

**Der operative Verschluss eines persistierenden Ductus
Arteriosus bei Frühgeborenen durch ein mobiles OP-
Team auf der neonatologischen Intensivstation.
Qualitäts- und Sicherheitsindikatoren**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Röhl, geb. Ghotbe-Nasseri, Mitra**

2016

Dekan: Professor Dr. Ingo B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. K. Doll

2. Berichterstatter: Professor Dr. L. Sieverding

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Geschichte	1
1.2. Anatomie des Ductus arteriosus	3
1.3. Physiologischer Verschluss des Ductus arteriosus	5
1.3.1. Embryologie	5
1.3.2. Physiologie	6
1.3.3. Mechanismen des normalen Verschlusses	8
1.4. Persistierender Ductus arteriosus	9
1.4.1. Definition	9
1.4.2. Häufigkeit	9
1.4.3. Genetik	10
1.5. Pathophysiologie des persistierenden Ductus arteriosus	10
1.5.1. Eisenmenger Syndrom („Shuntumkehr“)	13
1.6. Diagnostik des persistierenden Ductus arteriosus	13
1.6.1. Klinische Untersuchung	13
1.6.1.1. Auskultation	13
1.6.1.2. Palpation	14
1.6.2. Radiologie	14
1.6.3. Elektrokardiogramm (EKG)	14
1.6.4. Herzkatheter (HK)	14
1.6.5. Labordiagnostik	15
1.6.5.1. BNP/NT-proBNP	15

1.6.6. Echokardiographie	16
1.7. Therapie des persistierenden Ductus arteriosus	19
1.7.1. Chirurgischer Verschluss	19
1.7.2. Katheterinterventionelle Verfahren	22
1.7.3. VATS (video assistierte Thorakoskopie)	23
1.7.4. Medikamentöser Verschluss	23
1.7.4.1. Indomethacin (IM)	24
1.7.4.2. Ibuprofen (IB)	24
1.7.4.3. Paracetamol (PCT)	25
1.7.4.4. Ausblick	25
2. Fragestellung	26
3. Material und Methoden	27
3.1. Charakter der Arbeit	27
3.2. Patienten	27
3.3. Operatives Vorgehen	28
3.4. Anästhesiologisches Vorgehen	28
3.5. Teilnehmende Kinderkliniken	29
3.6. Erfasste Parameter	29

3.7.	Datenerfassung	31
3.8.	Statistik	32
4. Ergebnisse		33
4.1.	Vorbemerkung	33
4.2.	Deskriptive Statistik	34
4.2.1.	Verteilung nach Kliniken und Geschlecht	34
4.2.2.	Verteilung nach Kliniken und Geburtsgewicht	34
4.2.3.	Verteilung nach Kliniken und Gestationsalter	35
4.2.4.	Verteilung nach Kliniken und Gewicht bei OP	36
4.2.5.	Verteilung nach Kliniken und Lebensalter bei OP	37
4.2.6.	Verteilung nach der Differenz OP-Gewicht- Geburtsgewicht	37
4.2.7.	Verteilung der medikamentösen Verschlussversuche nach Gestationsalter	38
4.2.8.	Verteilung nach Gestationsalter und präoperativer F_iO_2	40
4.2.9.	Verteilung nach präoperativer S_pO_2 und präoperativer F_iO_2	41
4.2.10.	Verteilung nach Gestationsalter und intraoperativer F_iO_2	41
4.2.11.	Verteilung nach intraoperativer S_pO_2 und F_iO_2	42

4.2.12. Verteilung nach Gestationsalter und postoperativer F_iO_2	43
4.2.13. Verteilung nach postoperativer S_pO_2 und F_iO_2	44
4.2.14. Verteilung nach Mittelwerte F_iO_2 -Bedarf prä, -intra und postoperativ	45
4.2.15. Verteilung nach Gestationsalter und PIP präoperativ	46
4.2.16. Verteilung nach Gestationsalter und PIP intraoperativ	46
4.2.17. Verteilung nach Gestationsalter und PIP postoperativ	47
4.2.18. Verteilung der PIP-Mittelwerte prä, -intra, -und postoperativ	48
4.2.19. Verteilung nach MAP präoperativ in Altersklassen	49
4.2.20. Verteilung nach MAP intraoperativ in Altersklassen	50
4.2.21. Verteilung nach MAP postoperativ in Altersklassen	50
4.2.22. Verteilung nach MAP-Mittelwerten prä, -intra, -und postoperativ	51
4.2.23. Verteilung der präoperativen CRP-Werte nach Kliniken	52
4.2.24. Verteilung der postoperativen CRP-Werte nach Kliniken	53

4.2.25. Verteilung nach der intraoperativen Temperatur und Gestationsalter	53
4.2.26. Verteilung der OP-Dauer nach der Verschlussart (Clip/Ligatur)	54
4.2.27. Verteilung nach Bluttransfusionen und OP-Gewicht	55
4.2.28. Verteilung nach Gestationsalter und Zeitpunkt der Extubation	56
4.2.29. Verteilung der OP-Zahlen nach Jahren	56
4.2.30. Komplikationen	57
4.2.31. Verteilung nach Beatmungspflichtigkeit und Gestationsalter	58
4.2.32. Verteilung des Gestationsalters nach APGAR-Werten	58
4.2.33. Verteilung nach intraoperativem MAP und Katecholamingabe	59
4.2.34. Verteilung nach Hb-Wert und Transfusionshäufigkeit	60
4.3. Analytische Statistik	60
4.3.1. Varianzanalyse	60
4.3.1.1. PIP Mittelwerte	61
4.3.1.2. F_iO_2 Mittelwerte	64
4.3.1.3. MAP Mittelwerte	66
4.3.2. t-Test für unabhängige Stichproben	68
4.3.2.1. Nachbeatmung	68

4.3.2.2. Postoperatives CRP	69
4.3.3. χ^2 -Quadrat-Test nach Pearson bzw. exakter Test nach Fisher	69
4.3.3.1. Postoperatives CRP und Klinik	69
4.3.3.2. OP-Dauer und Verschlussart	70
5. Diskussion	71
5.1. Vorbemerkung	71
5.2. Vergleich der eigenen Daten mit der Literatur	72
6. Zusammenfassung	85
7. Literaturverzeichnis	87
8. Danksagung	95
9. Lebenslauf	96
10. Eidesstattliche Erklärung	98

Verwendete Abkürzungen

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
AoW	Aortenwurzel
BNP	brain-type natriuretic peptide
CNP	c-type natriuretic peptide
COX	Cyclooxygenasehemmer
DA	Ductus arteriosus
DV	Ductus venosus
EKG	Elektrokardiogramm
g	Gramm
GA	Gestationsalter
GG	Geburtsgewicht
hsPDA	hämodynamisch signifikanter persistierender Ductus arteriosus
HK	Herzkatheter
HLM	Herz-Lungen-Maschine
IB	Ibuprofen
ICR	Intercostalraum
IM	Indomethacin
IRDS	infant respiratory distress syndrome (akute Lungenschädigung des Neugeborenen)
IVC	inferiore Vena cava
KG	Körpergewicht

LA	linker Vorhof
LV	linker Ventrikel
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Anzahl
N.	Nervus
NEC	nekrotisierende Enterokolitis
NT-proBNP	N-terminales Fragment von proBNP
PA	Pulmonalarterie
PCT	Paracetamol
PDA	persistierender Ductus arteriosus
pg	Pikogramm (10^{-12} g)
PV	Pulmonalvene
PVR	pulmonalvaskulärer Widerstand
ROP	Frühgeborenenretinopathie
SpO ₂	partielle Sauerstoffsättigung
SSW	Schwangerschaftswoche
SVR	Systemvaskulärer Widerstand
TEE	transösophageale Echokardiographie
TTE	transthorakale Echokardiographie
UA	Umbilicalarterie
UV	Umbilicalvene

Abbildungen

1. Einleitung

Abb.1	Opera Omnia Botalli	1
Abb.2	Robert E. Gross	2
Abb.3	MRT-Rekonstruktion Ductus arteriosus	3
Abb.4	Operativer Situs	4
Abb.5	Neonataler Ductus arteriosus	5
Abb.6	Histologie und Lage des reifenden Ductus arteriosus	6
Abb.7	Schematische Darstellung des fetalen Kreislaufes	7
Abb.8	Segmentale Wandspannung im linken Ventrikel	12
Abb.9	Coilverschluß eines persistierenden Ductus arteriosus	15
Abb.10	2D- und Farbdoppler Echokardiographie des Ductus arteriosus	17
Abb.11	Kontinuierlicher systolisch-diastolischer Fluss im Ductus arteriosus	18
Abb.12	Diastolische Flussumkehr in der Aorta descendens	18
Abb.13	Ductuskonfigurationen	20
Abb.14	Verschluss des Ductus durch einen Clip	21
Abb.15	Ductusumschlingung	21
Abb.16	Ductusligatur	22
Abb.17	Amplatzer Occluder	22

4. Ergebnisse

4.2. Deskriptive Statistik

Abb.1	Verteilung der Patienten nach Kliniken und Geschlecht	34
Abb.2	Verteilung nach Kliniken und Geburtsgewicht	35
Abb.3	Verteilung nach Kliniken und Gestationsalter	36
Abb.4	Verteilung nach Kliniken und Gewicht bei OP	36
Abb.5	Verteilung nach Kliniken und Lebensalter bei OP	37
Abb.6	Verteilung der Gewichtsentwicklung Geburt – OP	38
Abb.7	Verteilung der medikamentösen Verschlussversuche nach Gestationsalter	39
Abb.8	Verteilung nach Gestationsalter und präoperativem Sauerstoffanteil	40
Abb.9	Verteilung nach Gestationsalter und präoperative SpO ₂	41
Abb.10	Verteilung nach Gestationsalter und postoperativem Sauerstoffbedarf	42
Abb.11	Vergleich nach intraoperativer SpO ₂ und F _i O ₂	43
Abb.12	Verteilung nach Gestationsalter und postoperativem Sauerstoffbedarf	44
Abb.13	Verteilung nach postoperativer SpO ₂ und F _i O ₂	44
Abb.14	Vergleich der F _i O ₂ -Mittelwerte vor, während und nach OP	45
Abb.15	Verteilung nach Gestationsalter und PIP präoperativ	46
Abb.16	Verteilung nach Gestationsalter und PIP intraoperativ	47

Abb.17	Verteilung nach Gestationsalter und PIP postoperativ	48
Abb.18	Verteilung der PIP-Mittelwerte prä, intra und postoperativ	48
Abb.19	Verteilung nach MAP präoperativ und Altersklassen	49
Abb.20	Verteilung nach MAP intraoperativ und Altersklassen	50
Abb.21	Verteilung nach MAP postoperativ und Altersklassen	51
Abb.22	Verteilung der MAP-Mittelwerte prä, intra und postoperativ	51
Abb.23	Verteilung der präoperativen CRP-Werte nach Kliniken	52
Abb.24	Verteilung der postoperativen CRP-Werte nach Kliniken	53
Abb.25	Verteilung nach intraoperativer Temperatur und Gestationsalter	54
Abb.26	Verteilung der OP-Dauer nach der Verschlussart (Clip/Ligatur)	55
Abb.27	Verteilung nach Bluttransfusionen und OP-Gewicht	55
Abb.28	Verteilung nach Gestationsalter und Zeitpunkt der Extubation	56
Abb.29	Verteilung der OP-Zahlen nach Jahren	57
Abb.31	Verteilung nach Beatmungspflichtigkeit nach 72 Stunden	58
Abb.32	Verteilung des Gestationsalters nach APGAR-Werten	58
Abb.33	Verteilung nach intraoperativem MAP und Katecholamingabe	59
Abb.33	Verteilung nach Hb-Werten	60

4.3. Analytische Statistik

Abb.1	Mittelwerte PIP prä, intra- und postoperativ	61
Abb.2	box-plot-Darstellung der PIP-Werte	62
Abb.3	Mittelwerte F_iO_2 prä, intra- und postoperativ	64
Abb.4	box-plot-Darstellung der F_iO_2	64
Abb.5	Mittelwerte des MAP	66
Abb.6	box-plot-Darstellung des MAP	66

