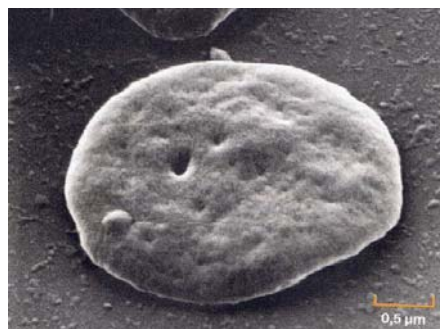


Abb. 5 Ruhender Thrombozyt; typische Linsenform, glatte Oberfläche und kleine kraterähnliche Öffnungen (10)

In ihrem Zytosol finden sich zahlreiche Granula. Diese werden unterteilt in α -Granula, elektronendichte Granula und Lysosomen. Die α -Granula enthalten Gerinnungsfaktoren (Fibrinogen, Faktor V und Faktor VIII), „Klebstoffe“ (vWF = von Willebrand-Faktor) und Wachstumsfaktoren (TGF- β , VEGF, PDGF (Platelet-derived growth factor)). Die elektronendichten Granula enthalten ADP, ATP und Serotonin. Die Lysosomen enthalten saure Hydrolasen.

Die Hauptfunktion der Thrombozyten ist die primäre Hämostase. Bei einer Verletzung der Blutgefäße werden subendotheliale Kollagenfasern freigesetzt, welche die Thrombozyten anlocken. Nach Anlagerung kommt es zu einem Prozess der Aktivierung. Dieser besteht aus Sekretion der Granula durch den Thrombozyten, wodurch Agonisten wie das ADP und Thromboxan A_2 freigesetzt werden und weitere Thrombozyten zur Adhäsion in das verletzte Gewebe animiert werden. Als Zweites kommt es zu einer Formveränderung, welche den zusätzlichen Thrombozyten ermöglicht, an die bereits vorhandenen anzudocken, siehe Abb. 6. Hierfür ver-

fügt der Thrombozyt über ein Integrin, das Glykoprotein IIb/IIIa (Gp), welches in seiner aktiven Form an Fibrinogen und den vWF bindet und wichtig für die Thrombozyten-Aggregation ist. Zuletzt zeigt sich eine geordnete Aggregation der Blutplättchen. Eine Anheftung an das Endothel erfolgt über den im Endothel gebildeten vWF, welcher an den thrombozytären Glykoprotein-Ib-IX-V-Komplex oder via Fibrinogen-Brückenbindung an Glykoprotein IIb/IIIa binden kann. Das vom Thrombozyten freigesetzte Thromboxan A₂ und Serotonin führen synergistisch zu einer Vasokonstriktion des verletzten Gefäßes und somit zu einer Unterstützung des Verschlussmechanismus des verletzten Areals. Die primäre Hämostase ist somit abgeschlossen (10).

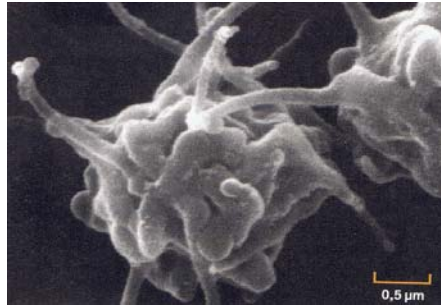


Abb. 6 Aktivierter Thrombozyt; typische Ausbildung von Pseudopodien, mit diesen können sich die Thrombozyten untereinander verankern (10)

1.11.2 Thrombozytopenie des Neugeborenen

Eine Thrombozytopenie (TZP) ist beim Feten, beim reifen Neugeborenen und auch bei einem Frühgeborenen durch eine Thrombozytenzahl von $< 150.000/\mu\text{l}$ Blut definiert. Von einer schweren Thrombozytopenie spricht man bei Werten $< 50.000/\mu\text{l}$. In einer großen Studie von Castle et al. fand sich bei 22 % der Frühgeborenen auf einer neonatalen Intensivstation eine Thrombozytopenie (86). Die Inzidenz für eine Thrombozytopenie nach oben genannter Definition bei Neugeborenen in großen nicht selektierten Studien liegt nur bei 0,1 – 2 %. Kranke Neugeborene zeigen also sehr viel häufiger eine solche Pathologie (87).

In der 5. Woche post conceptionem (pc) beginnt die Megakaryopoese und die Abschnürung von Thrombozyten. Es kommt im Verlauf der Gestation zu einem linearen Anstieg der Thrombozytenzahl. Van den Hof et al. konnten zeigen, dass die durchschnittliche Zahl der Thrombozyten in der 15. Woche pc bei $187.000/\mu\text{l}$ liegt. Am Geburtstermin zeigte sich eine durchschnittliche Zahl von $274.000/\mu\text{l}$ Blut (88). Frühgeborene zeigen daher schon aufgrund ihrer Unreife und der niedrigeren Synthese eine geringere Thrombozytenzahl bei der Geburt. Der Referenzwert für beide Gruppen, Frühgeborene und reife Neugeborene, liegt aber genau wie bei Kindern und Erwachsenen bei $150.000\text{--}450.000/\mu\text{l}$ Blut. Klinisch zeigt sich eine neonatale Thrombozytopenie im Auftreten von Petechien an Hautarealen, die starkem Druck ausgesetzt waren. Weiterhin feststellbar sind konjunktivale Blutungen, Schleimhautblutungen, gastrointestinale Blutungen und eine erhöhte Anzahl an intracerebralen Hämorrhagien (89).

Die Ursachen für eine neonatale TZP sind in Abb. 7 dargestellt.

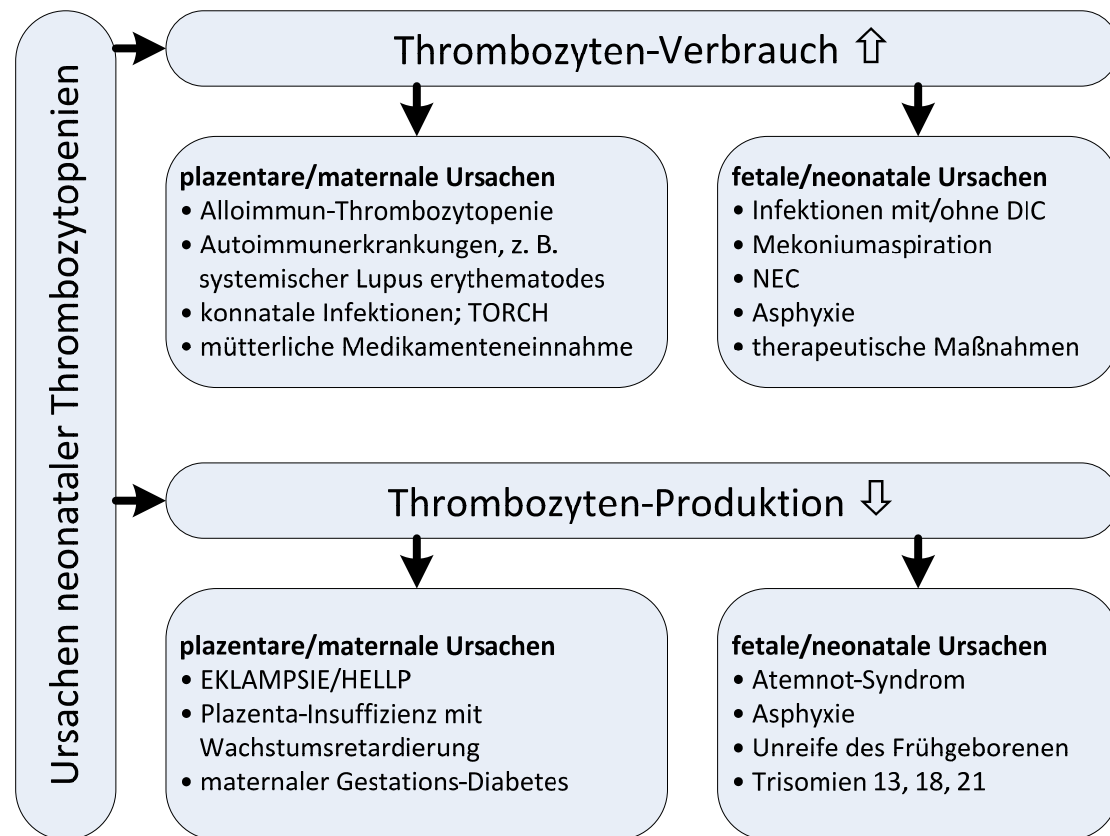


Abb. 7 Ursachen neonataler Thrombozytopenien, klassifiziert nach primär gesteigertem Thrombozytenverbrauch oder verringerter Thrombozytenproduktion (modifiziert nach George und Bussel 1995) (90)

In Abb. 7 wurde primär auf einen erhöhten TZ-Verbrauch oder eine geringere TZ-Produktion als Ursache für eine TZP eingegangen. Nicht unerwähnt bleiben sollte auch die Möglichkeit einer Kombination aus beidem und eine TZP auf Basis eines Thrombozytenverlustes. Dieser ist zu beobachten bei Blutungen, durch Verdünnungseffekte (Hämodilution), sowie bei einer Beschädigung der Thrombozyten durch eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) oder Austauschtransfusion. Ferner unterscheidet man bei den postnatal erworbenen TZP zwischen frühzeitigen (< 72 h) oder spät (> 72 h) auftretenden Formen.

In der klinischen Diagnostik wird die Thrombozytenzahl in der Regel durch eine automatisierte Thrombozytenzählung bestimmt. Zu berücksichtigen ist hier, dass bei schweren TZP eine manuelle Zählung im Ausstrichpräparat die verlässlichere Methode ist. Hier können „Pseudothrombozytopenien“, verursacht durch Thrombozytenagglutination, ausgeschlossen werden, und auch die fehlerhafte Interpretation von Makrothrombozyten bei der Counter-Zählung wird so umgangen (91).

Für die Therapie einer erworbenen neonatalen TZP stehen keine allgemein akzeptierten und evidenzbasierten Richtlinien zur Verfügung. Die Indikation zur Thrombozyten-Transfusion wurde in den letzten Jahren enger gefasst, da es keinen nachweisbaren Nutzen von prophylaktischen Transfusionen zur Verhinderung von Blutungen bei thrombozytopenischen Neugeborenen gibt. Auch in diesem Fall muss das Neugeborene individuell betrachtet werden. Es sind die zugrunde liegende Erkrankung als eventuelle Ursache für eine TZP, die Reife des Kindes, das postnatale Alter, der Allgemeinzustand und das aktuelle Risiko für eine Blutung mit in die Entscheidung für oder gegen eine Transfusion einzubeziehen (90). Empfehlungen für Leitlinien zur Indikationsstellung zur Thrombozyten-Transfusion bei Neugeborenen wurden 2000 von Calhoun et al. und 2003 von Roberts u. Murray veröffentlicht und sind in der nachfolgenden Abbildung zusammengefasst ersichtlich. Diese oder ähnliche Leitlinien werden in vielen neonatologischen Zentren für die Indikationsstellung zur Transfusion herangezogen.

Thrombozytenzahl	Keine Blutungszeichen	Blutungszeichen
<30/nl	Nach eindeutiger Diagnostik und Beurteilung der Thrombozytopenie kann bei allen Neugeborenen eine Indikation zur Thrombozytentransfusion gegeben sein.	Thrombozytentransfusion
30–49/nl	Keine generelle Indikation zur Thrombozytentransfusion bei stabilem Kind. Indikation möglicherweise bei: <ul style="list-style-type: none"> — Gewicht <1.000 g und Alter <1 Woche — Klinische Instabilität (kardial, pulmonal, neurologisch) — Vorherige Blutung (IVH, Lungenblutung) — Blutungsneigung, Petechien — gleichzeitige Koagulopathie — vor oder nach Operation oder Austauschtransfusion 	Thrombozytentransfusion
50–99/nl	Keine Thrombozytentransfusion	Thrombozytentransfusion
100–150/nl	Keine Thrombozytentransfusion	Keine Thrombozytentransfusion

Abb. 8 zeigt die von Calhoun et al. 2000 und Roberts u. Murray 2003 erstellten Empfehlungen zur Indikationsstellung zu einer Thrombozytentransfusion beim Neugeborenen (90)

1.12 Persistierender Ductus arteriosus und Thrombozytopenie

In den letzten Jahren durchgeführte Studien zu den Verschlussmechanismen des DA untersuchten, inwiefern Thrombozyten zu einem dauerhaften Verschluss bei Frühgeborenen beitragen. Echtler et al. zeigten in unterschiedlichen Experimenten mit Mäusen, dass Thrombozyten nach erfolgter initialer Verschlussphase im DA-Lumen zu finden sind. Der histologische Aufbau des DA reifer, neugeborener Mäuse ist vergleichbar mit dem humaner Frühgeborener. Die in den Experimenten verwendeten Mäuse zeigten in der initialen Phase des Verschlusses, also der aktiven Konstriktionsphase mit Hypoxie des Gewebes und Ausbildung von Intimahügeln, einen insuffizienten Ablauf. Es verblieb ein Restlumen und es konnte die Adhäsion von Thrombozyten beobachtet werden. Die Einwanderung der Thrombozyten wurde anhand eines Nachweises des Glykoproteines IIb/IIIa (Gp) und des GpVI erbracht. Durch Transmissions-Elektronenmikroskopie zeigte sich in dem verschlossenen DA-Lumen eine Aggregation aktiver, degranulierter Thrombozyten (30).

Als Zweites wurde geprüft, ob die Thrombozyten-Akkumulation in das Lumen stattfand. Es wurde experimentell gezeigt, dass es sich hier nicht um ein passives „Einfangen“ von Thrombozyten handelte, welche sich nach Konstriktion des DA im dortigen Restblut befanden. Hierzu wurden fluoreszenzmarkierte Thrombozyten in den DA und in den Aortenbogen von Mäusen infundiert. Die Interaktion war auf den DA beschränkt, es zeigten sich keine markierten Thrombozyten im Aortenbogen. Ferner konnten nicht nur die markierten Thrombozyten an der Innenseite des DA-Lumen nachgewiesen werden, sondern auch Thrombozyten, welche durch diese rekrutiert waren. Zusammen bildeten sie einen Thrombus, der einen kompletten Verschluss des Lumens ermöglichte (30).

Um die Ergebnisse aus den Tierversuchen auf den Menschen übertragen zu können, wurden die DA-Lumina von humanen Neugeborenen, welche sich kurz nach der Geburt einer kardialen Operation unterziehen mussten, untersucht. Hier zeigte sich in den konstringierten DA eine prothrombotische, luminale Oberfläche bestehend aus freigelegtem subendotheliale Kollagen, vWF, Fibrin und aktivierten Thrombozyten. In den PDA-Lumina zeigten sich diese Veränderungen nicht (30).

Des Weiteren wurde der Erfolg einer Indometacin-Therapie bei Abwesenheit der Thrombozyten überprüft. Indometacin wirkt über eine Senkung der PGE₂-Konzentration fördernd auf die Konstriktion des DA. Es zeigt in vitro einen hemmenden Effekt auf die Thrombozyten-Akkumulation durch Hemmung der Synthese des Thromboxan A₂. Versuche im Tiermodell wiesen jedoch in vivo eine überwiegend prothrombotische Wirkung von Indomethacin auf, vermutlich getriggert durch die Abnahme der adhäsionshemmenden PGE₂- und der Prostacyclin-Synthese (30).

Mit Hilfe einer retrospektiven Studie zeigten Echtler et al. bei 123 Frühgeborenen eine Korrelation zwischen einer Thrombozytopenie und einem persistierenden DA bei Frühgeborenen mittels Chi-Quadrat-Test und multivariater Analyse. Die Kinder wurden in zwei Gruppen eingeteilt, thrombozytopen und nicht thrombozytopen. 19 von 123 Kindern wiesen eine Thrombozytopenie auf, und keines dieser 19 Kinder zeigte einen Verschluss des DA. Echtler et al. kamen zu dem Schluss, dass eine Thrombozytopenie im Zusammenhang mit dem gehäuften Auftreten eines PDA steht (30).

2 Fragestellung

60 % aller Frühgeborenen mit einem GG < 1500 g entwickeln die Problematik eines offenen Ductus arteriosus, welcher das Risiko für Mortalität und Langzeitmorbidity dieser kleinen Patienten stark ansteigen lässt (33).

Die Therapie des PDA ist eine Herausforderung an die behandelnden Ärzte. Jedes einzelne Frühgeborene zeigt unterschiedliche körperliche Voraussetzungen wie z. B. Gestationsalter (GA), Geburtsgewicht (GG) und Co-Morbiditäten, welche bei der Entscheidung für oder gegen eine Therapieoption individuell betrachtet werden müssen. In den meisten Fällen ist die medikamentöse Therapie mit NSAID die Therapie der ersten Wahl. Es gibt Therapieempfehlungen für die Indometacin- und Ibuprofengabe, aber noch heute zeigt sich in den verschiedenen neonatologischen Zentren kein Konsens bezüglich der Anwendung beider Medikamente. Ein operativer Verschluss wird bei medikamentösem Therapieversagen in Betracht gezogen.

Die bestehenden Therapieoptionen, medikamentös als auch operativ, sind mit zahlreichen oft schweren Nebenwirkungen behaftet. Gerade bei sehr kleinen Frühgeborenen ist zudem eine verringerte Ansprechbarkeit auf die medikamentöse Therapie zu beobachten (33).

Daher sollte es ein Anliegen sein, die Verschlussmechanismen des PDA noch genauer zu verstehen, um nebenwirkungsärmere Therapien entwickeln zu können.

Ziel dieser Arbeit ist es, die vermuteten Zusammenhänge zwischen einem hämodynamisch relevanten PDA und einer Thrombozytopenie darzustellen.

Bislang gibt es nur wenige retrospektive Studien mit größeren Fallzahlen, welche dieser Fragestellung nachgehen (30, 92, 93).

Eine Thrombozytopenie könnte eine zusätzliche Ursache für einen Nichtverschluss des Ductus arteriosus darstellen (30).

Es soll in dieser Dissertation im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse der Frage nachgegangen werden, ob

- ❖ ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Thrombozytopenie im Zeitraum 1.–10. Lebenstag und einem persistierenden Ductus arteriosus besteht,
- ❖ eine bei Therapiebeginn bestehende Thrombozytopenie das Ergebnis einer ersten medikamentösen Therapie mit Indometacin/Ibuprofen beeinflusst,
- ❖ es weitere Risikofaktoren für einen hsPDA geben kann.

3 Methoden

3.1 Studiendesign

Die Arbeit ist eine retrospektive Studie mit den klinische Daten der Jahre 2003–2011, welche Frühgeborene mit bzw. ohne hämodynamisch signifikanten PDA vergleicht. Weitere Ziele sind die Beschreibung des Outcomes der ersten Therapie und die Darstellung der Unterschiede in den therapeutischen Gruppen. Zudem erfolgt retrospektiv eine Ermittlung weiterer Risikofaktoren, welche möglicherweise zur Entstehung eines PDA beitragen.

3.2 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasst alle Neugeborenen, die in der Zeit vom 01.01.2003 – 31.12.2011 in der Universitätsfrauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München lebend geboren wurden und die folgenden Kriterien erfüllen:

- ❖ Gestationsalter 22 ± 0 bis 30 ± 0 Wochen
- ❖ Weiterversorgung auf der NIPS (Neugeborenen-Intensiv-Pflege-Station) mit kurativer Intention
- ❖ echokardiologische Untersuchung
- ❖ vollständige Dokumentation des stationären Verlaufes

3.3 Datenerhebung und Datenaufbereitung

Die Daten wurden aus dem Dokumentationsprogramm Neolink 2000, aus dem Informationssystem des Institutes für Klinische Chemie des Klinikums Innenstadt und aus den Entlassungsbriefen der Kinder erhoben.

Neolink 2000 ist ein Dokumentationsprogramm auf der Basis von Microsoft Visual FoxPro, welches in der Neonatologie eingesetzt wird. In das Dokumentationsprogramm werden alle klinisch relevanten Daten zur Erstversorgung im Kreißsaal, über Maßnahmen nach Aufnahme auf der Intensiv-Station, klinische Verlaufsdaten während des stationären Aufenthaltes, sowie Angaben zur Entlassung durch die betreuenden Ärzte eingepflegt. Es konnte so auf eine umfangreiche Datenbank zurückgegriffen werden. Folgende Daten wurden aus dem System Neolink 2000 in Microsoft Excel (Version 2010) transferiert und dort zur besseren Weiterverarbeitung wie nachstehend aufgeführt untergliedert.

3.3.1 *Maternale Daten*

- ❖ Geburtsdatum der Mutter
- ❖ Alter bei der Geburt
- ❖ Entbindungsgrund
- ❖ Entbindungsmodus, z. B. primäre Sectio, sekundäre Sectio, Spontangeburt
- ❖ Anzahl der vorausgegangenen Schwangerschaften
- ❖ Anzahl der Aborte
- ❖ Anzahl der Abbrüche
- ❖ Pränatale Induktion der Lungenreifung, Anzahl der Kortikosteroidgaben und Datum der letzten Gabe

3.3.2 Neonatale Daten

- ❖ Geburtsdatum, Entlassdatum
- ❖ Geschlecht
- ❖ Gestationsalter in vollendeten Schwangerschaftswochen
- ❖ Geburtsgewicht
- ❖ Einling/Mehrling
- ❖ Daten der Erstversorgung:
 - Apgar-Werte Minute 1/5/10
 - Nabelschnur pH
 - Small for Gestational Age (SGA)
 - Sichtbare Fehlbildungen
 - Surfactant-Substitution (qualitativ und quantitativ)
 - Katecholamingabe, Steroidgabe
 - Daten zur Atemunterstützung (Intubation ja/nein, Maskenbeatmung, Rachentubus)
- ❖ Klinische Daten im Verlauf des stationären Aufenthaltes
 - Diagnosenerfassung neonatologischer Erkrankungen
 - Erfassung eines persistierenden Ductus arteriosus (PDA)
 - Unterscheidung zwischen hsPDA und nicht hsPDA
 - Parameter der Ductusligatur; Datum und Lebenstag zum Zeitpunkt der OP, Therapieerfolg der OP

Aus dem Informationssystem des Institutes für Klinische Chemie wurden die Labordaten der Kinder für den Zeitraum des gesamten stationären Aufenthaltes ermittelt und als Excel-Tabellen erfasst.

Aus dem System Neolink 2000 wurde zu jedem Kind der Entlassungsbrief erstellt. Alle erhobenen Daten wurden vor einer Weiterverwendung unter Wahrung des Datenschutzes anonymisiert.

Die anonymisierten Daten wurden in Excel-Tabellen gespeichert und in Labordaten und Analysedaten unterteilt. In die Labordaten wurden unter Verwendung der Entlassungsbriefe der Kinder die folgenden Informationen (wenn erhebbar) in Abhängigkeit von den Lebenstagen eingepflegt:

- ❖ Datum der ersten Echokardiographie sowie weiterer Echokardiographien im Verlauf
- ❖ Vorhandensein eines persistierenden Ductus arteriosus
- ❖ Beginn und Ende einer Therapie mit Indometacin
- ❖ Beginn und Ende einer Therapie mit Ibuprofen
- ❖ Beginn und Ende einer Therapie mit Low-Dose-Indometacin
- ❖ Datum der Ductusligatur

Die Analysedaten wurden mit Hilfe der Entlassungsbriefe komplettiert und um weitere Informationen ergänzt. Das Vorhandensein eines hämodynamisch relevanten persistierenden Ductus arteriosus wurde erfasst. Anhand der Labordaten wurde eine Thrombozytopenie ermittelt und in die Analysedaten übertragen. Zudem wurden die medikamentösen und operativen Therapien, falls beschrieben, zu jedem Datensatz erfasst. Hierbei war es wichtig, die erste Therapieoption zu beschreiben und die Therapieoption zu ermitteln, welche zu einem endgültigen Verschluss geführt hatte. Die vorangegangenen Therapien wurden erfasst und ihrer Abfolge nach geordnet.

Spontanverschlüsse sowie das Ausbleiben des Ductus-Verschlusses wurden ergänzend in die Tabellen eingefügt. Der klinische Stand bei der Entlassung des Kindes bezüglich eines vorhandenen hsPDA wurde separat erfasst.

Die vorher festgelegten, zu untersuchenden Parameter waren entweder mit „Ja/Nein-Entscheidungen“ zu beantworten oder wurden als absolute Werte in die Tabellen eingetragen.

3.4 Definitionen hämodynamisch signifikanter PDA und Thrombozytopenie

3.4.1 Definition hsPDA

Die Information, ob ein Kind einen persistierenden Ductus arteriosus (PDA) mit oder ohne hämodynamische Relevanz (hsPDA/nhsPDA) aufwies konnte aus dem Dokumentationsprogramm Neolink, sowie aus den Entlassbriefen der Kinder ermittelt werden. Ein hämodynamisch relevanter PDA wurde als solcher definiert, wenn zu einem Links-Rechts-Shunt einer der folgenden durch echokardiographische Untersuchungen belegbarer Parameter vorlag:

- ❖ LA/Ao-Verhältnis $> 1,4$
- ❖ Ductus-Durchmesser > 2 mm an der engsten Stelle
- ❖ Ein diastolischer retrograder Fluss in der Aorta descendens

3.4.2 Definition Thrombozytopenie (TZP)

In der hier vorliegenden Studie wurde eine Thrombozytopenie definiert, wenn die nachstehenden Voraussetzungen zutrafen:

- ❖ Thrombozytenwert $\leq 150.000/\mu\text{l}$ Blut.
- ❖ Der o. g. Thrombozytenwert lag im Zeitraum 1.–10. Lebenstag.
- ❖ Der erniedrigte Thrombozytenwert bestand mindestens an zwei aufeinanderfolgenden Lebenstagen.

3.5 Datenanalyse und Dateninterpretation

Zunächst wurde das Gesamtkollektiv beschrieben und danach die Kinder mit und ohne hsPDA bzw. mit und ohne TZP ermittelt. Diese Gruppen wurden nun gesondert voneinander und in Kombination nach signifikanten Merkmalen untersucht. In Folge wurden die erste medikamentöse Therapieoption bei Kindern mit hsPDA und die daraus resultierenden Verschlussraten betrachtet. Danach erfolgte ein Vergleich der Responder und der Non-Responder auf signifikante Unterschiede.

3.6 Statistische Methoden

Nach der Erhebung der Daten kam das Programm Microsoft Excel (Version 2010) zur weiteren Verwaltung der Daten und das Statistikprogramm SPSS (Version 22.0) zur statistischen Auswertung und zur Erstellung der Graphen und Diagramme zur Anwendung.

Zur Analyse der Daten dienten die Methoden der empirischen Statistik.

Für die deskriptiven Analysen wurden die Häufigkeitsverteilungen in Form von Kreuztabellen und Graphiken (Histogramme, Balkendiagramme, Boxplots) dargestellt.

Ordinal und metrisch skalierte Merkmale (z. B. Gewichtsklassen, Gestationsalter) wurden mit dem Minimum, Maximum, dem Mittelwert und der Standardabweichung sowie dem Median beschrieben. Die nominalen Merkmale (z. B. Geschlecht, PDA ja/nein) wurden in absoluten und prozentualen Anteilen von der Grundgesamtheit der zum jeweiligen Parameter erfassten Daten angegeben.

Statistische Berechnungen erfolgten mit dem Chi-Quadrat-Test für zwei qualitative Variablen. Falls eine erwartete Fallzahl $n < 5$ war, wurde anstelle des Chi-Quadrat-Tests der exakte Test nach Fisher angewendet.

Bei dem Vergleich metrischer/ordinaler und nominaler Merkmale z. B. mit 3 Klassen wurde nach erfolgtem signifikanten Chi-Quadrat-Test ein Spaltenanteilstest mit Verwendung der Z-Testung und der Korrektur der Signifikanzwerte über Bonferroni durchgeführt.

Der Vergleich der Mittelwerte metrischer Merkmale erfolgte über die T-Testung für die Mittelwertgleichheit bei unabhängigen Stichproben, unter der zusätzlichen Testung der Varianzgleichheit nach Levene.

Als multivariates Testverfahren wurde eine binäre logistische Regression durchgeführt. Hierbei wurden die Regressionskoeffizienten (B) und die Odds Ratio ($\exp(B)$) mit Konfidenzintervallen und p-Werten angegeben.

Alle Tests wurden als signifikant eingestuft, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit $< 5\%$ war, d. h. das Signifikanzniveau lag bei $p = 0,05$.

4 Ergebnisse

Wird hier von „Frühgeborenen (FG)/Kindern“ gesprochen, so wird nicht unterschieden, welches Geschlecht diese besitzen. Die Signifikanztestungen erfolgten jeweils mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson und mit dem exakten Test nach Fisher mit einem Signifikanzniveau $p = 0,05$.

4.1 Deskription des gesamten Patientenkollektives

4.1.1 Anzahl der Kinder

In dem Zeitraum vom 01.01.2003 bis 31.12.2011 wurden 378 Frühgeborene geboren. 10 Kinder verstarben im Kreißsaal unter der Erstversorgung und wurden aus der Studie ausgeschlossen. Von den verbleibenden 368 Kindern mit einem Gestationsalter von 23 bis 30 Wochen, welche stationär aufgenommen wurden, verstarben trotz intensivmedizinischer Versorgung 8 Kinder während ihres stationären Aufenthaltes und 3 Kinder nach der Entlassung aus der Klinik, soweit bekannt. Diese sind in der Studie eingeschlossen.

4.1.2 Daten der Kinder

Tabelle 3 Daten Kinder Gesamtkollektiv n=368

Variable	% (n) bzw. Median (Min.-Max.)
Geschlecht	
weiblich	47% (173)
männlich	53% (195)
Gestationsalter (Wo)	28 (23. - 30.)
Gewicht (g)	1043 (375 - 2035)
SGA	15% (54)
Apgar 1	7 (0 - 10)
Apgar 5	9 (1 - 10)
Apgar 10	9 (3 - 10)

Ausführliche Darstellungen der in Tabelle 3 genannten Daten finden sich im Anhang in den Abb. 17 bis Abb. 19 und Tabelle 14 und Tabelle 15.

4.1.3 Thrombozytopenie

Bei 27 % (n=99) wurde nach Definition unter Punkt 3.4.2 die Diagnose einer Thrombozytopenie diagnostiziert.

4.1.4 Persistierender Ductus arteriosus

In Abb. 9 sind die relativen und absoluten Häufigkeiten eines PDA bezogen auf das Gesamtkollektiv dargestellt. Zu beachten ist die Unterscheidung des PDA in einen PDA mit hämodynamischer Relevanz (hsPDA) und einen PDA ohne hämodynamische Auswirkung (nhsPDA). Tabelle 16 und Abb. 20 im Anhang zeigen die Geschlechterverteilungen in den drei Gruppen. Es ergaben sich hierbei keine signifikanten Ergebnisse.

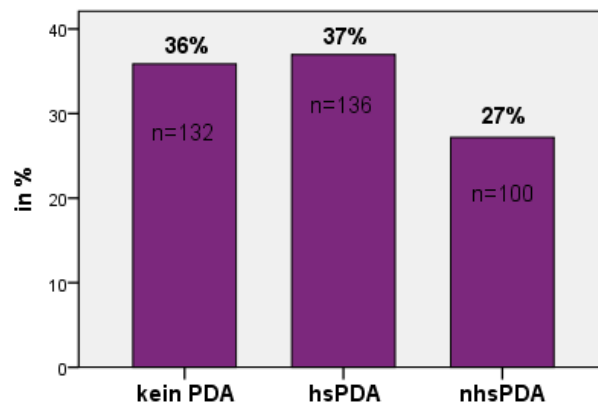


Abb. 9 Verteilung der Diagnose PDA im Gesamtkollektiv

Die Verteilung der Diagnose eines PDA auf die einzelnen Gewichtsklassen ist in nachfolgender Tabelle 4 ersichtlich. Das Ergebnis ist mit $p < 0,001$ signifikant.

Tabelle 4 Verteilungen der Diagnose PDA innerhalb der Gewichtsklassen.

		Geburtsgewichtsklassen			Gesamt
		ELBW	VLBW	LBW	
kein PDA	n=	38	62	32	132
	% in Gewichtsklasse	22%	40%	76%	36%
hsPDA	n=	100	32	4	136
	% in Gewichtsklasse	58%	21%	9,50%	37%
nhsPDA	n=	35	59	6	100
	% in Gewichtsklasse	20%	38%	14%	27%
Gesamt	n=	173	153	42	368

4.1.5 Verteilungen der häufigsten Morbiditäten im Gesamtkollektiv

Das Gesamtkollektiv $n=368$ wurde auf drei in der Neonatalperiode häufig vorkommende Morbiditäten hin ausgewertet. Tabelle 5 folgend und Abb. 21 im Anhang zeigen einen Gesamtüberblick über diese Verteilungen.

Tabelle 5 Verteilungen der häufigsten Morbiditäten im Gesamtkollektiv $n=368$

	ANS/RDS	BPD	NEC
Ja	215 (58%)	48 (13%)	14 (4%)
Nein	153 (42%)	320 (87%)	354 (96%)
Gesamt	368 (100%)	368 (100%)	368 (100%)

Die folgenden Merkmale ergaben keine signifikanten Auffälligkeiten: Verteilung Einling/Mehrling, Alter der Mutter bei der Geburt, vorausgegangene Schwangerschaften, Anzahl der Aborte, Entbindungsmodus und Entbindungsgrund. Beschreibungen dieser Merkmale im Gesamtkollektiv mit Tabellen und Graphiken finden sich im Anhang unter Kapitel 7.1.5 bis 7.1.10.

4.1.6 Stationäre Gabe von Steroiden, Katecholaminen und Surfactant

Tabelle 19 im Anhang zeigt die Anteile und Geschlechterverteilung bei der Gabe von Steroiden, Katecholaminen und Surfactant. Hier zeigten sich keine signifikanten Auffälligkeiten. Getestet wurde mit dem exakten Test nach Fisher, Signifikanzniveau $p = 0,05$.

4.2 Vergleich Kinder mit und ohne Thrombozytopenie

Die in dieser Studie verwendete Definition der Thrombozytopenie findet sich in Kapitel 3.4.2. Beide Gruppen, Kinder mit Thrombozytopenie (TpKinder) und Kinder ohne Thrombozytopenie (oTpKinder), sollen nun genauer analysiert werden.

Tabelle 20 in Kapitel 7.2 gibt einen Gesamtüberblick über die Häufigkeiten und Mittelwertvergleiche verschiedener Merkmale beider Gruppen. Auffälligkeiten wurden auf Signifikanz hin geprüft. Die Testungen erfolgten jeweils mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson und mit dem exakten Test nach Fisher mit einem Signifikanzniveau $p = 0,05$.

Eine Thrombozytopenie lag nach der Definition unseres Studiendesigns im Gesamtkollektiv mit den nachstehenden Verteilungen vor: 27 % ($n=99$) TpKinder versus 73 % ($n=269$) oTpKinder.

Innerhalb der TpKinder fanden sich signifikant mehr männliche (64 % ($n=63$)) als weibliche Frühgeborene (36 % ($n=36$)) $p=0,014$. Die Geschlechterverteilung der oTpKinder ergab männlich 49 % ($n=132$), weiblich 51 % ($n=137$).

Die T-Testung bei unabhängigen Stichproben für die Mittelwertgleichheit bezogen auf das Merkmal Geburtsgewicht ergab, dass TpKinder im Mittel 176 g weniger wogen als oTpKinder ($p<0,001$).

Tabelle 6 zeigt, wie sich thrombozytopen (Tp) und nicht thrombozytopen Kinder (oTp) auf die Gewichtsklassen verteilen.

Tabelle 6 Verteilung des Merkmales Tp/oTp auf die einzelnen Gewichtsklassen

	Tp n=99 n (%)	oTp n=269 n (%)	Gesamt n=368
ELBW < 1000 g	59 (60 %)	114 (42 %)	173
VLBW < 1500 g	33 (33 %)	120 (45 %)	153
LBW < 2500 g	7 (7 %)	35 (13 %)	42

TpKinder sind signifikant häufiger in der Gewichtsklasse ELBW als in den anderen Gewichtsklassen zu finden ($p=0,011$; Chi-Quadrat-Test nach Pearson und Spaltenanteilstest).

TpKinder hatten ein signifikant höheres Risiko, der SGA Gruppe (Small for Gestational Age), als der AGA Gruppe (Appropriate for Gestational Age) anzugehören (30/99 (30%) TpKinder vs. 24/269 (9%) oTpKinder $p<0,001$).

Die Apgar-Werte beider Gruppen in Minute 1, 5 und 10 sind in Abb. 25 im Anhang als Box-Plot-Graphik dargestellt. Der T-Test für Mittelwertgleichheit zeigte, dass TpKinder signifikant niedrigere Apgar-Werte aufwiesen (A1 $p=0,005$; A5 $p<0,001$; A10 $p=0,001$).

Die Verschlussraten waren in der Gruppe TpKinder signifikant niedriger.

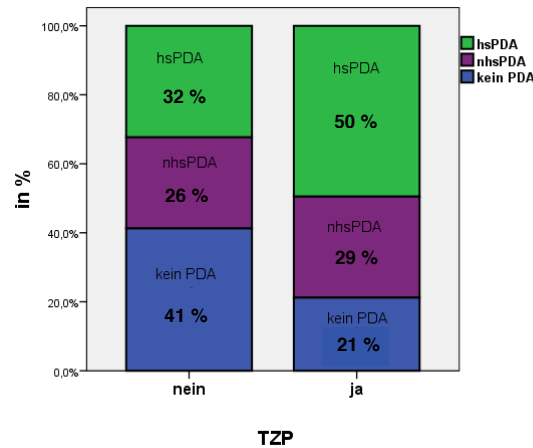


Abb. 10 Verteilung der Diagnose PDA in den Gruppen TZP und keine TZP

Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigte eine Abhängigkeit mit $p=0,001$ zwischen den Merkmalen TZP und PDA. Es erfolgte ein Vergleich der Spaltenanteile. Hier ergaben sich ebenfalls signifikante Ergebnisse.

Wird ein PDA ohne hämodynamische Relevanz in der Auswertung unberücksichtigt gelassen, so wie es im folgenden Kapitel der Fall sein wird, ergeben sich die in Abb. 11 nachstehenden signifikant unterschiedlichen Häufigkeiten ($p<0,001$).

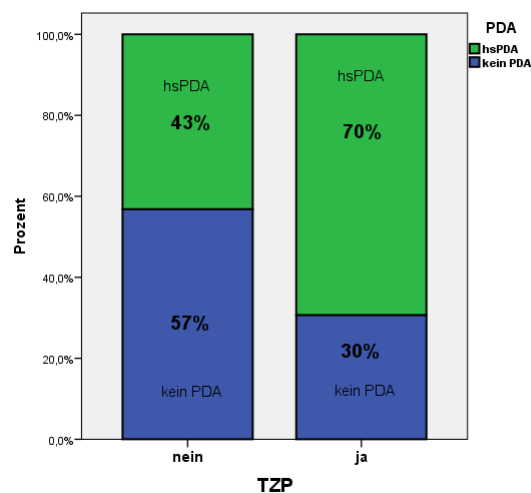


Abb. 11 Verteilung der Diagnose hsPDA in den Gruppen TZP und keine TZP

Die Ergebnisse der Verteilungen der bei FG mit und ohne TZP häufig vorkommenden Morbiditäten zeigt Tabelle 21 im Anhang. Signifikante Ergebnisse fanden sich bei der NEC und dem ANS/RDS. Kinder mit NEC ($n=14$), waren zu 57 % ($n=8$) thrombozytopen. Ein ANS zeigten gehäuft TpKinder zu 68 % ($n=67$).

Bezüglich eingesetzter Medikamente fiel auf, dass sowohl Katecholamine ($p<0,001$) als auch Surfactant ($p=0,001$) in der Gruppe der TpKinder signifikant häufiger gegeben wurden. TpKinder ($n=99$) erhielten im Verhältnis 36 % ($n=36$) zu 64 % ($n=63$) Katecholamine, oTpKinder ($n=269$) im Verhältnis 18 % ($n=47$) zu 82 % ($n=221$).

TpKinder ($n=99$) wurden signifikant häufiger (74 % ($n=73$) vs. 26 % ($n=26$)) mit Surfactant therapiert. In der Gruppe oTpKinder waren es 54 % ($n=146$) vs. 46 % ($n=123$).

Die Merkmale Gestationsalter, Lungenreifebehandlung (LRB) und Gabe von Steroiden in beiden Gruppen ergaben keine signifikanten Ergebnisse.

4.3 Vergleich Kinder mit hsPDA und ohne PDA

In Kapitel 4.1.4 wurden bereits die Verteilungen der Kinder mit und ohne PDA im Gesamtkollektiv, sowie das Vorhandensein einer hämodynamischen Relevanz des PDA (hsPDA) graphisch dargestellt.

In diesem Kapitel soll nun auf die spezifischen Merkmale von Kindern mit hämodynamisch relevantem PDA (51 %, n=136) im Vergleich zu Kindern ohne PDA (49 %, n=132) eingegangen werden.

Kinder mit PDA ohne hämodynamische Relevanz (n=100) wurden in den weiteren Ausführungen aufgrund der fehlenden Therapienotwendigkeit unberücksichtigt gelassen.

Die Tabellen und Abbildungen in Kapitel 7.3 im Anhang geben einen Gesamtüberblick über die Häufigkeiten verschiedener Merkmale in beiden Gruppen. Es erfolgte bei Auffälligkeiten eine Signifikanzprüfung mit dem Chi-Quadrat-Test oder dem exakten Test nach Fisher.

Abb. 12 zeigt die Verteilungen der Kinder mit hsPDA und ohne PDA auf die Gewichtsklassen.