5. Diskussion

Abb.1	Cochrane Review. Vergleich chirurgischer vs. medikamentöser PDA-Verschluss. Parameter: Tod vor Entlassung	81
Abb.2	Cochrane Review. Vergleich chirurgischer vs. medikamentöser PDA-Verschluss. Parameter: Versagerrate beim PDA-Verschluss	82
Abb.3	Cochrane Review. Vergleich chirurgischer vs. medikamentöser PDA-Verschluss. Parameter: ROP Grad III und IV	82

Diagramm

1. Einleitung

Diagramm 1

Pathophysiologie des PDA

11

Tabellen

3. Material und Methoden

Tabelle 1	Liste der teilnehmenden Kinderkliniken	29
-----------	--	----

4. Ergebnisse

4.2. Deskriptive Statistik

4.2.30. Komplikationen

Tabelle 1	Komplikationen nach operativem PDA-Verschluss	57
-----------	---	----

4.3. Analytische Statistik

4.3.1.1. PIP

Tabelle 1	Mauchly-Test auf Sphärizität	62
-----------	------------------------------	----

Tabelle 2	Varianzanalyse auf Signifikanz	63
-----------	--------------------------------	----

Tabelle 3	Paarweiser Vergleich der Messzeitpunkte auf Signifikanz	63
-----------	---	----

4.3.1.2. F_iO_2

Tabelle 4	F_iO_2 -Test auf Sphärizität	65
-----------	--------------------------------	----

Tabelle 5	Test auf Signifikanz der Messzeitpunkte	65
-----------	---	----

Tabelle 6	Paarweiser Vergleich der Messwerte auf Signifikanz	65
-----------	--	----

4.3.1.3.	MAP	
Tabelle 7	Mauchly-Test auf Sphärizität	67
Tabelle 8	Test auf Signifikanz der Messzeitpunkte	67
Tabelle 9	Paarweiser Vergleich der Messzeitpunkte auf Signifikanz	67
4.3.2.	t-Test für verbundene Stichproben	68
4.3.2.1.	Nachbeatmung	68
Tabelle 1	Nachbeatmung	68
Tabelle 2	postoperatives CRP	69
4.3.3.	χ^2 -Test nach Pearson bzw. exakter Test nach Fisher	69
4.3.3.1.	Postoperatives CRP und Kliniken	69
Tabelle 1	Kliniken – CRP	70
4.3.3.2.	OP-Dauer und Verschlussart	70
Tabelle 1	OP-Dauer und Verschlussart (Clip/Ligatur)	70

1. Einleitung

1.1. Geschichte

Der Ductus arteriosus (DA) nimmt in der Geschichte der Medizin eine besondere Stellung ein. Dem griechischen Arzt, Philosophen und Naturforscher GALEN (ca. 131-201 n.Chr.) war die Gefäßstruktur zwischen Pulmonalarterie (PA) und Aorta und ihre Obliteration postpartal (10,11) bekannt. Seine wahre Funktion war ihm aber verborgen geblieben.

Erst Mitte des 16. Jahrhunderts gab es neue Impulse zur Erforschung der Blutzirkulation. Andreas Vesalius legte mit seiner hervorragend illustrierten *De Humani Corporis Fabrica* (1543) den Grundstein zu einer neuen, exakteren anatomischen Lehre. Präzise beschrieben wurde der DA aber erst 1564 von einem seiner Schüler, dem Anatomieprofessor in Bologna, Julio Cesare Aranzio (12).

Leonardo Botallo war ein italienischer Chirurg, dem fälschlicherweise die Entdeckung des DA zugeschrieben wurde. 1564 erschien ein Bericht über seine angebliche Entdeckung des Foramen ovale. Ein DA wurde nicht erwähnt. Der Anatom Johan van Horne überarbeitete 1660 das Werk von Botallo und fügte in diese Neuauflage wohl eine eigene Abbildung ein, die den DA zeigte (13).

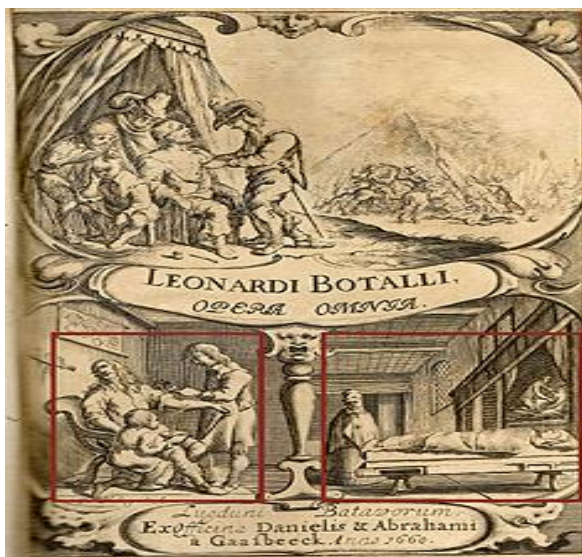


Abb. 1 Opera Omnia Botalli (13)

1628 beschrieb William Harvey als Erster in seinem Werk *De Motu Cordis* (14) das Zusammenwirken von Pulmonal- und Systemkreislauf. Harvey gilt als Begründer der modernen Physiologie und der wissenschaftlichen Überprüfung anatomischer Erkenntnisse.

1819 führte Laennec das Stethoskop ein (15). Zum ersten Mal konnten Ärzte Auskultationsgeräusche den durch Autopsie gewonnenen pathologischen Befunden zuordnen.

Gibson beschrieb 1900 nicht nur den Auskultationsbefund des persistierenden DA (16,7) sondern auch seine Pathophysiologie. 1907 wurde von Munro (17) die Ligatur des persistierenden DA (PDA) vorgeschlagen.

Es dauerte aber bis zum 26.8.1938, als Robert E. Gross, damals 33 Jahre alt, im Boston Childrens Hospital zum ersten Mal erfolgreich einen PDA bei einem 7-jährigen Mädchen über einen linksthorakalen, transpleuralen Zugang ligierte (18). Das Kind wurde nach 10 Tagen entlassen und überlebte Jahrzehnte. Die Bedeutung dieser Operation für die Entwicklung der Herzchirurgie insgesamt kann nicht hoch genug eingeschätzt werden. Sie bewies, daß es möglich war, intrathorakal an den großen Gefäßen in Herznähe mit kurativem Erfolg zu operieren.



Abb. 2 RE Gross (18)

Im Grunde war die Chirurgie kongenitaler Herzfehler der Beginn einer in den folgenden Jahren stürmischen Entwicklung der gesamten Kardiochirurgie. Diese dauert bis zum heutigen Tag an. Nicht vergessen werden darf, dass die Pioniere der modernen

Herzchirurgie anfänglich mit enormen Schwierigkeiten zu kämpfen hatten. Als Eingangszitat eines Vortrages vor Kollegen wählte RE Gross Worte von Niccolò Machiavelli (1469-1527):

„Es gibt nichts Schwierigeres in die Hand zu nehmen, nichts Gefährlicheres durchzuführen, nichts Ungewisseres in Bezug auf den Erfolg, als die Einführung einer neuen Ordnung der Dinge. Innovation hat all Diejenigen zum Feinde, welche unter den alten Bedingungen erfolgreich waren und findet nur lauwarmer Unterstützung bei denjenigen, die unter den neuen Bedingungen erfolgreich sein könnten“.

1.2. Anatomie des Ductus arteriosus

Der DA ist eine essentielle, überlebenswichtige Struktur. Während der Embryonal- und Fetalentwicklung kommt es zu einem Rechts-Links-Shunt von sauerstoffreichem maternalen Blut in den Systemkreislauf unter Umgehung des pulmonalen Strombettes. In der Regel verbindet der DA die proximale, descendierende Aorta ca. 5mm distal und gegenüber der linken Arteria (A) subclavia mit der linken PA bzw. dem Hauptstamm der A. pulmonalis. Er kann einseitig, zweiseitig oder fehlend sein. Häufiger kommt ein fehlender DA bei Patienten mit einem M. Fallot vor (1).



Abb. 3 MRT-Rekonstruktion DA (2)

Die Länge des DA ist variabel. Sein Durchmesser ist gleich oder unwesentlich kleiner als der der descendierenden Aorta und misst ca. 4-12 mm (3). Häufig ist das aortale Ende des DA größer als das Pulmonale. Der DA liegt hinter dem linken Hauptbronchus. Der N. vagus überkreuzt ihn auf der Vorderseite. Der linke N.laryngeus recurrens zweigt vom N. vagus ab und umrundet die inferomediale Wand des DA, anschließend zieht er hinter der Aorta zwischen Trachea und Ösophagus (4).

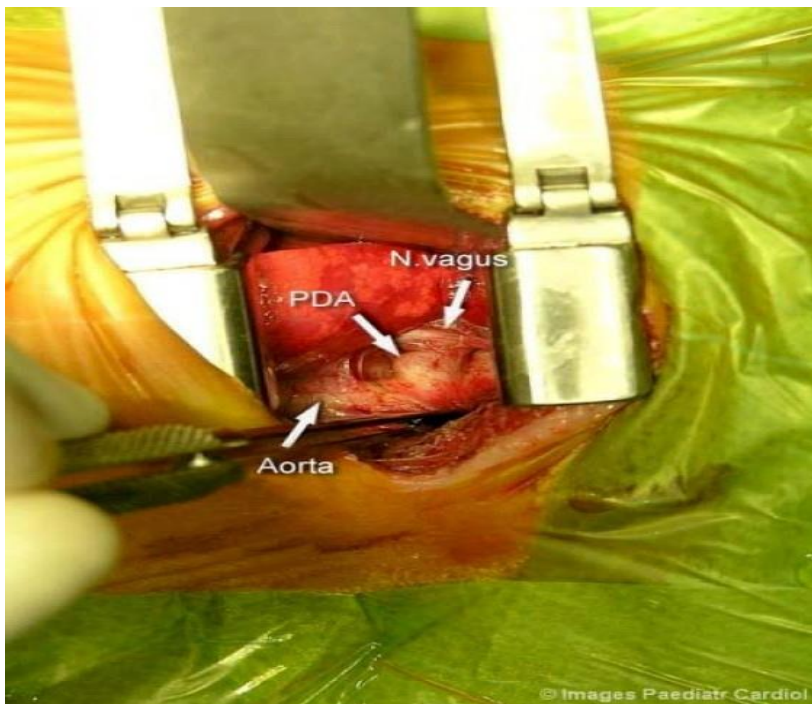
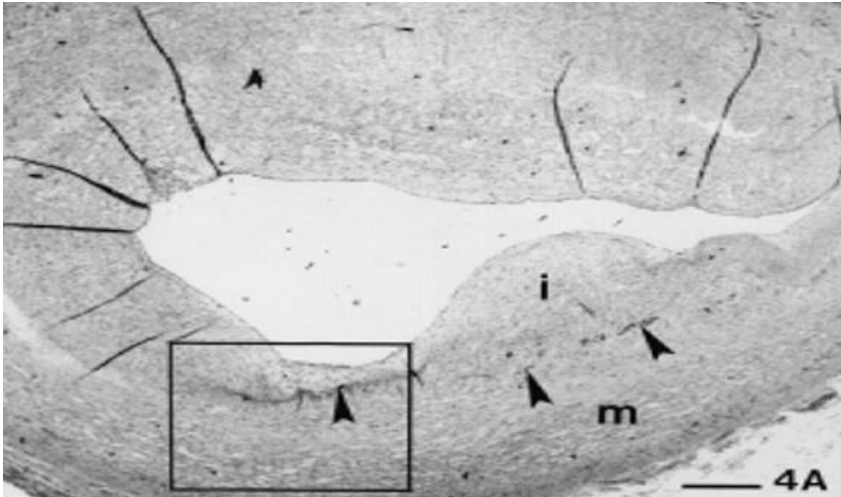


Abb.4 Operativer Situs (75)