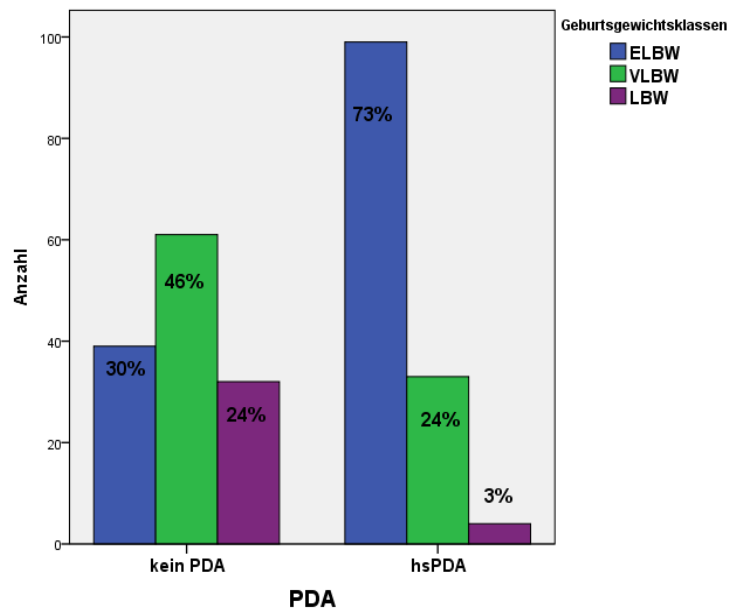


Abb. 12 Verteilungen der Kinder mit hsPDA und ohne PDA auf die Gewichtsklassen

Das Ergebnis ist mit $p < 0,001$ signifikant.

Die nachfolgende Tabelle 7 zeigt die Verteilungen der häufig vorkommenden Morbiditäten.

Tabelle 7 Verteilungen der häufigsten Morbiditäten bei Kindern mit hsPDA und ohne PDA

hsPDA n=136				kein PDA n=132			
	BPD	ANS/RDS	NEC		BPD	ANS/RDS	NEC
ja	34 (25%)	113 (83%)	9 (7%)	ja	6 (5%)	42 (32%)	3 (2%)
nein	102 (75%)	23 (17%)	127 (93%)	nein	126 (95%)	90 (68%)	129 (98%)

Signifikant ist die Entwicklung einer BPD mit 25 % (34/136) bei Kindern mit hsPDA zu 5 % (6/132), wenn kein PDA vorliegt ($p<0,001$). Zudem zeigen Kinder mit hsPDA signifikant häufiger ein ANS/RDS als Kinder ohne PDA (83 % (113/136) vs. 32 % (42/132) $p<0,001$).

Eine Thrombozytopenie lag in der hsPDA-Gruppe signifikant häufiger vor als bei Kindern ohne PDA ($p<0,001$). Abb. 13 zeigt die relativen Häufigkeitsverteilungen.

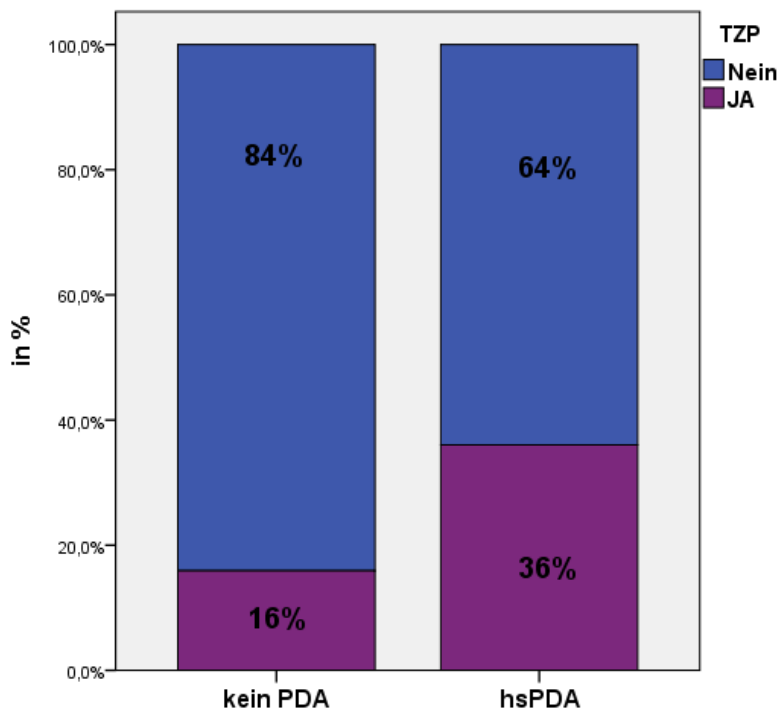


Abb. 13 Darstellung der Verteilung einer TZP in den Gruppen hsPDA und kein PDA

In der T-Testung unabhängiger Stichproben ergaben die t-Tests für die Mittelwertgleichheit signifikante Ergebnisse in den Merkmalen Gestationsalter, Geburtsgewicht und Apgar-Werte Minute 1, 5 und 10. Zusammenfassend dargestellt sind diese in Tabelle 8.

Tabelle 8 Signifikante Ergebnisse t-Test für die Mittelwertgleichheit

	hsPDA n=136		kein PDA n=132		p<0,05
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
Gestationsalter	26,3	2,03	28,7	1,57	0,000
Geburtsgewicht	868,5	273,33	1239,9	344,22	0,000
Apgar 1	5,5	2,49	6,7	2,02	0,000
Apgar 5	7,8	2,25	8,7	1,74	0,000
Apgar10	8,6	1,55	9,2	1,22	0,000

Signifikant mehr Kinder mit hsPDA als Kinder ohne PDA wurden mit Katecholaminen behandelt: Katecholamingabe erfolgte bei insgesamt 65 Kindern, darunter 88 % (n=57) mit hsPDA und 12 % (n=8) ohne PDA, $p<0,001$.

Kinder mit hsPDA wurden signifikant häufiger mit Steroiden behandelt als Kinder ohne PDA (58/136 (43 %) vs. 21/132 (16 %), $p<0,001$).

85 % (n=115) der Kinder mit hsPDA wurden mit Surfactant behandelt, Kinder ohne PDA nur zu 33 % (n=43), $p < 0,001$.

Die Merkmale Geschlecht, SGA/AGA und Lungenreifebehandlung zeigten keine signifikanten Ergebnisse.

4.3.1 Isolierte Betrachtung der Kinder mit hsPDA und TZP/keine TZP

Bei der isolierten Betrachtung der Kinder mit hsPDA (n=136) und dem Merkmal TZP (n=49) oder keine TZP (n=87) ergaben sich die in Tabelle 23 und Tabelle 24 im Anhang dargestellten Verteilungen.

Kinder mit hsPDA+TZP waren signifikant häufiger SGA als Kinder mit hsPDA aber ohne TZP (18/49 (37 %) vs. 7/87 (8 %) $p < 0,001$).

In den Merkmalen Geschlecht, Gestationsalter, Geburtsgewicht, Gewichtsklassen, LRB, BPD, ANS, NEC, Apgar-Werte Minute 1, 5 und 10, Katecholamingabe, Steroidgabe und einer Therapie mit Surfactant gab es keine signifikanten Ergebnisse.

Eine multivariate Analyse in Form einer binären logistischen Regression wurde erstellt, um eventuelle Confounder der Korrelation einer TZP und eines gehäuft auftretenden hsPDA auffindig zu machen.

Tabelle 9 Multivariate Analyse in Form eines binären logistischen Regressionsmodells

	Regressionskoeffizient =B	Odds Ratio exp(B)	95 % Konfidenzintervall exp(B)	p<0,05
ANS	1,651	5,21	2,57 - 10,6	<0,001
TZP	1,219	3,38	1,44 - 7,96	0,005
SSW	-0,534	0,59	0,44 - 0,79	<0,001
Sepsis1	0,571	1,77	0,81 - 3,85	0,151
Geschlecht	0,478	1,61	0,78 - 3,32	0,194
Gewicht in 100 g	-0,034	0,97	0,82 - 1,14	0,687
Steroide	-0,089	0,91	0,40 - 2,08	0,832

Tabelle 9 dokumentiert den Einfluss verschiedener Faktoren auf das relative Risiko für die Entwicklung eines hsPDA. Den größten Einfluss stellt das Vorhandensein eines ANS dar (OR=5,21, $p < 0,001$). Einen geringfügig kleineren Einfluss auf die Entwicklung eines hsPDA hat die TZP (OR=3,38, $p = 0,005$). Darüber hinaus kommt es mit zunehmendem Gestationsalter (in SSW) zu einer Abnahme des relativen Risikos für die Entwicklung eines hsPDA (OR=0,59, $p < 0,001$).

4.4 Therapien

In der weiteren Auswertung der Daten wurde bei den Kindern mit hsPDA der Status des Ductus am Entlassungstag betrachtet. Es wurden die unterschiedlichen therapeutischen Behandlungsmethoden eines hsPDA, deren Verschlussraten und die Unterschiede in den einzelnen Therapiegruppen ausgewertet.

Am Tag der Entlassung zeigten Kinder mit hsPDA (n=136) zu 64 % (n=87) einen Verschluss des DA unabhängig von der Abfolge der einzelnen Therapieoptionen, 36 % (n=49) hatten keinen Verschluss.

Von 136 hsPDA-Kindern erhielten 113 eine medikamentöse Therapie. 20 wurden operiert, in der Regel nach Nichtansprechen der medikamentösen Therapie. 23 Kinder wurden weder medikamentös noch operativ behandelt.

Kinder ohne Therapie (n=23) zeigten bei der Entlassung zu 39 % (n=9) einen spontan verschlossenen Ductus.

Alle Kinder, welche operativ einer Ductusligatur (n=20) unterzogen worden waren, konnten mit einem geschlossenen DA entlassen werden.

4.4.1 Erste Therapieoption

Die erste Therapieoption unterschied eine Behandlung mit Indometacin (n=82) von Ibuprofen (n=31) und von der Option, dass die Kinder keiner Therapie (n=23) zugeführt wurden.

Die prozentualen Verteilungen dieser ersten Therapieoptionen zeigt Abb. 14.

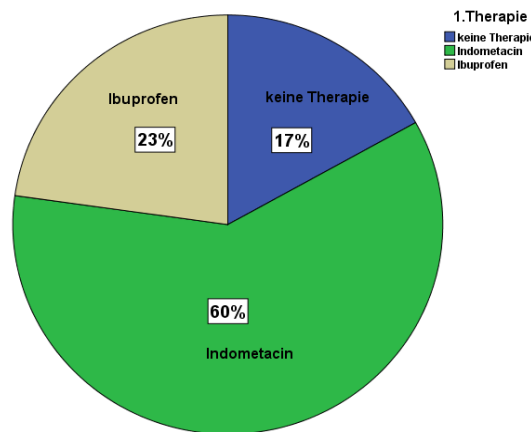


Abb. 14 Anteile der ersten Therapieoptionen bei Kindern mit hsPDA

Tabelle 10 zeigt die daraus resultierenden Verschlussraten.

Tabelle 10 Übersicht über den Therapieerfolg der ersten Therapieoption

Verschluss	Therapieoptionen			Gesamt
	Indometacin	Ibuprofen	keine Therapie	
Ja	28 (34 %)	12 (39 %)	9 (39 %)	49
Nein	54 (66 %)	19 (61 %)	14 (61 %)	87
Gesamt (100 %)	82	31	23	136

4.4.2 1. Therapie Indometacin

Im Folgenden wurden die ersten Therapieoptionen im Detail betrachtet, und zwar durch Auswertung der Therapieerfolge der jeweiligen medikamentösen Therapien. Besonderes Augenmerk wurde darauf gelegt, innerhalb der einzelnen Therapieoptionen die Anzahl der Kinder mit und ohne Ductusverschluss zu ermitteln. Innerhalb dieser Gruppen wurde zudem nach signifikanten Merkmalen gesucht.

82 Kinder wurden mit Indometacin als erster Therapieoption behandelt, mit 34 % (n=28) Respondern vs. 66 % (n=54) Nonresponder, siehe Tabelle 11.

Tabelle 11 Übersicht über den Therapieerfolg der ersten Therapieoption

Anzahl	Verschluss durch Indometacin		Gesamt
	Nonresponder	Responder	
oTpKinder	41	13	54
TpKinder	13	15	28
Gesamt	54	28	82

In der Respondergruppe war die Verteilung TpKinder (15/28 (54 %)) und oTpKinder (13/28 (46 %)) als ähnlich hoch anzusehen. Auffallend war, dass oTpKinder zu einem hohen Anteil in der Nonrespondergruppe zu finden waren (41/54 (76 %)).

Bei Prüfung auf Signifikanz durch den exakten Test nach Fisher ergab sich $p=0,013$.

Abb. 15 stellt die Verteilungen graphisch dar.

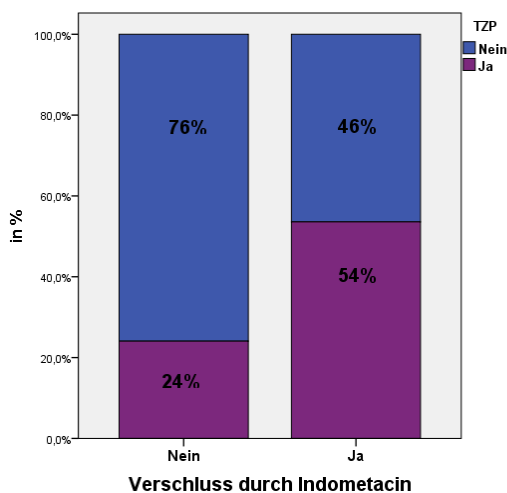


Abb. 15 TZP innerhalb der Gruppe Ductusverschluss nach Indometacingabe

In der T-Testung unabhängiger Stichproben für die Mittelwertgleichheit war das Merkmal Gestationsalter, dargestellt in Tabelle 12, signifikant.

Tabelle 12 Signifikante Ergebnisse t-Test für die Mittelwertgleichheit bei unabhängigen Stichproben

	Verschluss durch Indometacin	Fallzahl	Mittelwert	SD	Standardfehler Mittelwert	Mittelwertdifferenz	$p < 0,05$
Gestationsalter	nein	54	25,72	1,947	0,265	-1,062	0,016
	ja	28	26,79	1,686	0,319	-1,062	0,016

Die Merkmale Geschlecht, Geburtsgewicht, Gewichtsklasse, SGA/AGA, LRB, BPD, ANS, NEC, Surfactantgabe, Katecholamingabe und Steroidgabe ergaben keine weiteren signifikanten Ergebnisse.

4.4.3 1. Therapie Ibuprofen

31 Kinder bekamen Ibuprofen als erste Therapieoption, mit 39 % (n=12) Respondern vs. 61 % (n=19) Nonresponder, siehe Tabelle 13.

Tabelle 13 Übersicht über den Therapieerfolg der ersten Therapieoption

Anzahl	Verschluss durch Ibuprofen		Gesamt
	Nonresponder	Responder	
oTpKinder	10	9	19
TpKinder	9	3	12
Gesamt	19	12	31

In der Nonrespondergruppe war die Verteilung TpKinder (9/19 (47 %)) und oTpKinder (10/19 (53 %)) als ähnlich hoch anzusehen. In der Respondergruppe waren die absoluten Anteile TpKinder 3/12 (25 %) und oTpKinder (9/12 (75 %)) sehr niedrig. Bei Prüfung auf Signifikanz durch den exakten Test nach Fisher ergab sich kein signifikantes Ergebnis.

Abb. 16 stellt die Verteilung des Merkmales einer TZP in den Responder/Nonrespondergruppen graphisch dar.

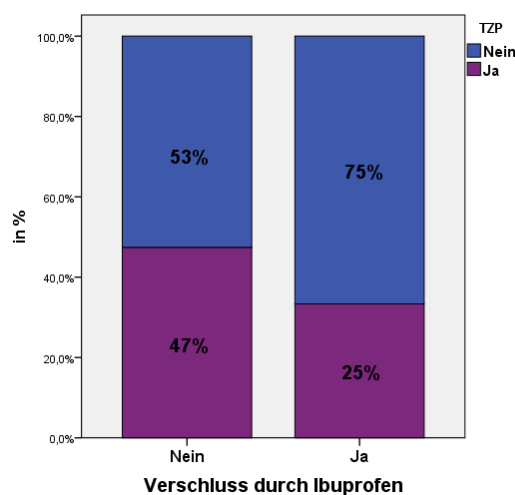


Abb. 16 TZP innerhalb der Gruppe Ductusverschluss nach Ibuprofengabe

Die Merkmale Geschlecht, Gewichtsklasse, Gestationsalter, SGA/AGA, LRB, BPD, ANS, NEC, Surfactantgabe, Katecholamingabe und Steroidgabe ergaben keine weiteren signifikanten Ergebnisse.

5 Diskussion

Die hier vorliegende Arbeit hat sich den Fragestellungen gewidmet, ob es einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem hämodynamisch relevanten PDA und einer Thrombozytopenie bei Frühgeborenen gibt und ob eine Thrombozytopenie das Outcome einer ersten Therapieoption mit NSAID wie dem Indometacin/Ibuprofen beeinflusst.

Insgesamt gingen in unsere Untersuchung die Daten von 368 Kindern ein.

5.1 Diskussion der Ergebnisse

In unserer Studienpopulation, welche den Zeitrahmen 01.01.2003–31.12.2011 umfasste, wurden Frühgeborene untersucht, welche im Mittel mit einem Geburtsgewicht von 1065 g (SD \pm 340 g), nach 27 SSW (SD \pm 2,085 W) geboren und postnatal intensivmedizinisch betreut wurden. Es zeigte sich eine ausgewogene Geschlechterverteilung und es kann gesagt werden, dass unser Kollektiv aufgrund dieser Beschreibungen eine repräsentative Gruppe für die Studie auf einer Frühgeborenen-Intensivstation darstellt.

Die vorliegende retrospektive Studie zeigt bei der Verwendung des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson sowie dem exakten Test nach Fisher mehrfach signifikante Ergebnisse.

- Es konnte eine Korrelation zwischen einer TZP und einer verminderten Verschlussrate eines PDA hergestellt werden (41 % oTpKinder vs. 21 % TpKinder; $p=0,001$).
- Kinder mit einem hsPDA hatten signifikant häufiger eine TZP in den ersten 10 Lebens-tagen als Kinder ohne PDA (36 % vs. 16 %; $p<0,001$).
- Ein ANS und eine TZP stellen Einflussfaktoren für das relative Risiko der Entwicklung eines hsPDA dar.
- Unter einer ersten Therapie mit Indometacin zeigten Tp und oTpKinder in der Respon-dergruppe ähnlich hohe Anteile.
- Die Entwicklung eines hsPDA ist zudem mit einem hohen Grad an Unreife (niedriges Gestationsalter (MW=26,27 vs. 28,73 Wochen; $p<0,001$), einem niedrigen Geburtsgewicht (MW=868 g vs. 1239 g; $p<0,001$) und niedrigeren Apgar-Werten (A1 $p<0,001$, A5 $p<0,001$, A10 $p<0,001$)) verbunden.

5.1.1 Zusammenhang zwischen hsPDA und Thrombozytopenie

Zuallererst wurde unsere Kohorte auf die Inzidenzen eines isolierten hsPDA und einer isolierten TZP, wie in den folgenden Abschnitten 5.1.2 und 5.1.3 ersichtlich, untersucht und mit den in der Literatur beschriebenen verglichen. Es zeigte sich, dass die Inzidenzen für die Entwicklung dieser Pathologien in unserem Kollektiv repräsentativ waren.

In Kapitel 1.12 wurde bereits ausführlich die experimentelle Arbeit von Echtler et al. beschrieben. Dort ergab sich in Versuchen mit neugeborenen Mäusen, dass deren Verschlussmechanismen des DA sehr wohl mit einer Einwanderung von Thrombozyten in Zusammenhang stehen. Clyman et al. unterstrichen die Hypothesen von Echtler et al., indem sie einen Vergleich des DA neugeborener Mäuse mit denen von humanen Frühgeborenen zuließen. Sie vertreten ebenfalls die These, dass die stattfindenden funktionellen Verschlüsse und ihre komplexen Mechanismen vergleichbar sind. Die in Mäusen bei ineffektiver Ausbildung eines kompletten Lu-menverschlusses beobachtete Einwanderung von Thrombozyten und deren Beitrag an einem permanenten Verschluss sehen sie als Indiz für einen nicht unbedeutenden und in weiteren grö-ßeren Studien zu untersuchenden Faktor (94).

Die von Echtler et al. durchgeführte retrospektive Studie mit der Auswertung der Daten 123 Frühgeborener zeigte mittels Chi-Quadrat-Test und multivariater Analyse einen signifikanten Zusammenhang ($p<0,001$) zwischen einer TZP und einem PDA. Lag eine TZP vor, so war zu 100 % ein PDA (nhsPDA + hsPDA) vorhanden.

Unsere Auswertung konnte zeigen, dass bei Vorliegen einer TZP in 70 % der Fälle ein hsPDA vorhanden war. Bei nun größerer Fallzahl bestätigt dies die von Echtler et al. beobachtete Tendenz.

Unsere Studiendaten basieren auf derselben Quelle wie die von Echtler et al. ausgewerteten Daten (30). Zusätzlich wurden die Datensätze der Jahre 2009 bis 2011 erhoben. Anders als Studien, welche die Thrombozytenwerte des ersten Lebensstages als Referenzwerte für eine TZP nahmen, wurde hier die Thrombozytenanzahl zwischen dem 1.-10. Lebensstag angeschaut und daraufhin festgelegt, ob ein Kind thrombozytopen war oder nicht. Somit konnte auch eine sich im Verlauf der Adaptation des Frühgeborenen an seine Umgebung entwickelnde TZP erfasst werden.

oTpKinder unserer Studie hatten eine signifikant höhere Verschlussrate als TpKinder.

Kinder mit hsPDA hatten mehr als doppelt so häufig eine verringerte Thrombozytenzahl als Kinder ohne PDA ($p < 0,001$).

Gestützt werden unsere Ergebnisse durch eine Studie von Boo et al. Die Autoren suchten in der vorhandenen Literatur via Medline in den Jahren 1966 bis 2002 nach Studien, in welchen signifikante Prädiktoren für das Ausbleiben eines DA-Verschlusses dargestellt wurden. Sie fanden eine Studie von Van Overmeire et al. aus dem Jahre 2001. Diese zeigte per multivariater Analyse, dass die Größe des DA, ein niedriges Gestationsalter sowie eine späte Behandlung mit Indometacin signifikante Faktoren für das Ausbleiben eines Verschlusses waren (95). Boo et al. entschlossen sich daher, eine aktuelle prospektive Beobachtungsstudie für die Jahre 2002 bis 2004 durchzuführen. Diese schloss 60 Frühgeborene mit einem Gewicht < 1750 g ein, welche echokardiographisch gesichert am 5. Lebensstag einen hsPDA zeigten. Nach einer Behandlung mit Indometacin wurde eine multivariate Analyse in der Gruppe der Kinder ohne Verschluss durchgeführt, um signifikante Prädiktoren für einen Misserfolg zu finden. Es zeigte sich hier, dass die Größe des PDA ($p=0,002$), ein niedrigeres Geburtsgewicht ($p=0,03$) sowie eine niedrigere Thrombozytenzahl ($p=0,045$) einflussreiche Faktoren waren. In dieser Studie wurden die Thrombozytenwerte am Tag des Behandlungsbeginns als Parameter zugrunde gelegt, also Werte zwischen dem 1. und 10. LT und damit vergleichbar mit unserer Studie. Die Frage, warum eine niedrige TZ-Zahl ein signifikanter Prädiktor für einen Nichtverschluss des DA ist, begründen Boo et al. damit, dass hohe TZ-Zahlen die Ausbildung thrombotischer Verschlüsse begünstigen und somit positiv auf die luminale Okklusion in der anatomischen Verschlussphase des DA wirken (96).

Erhärtet wird diese Vermutung wiederum von Echtler et al., die bei der Untersuchung isolierter DA, nach kardialen Eingriffen in humanen DA mit Verschluss, eine prothrombotische Oberflächenstruktur mit aktivierten Thrombozyten nachgewiesen haben (30).

Ein im weiteren Verlauf dieser Studie durchgeführtes logistisches Regressionsmodell stellt für unsere Kohorte die folgenden Faktoren als einflussnehmende Größen bei der Entwicklung eines hsPDA dar: Ein ANS ($OR=5,21$; $p < 0,001$), eine TZP ($OR=3,38$; $p=0,005$) und ein höheres Gestationsalter ($OR=0,59$; $p < 0,001$). Anhand der Odds Ratio (exponierter Regressionskoeffizient = $\exp(B)$) ist ersichtlich, dass ein ANS den größten Einfluss auf die Ausbildung eines hsPDA hat. Auf den Umstand des ANS als Co-Morbidität eines hsPDA wird im Folgenden in Abschnitt 5.1.2 eingegangen. Eine TZP hat einen geringfügig kleineren Einfluss auf die Entstehung eines hsPDA. Echtler et al. erhielten bei der Durchführung einer multivariaten Analyse ein eindeutigeres Ergebnis zugunsten der TZP als dem einflussreichsten Faktor bei der Entstehung eines PDA ($OR=13,13$; $p=0,0001$). Dieses eindeutige Ergebnis kann mit der Auswertung unserer Kohorte nicht untermauert werden. Jedoch wird ein nicht unerheblicher Einfluss einer TZP bei der Entwicklung eines hsPDA auch durch unsere Studie nicht widerlegt.

Eine in den letzten Jahren durchgeführte prospektive Studie von Dizdar et al. untersuchte 2011 ebenfalls den Zusammenhang zwischen einer TZP und einem hsPDA. Vergleichbar mit unserer Fallzahl wurden 154 Fälle mit hsPDA eingeschlossen. Durch eine multivariate Analyse ließ sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen beiden Merkmalen herausarbeiten. Es wurden das Gestationsalter, ein ANS/RDS, eine TZP und weitere Thrombozyten-Indices wie z. B. PDW (Platelet Distribution Width) und MPV (Mean Platelet Volume) in dieser Analyse berücksich-

tigt. Folgende Ergebnisse waren erhebbar und zeigen eine hohe Vereinbarkeit mit unseren Ergebnissen: Eine Thrombozytenzahl von $< 150.000/\mu\text{l}$ (OR=2,13; 95%-CI=1,26-3,61; $p=0,005$), ein hoher PDW-Wert > 17 (OR=2,68; 95%-CI=1,41-5,09; $p=0,003$) sowie ein ANS/RDS (OR=2,25; 95%-CI=1,41-3,59; $p=0,001$) waren assoziiert mit dem gehäuften Auftreten eines hsPDA (97).

Eine weitere Studie aus dem Jahre 2013 von Dani et al. überprüfte ebenfalls die o. g. Hypothese. Leider war dieser Artikel als Volltext nicht zugänglich. Erwähnt werden soll an dieser Stelle jedoch, dass die Autoren eine niedrige TZ-Zahl $< 100.000/\mu\text{l}$ mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines hsPDA in Zusammenhang bringen (OR=4,50; 95%-CI=1,39-14,61). Die Vermutung, dass ein hohes mittleres Plättchenvolumen (MPV) in den ersten 2 LT mit der Entwicklung von Komplikationen wie einem hsPDA und einer Einschränkung der TZ-Reaktion verbunden sein könnte, wurde nicht bestätigt (98).

Nicht unerwähnt bleiben soll auch eine neuere größere Studie von Sallmon et al. 2012. Hier wurde in Bezug auf Echtler et al. eine der größten retrospektiven Studien bezüglich einer Korrelation zwischen einem PDA und einer in den ersten 24 h nach der Geburt bestehenden TZP durchgeführt. Es wurden die Daten von 1350 Frühgeborenen (VLBW < 1500 g, inkl. $n=592$ ELBW < 1000 g) aus zwei großen neonatologischen Zentren in Deutschland ausgewertet. Um eine TZP zu definieren, wurden auch hier die TZ-Werte der ersten 24 Lebensstunden zugrunde gelegt. Ein hsPDA wurde als solcher definiert, wenn dieser innerhalb der ersten 4–5 Lebenstage echokardiographisch nachgewiesen werden konnte. Die Inzidenz eines PDA lag bei 56 %, die Verteilung der Geschlechter innerhalb der Gruppen hsPDA und kein PDA, das mittlere Gestationsalter und das mittlere Geburtsgewicht sind vergleichbar mit unserer Kohorte. Dennoch finden Sallmon et al. mittels Chi-Quadrat-Testung keine Korrelation zwischen einem hsPDA und einer TZP. Sie zeigen vielmehr über eine multivariate Analyse, dass ein niedriges Geburtsgewicht, ein geringeres Gestationsalter, das männliche Geschlecht und eine Sepsis mit der Präsenz eines hsPDA um den 4.–5. Lebenstag vergesellschaftet sind und daher unabhängige Risikofaktoren darstellen können. Die experimentellen Ergebnisse von Echtler et al. werden nicht in Frage gestellt, so dass Sallmon et al. zu dem Schluss kommen, dass nicht die Anzahl der Thrombozyten, sondern eine eventuelle Einschränkung der Thrombozytenfunktionen, ausgelöst durch Unreife oder kritischem Allgemeinzustand z. B. bei einer Sepsis, eine Rolle bei der Entwicklung eines hsPDA spielen könnten. Selbstkritisch merken sie jedoch an, dass bei ihrem Studiendesign, die Festlegung einer TZP innerhalb der ersten 24 Lebensstunden betreffend, ein Thrombozytennadir um den 2.–5. LT nicht gänzlich ausgeschlossen werden konnte. Dieser kann ihrer Aussage nach auch die Effektivität einer medikamentösen Therapie mit NSAID sowie die Notwendigkeit einer Ductus-Ligatur beeinflussen (92).

Es zeigt sich bei unterschiedlichem Studiendesign in der Divergenz der Ergebnisse einzelner neonatologischer Zentren innerhalb Deutschlands die Notwendigkeit neuer prospektiver Studien unter Zusammenarbeit dieser großen Zentren, um mit hohen Fallzahlen genauere Einblicke in die vermuteten Zusammenhänge eines hsPDA und einer Thrombozytopenie oder einer eventuellen Thrombozytenfunktionsstörung zu erlangen.

5.1.2 Persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA)

Bei 236 Kindern (64 %) von insgesamt 368 Frühgeborenen konnte die Diagnose eines persistierenden Ductus arteriosus mit und ohne hämodynamische Relevanz gestellt werden. Die Inzidenz eines therapiebedürftigen hsPDA betrug 37 % ($n=136$). Kluckow et al. erhoben in einer prospektiv durchgeführten Studie an 116 Frühgeborenen < 1500 g, vergleichbar mit unseren Daten, eine Inzidenz von 36 % (55).

Bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1000 g, also Kinder welche der ELBW Gewichtsklasse zuzuordnen waren ($n=173$), lag die Inzidenz eines hsPDA unseres Kollektives bei 58 % ($n=100$). In der Literatur findet sich auch hier eine ähnliche Inzidenz für einen hsPDA bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1000 g (99).

Bancalari et al. untersuchten in den Jahren 1996 bis 2002 das Auftreten eines PDA bei 598 Frühgeborenen mit einem Gestationsalter der 23.–32. Woche und einem Geburtsgewicht von

500–1000 g. Es zeigte sich korrelierend mit unseren Auswertungen, dass mehr als 50 % der Kinder mit einem Geburtsgewicht < 1000 g einen therapiebedürftigen PDA aufwiesen. Die Inzidenz des hsPDA bei Kindern mit Respiratory Distress Syndrome (RDS=ANS) dieser Gewichtsklasse lag sogar nahe bei 80 % (100).

Unsere Auswertungen zeigen zudem, dass die Wahrscheinlichkeit, unter einem persistierenden Ductus arteriosus zu leiden von unterschiedlichen Parametern abhängig ist.

Das Auftreten eines PDA korreliert in der Literatur als auch in unserem Patientenkollektiv invers zum Gestationsalter. Bis zu 60 % der Frühgeborenen, welche vor der 28. Gestationswoche geboren werden, zeigen diese Pathologie (33). In unserem Kollektiv konnte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Gestationalter und einem persistierenden Ductus arteriosus hämodynamischer Relevanz mit $p < 0,001$ gefunden werden.

Frühgeborene mit nachgewiesenem hsPDA ($n=136$) wurden im Mittel in der Schwangerschaftswoche $26,3 \pm 2,03$ geboren. Kinder ohne diese Morbidität ($n=132$) zeigten ein mittleres Gestationsalter von $28,7 \pm 1,57$ Wochen. Kohlhauser et al. untersuchten 451 Risikofrühgeborene in einer Studie über die Jahre 1994–1997. Auch hier ergab sich mit zunehmendem Gestationsalter eine Abnahme der Inzidenz eines persistierenden Ductus arteriosus (101).

Ebenfalls in Übereinstimmung mit der vorhandenen Literatur ermittelten wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem niedrigen Geburtsgewicht und einem hsPDA (101–103). Der Anteil der Kinder mit hsPDA, welche zu der Gewichtsklasse ELBW < 1000 g gehörten, lag bei 73 %. Dieses Ergebnis war signifikant ($p < 0,001$).

Die postnatal erhobenen Apgar-Werte ergaben bei Kindern mit hsPDA in Minute 1, 5 und 10 niedrigere Mittelwerte als bei Kindern ohne PDA. Über die T-Testung für die Mittelwertgleichheit war das Ergebnis signifikant mit $p < 0,001$. Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer Studie von Chen et al. aus dem Jahr 2013, in der 34 Kinder mit hsPDA ebenfalls signifikant niedrigere Apgar-Werte in Minute 1 und 5 zeigten (A1 $p=0,05$; A5 $p=0,013$). Vergessen werden darf bei diesen Ergebnissen aber nicht, dass der Apgar-Wert ein Score ist, mit dem der klinische Akutzustand eines Neugeborenen in den ersten Lebensminuten abgeschätzt wird und der für Termingeborene entwickelt wurde. Kinder mit einem geringen Gestationsalter und einem niedrigen Geburtsgewicht, wie sie in unserem Kollektiv Frühgeborener mit hsPDA zu finden waren, zeigen schon aufgrund ihrer Unreife bei der Geburt niedrigere Apgar-Werte. Ob das Auftreten niedriger Apgar-Werte gehäuft zu einem hsPDA führen kann und wenn ja, bei welchen Cutoff-Werten, könnte somit Thema zukünftiger Studien sein.

Kinder mit hsPDA zeigten postnatal signifikant häufiger ein Atemnotsyndroms (ANS=RDS=Respiratory Distress Syndrome) mit $p < 0,001$. Von 268 untersuchten Kindern mit hsPDA und ohne PDA zeigten 155 Kinder ein ANS/RDS. Anteilig hatten 73 % ($n=113$) einen hsPDA.

Ein PDA kann als Co-Morbidität des ANS/RDS angesehen werden und in der Literatur können ähnlich hohe Inzidenzen gefunden werden (100). Reller et al. zeigten in Studien mit Frühgeborenen ohne ANS/RDS mit einem Gestationsalter (GA) > 30 SSW, dass es bei 10 % der Kinder zu einem Spontanverschluss des Ductus am ersten Lebenstag (MW = 9 ± 4 h) kam. Bis zum Ende des fünften Lebenstages kam es bei 100 % der Kinder zu weiteren vom GA unabhängigen Spontanverschlüssen. Allerdings verzögerte sich in 11 % der Fälle der Ductus-Verschluss, wenn ein unkompliziertes ANS/RDS vorlag (37). Weitere Studien ergaben eine Inzidenz ähnlich unserer für einen PDA bei Frühgeborenen mit einem GA von unter 30 SSW und gleichzeitigem Vorliegen eines schweren ANS/RDS. Diese lag bei 65 % (13).

Das ANS/RDS ist eine Erkrankung des Frühgeborenen, welche aus der Unreife dieser Kinder resultiert und dessen Ursache ein Mangel an Surfactant ist. Surfactant als grenzflächenaktive Substanz senkt die Oberflächenspannung der Alveolen und wirkt somit endexpiratorisch einem Kollaps der Alveolen entgegen. Dies hat zur Folge, dass bei der nächsten Inspiration der Druck absinkt, welcher zur Entfaltung der Lungenalveolen notwendig ist, was die Atemarbeit der Kinder erleichtert. Das Frühgeborene ist aufgrund einer Nebennierenrinden-Insuffizienz, bedingt durch seine Unreife, nicht in der Lage ausreichend Cortisol zu bilden. Dies wird aber benötigt zur Entwicklung der Pneumozyten Typ II, welche für die Surfactant-Produktion in den Alveolen

zuständig sind. Ein ANS tritt meist unmittelbar bzw. nach wenigen Stunden postnatal in Erscheinung. Durch den Kollaps der Alveolen ist der pulmonalarterielle Druck und mit ihm der Widerstand im Lungenkreislauf erhöht. Dies begünstigt die Inzidenz eines PDA durch einen erhöhten Fluss- und Druckgradienten in diesem Gefäß, welche beide in der Phase des funktionellen Verschlusses einer Kontraktion entgegen wirken.

Ebenfalls zeigen Kinder mit ANS/RDS häufig eine Hypoxämie. Diese wirkt durch den niedrigen Sauerstoffgehalt und den in Folge fehlenden Sauerstoffreiz für eine Vasokonstriktion des Ductus, ebenfalls in der funktionellen Verschlussphase, einer luminalen Einengung des Gefäßes entgegen.

Zur Behandlung des ANS/RDS wird die pränatale Betamethason-Therapie zur Lungenreifebehandlung bei drohender Frühgeburt, sowie eine postnatale transvenöse oder intratracheale Surfactant-Gabe angewandt. Die Ergebnisse dieser beiden Therapiegruppen sind im Anhang aufgeführt und wir werden kurz im Verlauf dieser Diskussion darauf eingehen.

Betrachtet werden nun wieder hsPDA-Kinder (n=136) und Kinder ohne PDA (n=132). Kinder ohne hämodynamisch relevanten PDA (nhsPDA) bleiben in der weiteren Diskussion unberücksichtigt. Der Grund hierfür ist die fehlende Therapievoraussetzung. Von 268 Kindern wurden 158 Kinder mit Surfactant behandelt. Der Anteil der hsPDA-Kinder lag bei 73 % (n=115), von Kindern ohne PDA bei 27 % (n=43). Das Ergebnis war mit $p < 0,001$ signifikant. Die vermehrte Gabe von Surfactant in der hsPDA-Gruppe erklärt sich als therapeutischer Ansatz in der Behandlung des ANS/RDS. Kinder mit ANS entwickeln, wie auch in unserem Kollektiv ersichtlich, häufiger einen hsPDA.

Bei 15 % (n=40) der 268 Kinder konnte eine Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) dokumentiert werden, von diesen zeigten 85 % (n=34) einen hsPDA. In der Literatur finden sich ähnliche Inzidenzen für eine isolierte BPD von 15–30 % bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1000 g oder einer Schwangerschaftsdauer von < 28 Wochen (102).

Schaut man sich isoliert die Gruppe der Kinder mit hsPDA (n=136) an, ergeben sich folgende Verteilungen: 25 % (n=34) entwickelten eine BPD, 75 % nicht, wohingegen Kinder ohne PDA (n=132) nur in 4,5 % (n=6) der Fälle eine BPD entwickelten. Die erhöhten Anteile in der hsPDA-Gruppe ergeben sich aus der Pathologie dieser Erkrankung. Die Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) ist eine interstitielle Lungenerkrankung Früh- und Reifgeborener, welche sich aus einer Inbalance von pro- und antiinflammatorischen Mechanismen entwickeln kann. Multiple neonatale Faktoren wie ein Atemnotsyndrom, lange Abhängigkeit von einer maschinellen Beatmung (Barotrauma, Volumentrauma), Sauerstofftoxizität, eine Pneumonie (z. B. durch Mekoniumaspiration) und ein hsPDA können Ursachen für diese Inbalancen mit Überschuss der proinflammatorischen Reaktionen darstellen (103). In Folge kommt es zu einem fibrotischen Umbau der Lunge mit einer Abnahme der Compliance des Lungengewebes. Dieses kann maximal in einem Cor pulmonale enden. Auf der Basis einer durch o. g. Ursachen geschädigten Lunge ergibt sich, durch einen zusätzlich bestehenden hsPDA mit Links-Recht-Shunt, eine pulmonale Hyperperfusion, welche in Folge zu einer weiteren Schädigung des Lungengewebes beiträgt. Therapeutischer präventiver Ansatz ist zum einen die pränatale Lungenreifebehandlung mit Betamethason zur Verhinderung eines ANS/RDS, sowie die frühe Gabe von Surfactant bei ANS/RDS (auch zur Verhinderung der Entwicklung eines hsPDA). Ist eine BPD diagnostiziert, kann durch Atemtherapie und Klopfmassage die Sekretolyse gesteigert werden. Der Einsatz von Antibiotika zur Verhinderung von Infektionen und die Gabe von Diuretika zur Lungenödembehandlung sind zudem angezeigt. Auch kann eine frühe antiinflammatorische Therapie mit Dexamethason erfolgen.