Der histologische Aufbau der Wand des DA unterscheidet sich sowohl von der Aorta als auch von der A. pulmonalis. Die Media des DA hat keine spiralförmig angelegten elastischen Fasern. Sie ist aus glatten Muskelzellen aufgebaut, die sich in eine ringförmige äussere Lamina und eine longitudinale innere Schicht anordnen (4,5). Die inneren longitudinalen Fasern können sich lumenwärts vorwölben und bilden mit der Intima sogenannte „cushion points“, die am Verschluss des DA mitwirken, zusammen mit der relativ dicken, elastischen inneren Intima.



i=Intimaverdickung auf der Lamina elastica interna (Pfeile); m= Muscularis media

Abb. 5 Neonataler Ductus arteriosus (5)

1.3. Physiologischer Verschluss des Ductus arteriosus

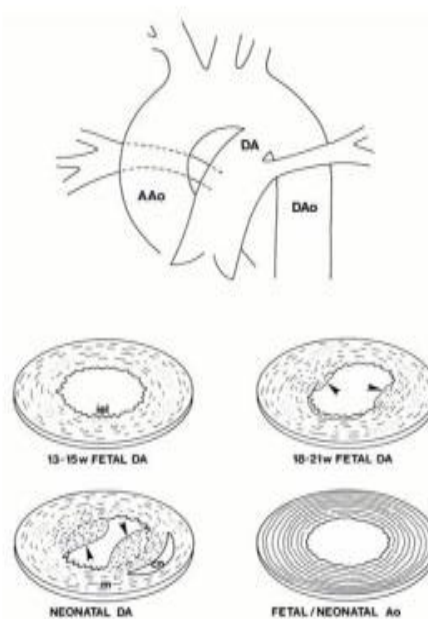
1.3.1. Embryologie

Der Truncus arteriosus teilt sich in Aorta ascendens und Truncus pulmonalis. Aus dem 6. Aortenbogen gehen rechte und linke Pulmonalarterie und der Ductus arteriosus hervor. Der linke Anteil des 6. Aortenbogens führt bis zur Geburt als DA das sauerstoffreiche placentare Blut größtenteils an der Lunge vorbei (20). Beim humanen Fötus ist die Intima des DA sehr dünn. Mit zunehmendem Gestationsalter wird die Lamina elastica interna durchlässiger, mucinöses Material wandert zwischen diese und die Intima ein und „schiebt“ diese sogenannten „intimal cushions“ lumenwärts. Beim reifen Neugeborenen sind diese Intimakissen groß genug, um zusammen mit einem Thrombozytenthrampus und unter dem Einfluss von Sauerstoff und Prostaglandinentzug den DA zu verschließen (19).

In der Zeit nach der Geburt wird der funktionelle Verschluss durch Zytolyse und Apoptose in das Lig. Arteriosum umgewandelt (21).

In Abb. 6 sind diese Zusammenhänge übersichtlich dargestellt.

Schematic of position and histology of DA and adjacent ascending (AAo) and descending (DAo) aortas.



Slomp J et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:1003-1009



Copyright © American Heart Association, Inc. All rights reserved.

iel = lamina elastica interna; m= Muscularis media; cn= cellular necrosis (flüssigkeitsgefüllte Hohlräume)
AAo = Aorta ascendens; DAo = Aorta descendens

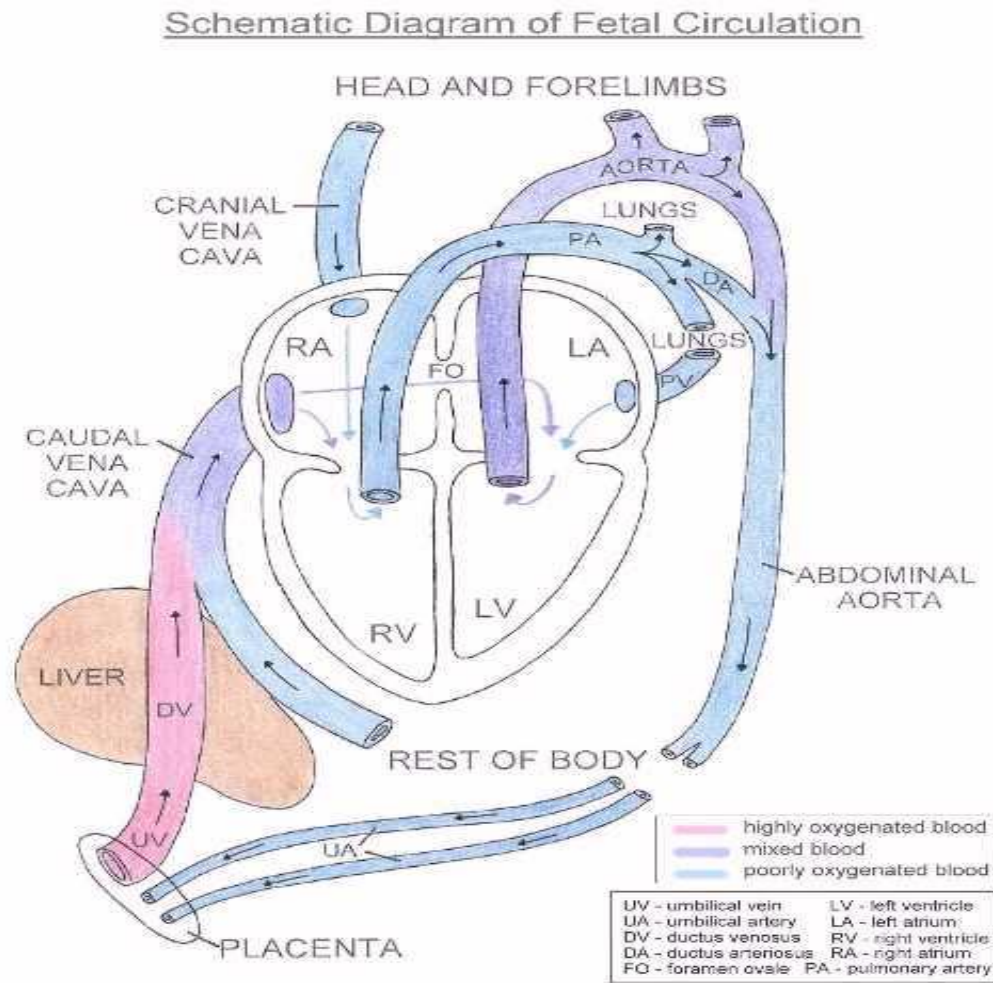
Abb.6 Histologie und Lage des reifenden Ductus arteriosus.(5)

1.3.2. Physiologie

Das von der Placenta über die Umbilicalvene zum Foeten strömende Blut ist mit einem pO_2 von ca. 33 mm Hg relativ gut oxygeniert (25,26). Ca. 50% des umbilicalvenösen Blutes werden über den Ductus venosus (DV) direkt in die untere Hohlvene (IVC) geleitet. Nach Zumischung des Blutes aus dem Splanchnicusgebiet hat das Blut in der IVC eine Sauerstoffspannung von ca. 28-30 mmHg. Innerhalb der IVC gibt es zwei unterschiedlich schnelle Blutflüsse, einen schnelleren aus dem DV und einen langsameren aus der distalen IVC.

Das Blut aus dem DV fließt schneller und ist besser oxygeniert (s.o.). Zusätzlich hat es einen höheren Glucosegehalt. 80% dieses Blutes werden über das Foramen ovale (FO)

direkt in den linken Ventrikel geleitet. Aus diesem wird das oxygenierte Blut in die cerebrale und coronare Zirkulation ausgeworfen. Dieser Mechanismus ist einer der wichtigsten Merkmale einer normalen Entwicklung von Gehirn und coronarer Zirkulation (s. Abb.7).



UV = Umbilicalvene; UA = Umbilicalarterien; DV = Ductus venosus; PV = Pulmonalvene
 highly oxygenated = sauerstoffreich; poorly oxygenated = sauerstoffarm

Abb. 7 Schematische Darstellung des fetalen Kreislaufes (29)

Im normalen Foeten werden 65% des Herzzeitvolumens (HZV) vom rechten Ventrikel ausgeworfen. Nur ca. 5-10% davon passieren die Lungen (22,23). Der überwiegende Teil des rechtsventrikulären outputs gelangt über den DA in die descendierende Aorta mit einem pO_2 von nur noch ca. 20 mmHg. Das Blut, das über die Iliacalarterien in die

Umbilicalarterien mündet hat eine Sauerstoffsättigung (SpO_2) von noch 58 %.

Die Ejektionsfraktion (EF) der beiden Ventrikel bleibt während der gesamten Foetalzeit bei etwa 66% (25). Obwohl beide Ventrikel während der Gestationsphase relativ wenig Compliance haben ist ein funktionierender Frank-Starling-Mechanismus nachgewiesen (28).

1.3.3. Mechanismen des normalen Verschlusses des Ductus arteriosus

Wie unter 1.3.1. ausgeführt, unterscheidet sich der histologische Aufbau der Gefäßwand des DA von der Aorta und der A. pulmonalis.

Zusätzlich zu diesen morphologisch-histologischen Merkmalen kommen weitere, wichtige Faktoren für die Offenhaltung des DA während der Fetalzeit und den Verschluss nach der Geburt hinzu.

Hauptsächlich von Bedeutung ist der niedrige O_2 -Partialdruck im Blut während der Fetalzeit. Das durch den DA fließende Blut hat einen pO_2 von ungefähr 22 mmHg.

Zusätzlich spielen die Stoffwechselprodukte des cyklooxygenaseabhängigen Arachidonsäuremetabolismus, die Prostaglandine PGE_2 und PGI_2 , eine ganz wesentliche Rolle. *Coecani* und Mitarbeiter haben in ihrer wegweisenden und für die medikamentöse Therapie des persistierenden DA (PDA) extrem wichtigen Arbeit diese Zusammenhänge aufgedeckt (30).

Über den Prostaglandin-EP4-Rezeptor entfaltet vor allem PGE_2 seine Wirkung und führt zu einer Vasodilatation des Ductusgewebes. Die Blutspiegel der Prostaglandine im fetalen Blut sind hoch. Sie werden in der Placenta produziert und werden wegen der reduzierten Durchblutung der Lungen nur wenig metabolisiert.

Nach der Geburt kommt es zu einem abrupten Anstieg der Sauerstoffspannung im Blut. Diese führt zu einer Hemmung spannungsabhängiger Kaliumkanäle und dadurch konsekutiv zu einem Einstrom von Calcium in die Gefäßmuskulatur, resultierend in einer Vasokonstriktion (31).

Die Prostaglandinspiegel im Blut des reifen Neugeborenen fallen rasch ab, da die placentare Produktion wegfällt und die entfaltenen Lungen zu einem gesteigerten Abbau der Prostaglandine führen (8).

24-48 Stunden postpartal ist der funktionelle Verschluss des DA abgeschlossen.

Innerhalb der nächsten 3 Wochen kommt es durch Intimaproliferation und Fibrosierung zum permanenten Verschluss. Dieses fibröse Band wird als Ligamentum arteriosum bezeichnet.

Bleiben diese physiologischen Mechanismen aus, was vor allem bei Frühgeborenen der Fall ist, kommt es zum unphysiologischen Persistieren des DA. Der Begriff „Offener Ductus arteriosus“ wird vor allem für die anatomische Bezeichnung der offenen Gefäßverbindung verwendet, das „Persistieren“ des Ductus bezieht sich auf den ausbleibenden Verschluss durch Unreife (41).

In dieser Arbeit wird ganz überwiegend auf das Persistieren des Ductus beim Frühgeborenen abgestellt.

Als Vorausbemerkung sei gestattet, daß alle 85 Patienten, die im Ergebnis- und Diskussionsabschnitt vorgestellt werden, vor der 32. Schwangerschaftswoche (SSW) geboren wurden und alle ein Geburtsgewicht (GG) unter 1500 Gramm (g) hatten.

1.4. Persistierender Ductus arteriosus (PDA)

1.4.1 Definition

Ein PDA ist ein Persistieren des DA als Gefäßstruktur nach der frühen neonatalen Periode (32). In aller Regel führt dies zunächst zu einem Links-Rechts-Shunt von aortalem Blut in die Lungenstrombahn mit einer daraus folgenden pulmonalen Überzirkulation und potentiellen weiteren Schädigungen.