Im weiteren Vergleich der Kinder mit hsPDA (n=136) und ohne PDA (n=132) ergaben sich signifikante Ergebnisse bei der Häufigkeit der postnatalen Behandlung mit Steroiden ($p < 0,001$) und mit Katecholaminen ($p < 0,001$). 79 Kinder in den beiden Gruppen erhielten postnatal Steroide. HsPDA-Kinder (n=136) hatten einen deutlich höheren Verbrauch als Kinder der Gruppe ohne PDA (43 % (n=58) vs. 16 % (n=21)). Erklären lässt sich dies zum einen durch einen hohen Anteil an Kindern welche ein ANS/RDS bzw. eine BPD und einen hsPDA entwickelten. Steroide werden einerseits bei einem ANS/RDS zur Behandlung der defizienten Reifung der

Pneumozyten Typ II aufgrund der Unreife der Frühgeborenen und andererseits zur antiinflammatorischen Therapie bei bestehendem ANS/RDS und einer BPD eingesetzt. Zum anderen kommt es bei einem bestehenden hsPDA, wie bereits in der Einleitung in Kapitel 1.8 dieser Dissertation beschrieben, zu einer systemischen Hypoperfusion mit Hypotension, welche mit der Gabe von Steroiden als auch Katecholaminen behandelt werden kann, wobei Katecholamine als Mittel der ersten Wahl und Steroide bei unzureichendem Ansprechen bzw. bei einer Entwöhnung von einer bestehenden Katecholamintherapie eingesetzt werden (104).

65 Kinder wurden postnatal mit Katecholaminen behandelt. Bei 88 % (n=57) lag ein hsPDA, bei 12 % (n=8) lag kein PDA vor. Auch in diesem Fall erklären wir uns den erhöhten Anteil an hsPDA-Kindern mit einer therapeutischen Gabe der Katecholamine bei hämodynamischer Relevanz des Ductus und einer daraus resultierenden systemischen Hypoperfusion und Hypotonie der Kinder.

5.1.3 Thrombozytopenie

Mit einer Häufigkeit von 27 % (n=99) wurde im Kollektiv (n=368) die Diagnose einer Thrombozytopenie gestellt. Es ist anzumerken, dass eine TZP in unserer Studie nach folgenden Kriterien definiert wurde: Thrombozytenwerte < 150.000/ μ l bestehend mindestens an zwei aufeinanderfolgenden Tagen, messbar innerhalb des 1. bis 10. Lebensstages.

Dieser Zeitrahmen wurde gewählt, um nicht nur Kinder mit einer TZP bestehend in den ersten 24 h nach der Geburt in das Studiendesign einzuschließen, basierend auf der Überlegung, dass Frühgeborene aufgrund ihrer Unreife häufiger niedrige Thrombozytenzahlen bei der Geburt zeigen. Demnach könnte dies einen Störfaktor in der Festlegung einer TZP darstellen.

Murray et al. zeigten in einer Studie an Frühgeborenen, welche intrauterin Wachstumsverzögerungen aufwiesen, dass diese bei der Geburt entweder eine moderat niedrige TZP, oder aber normale TZ-Werte aufwiesen. Im Verlauf kam es jedoch an Tag 4–5 zu einem Abfall mit nachfolgendem Anstieg um den 7. LT (105).

Zudem stellten wir uns in dieser Arbeit die Frage nach einer Korrelation zwischen einer TZP und den Auswirkungen auf eine erste medikamentöse Therapie. Da auch ein medikamentöser Therapiebeginn häufig innerhalb der ersten Lebenswoche liegt, waren dies für uns Argumente, die TZ-Werte der ersten 10 LT zu berücksichtigen.

Es soll beim Vergleich mit größeren Studien und deren Inzidenzen darauf hingewiesen werden, dass diese in der Regel die Thrombozytenzahlen des ersten Lebensstages betrachten, um die Diagnose einer Thrombozytopenie festzulegen.

In der Literatur finden sich daher in Reifgeborenen von Müttern mit normalen Thrombozytenwerten Inzidenzen für eine TZP bei der Geburt in Höhe von 1–2 %. Im Gegensatz hierzu können auf Neugeborenen-Intensivstationen mit einem hohen Anteil Frühgeborener und schwer kranker Neugeborener Inzidenzen ähnlich unserer Studie in Höhe von 25 % bis zu 50 % erhoben werden (106, 107). In einer prospektiven Studie von Castle et al., welche 807 Kinder einer Neugeborenen-Intensivstation auf die Diagnose Thrombozytopenie, deren Ursachen, Mechanismen und Krankheitsverläufe untersuchte, ergab sich eine Inzidenz vergleichbar mit unserer in Höhe von 22 % (86).

Ein signifikantes Ergebnis ($p=0,014$) unserer Auswertung war, dass 64 % der TpKinder männlich und nur 36 % weiblichen Geschlechts waren. Hierzu findet sich in der Literatur keine Untersuchung, welche explizit eine Korrelation zwischen dem männlichen Geschlecht und der gehäuften Entwicklung einer Thrombozytopenie darzustellen versucht. Fujioka et al. suchten 2011 in einer retrospektiven Studie nach einer Korrelation zwischen einer TZP und einem PDA. Es wurden insgesamt Daten von 118 Frühgeborenen ausgewertet. Nach Einteilung in die Gruppen TZP (n=19) und nicht TZP (n=99) ergab sich hier ebenfalls ein signifikantes Ergebnis für das gehäufte Auftreten einer TZP beim männlichen Geschlecht (84 % (n=16/19) $p=0,01$) (93). Dieses Ergebnis sollte aber aufgrund der niedrigen Studienpopulation kritisch hinterfragt werden. Die Frage, ob eine TZP geschlechterabhängig ist, könnte somit Thema zukünftiger größerer Studien sein.

TpKinder unseres Kollektives zeigten ein signifikant vermindertes mittleres Geburtsgewicht (MD = -176 g ($p < 0,001$)) und waren signifikant häufiger SGA (Small for Gestational Age) ($p < 0,001$). Ein hoher Anteil (60 %) TpKinder fand sich zudem in der ELBW-Gewichtsklasse ($p = 0,011$) wieder. Auch ergaben sich im Mittel bei TpKindern signifikant niedrigere Apgar-Werte in den ersten Minuten. Diese Auffälligkeiten in der TZP-Gruppe führen wir darauf zurück, dass die Kinder im Mittel vor 27 SSW geboren wurden und daher einen hohen Grad an Unreife in ihrer Entwicklung zeigten. Diese Unreife kann einen Grund für eine verminderte Thrombopoese darstellen.

Zudem darf nicht unberücksichtigt bleiben, dass diese Kinder auch vermehrt Co-Morbiditäten aufweisen, welche ebenfalls Gründe für eine TZP sein können. Zu nennen sind hier das Atemnotsyndrom ANS/RDS und die nekrotisierende Enterokolitis (NEC). Ein ANS/RDS entwickelten in unserer Studie 68 % der TpKinder, während 32 % dieses nicht entwickelten. Mehta et al. zeigten in einer Studie, in welcher Ursachen für die Entwicklung einer TZP und Co-Morbiditäten untersucht wurden, folgende Ergebnisse: Insgesamt wurden die Daten von 367 Kindern ausgewertet, darunter 129 mit TZP und 238 ohne TZP. Die Ergebnisse waren signifikant, falls $p < 0,05$. 42 % der TpKinder wiesen ein ANS/RDS auf, während oTpKinder dieses nur zu 12 % zeigten. In dieser Studie war ebenfalls der Anteil der TpKinder mit einer NEC erhöht. OTpKinder zeigten diese Erkrankung nicht, TpKinder zu 4 % (108). Die Fallzahlen bei der Entwicklung einer NEC unseres Kollektivs waren ebenfalls sehr niedrig. Insgesamt erkrankten 14 Kinder. 2,2 % der oTpKinder und 8 % TpKinder.

Beide Erkrankungen sind pathogenetisch mit einem erhöhten Thrombozytenverbrauch assoziiert. Das ANS/RDS sowie die NEC zeigen häufig eine begleitende DIC (disseminierte intravasale Gerinnung) mit erhöhtem TZ-Verbrauch. Bei dem ANS/RDS kann es zudem zur Ausbildung vaskulärer Thrombosen in den Lungengefäßen kommen (91). Bei der NEC kommt es durch Hypoxie und Hypoperfusion der Submukosa des Darms zu einem Untergang von Darmgewebe. Die Hypoxie bewirkt einen Anstieg der Zytokine wie dem TNF, der Interleukine und dem Plättchen aktivierenden Faktor (PAF). Der PAF führt in Folge vermehrt zur Thrombozytenagglutination und somit einem erhöhten Verbrauch.

Bezüglich der eingesetzten Medikamente fielen in der Gruppe der TpKinder in Bezug auf die Gabe von Surfactant und Katecholaminen signifikant erhöhte Werte auf.

Durch die häufigere Entwicklung eines ANS/RDS in der TZP-Gruppe kann der erhöhte therapeutische Einsatz von Surfactant mit 74 % bei TpKindern zu 54 % bei oTpKindern ($p = 0,001$) erklärt werden.

Katecholamine wurden in der TZP-Gruppe doppelt so häufig eingesetzt mit 36 % bei TpKindern zu 18 % bei oTpKindern ($p < 0,001$). Wir erklären uns die vermehrte Gabe mit der Tatsache, dass in der TZP-Gruppe ein Anteil an Kindern mit hsPDA von 70 % ermittelt werden konnte. Die bereits in Abschnitt 5.1.2 beschriebenen Zusammenhänge zwischen einem hsPDA, der Entwicklung einer systemischen Hypoperfusion und der resultierenden therapeutischen Gabe von Katecholaminen sehen wir auch hier als gegeben.

5.1.4 Therapien

Abschließend interessierten wir uns für die Behandlung der Kinder mit hsPDA. Wie bereits in der Einleitung beschrieben, bestehen verschiedene Therapieoptionen. In der medikamentösen Therapie ist das Mittel der Wahl Indometacin oder wahlweise Ibuprofen. Bei Therapieversagen oder Kontraindikationen für eine medikamentöse Therapie kann eine operative Ductusligatur erfolgen.

Echtler et al. untersuchten in ihrer Studie, ob Indometacin bei einer Abwesenheit der Thrombozyten einen kompletten Verschluss des PDA allein induzieren kann. Es wurden Versuche an Mäusen durchgeführt, welche einen Defekt in der Biogenese der Thrombozyten aufgrund eines Defizites des Nfe-2 Faktors (Nuclear-factor-erythroid-derived-2) hatten. Einem Teil dieser Mäuse wurde eine Stunde nach der Geburt Indometacin verabreicht. Es zeigte sich im Vergleich zu den unbehandelten Mäusen, dass eine Behandlung mit Indometacin nicht die Häufigkeit des Vorhandenseins eines PDA, 12 Stunden nach der Geburt beeinflusste. Echtler et al. kommen zu

dem Schluss, dass eine mit Indometacin unterstützte Kontraktion des DA nicht den Verlust der Thrombozyten ausgleichen kann. Weiterhin untermauerten sie ihre Argumentation mit Beobachtungen neuester Studien, welche den Nicht-Aspirin-NSAID's, bei bekannten hemmenden Effekten der TZ in vitro, in vivo doch eher prothrombotische als antithrombotische Effekte zuweisen (109).

Unsere hypothetische Annahme war, dass eine bestehende TZP das Outcome der Kinder, welche eine medikamentöse Therapie mit NSAID bekamen, beeinflusst. Um Confounder wie z. B. bereits vorausgegangene Therapien auszuschließen, wurde die erste durchgeführte Therapieoption im Detail angeschaut.

Betrachtet wurden alle Kinder mit hsPDA (n=136). Hiervon konnten 82 Kinder (60 %) der Indometacin- und 31 Kinder (23 %) der Ibuprofengruppe zugeordnet werden. 23 Kinder (17 %) erhielten keine Therapie. Es ist anzumerken, dass über die gewählte Art der Datenerhebung (mittels Entlassungsbriefen und Neolink) nur eine Aussage gemacht werden kann, ob ein Kind behandelt wurde, womit, wann der Beginn der Behandlung war und der Erfolg/Misserfolg der Behandlung. Es wurden hierbei nicht die genauen Dosierungen der ersten Therapie statistisch erfasst und zur Auswertung gebracht. Dies kann ein Defizit in der Auswertung darstellen und sollte in zukünftigen Studien Berücksichtigung finden.

Wie in Tabelle 10 ersichtlich, ist das Outcome in allen drei Gruppen prozentual ungefähr gleich hoch. Die Verschlussraten durch die Therapien lagen zwischen 34 und 39 %. Keinen Verschluss hatten 61 bis 66 % der Kinder. In der bestehenden Literatur finden sich beim Vergleich der medikamentösen Therapieoptionen bezüglich der Effektivität und des Outcomes beider Gruppen (Indometacin/Ibuprofen) höhere Anteile für ein positives Outcome. Vergleicht man in der Literatur die Verschlussraten beider Therapieoptionen, so sind diese häufig gleich hoch und liegen zwischen 70 und 80 % (110–112).

Die auffallend hohen Abweichungen unserer Responder/Nonresponder zu denen in der Literatur könnten dadurch zustande kommen, dass wir uns die Verschlussraten nach der ersten Therapieoption angeschaut haben. Die Kinder haben jedoch auch mehrfache Therapieoptionen durchlaufen, von denen am Ende eine erfolgreich war. Vergleicht man unsere Gesamtverschlussrate aller behandelten Kinder am Tag der Entlassung mit der Literatur, zeigt sich hier ein Anteil von 64 % (n=87) Verschluss vs. 36 % (n=49), welche keinen Verschluss hatten. Der Anteil der medikamentösen Verschlüsse lag dabei bei 61 % (n=53).

Auffallend in unserem Kollektiv ist das Outcome in der Gruppe der Kinder, welche keine Therapie bekamen. Hier zeigten sich prozentual gleiche Verschlussraten wie in der Ibuprofengruppe. Dieses Ergebnis, 39 % Spontanverschlussrate, muss kritisch hinterfragt werden, da die Fallzahl (n=23) sehr klein war. Aufgrund dieser niedrigen Fallzahl ist davon Abstand zu nehmen, dieses Ergebnis mit den in der Literatur beschriebenen Spontanverschlussraten in Beziehung zu setzen. Diese liegen in großen wie auch in kleinen Studien häufig bei 66 % (113). Aber dieses Ergebnis lässt auch die Frage zu, ob eine medikamentöse Therapie immer durchgeführt werden sollte, wenn die Spontanverschlussrate gleich hoch ist wie die Responderrate eines mit Nebenwirkungen behafteten medikamentösen Vorgehens. Dieses Ergebnis kann somit eine Grundlage für weitere Studien darstellen.

Bei den Testungen auf signifikante Merkmale in beiden medikamentösen Therapiegruppen ist festzustellen, dass Responder der Indometacingruppe ein höheres Gestationsalter aufwiesen als Nonresponder (26,79 Wochen vs. 25,72 Wochen; MW-Diff. = 1,062; p=0,016). Mit Ibuprofen behandelte Kinder zeigten keine signifikanten Ergebnisse, wie bereits im Ergebnisteil beschrieben wurde.

Im Vergleich der ersten Therapieoptionen Indometacin/Ibuprofen ist für unsere Kohorte zusammenfassend festzustellen: Die Verteilung der TpKinder und der oTpKinder in der Respondergruppe unter Indometacin ist ähnlich hoch (15/28 (54%) vs. 13/28 (46%)). In der Nonrespondergruppe zeigen sich signifikant mehr oTpKinder als TpKinder (41/54 (76%) vs. 13/54 (24%); p=0,013). Dieses Ergebnis muss aufgrund der geringen Fallzahlen kritisch hinterfragt werden. Im Verlauf aufgeführte Studien zum Thema konnten diese Korrelation zwischen der Thrombozytenzahl und einer Auswirkung auf den Therapieerfolg nicht nachweisen.

In der Therapiegruppe welche Ibuprofen erhielt konnte bei ähnlicher prozentualer Verteilung der Anteile Tp/oTpKinder auf die Responder und Nonresponder kein signifikantes Ergebnis ermittelt werden. Dies lag wahrscheinlich an der sehr niedrigen Fallzahl. Festzuhalten sei aber, dass Responder der Ibuprofengruppe in der Mehrheit oTpKinder waren (9/12 (75%) vs. TpKinder 3/12 (25%)).

Die Ergebnisse des Outcomes der ersten Therapieoption unserer Studie zeigen limitierende Faktoren, welche einen Vergleich mit der aktuellen Studienlage schwer machen. Zum einen die geringe Fallzahl in den Behandlungsgruppen und die daraus folgenden niedrigen Fallzahlen in den Responder-/Nonrespondergruppen und den Tp/oTp-Gruppen. Zum anderen eine fehlende Erfassung der absoluten TZ-Zahlen am Tag des Behandlungsbeginns und eine Dokumentation der TZ-Werte im Verlauf der medikamentösen Behandlung sowie deren genaue Quantifizierung.

Aktuelle Studien welche eine Assoziation zwischen den TZ-Zahlen und dem Outcome einer medikamentösen Behandlung mit COX-Inhibitoren untersuchten, liefern widersprüchliche Ergebnisse. Boo et al. konnten in einer Kohorte mit 60 Frühgeborenen zeigen, dass eine Thrombozytopenie ein Risikofaktor ist für das Scheitern einer Behandlung mit Indometacin (96).

Andererseits fanden sich keine signifikanten Ergebnisse bezüglich erniedrigter TZ-Zahlen in den ersten 3 Lebenstagen und einem Ausbleiben des Ductusverschlusses nach medikamentöser Therapie in drei weiteren aktuellen Studien (92, 97, 98).

In der Kohorte von Alyamac Dizdar et al. 2012 gab es keinen Unterschied in den Ausgangswerten der TZ der Responder- und Nonrespondergruppe bei Anwendung von Ibuprofen (97). Dani et al. zeigten über eine multivariate logistische Regression zwar eine Korrelation zwischen einer TZP und einem hsPDA, aber auch in dieser Studie waren unter einer Ibuprofengabe keine Auswirkungen einer TZP auf die Verschlussraten zu beobachten (98).

Eine aktuelle Veröffentlichung von Bas-Suárez et al. 2014 ergab ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen einer bestehenden TZP und ihrem Einfluss auf eine medikamentöse Therapie mit Indometacin oder Ibuprofen. Die Autoren untersuchten eine retrospektiv erhobene Kohorte von insgesamt 194 VLBW Frühgeborenen mit einem GA < 30 Wochen. Sie schauten zum einen nach einer Korrelation zwischen einer TZP in den ersten sieben Lebenstagen und einem hsPDA und zum anderen nach möglicher Einflussnahme der TZP auf den Erfolg einer Behandlung mit COX-Inhibitoren wie Indometacin/Ibuprofen. Die zu beobachtenden ersten 7 Lebenstage wurden in zwei Perioden aufgeteilt; Tag 1–2 und Tag 3–7. Es wurde am Tag vor dem medikamentösen Beginn (3. LT) die TZ-Zahl erhoben und mindestens einmal in einem der Intervalle. Eine TZP lag vor, wenn die Anzahl < 150.000/μl war. Es wurden eine leichte, eine moderate und eine schwere TZP unterschieden. Die Inzidenz eines hsPDA lag bei 54,1 % (n=105). Die Autoren zeigten, dass eine mittlere TZ-Anzahl und die Raten leichter, moderater und schwerer TZP innerhalb der ersten beiden LT nicht mit einem hsPDA am 3. LT assoziiert sind. Über eine logistische Regression ergab sich, dass ein niedriges GA (p=0,013), ein ANS/RDS (p=0,001) sowie eine arterielle Hypotension (p=0,006) als Prädiktoren für einen hsPDA erhoben werden konnten.

101 der 105 Frühgeborenen wurden medikamentös behandelt. Hier unterschieden die Autoren nicht zwischen der Gabe von Indometacin bzw. Ibuprofen, sondern werteten die Responder-/Nonresponder-Raten zusammen aus. Auffallend war, dass das mittlere GA in der Nonrespondergruppe signifikant niedriger war, vergleichbar mit unseren Ergebnissen. Die TZ-Werte zeigten in den Responder-/Nonresponder-Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Eine logistische Regression ergab, dass eine systemische Hypotension einen unabhängigen Risikofaktor für das Ausbleiben eines Behandlungserfolges darstellt (OR=4,550; 95%-CI=1.508-13.73; p=0,005) (99). Abschließend soll angemerkt werden, dass die Autoren einige Limitierungen ihrer Studie aufzeigen. Sie merken an, dass es sich nur um eine kleine Kohorte handelte und die Möglichkeit eines Fehlers zweiter Art dadurch erhöht sei. Weiterhin kann die Rate an TZP unterschätzt worden sein, da man bei stabilen Patienten nicht täglich die TZ-Werte erhoben habe und auch nicht ein festes Zeitintervall eingehalten habe. Es wird angemerkt, dass man die TZ-Werte täglich hätte erheben sollen. Zudem kann es zu einer Überschätzung der TZP-Rate bei

der maschinellen Zählung gekommen sein. Eine manuelle Kontrollzählung der TZ erfolgte erst bei maschinell gezählten Werten $< 100.000/\mu\text{l}$.

Ahamed et al. veröffentlichten 2015 eine retrospektive Studie, in welcher unter anderem die klinischen Charakteristika der mit Indometacin behandelten Kinder mit hsPDA ausgewertet wurden. Es wurde eine vergleichbare Anzahl hsPDA-Kinder mit Indometacin behandelt. Abweichend von unserer Kohorte ergab sich jedoch eine Verteilung Responder/Nonresponder von 55/86 (64 %) vs. 31/86 (36 %). Es zeigte sich kein Zusammenhang der mittleren Thrombozytenzahl zu Beginn der Indometacingabe mit dem Erfolg der Therapie ($p=0,079$). Verglichen mit unserer Kohorte war auch hier ein positives Outcome assoziiert mit einem höheren GA ($27,1 \pm 1,7$ vs. $25,6 \pm 1,6$; $p < 0,001$). Eine zu Beginn einer Indometacintherapie geringere Flüssigkeitsgabe ($p=0,009$) und ein niedriger CRIB Score ($p=0,001$) waren ebenfalls mit einem erfolgreichen hsPDA-Verschluss assoziiert. Zusammenfassend wurde keine Korrelation zwischen einer TZP bei Therapiebeginn mit Indometacin und einem Ausbleiben eines Verschlusses eines PDA gefunden. Es konnte jedoch über ein logistisches Regressionsmodell gezeigt werden, dass eine Erhöhung der Thrombozytenzahl zu Beginn der Indometacingabe bei Kindern mit einem hsPDA den Erfolg der Behandlung begünstigt (Thrombozytenzahl in $50.000/\mu\text{l}$; OR=1,50 (1,04–2,17); $p=0,032$) (114).

5.2 Diskussion der Methoden

Die Datensätze wurden direkt aus dem System Neolink und aus den erstellten Entlassungsbriefen der Stationsärzte erhoben. Dies könnte einen Nachteil darstellen, weil es zu widersprüchlichen Dokumentationen kam. Zum Beispiel wurde im System Neolink das Vorhandensein eines PDA nicht dokumentiert, im Entlassungsbrief aber beschrieben. Daher wurden die aus Neolink erhobenen Datensätze nach Übertragung in Exceltabellen mit den Informationen aus den Entlassungsbriefen komplettiert, um keinen Informationsverlust zu haben. Weiterhin ist anzumerken, dass die Feststellung der hämodynamischen Relevanz eines PDA durch eine Echokardiographie erfolgte. Diese Untersuchungsmethode ist von den praktischen Darstellungsfähigkeiten des Untersuchers abhängig und könnte somit bei verschiedenen Untersuchern einen Confounder darstellen.

Zur ersten Therapieoption ist folgendes anzumerken: Anhand der Entlassungsbriefe wurde ermittelt, welcher Therapie Kinder mit hsPDA zugeführt wurden. Nur in wenigen Fällen ließ sich anhand der Briefe das Dosisregime bei der Gabe von NSAID ermitteln. Daher konnte die NSAID-Behandlung lediglich als dichotomes Merkmal in die Auswertung eingehen. Welche Mengen eines Medikamentes für einen Verschluss des PDA notwendig waren, konnte bei der Datenerhebung unseres Studiendesigns nicht ermittelt werden. Für nachfolgende Studien zum Thema wäre es sinnvoll, Kinder mit einem gesicherten hsPDA, welche zudem einer Therapie zugeführt werden, anhand eines Dokumentationsbogens zu begleiten, um diese Daten zu erheben und auswerten zu können.

6 Zusammenfassung

Ein persistierender Ductus arteriosus ist eine häufige Komplikation in der Frühgeborenen-Intensivmedizin. Frühgeborene welche vor der 32. Gestationswoche geboren werden, zeigen Inzidenzen für einen PDA, die zwischen 50 und 80 % liegen. Zeigt der persistierende Ductus eine hämodynamische Relevanz (hsPDA), ist mit steigenden Morbiditäten und einer erhöhten Mortalitätsrate bei diesen Kindern zu rechnen. Besonders sehr unreife Kinder (< 1500 g und < 32. SSW) sind hiervon betroffen.

In der Therapie des hsPDA werden NSAID wie das Indometacin und Ibuprofen seit den siebziger und neunziger Jahren eingesetzt. Bei erfolgloser medikamentöser Therapie wird eine operative Ductusligatur in Betracht gezogen. Trotz der jahrelangen Anwendung der Medikamente existieren jedoch keine einheitlichen Therapieregime, und all diese Therapieoptionen sind mit erhöhten Nebenwirkungs- und Komplikationsraten verbunden, welche ihrerseits die Morbiditäts- und Mortalitätsraten steigern können. Um diesen bereits schwerkranken Kindern eine schonende Therapie anbieten zu können, ist es notwendig, die Mechanismen, die zu einem dauerhaften Verschluss des Ductus arteriosus führen, noch besser zu verstehen.

Die aufeinanderfolgenden Abläufe der Verschlussmechanismen sind im Detail untersucht. In jüngster Vergangenheit mehren sich die Vermutungen, dass Thrombozyten einen nicht unerheblichen Beitrag an einem dauerhaften Verschluss des Ductus haben könnten. Dies lassen zumindest experimentelle Studien an neugeborenen Mäusen erkennen, deren anatomischer Aufbau des Ductus arteriosus vergleichbar mit denen von Frühgeborenen ist.

Die vorliegende Dissertation hatte das Ziel herauszufinden, ob es eine Korrelation zwischen einer Thrombozytopenie (TZP) innerhalb der ersten 10 Lebenstage und einem gehäuftem Auftreten eines hsPDA gibt. Weiterhin sollte geprüft werden, ob eine TZP das Outcome einer medikamentösen Therapie mit NSAID wie dem Indometacin und Ibuprofen beeinflusst.

Hierzu wurden 368 Frühgeborene (Gestationsalter MW=27 SSW (SD±2,085); Geburtsgewicht MW=1065 g (SD ± 340 g)) in die retrospektive Studie eingeschlossen. Diese waren im Zeitraum Januar 2003 bis Dezember 2011 in der Frauenklinik in der Maistrasse in München geboren und wurden auf der NIPS (Neugeborenen-Intensiv-Pflege-Station) kurativ weiter versorgt.

Die Ergebnisse stellen sich wie folgt dar:

Es konnte eine Korrelation zwischen einer TZP und einer verminderten Verschlussrate eines PDA hergestellt werden. Kinder ohne TZP zeigten eine Verschlussrate von 41 % vs. 21 % bei Kindern mit TZP ($p=0,001$). Kinder mit einem hsPDA hatten signifikant häufiger eine TZP in den ersten 10 Lebenstagen (36 % vs. 16 %; $p<0,001$) als Kinder ohne PDA. Die Entwicklung eines hsPDA ist mit einem hohen Grad an Unreife (niedriges Gestationsalter (MW=26,27 vs. 28,73 Wochen; $p<0,001$), einem niedrigen Geburtsgewicht (MW=868 g vs. 1239 g; $p<0,001$) und niedrigeren Apgar-Werten (A1 $p<0,001$, A5 $p<0,001$, A10 $p<0,001$)) verbunden.

Bei Vorliegen eines hsPDA erfolgte zudem ein häufigerer Einsatz von Katecholaminen, Steroiden und Surfactant. Dies kann durch das gehäufte Auftreten von Co-Morbiditäten wie einem ANS/RDS (83 % der Kinder mit hsPDA vs. 32 % Kinder ohne PDA; $p<0,001$), einer BPD (25 % vs. 4,5 %; $p<0,001$) und der Entwicklung einer systemischen Hypotension beim hsPDA erklärt werden.

Durch eine multivariate Analyse in Form einer binären logistischen Regression konnten Einflussfaktoren ermittelt werden, welche das relative Risiko für die Entwicklung eines hsPDA erhöhen. Den größten Einfluss stellt das Vorhandensein eines ANS dar (OR=5,21; $p<0,001$). Einen geringfügig kleineren Einfluss auf die Entwicklung eines hsPDA hat die TZP (OR=3,38; $p=0,005$). Darüber hinaus kommt es mit zunehmendem Gestationsalter (in SSW) zu einer Abnahme des relativen Risikos für die Entwicklung eines hsPDA (OR=0,59; $p<0,001$).

Im Weiteren wurden die beiden medikamentösen Therapien mit Indometacin und Ibuprofen genauer betrachtet. Hier wurde untersucht, ob eine TZP das Outcome einer ersten Therapie mit NSAID beeinflussen kann. Da die Fallzahlen in den erhobenen Therapiegruppen (Indometacin n=82; Ibuprofen n=31) relativ niedrig waren, müssen die gewonnenen Ergebnisse kritisch auf ihre Übertragbarkeit hinterfragt werden. Unter einer ersten Therapie mit Indometacin zeigten sich in der Respondergruppe ähnlich hohe Anteile von Tp und oTpKinder. In der Nonrespondergruppe war der Anteil der oTpKinder im Vergleich zu den TpKinder signifikant erhöht ($p=0,013$). Im Vergleich mit der vorhandenen Literatur, in der größere Studien beschrieben werden, welche dieses Ergebnis nicht unterstützen, muss die in unserer Kohorte vorliegende Korrelation hinterfragt werden.

Zusammenfassend konnten wir mit unserer Studie zeigen, dass eine verringerte Thrombozytenzahl die Verschlussmechanismen des Ductus arteriosus beeinflusst. Unser Kollektiv als auch weitere Studien zeigten diesbezüglich signifikante Ergebnisse.

Studien mit gegenteiligen Ergebnissen werfen jedoch die Frage auf, ob das Verständnis über die Mechanismen des DA-Verschlusses und die Beteiligung der Thrombozyten hinreichend untersucht wurde. Wir kommen zu dem Schluss, dass es weiterer größerer, prospektiver Studien bedarf, um nicht nur die Thrombozytenanzahl als Ansatzpunkt in einem defizienten Verschlussablauf zu untersuchen, sondern um auch deren eventuelle Funktionseinschränkungen zu untersuchen, ausgelöst durch Unreife oder schwere Begleiterkrankungen wie z. B. eine Sepsis.

Verzeichnis der Abkürzungen und Akronyme

AGA	appropriate for gestational age
AIS	Amnioninfektionssyndrom
ANS	Atemnotsyndrom
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CLD	Chronic lung disease
DA	Ductus arteriosus
DIC	Disseminierte Intravasale Gerinnung
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
EU	Europäische Union
FFT	Fetofetales Transfusionssyndrom
GA	Gestationsalter
GG	Geburtsgewicht
GPIb/IX	Glykoprotein Ib/IX
hsPDA	Hämodynamisch relevanter PDA
nhsPDA	Nicht hämodynamisch relevanter PDA
ICH	Intracraniale Hemorrhagie
ICR	Intercostalraum
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
MAD	Mittlere arterielle Druck
MW	Mittelwert
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NO	Stickstoffmonoxid
oTpKinder	Kinder ohne Thrombozytopenie
pc	post conceptionem
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
PDGF	Plateled-derived Growth Factor
PG	Prostaglandine
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
RDS	Respiratory Distress Syndrome
ROP	Retinopathy of Prematurity
SD	Standardabweichung
SGA	Small for gestational age
SSW	Schwangerschaftswoche
TGF- β	Transforming growth factor <i>beta</i>
TpKinder	Thrombozytopenie Kinder

TZP	Thrombozytopenie
VEGF	Vascular Growth Factor
vWF	von Willebrand Factor
TORCH	Abk. für die wichtigsten pränatalen Infektionen des Menschen: Toxoplasmose, other (andere wie Syphilis, Listeriose), Röteln, Cytomegalie, Herpes simplex
HELLP	Haemolysis Elevated Liver Enzymes Low Platelet count

7 Anhang

7.1 Tabellen und Graphiken zur Beschreibung des Gesamtkollektives

7.1.1 Gestationsalter

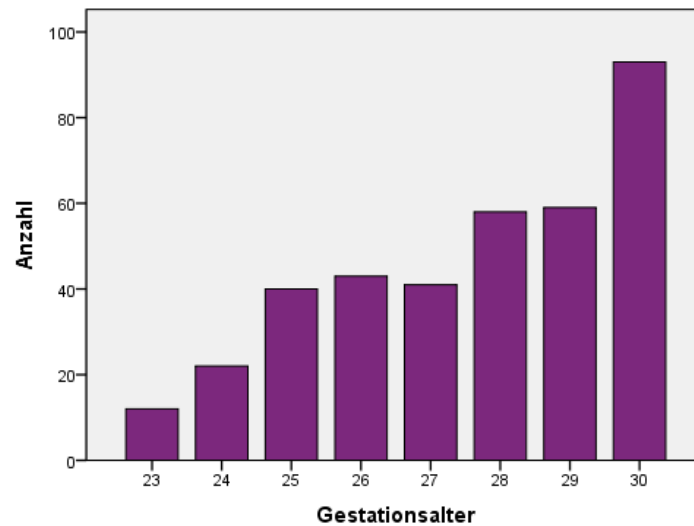


Abb. 17 Verteilung des Gestationsalters im Gesamtkollektiv.

Tabelle 14 Gewichtsverteilung nach Gewichtsklassen; SD = Standardabweichung

Gewichtsgruppen	< 1000 g ELBW	< 1500 g VLBW	< 2500 g LBW
Anzahl = n	173	153	42
in %	47	42	11
Minimum	375g	1012g	1515g
Maximum	1000g	1499g	2035g
Mittelwert	770g	1233g	1671g
SD	154g	134g	135g
Median	770g	1230g	1625g

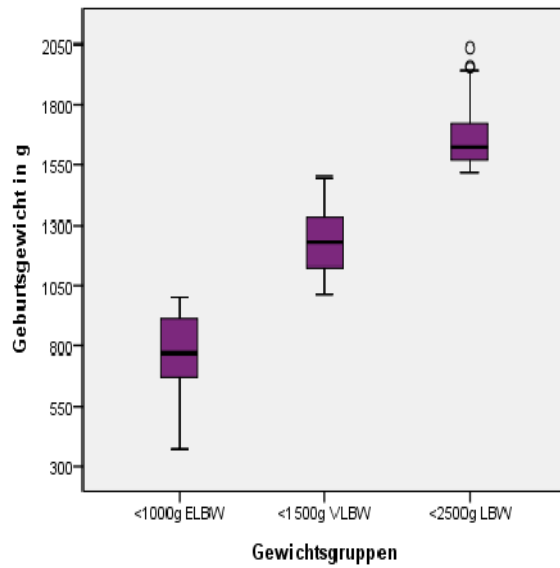


Abb. 18 Geburtsgewicht nach Gewichtsguppen

7.1.2 Apgar-Werte

Tabelle 15 Verteilungen der Apgar-Werte in der 1., 5., 10. Minute

Apgar-Werte	A1	A5	A10
Minimum	0	1	3
Maximum	10	10	10
Mittelwert	6,1	8,2	8,9
Median	7	9	9
Standardabweichung	2,3	2,1	1,4
Anteil in % mit Werten < 5	32	13	5
Anteil in % mit Werten ≥ 5 und ≤ 7	32	10	9
Anteil in % mit Werten > 7	36	77	86

Abb. 19 zeigt die Minima, Maxima, die Mediane, das erste und dritte Quartil der Apgar-Werte nach Minute 1,5 und 10.

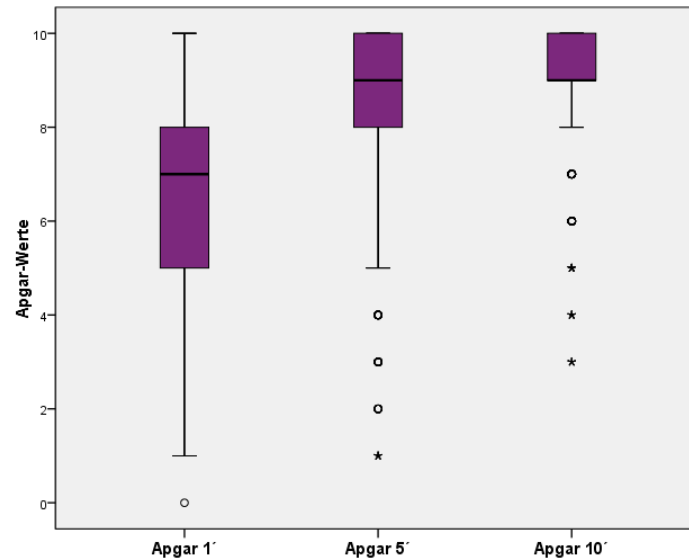


Abb. 19 Apgar-Werte nach einer, fünf und zehn Minuten. Die Kreise definieren Ausreißer, die Sternchen definieren Extremwerte.

7.1.3 Verteilung der Diagnose PDA im Gesamtkollektiv

Tabelle 16 PDA im Gesamtkollektiv und innerhalb der Geschlechter in absoluten Zahlen.

Geschlecht	PDA			Gesamt
	kein PDA	hsPDA	nhsPDA	
Weiblich	56	65	52	173
Männlich	76	71	48	195
Gesamt	132	136	100	368

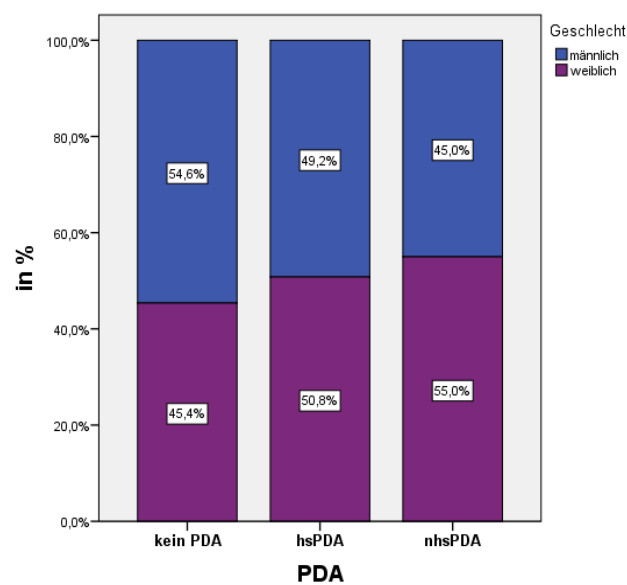


Abb. 20 Geschlechterverteilung des Merkmales PDA

7.1.4 Verteilung der häufigsten Morbiditäten im Gesamtkollektiv

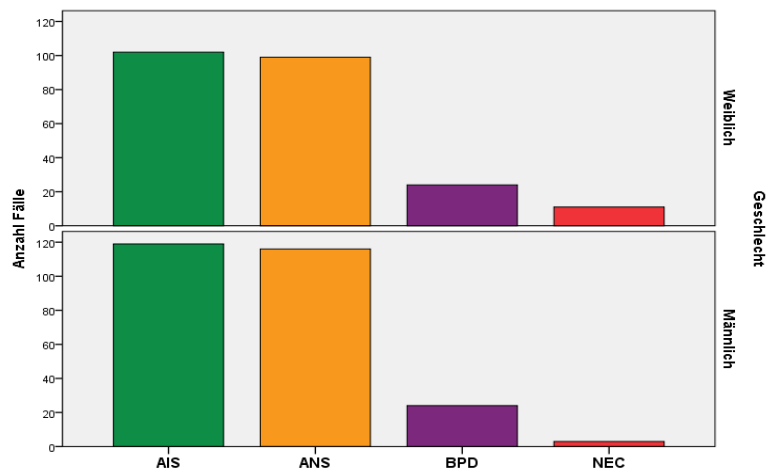


Abb. 21 Geschlechtsspezifische Darstellung der Verteilungen der häufigsten Morbiditäten im Gesamtkollektiv unter Angabe der Fallzahlen.

7.1.5 Alter der Mütter bei der Geburt

Die Mütter waren bei der Geburt ihrer Kinder durchschnittlich 32 Jahre alt (SD = $\pm 5,19$). Das Minimum lag bei 18 Jahren und das Maximum bei einem Alter von 51 Jahren.

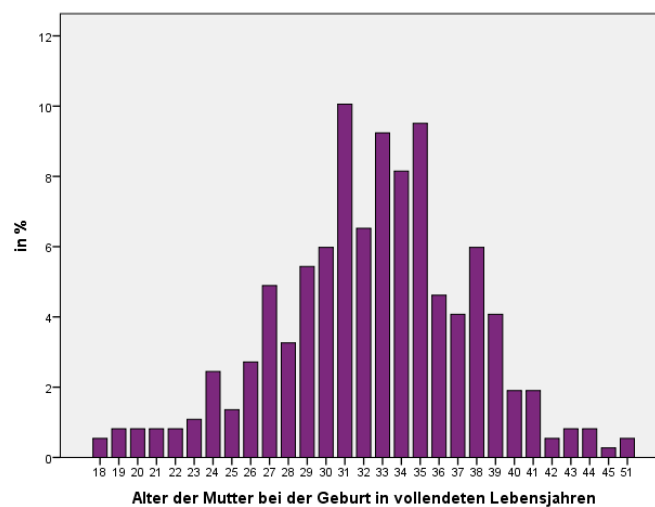


Abb. 22 Alter der Mutter bei der Geburt

7.1.6 Graviditäten

Für 43,5 % (n=160) der Mütter war es die erste Schwangerschaft, 56,5 % (n=208) waren bereits ein- bis neunmal schwanger gewesen.