1.4.2. Häufigkeit

Ein isolierter PDA kommt in 1:2500 zum Termin Lebendgeborenen vor. Er macht ca. 10% aller angeborenen Herzfehler aus. Mädchen sind etwa zweimal häufiger betroffen als Jungen. Rötelnexposition während der Schwangerschaft steigert das Risiko beträchtlich (33).

Die Häufigkeit eines PDA bei Frühgeborenen verläuft in etwa parallel zum Auftreten eines infant respiratory distress Syndroms (IRDS) und ist umgekehrt proportional zum Gestationsalter. Ungefähr 50% der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter

1200g haben einen PDA (34). Der PDA bei Frühgeborenen ist relativ groß im Vergleich zu Aorta descendens und A. pulmonalis. Entsprechend der Frühgeburtlichkeit ist er strukturell unreif und entspricht im histologischen Aufbau dem Gestationsalter.

1.4.3. Genetik

Die große Mehrzahl der PDA bei Frühgeborenen sind mit keiner syndromalen Erkrankung assoziiert (35). Daten des Vermont Oxford Network (einer internationalen Zusammenarbeit von über 800 neonatologischen Intensivbehandlungseinheiten weltweit) zeigen einen fast linearen Zusammenhang zwischen Gestationsalter und dem Auftreten eines PDA. 83% aller Frühgeborenen der 23. Schwangerschaftswoche haben einen PDA, aber nur noch 20% derjenigen, die ein Gestationsalter von 30 Wochen erreicht haben (36).

Zwei neuere retrospektive Zwillingsstudien zeigen eine familiäre Komponente bei der Persistenz eines PDA bei Frühgeborenen. Eine der Studien belegt eine 93% Vererblichkeit für einen PDA, der eine Cyklooxygenasehemmertherapie benötigt, und eine 48% Vererblichkeit für eine chirurgische Unterbindung (37). Die zweite, größere Studie von Bhandari et al mit 864 Kindern postuliert, eine genetische Ursache bei ca. 12% der PDA (38).

1.5. Pathophysiologie des persistierenden Ductus arteriosus

Ein PDA führt zunächst zu einem reinen Links-Rechts-Shunt von der descendierenden Aorta in den Pulmonalkreislauf. Das Ausmaß der daraus folgenden pathologischen Veränderungen hängt von verschiedenen Faktoren ab. In Diagramm 1 sind diese Veränderungen zur besseren Übersicht graphisch noch einmal dargestellt.

Das Ausmaß des Shunts über den PDA hängt im Wesentlichen von der Resistance des Ductus ab. Nach dem Gesetz von Hagen-Poiseuille wird die Resistance in einer flüssigkeitsdurchströmten Röhre näherungsweise definiert als:

$$R = 8 L \dot{\eta} / \pi r^4 \quad (R = \text{Resistance}; L = \text{Gefäßlänge}; \dot{\eta} = \text{Viskosität}; r = \text{Gefäßradius})$$

Dies bedeutet, daß die Länge des Ductus und vor allem sein Radius die Resistance und damit den Fluss durch das Gefäß bestimmen.

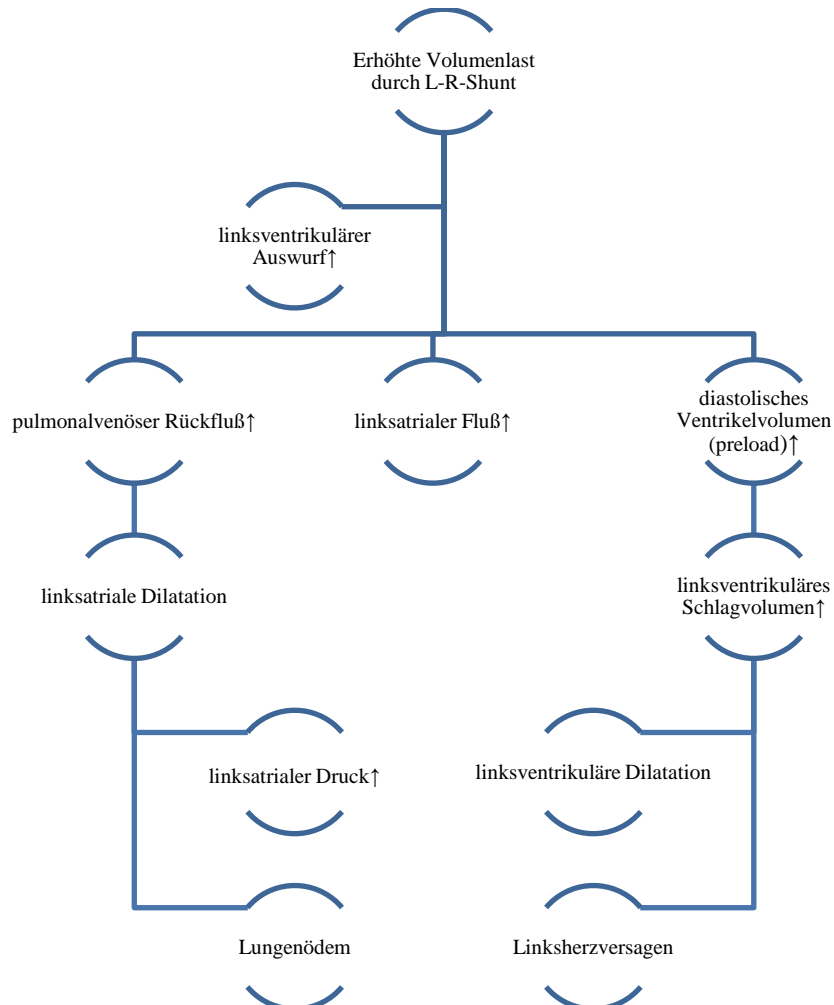


Diagramm 1. Pathophysiologie des persistierenden Ductus arteriosus

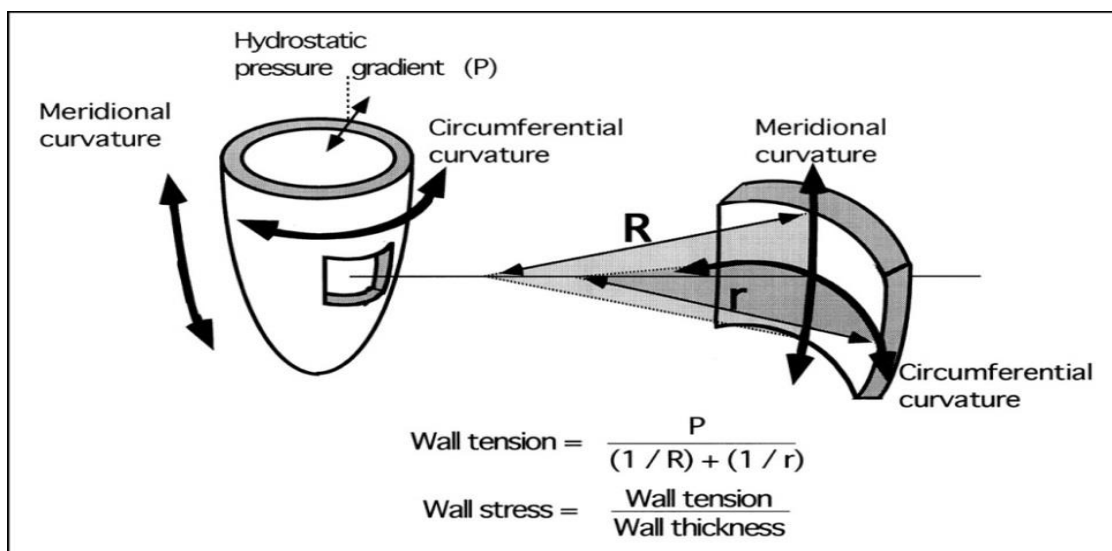
Zusätzlich spielt die Elastizität der Ductuswand eine Rolle, da der Fluss durch den Ductus dynamisch und pulsatil ist (39).

Die Größe des Links-Rechts-Shunts wird zusätzlich zur Resistance durch den Druckgradienten zwischen Aorta und A. pulmonalis bestimmt. Der Druckgradient wird im Wesentlichen beeinflusst durch den systemischen (SVR) und pulmonalen (PVR) Gefäßwiderstand. Je größer der Ductus ist, desto ausgeprägter sind die Auswirkungen auf das Shuntvolumen durch Veränderungen von SVR und PVR.

Der Shunt führt zu einer pulmonalen Überzirkulation. Damit verbunden ist eine Zunahme des pulmonalen Blutvolumens, die zu einer Reduktion der Compliance der Lunge führt. Die Atemarbeit wird dadurch wesentlich erhöht (3). Selten kommt es zu einem Lungenödem.

Der linke Ventrikel kann über den Frank-Starling-Mechanismus zunächst ein Shuntvolumen, das ca. 50% seines Auswurfes entspricht, kompensieren (3).

Bei Fortbestehen der Hyperzirkulation wird der linke Ventrikel hypertrophieren, um seine Wandspannung und damit seine Nachlast zu reduzieren. Zur Veranschaulichung sind in Abb. 8 graphisch diese fundamentalen Zusammenhänge der Ventrikelphysiologie zwischen Wanddicke und Innenradius in Anlehnung nach dem Gesetz von Laplace dargestellt.



(Wall tension = Wandspannung; thickness = Dicke, Meridional curvature = Längsradius; Circumferential curve = Querradius; P = hydrostatischer Druckgradient)

Abb. 8 Segmentale Wandspannung im linken Ventrikel (40)

Durch den diastolischen „run-off“ aus der Aorta über den PDA in die A. pulmonalis kann es bei großem PDA zu einer kritischen Verminderung der Durchblutung in den vom Systemkreislauf versorgten Organen kommen (41). Es drohen eine Oligurie durch eine reduzierte Nierendurchblutung und eine Ischämie der Darmwand kann eine nekrotisierende Enterokolitis zur Folge haben. Hoffman et al beschrieben das Auftreten

von subendocardialen Ischämien durch den shuntbedingten erniedrigten diastolischen Aortendruck und der damit verbundenen Koronarperfusion (42).

1.5.1. Eisenmenger Syndrom („Shuntumkehr“)

Besteht ein ausgeprägter Links-Rechts-Shunt über den Ductus über längere Zeit kommt es zu morphologischen Veränderungen des pulmonalen Gefäßbettes. Beginnend mit der Hypertrophie der Lamina muscularis media im arteriolären Stromgebiet entwickelt sich eine Intimaproliferation und diese führt schließlich zum Verschluss der Arteriolen und Kapillaren (8). Folge ist ein Anstieg des PVR, der, wenn er den SVR übersteigt, eine Shuntumkehr und damit einen Rechts-Links-Shunt zur Folge hat.

Das Vorhandensein einer Eisenmengerpathophysiologie bedeutet eine drastische Verschlechterung der Prognose der Patienten. Diese Patienten sind früher häufig im jungen Erwachsenenalter verstorben (48).

Bleibt ein DA länger als 6 Monate offen, so kommt es nur noch in seltenen Fällen (ca. 9%) zu einem Spontanverschluss. Diese Patienten sind engmaschig zu kontrollieren, um frühzeitig die Komplikationen einer gesteigerten Volumen- und Druckbelastung des linken Ventrikels und einem Umbau des pulmonalen Gefäßbettes mit der Folge einer pulmonalen Hypertonie zu erkennen.

1.6. Diagnostik des persistierenden Ductus arteriosus

1.6.1. Klinische Untersuchung

1.6.1.1. Auskultation

Hauptmerkmal ist ein kontinuierliches Geräusch am oberen linken Sternalrand. Gelegentlich ist bei einem großen PDA ein dumpfes Geräusch an der Herzspitze zu hören (8). Die Auskultation kann beim kleinen Frühgeborenen sehr schwierig und unergiebig sein.

1.6.1.2. Palpation

Hebender Herzspitzenstoß und kräftige periphere Pulse können auf einen PDA hinweisen. Aber auch diese Kriterien sind bei Frühgeborenen schwierig zu erheben und haben eine geringe Sensitivität(43).

1.6.2. Radiologie

Unter Umständen kann die Röntgenthoraxaufnahme bei einem großen Shunt Zeichen der linksatrialen und linksventrikulären Dilatation zeigen. Eine verstärkte Lungengefäßzeichnung oder, bei ausgeprägten Fällen, Zeichen eines Lungenödems sind möglich. Grundsätzlich ist aber festzustellen, daß vor allem beim Frühgeborenen die Durchführung einer Röntgenaufnahme zur Diagnostik eines PDA nicht indiziert ist (41).

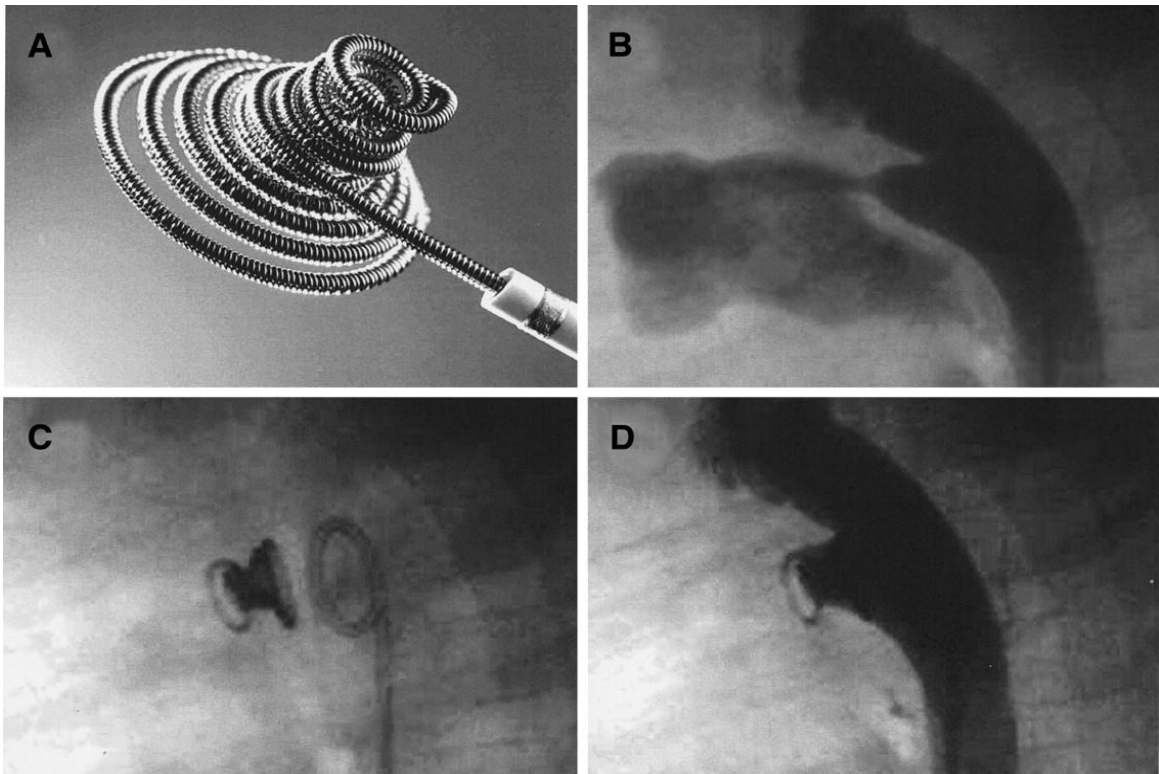
1.6.3. Elektrokardiogramm (EKG)

Häufig ist das EKG, vor allem bei kleineren Shunts, normal. Eine Sinustachykardie kann ein Hinweis auf einen PDA sein, ist aber sehr unspezifisch und vor allem beim Frühgeborenen mit seiner hohen Grundfrequenz kaum verwertbar. EKG-Zeichen einer linksventrikulären- und linksatrialen Belastung können vorhanden sein.

1.6.4. Herzkatheter (HK)

Die Durchführung einer diagnostischen oder therapeutischen Herzkatheteruntersuchung zur Diagnose und/oder Therapie eines PDA ist beim sehr kleinen Frühgeborenen nicht indiziert.

Bei größeren Kindern und Erwachsenen hat der therapeutische HK aber einen sehr hohen Stellenwert. Die Angiographie zeigt exakt die Anatomie des DA und vor einem geplanten kathetergestützten Verschuß des DA ist eine komplette hämodynamische Diagnostik möglich (8). Ein Testverschuß mit einem Ballonkatheter kann sinnvoll sein, um die hämodynamischen Auswirkungen einer endgültigen Versiegelung zu dokumentieren. In Abb. 9 ist der Coilverschuß eines DA dargestellt (8).



A = Nit-Occlud coil, gegenläufige Windung an der Spitze; B bis D = von lateral aufgenommene Angiogramme, die den DA-Verschluss dokumentieren.

Abb. 9 Coilverschluß eines persistierenden Ductus arteriosus (8)

1.6.5. Labordiagnostik

1.6.5.1. BNP/NT-proBNP

BNP (brain-type natriuretic peptide) gehört zu einer Gruppe zusammenhängender Peptidhormone, die auch ANP (atrial natriuretic peptide) und CNP (c-type natriuretic peptide) einschließt (44). BNP führt zu Vasodilatation, Natriuresis und Diuresis und zur Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur. Im Gegensatz zu ANP, das überwiegend in den Vorhöfen produziert wird, ist die hauptsächliche Quelle für BNP die Ventrikelmuskulatur. NT-proBNP ist das N-terminale Ende des Vorläufermoleküls, aus dem die aktive Form BNP gebildet wird. Es ist biologisch inaktiv, kann aber wegen seiner längeren Halbwertszeit im Plasma zur BNP-Bestimmung herangezogen werden.

Die Freisetzung von BNP scheint mit der ventrikulären Volumenexpansion und der

ventrikulären Druckbelastung, also der Wandspannung, direkt zu korrelieren (46). Einige Studien belegen die hohe Sensivität und Spezifität der BNP-Bestimmung zur frühen Vorhersage am 2 bis 3. Lebenstag eines dann therapiebedürftig werdenden PDA (41).

Ein BNP-Plasmaspiegel von über 550 pg/ml am 2. Lebenstag beim beatmeten Frühgeborenen unterhalb der 28. SSW zeigt einen behandlungsbedürftigen PDA mit einer Sensivität von 83% und einer Spezifität von 86% an (41,47).

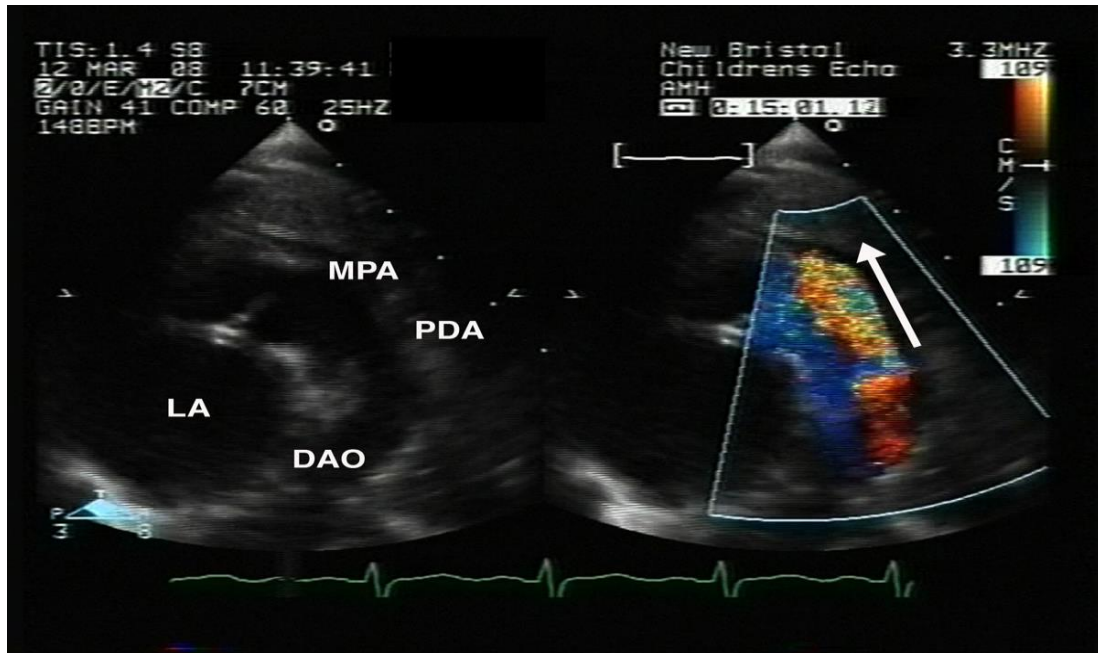
1.6.6. Echokardiographie

Die Echokardiographie ist in ihren verschiedenen physikalischen Anwendungsformen das wichtigste bildgebende Untersuchungsverfahren bei der Diagnose und Verlaufsbeurteilung eines PDA.

In aller Regel kommen die 2D-realttime Echokardiographie zusammen mit der (Farb)-Dopplertechnik zum Einsatz.

Die transthorakale Echokardiographie (TTE) erlaubt in der kurzen Achse links parasternal im 2. oder 3. Interkostalraum (ICR) die Darstellung des PDA. In der Nähe der Pulmonalisbifurkation kann man den PDA als drittes Gefäß darstellen, kippt man den Schallkopf nach dorsal ist manchmal der Verlauf des PDA bis zur Aorta descendens zu verfolgen (48).

In Abbildung 10 sind die echokardiographischen Befunde eines PDA mit links-rechts-Shunt dargestellt.



(PDA = persistierender Ductus arteriosus; DAO = descendierende Aorta; MPA = Pulmonalarterienstamm; LA = linker Vorhof; Pfeil = Blutflußrichtung aus der DAO in die MPA)

Abb. 10 2D- und Farbdoppler Echokardiographie des Ductus arteriosus (49)

Die Echokardiographie erlaubt die Sicherung der Diagnose eines PDA nach klinischem Verdacht, sie ist unbedingt erforderlich, um andere vorliegende Missbildungen von Herz und Gefäßen zu dokumentieren und sie sichert die Verlaufsbeurteilung.

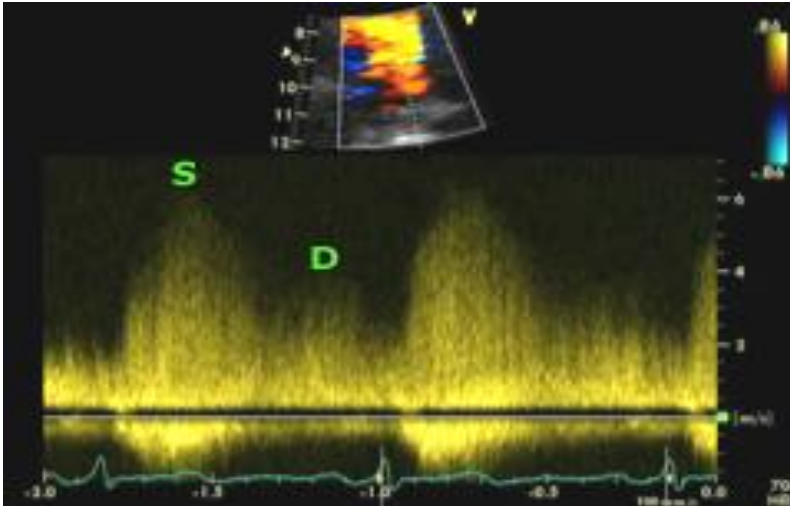
Vor Beginn einer Therapie muss sichergestellt sein, daß kein Rechts-Links-Shunt vorliegt und kein ductusabhängiges Vitium besteht (41).

Als ein Verfahren, das sehr viel Erfahrung erfordert, ist die Echokardiographie in ihrer Aussagekraft vom Untersucher abhängig.

Einzelne, eindeutige Echokriterien, die die hämodynamische Relevanz des PDA beweisen würden, gibt es nicht.