7.1.7 Aborte

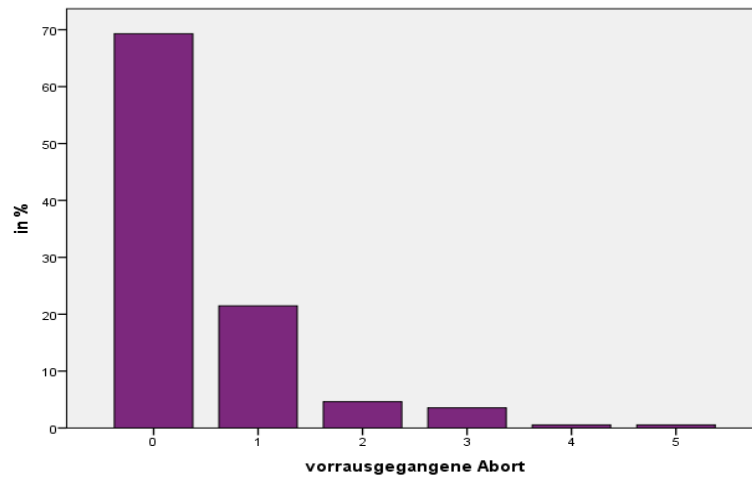


Abb. 23 Darstellung der vorausgegangenen Aborte

7.1.8 Einlinge/Mehrlinge

Tabelle 17 Verteilung Einlinge/Mehrlinge im Gesamtkollektiv

	Anzahl n	in %
Einling	248	67
Zwilling	104	28
Drilling	12	3,3
Vierling	4	1,1
Gesamt	368	100

7.1.9 Geburtsmodus

Tabelle 18 Geburtsmodus der Frühgeborenen

Geburtsmodus	Anzahl n	in %
Spontangeburt	25	6,8
Primäre Sectio	238	65
Sekundäre Sectio	60	16
Notsectio	23	6,3
Eilige Sectio	22	6,0
Gesamt	368	100

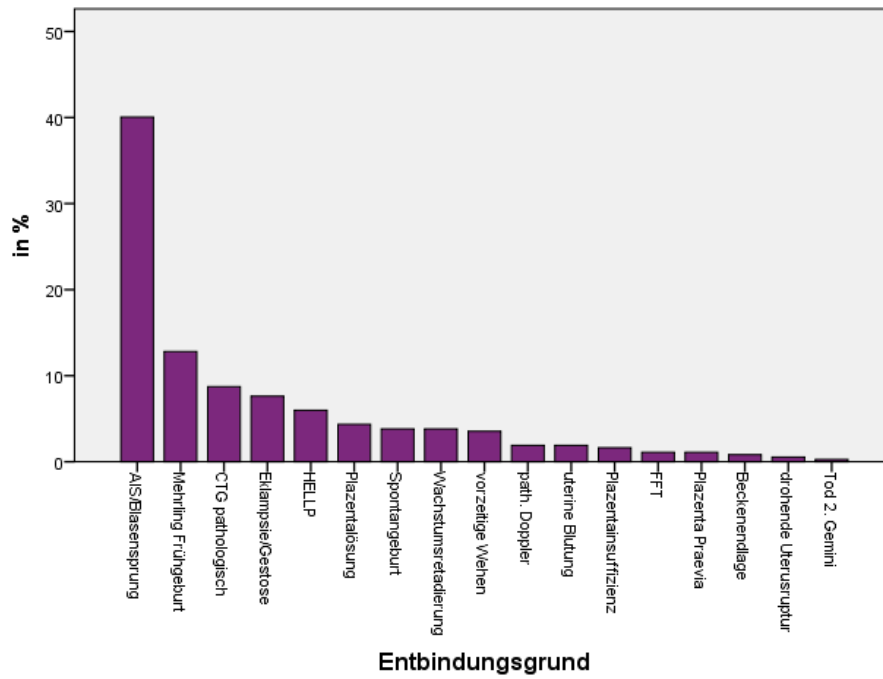
7.1.10 Endbindungsgrund**Abb. 24 Entbindungsgründe geordnet nach absteigenden Prozentwerten.**

Tabelle 19 Stationäre Gabe von Steroiden, Katecholaminen und Surfactant.

			Geschlecht		Gesamt
			männlich	weiblich	
Steroide	nein	Anzahl	146	124	270
		% in Steroide	54%	46%	100%
		% in Geschlecht	75%	72%	73%
	ja	Anzahl	49	49	98
		% in Steroide	50%	50%	100%
		% in Geschlecht	25%	28%	27%
Gesamt		Anzahl	195	173	368
		% in Steroide	53%	47%	100%
Katcholamine	nein	Anzahl	147	137	284
		% in Katchol	52%	48%	100%
		% in Geschlecht	76%	79%	77%
	ja	Anzahl	47	36	83
		% in Katchol	57%	43%	100%
		% in Geschlecht	24%	21%	23%
Gesamt		Anzahl	194	173	367
		% in Katchol	53%	47%	100%
SurfactantGabe	nein	Anzahl	74	75	149
		% in SurfGabe	50%	50%	100%
		% in Geschlecht	38%	43%	41%
	ja	Anzahl	121	98	219
		% in SurfGabe	55%	45%	100%
		% in Geschlecht	62%	57%	60%
Gesamt		Anzahl	195	173	368
		% in SurfGabe	51%	49%	100%

Bei der Auswertung der Katecholamingabe war ein Fall fehlend.

7.2 Tabellen und Graphiken zur Beschreibung der Gruppen Thrombozytopenie ja/nein

Tabelle 20 Merkmalsbeschreibung der Gruppen Thrombozytopenie versus keiner Thrombozytopenie. Auffällige Verteilungen sind in Rot dargestellt, es erfolgten Signifikanzprüfungen.

		TZP		keine TZP	
		Anzahl n=	in %	Anzahl n=	in %
Gesamtanzahl		99	100	269	100
Geschlecht	Weiblich	36	36	137	51
	Männlich	63	63	132	49
Einling/Mehrling	Einling	74	75	174	65
	Zwilling	24	24	80	30
	Drilling	1	1	11	4
	Vierling	0	0	4	1
Lungenreifebehandlung	Ja	86	87	251	93
	Nein	13	13	18	7
SGA	Ja	30	30	24	9
	Nein	69	70	245	91
BPD	Ja	14	14	34	13
	Nein	85	86	235	87
ANS	Ja	67	68	148	55
	Nein	32	32	121	45
NEC	Ja	8	8	6	2
	Nein	91	92	263	98
PDA	hsPDA	49	50	87	32
	nhsPDA	29	29	71	27
	kein PDA	21	21	111	41
Alter Mutter b. Geburt	MW in Jahren	33		33	
Gestationsalter	MW in Wochen	27		28	
Geburtsgewicht	MW in Gramm	937		1113	
EBM	primäre Sectio	68	69	170	63
	Notsectio	8	8	15	6
	Eilige Sectio	8	8	14	5
	sekundäre Sectio	11	11	49	18
	Spontan	4	4	21	8
Entbindungsgrund	AIS	22	22	125	47
	path.CTG	20	20	12	5
	HELLP	10	10	12	5
	Eklampsie	9	9	19	7
	Mehrling/Frühgeb	9	9	38	14
Gewichtsklassen	ELBW	59	60	114	42
	VLBW	33	33	120	45
	LBW	7	7	35	13

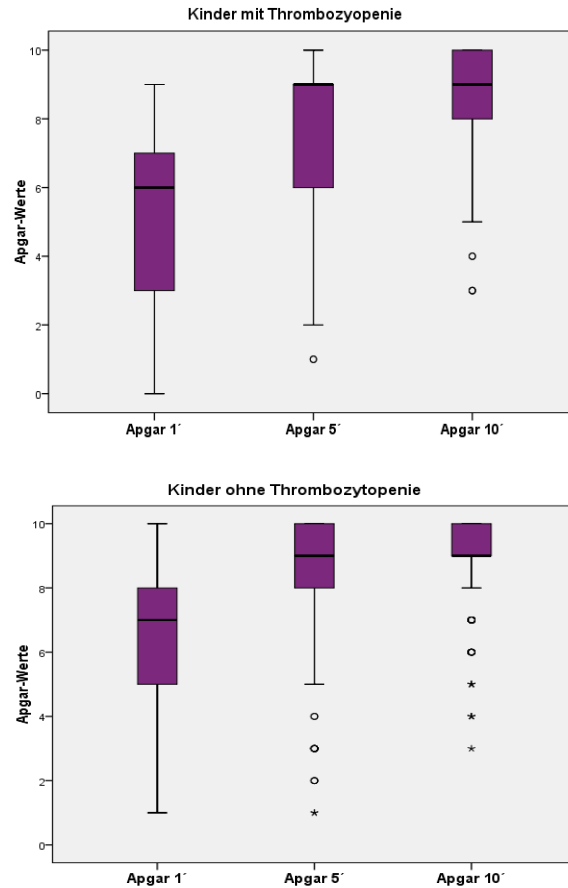


Abb. 25 Box-Plot Darstellung der Apgar-Werte der Kinder mit einer Thrombozytopenie und ohne Thrombozytopenie.

Tabelle 21 Verteilungen der häufigsten Morbiditäten bei Kindern mit und ohne TZP

			BPD			ANS/RDS			NEC		Gesamt
			nein	ja		nein	ja		nein	ja	
TZP	nein	Anzahl	235	34	Anzahl	121	148	Anzahl	263	6	269
		% in TZP	87%	13%	% in TZP	45%	55%	% in TZP	98%	2,2%	100%
		% in BPD	73%	71%	% in ANS	79%	69%	% in NEC	74%	43%	73%
	ja	Anzahl	85	14	Anzahl	32	67	Anzahl	91	8	99
		% in TZP	86%	14%	% in TZP	32%	68%	% in TZP	92%	8,1%	100%
		% in BPD	27%	29%	% in ANS	21%	31%	% in NEC	26%	57%	27%
Gesamt		Anzahl	320	48	Anzahl	153	215	Anzahl	354	14	368
p<0,05			p=0,728			p=0,032			p= 0,026		

7.3 Tabellen und Graphiken zur Beschreibung der Gruppen hsPDA und kein PDA

Tabelle 22 Merkmalsbeschreibung der Gruppen hsPDA versus kein PDA. Auffällige Verteilungen sind in Rot dargestellt, es erfolgten Signifikanzprüfungen.

		hsPDA		kein PDA	
		Anzahl n	=in %	Anzahl n	=in %
Gesamtanzahl		136	100	132	100
Geschlecht	Weiblich	65	48	56	42
	Männlich	71	52	76	58
Einling/Mehrling	Einling	97	71	91	69
	Zwilling	34	25	37	28
	Drilling	4	3	2	1,5
	Vierling	1	1	2	1,5
Lungenreifebehandlung	Ja	123	90	121	92
	Nein	13	10	11	8
SGA	Ja	25	18	17	13
	Nein	111	82	115	87
BPD	Ja	34	25	6	5
	Nein	102	75	126	95
ANS	Ja	113	83	42	32
	Nein	23	17	90	68
NEC	Ja	9	7	3	2
	Nein	127	93	129	98
TZP	Ja	49	36	21	16
	Nein	87	64	111	84
Alter Mutter b. Geburt	MW in Jahren	32		33	
Gestationsalter	MW in Wochen	26		29	
Geburtsgewicht	MW in Gramm	869		1240	
EBM	primäre Sectio	85	63	92	70
	sekundäre Sectio	15	11	20	15
	Notsectio	13	10	6	5
	Spontan	12	9	7	5
	Eilige Sectio	11	8	7	5
Entbindungsgrund	AIS	51	38	54	41
	path.CTG	14	10	8	6
	Mehrling/Frühgeburt	13	10	22	17
	Eklampsie	10	7	11	8
	HELLP	7	5	9	7
	Gewichtsklassen	ELBW	99	73	39
VLBW		33	24	61	46
LBW		4	3	32	24

Tabelle 23 Merkmalsbeschreibung der Gruppen hsPDA und TZP/keine TZP. Auffällige Verteilungen sind in Rot dargestellt, es erfolgten Signifikanzprüfungen.

		hsPDA			
		TZP		keine TZP	
		Anzahl n=	in %	Anzahl n=	in %
Gesamtanzahl	n= 136	49	36	87	64
Geschlecht	Weiblich	21	43	44	51
	Männlich	28	57	43	49
Einling/Mehrling	Einling	41	84	56	64
	Zwilling	7	17	27	48
	Drilling	1	14	3	11
	Vierling	0	0	1	33
Lungenreifebehandlung	Ja	41	84	82	94
	Nein	8	16	5	6
SGA	Ja	18	37	7	8
	Nein	31	63	80	92
BPD	Ja	9	18	25	29
	Nein	40	82	62	71
ANS	Ja	42	86	71	82
	Nein	7	14	16	18
NEC	Ja	5	10	4	5
	Nein	44	90	83	95
Alter Mutter b. Geburt	MW in Jahren	32		32	
Gestationsalter	MW in Wochen	26		26	
Geburtsgewicht	MW in Gramm	838		886	
EBM	primäre Sectio	34	70	51	59
	sekundäre Sectio	3	6	12	14
	Notsectio	5	10	8	9
	Spontan	2	4	10	11
	Eilige Sectio	5	10	6	7
Entbindungsgrund	AIS	12	25	39	45
	path.CTG	8	16	6	7
	Mehrling/Frühgeburt	4	8	9	11
	Eklampsie	6	12	4	5
	HELLP	4	8	3	4
Gewichtsklassen	ELBW	34	70	65	75
	VLBW	11	22	22	25
	LBW	4	8	0	0

Tabelle 24 Stationäre Gabe von Steroiden, Katecholaminen und Surfactant.

		hsPDA			
		TZP		keine TZP	
		Anzahl n=	in %	Anzahl n=	in %
Gesamtanzahl		49	36	87	64
Surfactantgabe	ja	43	88	72	83
	nein	6	12	15	17
Katecholamine	ja	23	47	34	40
	nein	26	53	52	60
Steroide	ja	21	43	37	43
	nein	28	57	50	57

7.4 Surfactant-Gabe

219 (60 %) Kinder des Gesamtkollektivs (n=368) erhielten im stationären Verlauf Surfactant, 40 % der Kinder (n=149) wurden nicht behandelt. Nachfolgende Prüfungen auf Signifikanz erfolgten über den Chi-Quadrat-Test oder den exakten Test nach Fisher.

Die mit Surfactant behandelten Kinder unterschieden sich bezüglich des Merkmales TZP von den Unbehandelten wie folgt: Von 219 behandelten Kindern waren 33 % (n=73) thrombozytopen und 67 % (n=146) nicht. Von 149 unbehandelten Kindern waren 17 % (n=26) thrombozytopen und 83 % (n= 123) nicht, mit $p=0,001$.

Ein signifikantes Ergebnis mit $p<0,001$, dargestellt in Abb. 26, ergab die Verteilung des Merkmales PDA innerhalb der Gruppen Surfactant-Gabe ja/nein.

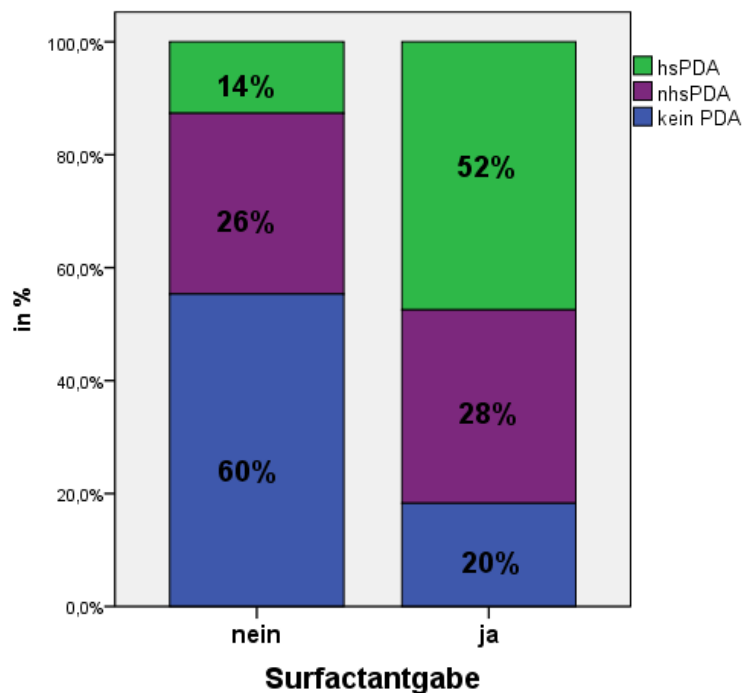


Abb. 26 Verteilung des Merkmales hsPDA innerhalb der Gruppen Surfactantgabe.

Die Verteilungen der mit Surfactant behandelten Kinder auf die Gewichtsklassen ergab ebenfalls ein signifikantes Ergebnis ($p<0,001$). Über einen Spaltenanteilstest konnte ermittelt werden, dass mit Surfactant behandelte Kinder zu einem größeren Anteil in der ELBW Gruppe zu finden waren, als in den Gruppen VLBW und LBW. Die genauen Verteilungen sind in Tabelle 25 dargestellt.

Tabelle 25 Surfactant-Gabe und Gewichtsklassen

		Geburtsgewichtsklassen			Gesamt	
		ELBW	VLBW	LBW		
Surfactant	nein	Anzahl	42	80	27	149
		% in SurfGabe	28%	54%	18%	100%
	ja	Anzahl	131	73	15	219
		% in SurfGabe	60%	33%	7%	100%
Gesamt	Anzahl	173	153	42	368	

Steroide erhielten innerhalb der Surfactant-Gruppe (n=219) signifikant mehr Kinder (37 %, (n=81); zu 11 % (n=17) der Kinder, welche nicht mit Surfactant behandelt wurden (n=149), $p < 0,001$).

Kinder innerhalb der Surfactant-Gruppe (n=218) wurden im Verhältnis 33 % (n=73) zu 66 % (n=145) mit Katecholaminen behandelt. Kinder ohne eine Surfactant-Behandlung (n=149) zeigten folgende Verteilung: 7 % (n=10) mit Katecholamingabe zu 93 % (n=139) ohne Katecholamingabe. Das Ergebnis ist signifikant ($p < 0,001$). Ein Fall war fehlend, hierzu gab es keine Angaben.

Folgende signifikanten Ergebnisse konnten bei der Entwicklung einer ANS und einer BPD innerhalb der Gruppe Surfactant-Gabe ermittelt werden:

Tabelle 26 Surfactant-Gabe und ANS/RDS und BPD.

	Surfactantgabe		p<0,05
	ja	nein	
Diagnosen	n= 219	n= 149	
ANS/RDS	90% (n= 196)	13% (n= 19)	0,000
BPD	18% (n= 39)	6% (n= 9)	0,001

In der T-Testung unabhängiger Stichproben ergaben die T-Tests für die Mittelwertgleichheit signifikante Ergebnisse in den Merkmalen Gestationsalter und Geburtsgewicht.

Diese sind in Tabelle 27 dargestellt.

Tabelle 27 Signifikante Ergebnisse T-Test für die Mittelwertgleichheit bei unabhängigen Stichproben.

	Surfactant-Gabe	Fallzahlen	Mittelwert	SD	Standardfehler Mittelwert	Mittelwertdifferenz	p<0,05
Gestations-woche	nein	149	28,58	1,644	0,135	1,666	0,000
	ja	219	26,92	2,086	0,141	1,666	0,000
Geburts-gewicht	nein	149	1222,36	317,398	26,002	263,748	0,000
	ja	219	958,61	312,547	21,120	263,748	0,000

Die Prüfungen auf Signifikanz der Merkmale: Geschlecht, SGA/AGA, NEC, LRB und die Anzahl der Verschlüsse des DA durch die erste Therapie und die Anzahl der Verschlüsse bei der Entlassung ergaben in beiden Gruppen keine signifikanten Ergebnisse.