Ein Hinweis kann bei kontinuierlicher Einschätzung das Verhältnis von linkem Vorhof (LA) zur Aortenwurzel (AoW) sein. Beträgt dieses $>1,3$ am 3. Lebenstag bei beatmeten Frühgeborenen <35 SSW hat dieser Wert eine Sensitivität von 100% bzw. eine Spezifität von 85% für das Vorhandensein eines bedeutsamen PDA (41,51).

Abbildung 11 zeigt den kontinuierlichen systolischen und auch diastolischen Vorwärtsfluss aus der Aorta descendens in die A. pulmonalis.



(S = Fluss in Systole; D = Fluss in Diastole) Spektraldopplerecho

Abb. 11 Kontinuierlicher systolischer/diastolischer Fluss im Ductus arteriosus (76)

Vor allem bei Frühgeborenen kann die Doppleruntersuchung peripherer Arterien (z.B. Truncus coeliacus) sinnvoll und sensitiv sein. Normalerweise besteht hier auch in der Diastole ein antegrader Fluss, bei ausgeprägtem und hämodynamisch bedeutsamen PDA kann es in der Diastole zu einer Flussumkehr kommen

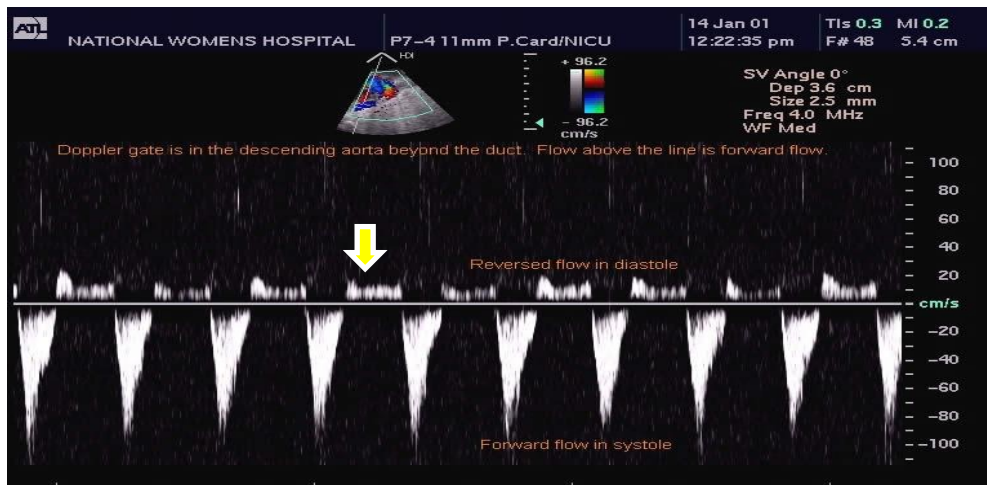


Abb. 12 Diastolische Flussumkehr in der Aorta descendens (Pfeil) (52)

1.7. Therapie des persistierenden Ductus arteriosus

Diesem letzten Abschnitt der Einleitung sei vorausgeschickt, dass aktuell in der Literatur eine intensive Diskussion darüber geführt wird, was unter einer adäquaten Therapie zu welchem Zeitpunkt für welche Patientengruppen mit PDA zu verstehen ist. Der Trend geht eindeutig zu einer eher konservativen Vorgehensweise.

Es gibt zwar Studien, die eine um das Vier- bis Achtfache erhöhte Sterblichkeit bei very low birth weight infants (VLBW) <1500g GG zeigen, deren DA nach medikamentöser Therapie offen bleibt (53,54). Auf der anderen Seite zitiert Benitz in seinem state-of-the-art Artikel (55) 49 kontrollierte Studien mit fast 5000 Patienten, die keinen Vorteil des raschen PDA-Verschlusses bei Frühgeborenen zeigen und er geht so weit zu postulieren: „ es ist an der Zeit für ein Moratorium für den routinemäßigen frühen Ductusverschluss bei Frühgeborenen“ (55).

Im Diskussionsteil der vorliegenden Arbeit wird zu dieser Kontroverse vor dem Hintergrund der eigenen Daten ausführlich Stellung genommen werden.

Im Folgenden werden die aktuellen Therapieverfahren zum Verschluss eines PDA kurz vorgestellt.

1.7.1. Chirurgischer Verschluss eines persistierenden Ductus arteriosus

Der chirurgische Verschluss eines PDA wird im Inkubator auf der neonatologischen Intensivstation oder im konventionellen OP durchgeführt. Der Verschluss auf der Intensivstation wird inzwischen von den meisten Zentren bevorzugt damit der riskante Transport der kritisch kranken Frühgeborenen vermieden wird.

Die Größe und die Form des PDA können sehr variabel sein (s. Abb. 13).

Das Gewebe des PDA ist bedingt durch die Unreife extrem vulnerabel und zerreißlich. Es muss vom Chirurgen mit großer Vorsicht behandelt werden.

Unbedingt zu vermeiden ist ein „Schneiden“ durch den PDA durch ein zu aggressives Ligieren (32). Der N.laryngeus recurrens zieht um den PDA und muss sicher geschont werden, um eine Stimmbandparese zu vermeiden.

Bei der großen Mehrzahl der Patienten sind der Aortenbogen und der PDA auf der linken Seite. Wir positionieren die Patienten in der Rechtsseitenlage, der linke Arm

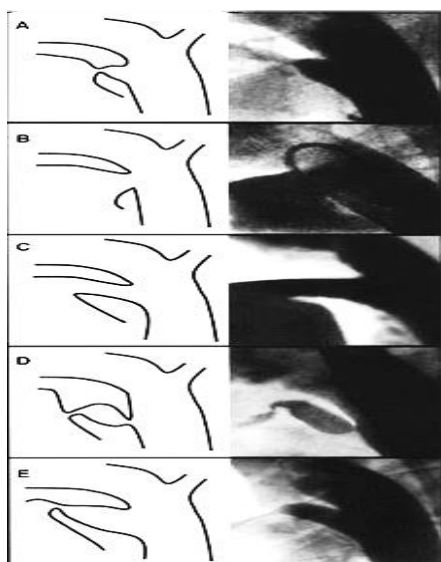
wird gepolstert über den Kopf geführt um die Scapula anzuheben und dann wird der Thorax im 3. oder 4. ICR posterolateral eröffnet, die Lunge nach anterior verlagert und die Pleura über der Aorta descendens eröffnet. Alle umgebenden Strukturen müssen sorgfältig geschont werden. Nach Identifikation des PDA wird dieser mit einem Hemoclip (mit dem distalen Clipende sichtbar!) oder mit einer Ligatur verschlossen. Unbedingt zu vermeiden ist die Verwechslung des PDA mit der linken Pulmonalarterie oder der Aorta descendens. Deshalb empfiehlt sich ein „Probeklemmen“ vor dem definitiven Verschluss, um durch ein distal des PDA angebrachten Sättigungs- und Druckmonitoring die korrekte Gefäßstruktur zu verifizieren.

In der Regel legen wir für 1 bis 2 Tage eine kleine Pleuradrainage ein.

Die Operation dauert ca. 25 bis 50 Minuten und ist mit einer niedrigen Mortalität von unter 1% verbunden.

In der hier vorgestellten Patientenserie gab es keine operationsbedingte Mortalität.

Neben den eher kurzfristigen Risiken wie Infektion, Blutung, Pneumothorax, Chylothorax und Stimmbandparese kann die OP mit einem verschlechterten neurologischen outcome verbunden sein (58). Ob die Operation selbst ein unabhängiger Prädicator ist oder ob noch andere Faktoren eine Rolle spielen ist Gegenstand aktueller, umfangreicher Diskussion.



(A = konischer Ductus mit aortaler Ampulle und Konstriktion pulmonal; B = window ductus; C = tubulärer Ductus; D = komplexer Ductus; E = elongierter Ductus)

Abb. 13 Ductuskonfigurationen (8,56)

In Abbildung 13 sind die verschiedenen anatomischen Ausprägungen eines DA dargestellt. Diese gilt es bei der Operation zu beachten. Je nach Konfiguration des DA kann das chirurgische Vorgehen erheblich erschwert sein.

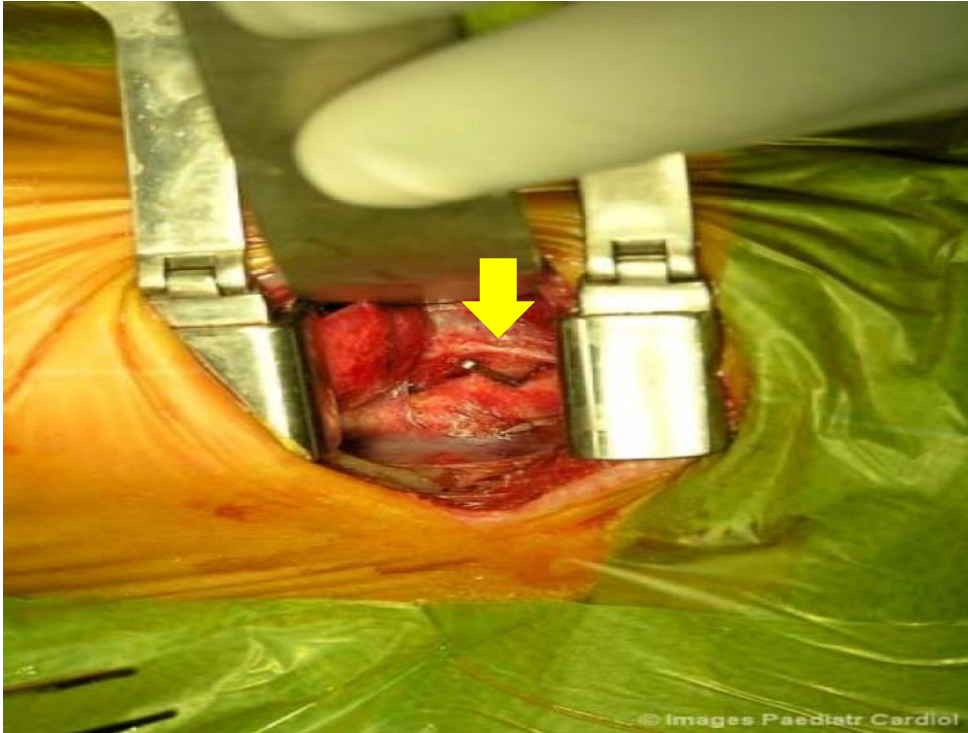


Abb. 14 Verschluss des Ductus durch einen Clip; Pfeil (75)

Abbildung 14 zeigt den chirurgischen Verschluss durch einen Metallclip, in den Abbildungen 15 und 16 wird die Ligatur gezeigt.



Abb. 15 Ductusumschlingung (57)

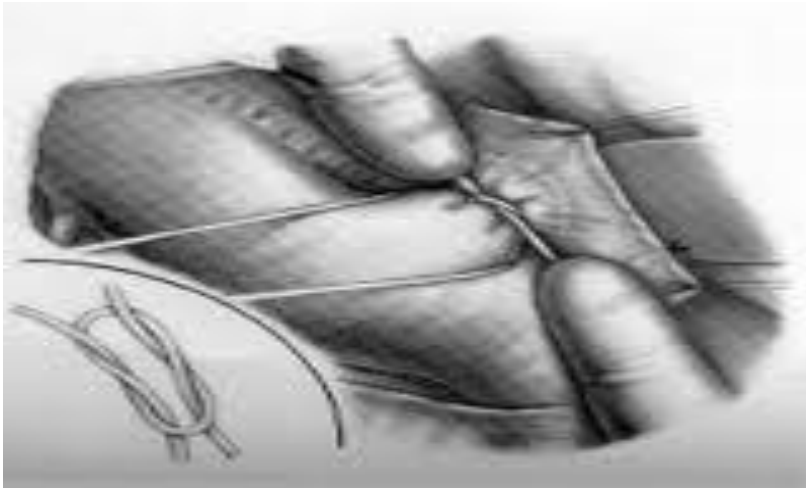


Abb. 16 Ductusligatur (57)

1.7.2. Katheterinterventionelle Verfahren

Der katheterinterventionelle Verschluss des PDA kann bei Kindern bis ca. 3 kg durchgeführt werden (48). (Abb.9). Für sehr kleine Frühgeborene unter 1200g GG kommt dieses Verfahren wegen der Größe der zu verwendenden Materialien in der Regel nicht in Betracht.

Der erste nichtchirurgische PDA-Verschluss wurde von Porstmann 1967 berichtet (59). 1979 wurde von Rashkind ein Schirmchensystem vorgestellt. Damit verschloss er den PDA eines 3,5 kg schweren Säuglings (60).

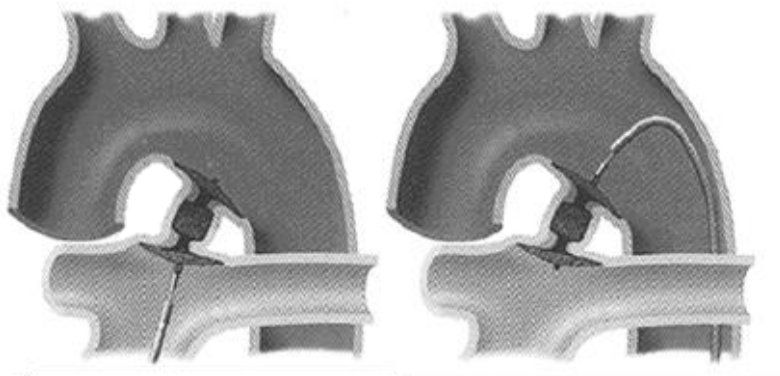


Abb. 17 Amplatzer Occluder II (venös; arteriell) (61)

1992 wurde die Verwendung von Spiralen (oder Coils) eingeführt (62). 2008 schließlich wurde der Amplatzer II Occluder (ADO II) eingeführt. Er wurde speziell für den nichtchirurgischen Katheterverschluss entwickelt und wird bis heute in verschiedenen Modifikationen vor allem für den Verschluss von größeren PDA eingesetzt. Kontraindikationen für das Verfahren sind Endokarditis, Kinder unter 3kg Körpergewicht (KG), pulmonale Hypertension oder ein Bland-White-Garland-Syndrom (linke Koronararterie aus der A. pulmonalis). Die primäre Erfolgsrate liegt bei ca. 98%, die Hauptkomplikation sind Embolisationen des Kathetermaterials, die aber in aller Regel während des Primäreingriffes beherrscht werden können

1.7.3. VATS (video assistierte Thorakoskopie)

Anfang 1990 wurde das VATS-Verfahren in die Therapie des PDA eingeführt (63). Zweck war die Vorstellung eines weniger traumatisierenden Operationsverfahrens. Burke et al (64) berichteten über den Einsatz des Verfahrens bei kleinen Frühgeborenen zwischen 575 bis 2500 g KG. 12% der Patienten mussten während des Eingriffes in eine offene Operation überführt werden. In 1% konnten echokardiographisch ein Restshunt nachgewiesen werden.

Aber auch bei diesem Verfahren bestehen die Risiken der offenen Operation des PDA. Die Lernkurve beim Einsatz des Verfahrens bedingt zunächst deutlich längere Eingriffszeiten, bei zunehmender Erfahrung werden die gleichen Zeiten wie bei der Standardoperation erzielt. Ein sehr deutlicher Vorteil ist das geringere operative Trauma, das eine schnellere Erholung erwarten lässt.

1.7.4. Medikamentöser Verschluss des persistierenden Ductus arteriosus

Die Indikationen und der zeitliche Ablauf einer medikamentösen Therapie des PDA sind umstritten. Im Rahmen dieser Einleitung wird versucht, einen kurzen Überblick über die aktuelle Diskussion zu geben.

Der Zusammenhang zwischen cyclooxygenasehemmenden Medikamenten (COX) der Prostaglandinsynthese und einem Verschluss des DA wurde zuerst 1969 von Arcilla

beschrieben (65). Sie beobachteten ein Neugeborenes mit intrauterinem Ductusverschluss dessen Mutter während der Schwangerschaft mit Salicylaten behandelt wurde (66). In den folgenden Jahren wurde das Zusammenspiel von PG und COX auf den DA weiter untersucht (67). Schließlich wurden die zwei ersten klinischen Versuche, die Indomethacin zum Verschluss des DA einsetzten 1976 im New England Journal of Medicine veröffentlicht (68,69).

1.7.4.1. Indomethacin (IM)

IM wird seit 1976 weltweit eingesetzt, hat aber in Deutschland keine Zulassung für die Therapie des PDA, ist also ein sogenannter off-label use. Es gibt sehr viele unterschiedliche Dosierungsschemata. Bis jetzt gibt es keine Studien, die die Überlegenheit eines bestimmten Schemas beweisen würden (41).

Am häufigsten verwendet werden 0,2mg/kg in 12 Stunden-Intervallen in 2 bis 3 Gaben (klinikinterne Regelung). In den meisten der von uns betreuten neonatologischen Intensivstationen wurde IM als Kurzinfusion über 30 Minuten verabreicht. IM hat eine hohe Versagensrate bei extremer Frühgeburtlichkeit.

Nach (41) sind absolute Kontraindikationen:

- Rechts-Links-Shunt über PDA
- Kreatinin > 1,8mg%
- Urinausscheidung < 0,6 ml/kg/h
- NEC

1.7.4.2. Ibuprofen (IB)

IB wurde 1995 in die Therapie des PDA eingeführt (70).

Beim Verschluss des PDA sind beide Medikamente gleich wirksam. Allerdings scheint es Unterschiede bei den Nebenwirkungen zu geben: IB hat einen geringeren negativen Effekt auf die Urinausscheidung und das Kreatinin im Serum steigt weniger an. Eine nekrotisierende Enterokolitis (NEC) tritt unter IB seltener auf (41).

IB wird in einem Zyklus von 72 Stunden eingesetzt. Als Standard der ersten Dosis werden 10mg/kg KG verwendet, danach 2x 5mg/kg KG, jeweils als Kurzinfusion. Zu beachten ist die mögliche Verdrängung des Bilirubins aus seiner Eiweissbindung und bei rascher Infusion das Auftreten einer pulmonalen Hypertension.

1.7.4.3. Paracetamol (PCT)

Eine relativ neue Studie liegt zum Einsatz von Paracetamol als Peroxidashemmer zum PDA-Verschluss vor (71). PCT wird als Alternative bei Kontraindikationen gegen IM oder IB eingesetzt. Allerdings sind die Zahlen mit 19 eingeschlossenen Patienten noch sehr klein. Sowohl die Dosierung als auch die Zielkonzentration im Serum sind noch nicht bekannt.

Der Einsatz dieses Medikamentes muss weiter beobachtet werden.

1.7.4.4. Ausblick

Da der PDA durch hohe Prostaglandin E2 Spiegel offen gehalten wird, werden aktuell Antagonisten für den EP4-Prostaglandin-Rezeptor untersucht. Ob diese Substanzen in naher Zukunft Eingang in die klinische Praxis finden werden ist noch ungewiss.

Beim physiologischen Verschluss des DA spielt die Proliferation der ductalen Intima eine entscheidende Rolle. Aus diesem Grund werden Agonisten des endothelialen Wachstums (vascular endothelial growth factor agonists) untersucht. Zukünftig könnte die Anwendung dieser Substanzklasse therapeutisches Potential haben.

2. Fragestellung

Ein persistierender, klinisch symptomatischer DA (hsPDA) mit Links-Rechts-Shunt ist eine häufige Komplikation beim Frühgeborenen. Bei einem Gestationsalter (GA) von 26 Wochen oder darunter beträgt die Inzidenz bis zu 67% (72,73). Der hsPDA kann mit einer erheblichen Morbidität wie verlängerter Beatmungspflichtigkeit, Herzinsuffizienz, intraventrikulärer cerebraler Blutung, nekrotisierender Enterokolitis, bronchopulmonaler Dysplasie, und Retinopathie einhergehen.

In der vorliegenden Arbeit sollen in einem ersten Schritt die perioperativen Variablen des offenen chirurgischen Vorgehens bei 85 Frühgeborenen detailliert untersucht und dargestellt werden. Um vor allem diejenigen Parameter zu erfassen die durch die Operation selbst beeinflusst werden wird der Schwerpunkt der Datenerhebung auf die unmittelbar perioperative Phase und die folgenden drei Tage gelegt.

Dazu werden neben biometrischen Daten die erhobenen Messwerte zu Hämodynamik, pulmonaler Funktion, Transfusionsbedarf, Infektsituation und Komplikationen dargestellt und ausgewertet. Im Einzelnen sind die erhobenen Parameter unter „3. Material und Methode“ dargestellt.

In einem zweiten Schritt soll die Frage beantwortet werden, ob sich das Angebot, den Ductusverschluss durch ein kinderherzchirurgisches mobiles OP-Team auf den neonatologischen Intensivstationen von 8 verschiedenen Kliniken in einem Umkreis von 100 Kilometer in und um Stuttgart durchzuführen, als ein sicheres und effektives Verfahren erweist.

Sicher vor allem auch im Hinblick auf das Auftreten von Infektionen in unterschiedlichen räumlichen Gegebenheiten und effektiv was die Qualität des operativen Verschlusses angeht. Wir bieten dieses Vorgehen an, um den hochriskanten Transport der Frühgeborenen aus ihrer gewohnten intensivstationären Betreuung und Umgebung in den örtlichen OP oder gar in eine andere Klinik zu vermeiden. Diese Transporte stellen ohne Frage für die betroffenen Frühgeborenen in ihrem fragilen Zustand ein hohes Risiko dar und sollten vermieden werden.

3. Material und Methoden

3.1. Charakter der Arbeit

Die Daten der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv aus Patientenakten, die in elektronischer- oder Papierform vorlagen, erhoben. Vor dem Beginn der Datensammlung wurde die Struktur der Dissertation der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen (Vorsitzender: Professor Dr.med. Dieter Luft) vorgelegt. Da ein erneuter Kontakt mit den Familien nicht geplant war, erfolgte das positive Votum der Kommission ohne eine weitere Prüfung.

3.2. Patienten

In der Zeit zwischen September 2002 und August 2013 wurde durch das herzchirurgisches Team bei 95 Frühgeborenen ein hsPDA operativ auf einer neonatologischen Intensivstation verschlossen.

Von diesem Gesamtkollektiv konnten 85 Kinder im Rahmen unserer Datenerhebung vollständig erfasst und in die vorbereitete Datenbank übertragen werden (Microsoft Excel 2010; © Microsoft Corp. Redmond, USA).

Diese 85 Kinder sind die Grundlage der vorliegenden Arbeit. Gründe für die unvollständigen Daten bei den zehn nicht in die Auswertung eingeflossenen Frühgeborenen waren die lückenhafte Übertragung der Papierakten in die elektronische Form bei fünf Kindern und die Vernichtung der Papierakten, in zwei Fällen konnten fehlende Laborwerte nicht mehr rekonstruiert werden. In weiteren drei Fällen konnten die nach extern ausgelagerten Akten nicht mehr vollständig aufbereitet werden da Teile der Originalakte fehlten.

Als Frühgeborene wurden Säuglinge definiert, die vor der 37. Schwangerschaftswoche (SSW) geboren wurden.

Schwangerschaftswochen wurden gerechnet vom ersten Tag der letzten Menstruation an.

Alle von unserem Team operierten Kinder wurden vor dem Eingriff einem oder mehreren medikamentösen Therapieversuchen mit Indomethacin oder/und Ibuprofen

unterzogen. Nur Frühgeborene, die danach klinisch symptomatisch blieben wurden operiert. Die Indikation für den Eingriff wurde durch die betreuenden Neonatologen gestellt.

Nach Indikationsstellung erfolgte der operative Verschluss in der Regel innerhalb von 24 Stunden.

3.3. Operatives Vorgehen

Alle Operationen wurden durch das kinderherzchirurgische Team der SANA Herzchirurgie Stuttgart durchgeführt.

Alle Eingriffe erfolgten auf den neonatologischen Intensivstationen der teilnehmenden Kliniken (Tab. 1).

Nach telefonischer Absprache erfolgte die Vorbereitung der Patienten durch das vor Ort betreuende neonatologische Team.

Diese Mitarbeiter waren auch während des Eingriffes jederzeit bei eventuellen Problemen erreichbar, Operation (OP), Anästhesie und Assistenz wurden aber ausschließlich durch das kinderherzchirurgische Team durchgeführt.

Die OP erfolgte in Allgemeinanästhesie im Inkubator unter Zufuhr von externer Wärme in Rechts-Seitenlage. Als Zugang wurde der 3. oder 4. ICR links gewählt. In der Regel wurde transpleural operiert und dann postoperativ eine dünne Thoraxdrainage eingelegt. Der Verschluss des Ductus selbst erfolgte entweder durch einfache Ligatur mit Ethibond™ (Fa. Ethicon, Norderstedt, Deutschland) 3.0 oder 4.0 nicht resorbierbar oder durch einen Metallclip (Fa. Ethicon, Norderstedt, Deutschland).

Welches Verschlussverfahren gewählt wurde, blieb der Entscheidung des Chirurgen überlassen. Unmittelbar postoperativ und regelmäßig im weiteren Verlauf erfolgte die transthorakale echokardiographische Erfolgskontrolle.

3.4. Anästhesiologisches Vorgehen

Ausnahmslos alle Kinder blieben oder waren für den Eingriff endotracheal intubiert und druckkontrolliert maschinell beatmet. Mindestens ein, in der Regel zwei peripherenöse Zugänge - ausschließlich für den Eingriff - waren vorhanden.

Die Sauerstoffsättigung (S_pO_2) wurde präductal an der rechten oberen Extremität

(Zielwert 88%-92%) und postductal an der unteren Extremität gemessen. Über die transcutan gemessene pCO₂-Spannung wurde eine mäßige permissive Hypercapnie von 50 mmHg angestrebt. Der Blutdruck wurde am rechten Arm und an der unteren Extremität gemessen.

Bei Anlage einer invasiven arteriellen Druckmessung erfolgte diese in der unteren Extremität. Die ausgewerteten Blutdruckwerte wurden an der unteren Extremität gemessen.

3-poliges EKG und die Körpertemperatur komplettierten die intraoperative Überwachung.

Die Anästhesie wurde mit Fentanyl 5 ug/kg KG/h bzw. mit Sufentanil 2ug/kg KG/h und Midazolam 0,2 mg/kg KG/h durchgeführt. Die Muskelrelaxation erfolgte mit 0,08 mg/kg KG Pancuroniumbromid als Einmaldosis.

Als rectale Körpertemperatur wurden 36,5 bis 37,5 °C angestrebt.

Blut als Erythrozytenkonzentrat wurde intraoperativ bei einem Abfall des Hämatokrit (Hkt) von 10% unter Ausgangswert transfundiert bzw. perioperativ nach Entscheidung durch das neonatologische Team appliziert.

3.5 Teilnehmende Kinderkliniken

Nummer	Kürzel	Klinikname	Ärztliche Leitung
01	OH	Klinikum Stuttgart – Pädiatrie 4 Neonatologie	Dr.med. M. Vochem
02	BB	Kliniken Böblingen Kinderklinik, Neonatologie	Prof. Dr.med. M. Teufel
03	RT	Klinikum am Steinenberg Reutlingen Kinderklinik	Prof. Dr. med. P. Freisinger
04	LB	Klinikum Ludwigsburg Kinderklinik	Dr. med. M. Walka
05	PF	Helios Klinikum Pforzheim Klinik für Kinder- und Jugendmedizin	Dr.med. H.-L. Reiter
06	ES	Klinikum Esslingen Klinik für Kinder und Jugendliche	Prof. Dr.med. C. von Schnakenburg
07	GD	Stauferklinik Schwäbisch Gmünd Klinik für Kinder und Jugendmedizin	Dr.med. J. Riedel
08	SH	Diakonie Klinikum Schwäbisch Hall Klinik für Kinder und Jugendliche	Prof. Dr. med. A. Holzinger

Tabelle 1 Liste der teilnehmenden Kinderkliniken

3.6 Erfasste Parameter

- 01 Klinik (A-H) (entsprechen nicht der Reihenfolge aus Tabelle 1)
- 02 Geschlecht (1 = männlich, 2 = weiblich)
- 03 Gestationsalter (Tage)
- 04 Gestationsalter SSW
- 05 Geburtsgewicht (Gramm)
- 06 APGAR Wert (nach 10 Minuten) (1 bis 10)
- 07 Lebensalter bei OP (Tage)
- 08 Gewicht bei OP (Gramm g)
- 09 medikamentöse Verschlussversuche vor OP
- 10 F_iO_2 vor OP (Werte 0,21-1,0) (am Morgen des OP-Tages, vor allen Maßnahmen)
- 11 peak-inspiratory-pressure (PIP) präoperativ in mbar (am Morgen des OP-Tages vor allen Maßnahmen)
- 12 O_2 -Sättigung in % präoperativ (s 09)
- 13 mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) präoperativ in mmHg (s 09)
Formel: diastolischer Druck +1/3(systolischer Druck–diastolischer Druck)
- 14 Hämoglobinkonzentration in g% präoperativ (s 09)
- 15 Katecholamine präoperativ (1=ja; 2=nein) (s 09)
- 16 F_iO_2 intraoperativ (bei Verschluss des Ductus)
- 17 O_2 -Sättigung intraoperativ (s 15)
- 18 PIP intraoperativ (s 15)

- 19 MAP intraoperativ (s 15)
- 20 rectale Temperatur intraoperativ in °C (s 15)
- 21 Dauer der OP (Minuten) (Schnitt – Naht)
- 22 Clip (=1) oder Ligatur (=2)
- 23 Transfusion intraoperativ (1= ja; 2 = nein) (Ende der OP)
- 24 Transfusionsmenge (ml) (s 22)
- 25 Komplikation intraoperativ (Beschreibung)
- 26 nach 72 Stunden (h) weiter intubiert und beatmet (1 = ja; 2 = nein)
- 27 F_iO_2 nach 24 h
- 28 SpO_2 nach 24 h
- 29 MAP nach 24 h
- 30 PIP nach 24 h
- 31 noch einliegende Thoraxdrainage nach 72h (1 = ja; 2 = nein)
- 32 C reaktives Protein (CRP) präoperativ in Milligramm% (mg%) (Tag vor OP)
- 33 C reaktives Protein (CRP) nach 24 h (mg%)
- 34 Komplikationen innerhalb 72h postoperativ (Beschreibung)
- 35 Ductus nach 72h echokardiographisch (transthorakal TTE) zu?
(1 = ja; 2 = nein)
- 36 OP – Datum

3.7 Datenerfassung

Die erhobenen Daten wurden direkt in den jeweiligen Kliniken erfasst, ohne dass die Patientenakte die Klinik verlassen musste. Je nach Klinik gab es unterschiedliche Systeme der Archivierung: elektronisch, d.h. alle Parameter wurden durch ein bittseitiges Erfassungssystem aufgezeichnet und archiviert oder die Daten lagen in Papierform vor.

Im Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel 2010™ (Microsoft Corp. Redmond, USA) wurde eine Datenbankmaske erstellt, in die vor Ort die Daten mit einem mobilen Computer eingetragen und archiviert wurden.

Wurden Auswertungen nach dem Auftreten bestimmter Merkmale in den einzelnen Kliniken unternommen, so erfolgten diese in anonymisierter Form (Kliniken A bis H). Die Buchstabenvergabe erfolgte nicht in der Reihenfolge der in Tabelle 1 genannten teilnehmenden Kliniken.

3.8 Statistik

Aufbereitung und Auswertung der Daten erfolgten mit dem in Microsoft Excel 2010™ integrierten Statistikmodul sowie mit SPSS 22™ der Fa. IBM (IBM Deutschland, Ehningen). Um die jeweils aktuellste Programmversion zu benutzen, wurde ein Doktorandenzugang zum Rechenzentrum der Universität Tübingen beantragt und angelegt. Es war dann möglich, vom heimischen Arbeitsplatz aus alle statistischen Berechnungen, die mit SPSS durchgeführt wurden auf dem Rechner des Zentrums für Datenverarbeitung der Universität Tübingen durchzuführen.

Das Konfidenzintervall wurde auf 95% festgelegt, die Ablehnung der Nullhypothese erfolgte, wenn $p < 0,05$ war.

Neben deskriptiven statistischen Verfahren zur Aufbereitung der Daten kamen ANOVA-Längsschnittanalysen (einfaktorielle Varianzanalysen mit Messwertwiederholungen) zur Anwendung bei der Untersuchung von Parametern in Abhängigkeit vom Operationszeitpunkt.

Mit dem Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest und dem exakten Test nach Fisher wurde untersucht, ob eine Häufigkeitsverteilung einer nominalskalierten Variablen stochastisch unabhängig von einer anderen (nominalskalierten) Variablen war.

Einfache Regressionsuntersuchungen wurden bei einem vermuteten Zusammenhang zwischen zwei intervallskalierten Variablen eingesetzt.

Der paired t-Test wurde für „vorher-nachher“ Analysen verwendet, wenn die abhängige Variable metrisch und die unabhängige Variable dichotome Merkmale aufwies.

Der t-Test für unabhängige Stichproben wurde für Analysen verwendet, wenn die zu untersuchenden Patienten aus unterschiedlichen Gruppen stammten.

4. Ergebnisse

4.1 Vorbemerkung

In dem nachfolgenden Text wird zur Vereinfachung und Textstraffung nur die männliche Anredeform benutzt. Selbstverständlich sind – wo geeignet – sowohl männliche als auch weibliche Personen gemeint und angesprochen.

In der Zeit vom 13.09.2002 bis zum 08.08.2013 wurden vom mobilen kinderherzchirurgischen Team der SANA Herzchirurgie Stuttgart bei insgesamt 95 Frühgeborenen ein PDA auf der neonatologischen Intensivstation operativ verschlossen. Von zehn Patienten konnten keine kompletten Datensätze erhoben werden, so dass für die vorliegende Arbeit die Werte von 85 Kindern vollständig zur Auswertung kamen.

Das kinderherzchirurgische Team besteht aus einem Chirurgen, einem chirurgischen Assistenten, zwei chirurgischen Instrumentier – bzw. Assistenzkräften, einem Anästhesisten und einer anästhesiologischen Fachassistenz.

Nach Indikationsstellung durch die betreuenden Neonatologen erfolgt in der Regel innerhalb von 24 Stunden der operative Verschluss. Der Transport des Teams in die außerhalb Stuttgarts liegenden Kliniken erfolgt per Großraumtaxi. Das Einzugsgebiet unseres Zentrums hat einen Radius von rund 50 Kilometer.

In dem untersuchten Zeitraum war die auf die Operation bezogene Mortalität null.

4.2 Deskriptive Statistik

4.2.1 Verteilung der Patienten nach der zuweisenden Klinik und Geschlecht (Abb. 1)

In Abbildung 1 ist die Verteilung der Patienten nach der jeweils zuweisenden Klinik dargestellt.

Es ist ersichtlich, daß die Zuweisungsfrequenz sehr unterschiedlich ist. Die größte Klinik stellte mit 38 Patienten fast die Hälfte (44.7%) aller Patienten. Drei Kliniken (A-C) umfassten zusammen 73 (85.9%) aller Patienten.

Die Geschlechter waren – über alle Einweiser betrachtet – auf weibliche $n = 44$ (51.8%) und männliche $n = 41$ (48.2%) Frühgeborene fast gleichmäßig verteilt.

Die Asymetrie in der Häufigkeit der Zuweisungen aus den einzelnen Kliniken bedeutet, daß die charakteristischen Merkmale der Patienten aus drei Kliniken prägend für die Datenergebnisse sind. Sie spiegelt auch die Tatsache wider, daß auch kleine neonatologische Einheiten mit der Versorgung extrem unreifer Frühgeborener betraut sind.