8 Literaturverzeichnis

1. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A, Narwal R et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012; 379(9832):2162–72.
2. Obladen M, Maier RF. *Neugeborenen-Intensivmedizin: Evidenz und Erfahrung*; 2006.
3. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC et al. Neonatal Outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010; 126(3):443–56.
4. Genzel-Boroviczény O, MacWilliams S, Von PM, Zoppelli L. Mortality and major Morbidity in premature infants less than 31 weeks gestational age in the decade after introduction of surfactant. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85(1):68–73.
5. Obladen M. History of the Ductus Arteriosus: 1. Anatomy and Spontaneous Closure. *Neonatology* 2010; 99(2):83–9.
6. Apitz J. *Pädiatrische Kardiologie: Erkrankungen des Herzens bei Neugeborenen, Säuglingen, Kindern und Heranwachsenden*; mit 126 Tabellen. 2., überarb. und erw. Aufl. Darmstadt: Steinkopff; 2002.
7. Panagopoulos PG, Tatoes CJ, Aberdeen E, Waterston DJ, Carter RE. Patent ductus arteriosus in infants and children. A review of 936 operations (1946-69). *Thorax* 1971; 26(2):137–44.
8. Schneider DJ, FAU Moore JW, Moore JW. Patent ductus arteriosus. *Circulation*; 2006 Oct 24;114(17).
9. Sadler TW, Langman J, Drews U. *Medizinische Embryologie: Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen*. 10., korrigierte Aufl. Stuttgart: Thieme; 2003.
10. Klinke R, Pape H, Silbernagl S. *Lehrbuch Physiologie*; 2005.
11. Fritsch H, Kühnel W, Leonhardt H. *Innere Organe: [noch mehr Klinikbezüge]*. 9., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2005. (Anatomie in Wort und Bild: in 3 Bänden / begr. von Helmut Leonhardt ; Bd. 2).
12. Avery GB, MacDonald MG, Seshia MMK, Mullett MD. *Avery's neonatology: Pathophysiology & Management of the newborn*; 2005.
13. Clyman RI. Mechanisms regulating the ductus arteriosus. *Biol Neonate* 2006; 89(4):330–5.
14. Takahashi Y, Roman C, Chemtob S, Tse MM, Lin E, Heymann MA et al. Cyclooxygenase-2 inhibitors constrict the fetal lamb ductus arteriosus both in vitro and in vivo. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 278(6):R1496-505.
15. Bouayad A, Bernier SG, Asselin P, Hardy P, Bhattacharya M, Quiniou C et al. Characterization of PGE2 receptors in fetal and newborn ductus arteriosus in the pig. *Semin Perinatol* 2001; 25(2):70–5.
16. Clyman RI, Mauray F, Roman C, Heymann MA, Payne B. Effect of gestational age on ductus arteriosus response to circulating prostaglandin E2. *The Journal of Pediatrics* 1983; 102(6):907–11.
17. Momma K, Toyono M. The role of nitric oxide in dilating the fetal ductus arteriosus in rats. *Pediatr Res* 1999; 46(3):311–5.
18. Koehne P. *Interventions for Persisting Ductus Arteriosus in the Preterm Infant*. [New York]: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2005.

19. Tynan M. The Ductus Arteriosus and Its Closure. *New England Journal of Medicine* 1993; 329(21):1570–2.
20. Everett NB, Johnson RJ. A physiological and anatomical study of the closure of the ductus arteriosus in the dog. *Anat. Rec.* 1951; 110(1):103–11.
21. Clyman RI, Mauray F, Heymann MA, Roman C. Influence of increased pulmonary vascular pressures on the closure of the ductus arteriosus in newborn lambs. *Pediatr Res* 1989; 25(2):136–42.
22. Michelakis E, Rebeyka I, Bateson J, Olley P, Puttagunta L, Archer S. Voltage-gated potassium channels in human ductus arteriosus. *Lancet* 2000; 356(9224):134–7.
23. Coceani F, Armstrong C, Kelsey L. Endothelin is a potent constrictor of the lamb ductus arteriosus. *Can J Physiol Pharmacol* 1989; 67(8):902–4.
24. Tristani-Firouzi M, Reeve HL, Tolarova S, Weir EK, Archer SL. Oxygen-induced constriction of rabbit ductus arteriosus occurs via inhibition of a 4-aminopyridine-, voltage-sensitive potassium channel. *J Clin Invest* 1996; 98(9):1959–65.
25. Clyman RI, Seidner SR, Kajino H, Roman C, Koch CJ, Ferrara N et al. VEGF regulates remodeling during permanent anatomic closure of the ductus arteriosus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 282(1):R199-206.
26. Giliberti P, Leonibus C de, Giordano L, Giliberti P. The physiopathology of the patent ductus arteriosus. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2009; 22:6–9.
27. Silver MM, Freedom RM, Silver MD, Olley PM. The morphology of the human newborn ductus arteriosus: a reappraisal of its structure and closure with special reference to prostaglandin E1 therapy. *Hum Pathol* 1981; 12(12):1123–36.
28. Clyman RI, Chan CY, Mauray F, Chen YQ, Cox W, Seidner SR et al. Permanent anatomic closure of the ductus arteriosus in newborn baboons: the roles of postnatal constriction, hypoxia, and gestation. *Pediatr Res.* 1999 Jan; 45(1):19-29.
29. Kajino H, Chen YQ, Chemtob S, Waleh N, Koch CJ, Clyman RI. Tissue hypoxia inhibits prostaglandin and nitric oxide production and prevents ductus arteriosus reopening. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 279(1):R278-86.
30. Echtler K, Stark K, Lorenz M, Kerstan S, Walch A, Jennen L et al. Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus. *Nat Med* 2010; 16(1):75–82.
31. Clyman RI. Ibuprofen and patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 2000; 343(10):728–30.
32. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(12):1890–900.
33. van Overmeire B, Chemtob S. The pharmacologic closure of the patent ductus arteriosus. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; 10(2):177–84.
34. Kajino H, Chen YQ, Seidner SR, Waleh N, Mauray F, Roman C et al. Factors that increase the contractile tone of the ductus arteriosus also regulate its anatomic remodeling. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 281(1):R291-301.
35. Clyman RI, Waleh N, Black SM, Riemer RK, Mauray F, Chen YQ. Regulation of ductus arteriosus patency by nitric oxide in fetal lambs: the role of gestation, oxygen tension, and vasa vasorum. *Pediatric Research* 1998 May; 43(5):633–44.
36. van de Bor M, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, Ruys JH. Patent ductus arteriosus in a cohort of 1338 preterm infants: a collaborative study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1988; 2(4):328–36.
37. Reller MD, Rice MJ, McDonald RW. Review of studies evaluating ductal patency in the premature infant. *J Pediatr* 1993; 122(6):S59-62.

38. Soll RF. Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):CD000511.
39. Clyman RI, FAU Mauray F, Mauray F, FAU Heymann MA, Heymann MA, FAU Roman C et al. Cardiovascular effects of patent ductus arteriosus in preterm lambs with respiratory distress. *J Pediatr* 1987; 1987 Oct;111(4).
40. Baylen BG, Ogata H, Oguchi K, Ikegami M, Jacobs H, Jobe A et al. The contractility and performance of the preterm left ventricle before and after early patent ductus arteriosus occlusion in surfactant-treated lambs. *Pediatr Res* 1985; 19(10):1053–8.
41. Alpan G, Mauray F, Clyman RI. Effect of patent ductus arteriosus on water accumulation and protein permeability in the lungs of mechanically ventilated premature lambs. *Pediatr Res* 1989; 26(6):570–5.
42. Laughon MM, Simmons MA, Bose CL. Patency of the ductus arteriosus in the premature infant: is it pathologic? Should it be treated? *Curr Opin Pediatr* 2004; 16(2):146–51.
43. Northway WH, Moss RB, Carlisle KB, Parker BR, Popp RL, Pitlick PT et al. Late Pulmonary Sequelae of Bronchopulmonary Dysplasia. *New England Journal of Medicine* 1990; 323(26):1793–9.
44. Seri I. Management of hypotension and low systemic blood flow in the very low birth weight neonate during the first postnatal week. *Journal of Perinatology* 2006; 26(S1): S8-S13.
45. Lemmers PM, Toet MC, van BF. Impact of patent ductus arteriosus and subsequent therapy with indomethacin on cerebral oxygenation in preterm infants. *Pediatrics* 2008; 121(1): 142–7.
46. Hermes-DeSantis ER, Clyman RI. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management. *J Perinatol* 2006; 26 Suppl 1:S14-8; discussion S22-3.
47. Aggarwal R, Bajpai A, Deorari AK, Paul VK. Patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Indian J Pediatr* 2001; 68(10):981–4.
48. McGrath RL, McGuinness GA, Way GL, Wolfe RR, Nora JJ, Simmons MA. The silent ductus arteriosus. *The Journal of Pediatrics* 1978; 93(1):110–3.
49. Reller MD, Ziegler ML, Rice MJ, Solin RC, McDonald RW. Duration of ductal shunting in healthy preterm infants: an echocardiographic color flow Doppler study. *J Pediatr* 1988; 112(3):441–6.
50. Roos R, Genzel-Boroviczény O, Proquitté H. Checkliste Neonatologie: Das NEO-ABC ; 80 Tabellen. Stuttgart: Thieme; 2001. (Checklisten der aktuellen Medizin).
51. Schumacher G, Bühlmeier K, Hess J. Klinische Kinderkardiologie: Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler; Springer Medizin Verlag Heidelberg 2008.
52. Silverman NH, Lewis AB, Heymann MA, Rudolph AM. Echocardiographic assessment of ductus arteriosus shunt in premature infants. *Circulation* 1974; 50(4):821–5.
53. Sahn DJ, Vaucher Y, Williams DE, Allen HD, Goldberg SJ, Friedman WF. Echocardiographic detection of large left to right shunts and cardiomyopathies in infants and children. *Am J Cardiol* 1976; 38(1):73–9.
54. Evans N. Diagnosis of patent ductus arteriosus in the preterm newborn. *Arch Dis Child* 1993; 68(1 Spec No):58–61.
55. Kluckow M, Evans N. Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation,. *The Journal of Pediatrics* 1995; 127(5):774–9.

56. Müller-Rieckmann E. Das frühgeborene Kind in seiner Entwicklung: Eine Elternberatung. 2., aktualisierte Aufl. München: E. Reinhardt; 1996.
57. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1):CD000503.
58. Toyoshima K, Momma K, Nakanishi T. In vivo dilatation of the ductus arteriosus induced by furosemide in the rat. *Pediatr Res* 2010; 67(2):173–6.
59. Frei FJ, Erb T, Jonmarker C, Sumpelmann R, Werner O. *Kinderanästhesie*; Springer Medizin Verlag 2009.
60. Halliday HL. Surfactants: past, present and future. *J Perinatol* 2008; 28 Suppl 1:S47-56.
61. Brash AR, Hickey DE, Graham TP, Stahlman MT, Oates JA, Cotton RB. Pharmacokinetics of indomethacin in the neonate. Relation of plasma indomethacin levels to response of the ductus arteriosus. *N Engl J Med* 1981; 305(2):67–72.
62. Friedman WF, Hirschklau MJ, Printz MP, Pitlick PT, Kirkpatrick SE. Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the premature infant. *N Engl J Med* 1976; 295(10):526–9.
63. Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH. Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N Engl J Med* 1976; 295(10):530–3.
64. Gersony WM, Peckham GJ, Ellison RC, Miettinen OS, Nadas AS. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: Results of a national collaborative study. *The Journal of Pediatrics* 1983; 102(6):895–906.
65. Achanti B, Yeh TF, Pildes RS. Indomethacin therapy in infants with advanced postnatal age and patent ductus arteriosus. *Clin Invest Med* 1986; 9(4):250–3.
66. Seyberth HW, Knapp G, Wolf D, Ulmer HE, editors. Introduction of plasma indomethacin level monitoring and evaluation of an effective threshold level in very low birth weight infants with symptomatic patent ductus arteriosus: *Eur J Pediatr*. 1983 Dec;141(2):71-6.
67. Hammerman C, Aramburo MJ. Prolonged indomethacin therapy for the prevention of recurrences of patent ductus arteriosus. *The Journal of Pediatrics* 1990; 117(5):771–6.
68. Tammela O, Ojala R, Iivainen T, Lautamatti V, Pokela M, Janas M et al. Short versus prolonged indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. *The Journal of Pediatrics* 1999; 134(5):552–7.
69. Guimaraes H, Rocha G, Tome T, Anatolitou F, Sarafidis K, Fanos V. Non-steroid anti-inflammatory drugs in the treatment of patent ductus arteriosus in European newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22 Suppl 3:77–80
70. Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic indomethacin for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88(6):F464-6.
71. Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA, Philip AG, Vohr B, Allan W et al. Low-dose indomethacin and prevention of intraventricular hemorrhage: a multicenter randomized trial. *Pediatrics* 1994; 93(4):543–50.
72. van Bel F, Guit GL, Schipper J, van de Bor M, Baan J. Indomethacin-induced changes in renal blood flow velocity waveform in premature infants investigated with color Doppler imaging. *The Journal of Pediatrics* 1991; 118(4, Part 1):621–6.
73. Clyman RI, Chorne N. Patent ductus arteriosus: evidence for and against treatment. *J Pediatr* 2007; 150(3):216–9.
74. Herrman K, Bose C, Lewis K, Laughon M. Spontaneous closure of the patent ductus arteriosus in very low birth weight infants following discharge from the neonatal unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94(1):F48-50.

75. Patel J, Roberts I, Azzopardi D, Hamilton P, Edwards AD. Randomized double-blind controlled trial comparing the effects of ibuprofen with indomethacin on cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Res* 2000; 47(1):36–42.
76. Ahlfors CE. Effect of ibuprofen on bilirubin-albumin binding. *The Journal of Pediatrics* 2004; 144(3):386–8.
77. Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of a patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2):CD003481.
78. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (4):CD003481.
79. Gross RE, Hubbard JP. Surgical Ligation of a Patent Ductus Arteriosus. *Journal of the American Medical Association* 1939; 112(8):729–31.
80. Bose CL, Fau Laughon MM, Laughon MM. Patent ductus arteriosus: lack of evidence for common treatments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*; 2007 Nov;92(6).
81. Burke RP, Jacobs JP, Cheng W, Trento A, Fontana GP. Video-assisted thoracoscopic surgery for patent ductus arteriosus in low birth weight neonates and infants. *Pediatrics* 1999; 104(2 Pt 1):227–30.
82. Kabra NS, Schmidt B, Roberts RS, Doyle LW, Papile L, Fanaroff A. Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: results from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms. *J Pediatr* 2007; 150(3):229-34, 234.e1.
83. Ko YC, Chang CI, Chiu IS, Chen YS, Huang SC, Hsieh WS. Surgical ligation of patent ductus arteriosus in very-low-birth-weight premature infants in the neonatal intensive care unit. *J Formos Med Assoc* 2009; 108(1):69–71.
84. Perez C, C. A., Bustorff SJM, J. M., Villasenor E, Fonkalsrud E et al. Surgical ligation of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants: Is it safe? Atlanta, GA, ETATS-UNIS: Southeastern Surgical Congress; 1998. (The American surgeon).
85. SØrensen CM, Steensberg JN, Greisen G. Surgical ligation of patent ductus arteriosus in premature infants: *Dan Med Bull*; 2010. (vol 57).
86. Castle V, Andrew M, Kelton J, Giron D, Johnston M, Carter C. Frequency and mechanism of neonatal thrombocytopenia. *J Pediatr* 1986; 108(5 Pt 1):749–55.
87. Sainio S, Jarvenpaa AL, Renlund M, Riikonen S, Teramo K, Kekomaki R. Thrombocytopenia in term infants: a population-based study. *Obstet Gynecol* 2000; 95(3):441–6.
88. Van dHM, Nicolaides KH. Platelet count in normal, small, and anemic fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162(3):735–9.
89. Andrew M, Castle V, Saigal S, Carter C, Kelton JG. Clinical impact of neonatal thrombocytopenia. *J Pediatr* 1987; 110(3):457–64.
90. Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie; Springer Medizin Verlag 2006.
91. Cremer M, Dame C. Thrombozytopenien des Neugeborenen. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2006; 154(6):522-532.
92. Sallmon H, Weber SC, Huning B, Stein A, Horn PA, Metze BC et al. Thrombocytopenia in the first 24 hours after birth and incidence of patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 2012; 130(3):e623-30.

93. Fujioka K, Morioka I, Miwa A, Morikawa S, Shibata A, Yokoyama N et al. Does thrombocytopenia contribute to patent ductus arteriosus? *Nat Med* 2011; 17(1):29–30.
94. Clyman R, Chemtob S. Vessel remodeling in the newborn: platelets fill the gap. *Nat Med* 2010; 16(1):33–5.
95. van Overmeire B, van de Broek H, van Laer P, Weyler J, Vanhaesebrouck P. Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 2001; 138(2):205–11.
96. Boo NY, Mohd-Amin I, Bilkis AA, Yong-Junina F. Predictors of failed closure of patent ductus arteriosus with indomethacin. *Singapore Med J* 2006; 47(9):763–8.
97. Alyamac Dizdar E, Ozdemir R, Nur Sari F, Yurttutan S, Gokmen T, Erdevi O et al. Low platelet count is associated with ductus arteriosus patency in preterm newborns. *Early human development* 2012; 88(10):813–6.
98. Dani C, Poggi C, Fontanelli G. Relationship between Platelet Count and Volume and Spontaneous and Pharmacological Closure of Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Amer J Perinatol* 2013; 30(05):359–364.
99. Bas-Suarez MP, Gonzalez-Luis GE, Saavedra P, Villamor E. Platelet counts in the first seven days of life and patent ductus arteriosus in preterm very low-birth-weight infants. *Neonatology* 2014; 106(3):188–94.
100. Bancalari E, Claure N, Gonzalez A. Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants. *Biol Neonate* 2005; 88(3):192–201.
101. Kohlhauser C, Fuiko R, Brandstetter S, Panagl A, Katkhouda C, Haiden N et al. Der Einfluss prä-, peri- und neonataler Risikofaktoren auf die Entwicklung von Very-Low-Birth-Weight-Kindern im ersten Lebensjahr. *Geburtshilfe Frauenheilkunde* 2001; 61(09):692–699.
102. AWMF online. Prävention und Therapie der bronchopulmonalen Dysplasie Frühgeborener; 2014. Available from: URL:http://www.gnpi.de/leitlinien/aktuell/024-014_S2_Praevention_und_Therapie_der_bronchopulmonalen_Dysplasie_Fruehgeborener_06-2009_06-2014.pdf.
103. Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: a continuing story. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11(5):354–62.
104. Seri I, Tan R, Evans J. Cardiovascular effects of hydrocortisone in preterm infants with pressor-resistant hypotension. *Pediatrics* 2001; 107(5):1070–4.
105. Murray NA. Evaluation and treatment of thrombocytopenia in the neonatal intensive care unit. *Acta Pædiatrica* 2002; 91:74–81.
106. Roberts IA, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia: new insights into pathogenesis and implications for clinical management. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13(1):16–21.
107. Sola-Visner M, Sallmon H, Brown R. New Insights into the Mechanisms of non-immune Thrombocytopenia in Neonates. *Seminars in perinatology* 2009; 33(1):43–51.
108. Mehta P, Vasa R, Neumann L, Karpatkin M. Thrombocytopenia in the high-risk infant. *The Journal of Pediatrics* 1980; 97(5):791–4.
109. Struthmann L, Hellwig N, Pircher J, Sohn H, Buerkle MA, Klauss V et al. Prothrombotic effects of diclofenac on arteriolar platelet activation and thrombosis in vivo. *J Thromb Haemost* 2009; 7(10):1727–35.
110. Pacifici GM. Clinical pharmacology of ibuprofen and indomethacin in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Curr Pediatr Rev* 2014; 10(3):216–37.

-
111. van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, van de Broek H, Weyler J, Groote K de et al. A Comparison of Ibuprofen and Indomethacin for Closure of Patent Ductus Arteriosus. *New England Journal of Medicine* 2000; 343(10):674–81.
 112. Lago P, Bettiol T, Salvadori S, Pitassi I, Vianello A, Chiandetti L et al. Safety and efficacy of ibuprofen versus indomethacin in preterm infants treated for patent ductus arteriosus: a randomised controlled trial. *Eur J Pediatr* 2002; 161(4):202–7.
 113. Herrman K, Bose C, Lewis K, Laughon M. Spontaneous closure of the patent ductus arteriosus in very low birth weight infants following discharge from the neonatal unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94(1):F48-50.
 114. MF Ahamed, Verma P, Lee S, Vega M, Wang D, Kim M, Fuloria M. Predictors of successful closure of patent ductus arteriosus with indomethacin. *Journal of Perinatology* (2015) 35, 729 - 734

9 Danksagung

Bedanken möchte ich mich ganz herzlich bei Frau Prof. Dr. med. Orsolya Genzel-Boroviczény für die Bereitstellung des Themas und die gute Betreuung während der gesamten Arbeit.

Frau Dr. med. vet. Katrin Echtler und Frau Dr. med. Alexandra Schwepcke für die Hilfestellung und die Einarbeitung in das Thema.

Vor allem danke ich meinem allerbesten Freund und Partner, für technischen Support, für das Korrekturlesen der Arbeit und Auffinden sämtlicher Rechtschreib- und Kommafehler. Aber mehr noch für seine uneingeschränkte Liebe, sein Vertrauen und seine Unterstützung, ohne die mir viele Dinge in meinem Leben, auch das Studium der Humanmedizin und diese Dissertation, niemals möglich gewesen wären.

Schließlich danke ich noch meinen Eltern, meiner ganzen Familie und all meinen Freunden und Wegbegleitern die mich in der Zeit des Medizinstudiums, der Dissertation und meiner beginnenden beruflichen Laufbahn begleiteten, stützten, mich inspirierten Dinge zu tun oder zu lassen und mir immer wieder Kraft gaben diesen Weg zu gehen.

All diesen Menschen ist die vorliegende Arbeit gewidmet.

Eidesstattliche Versicherung

Morawietz, Simone

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Friedberg, 29.06.2016

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand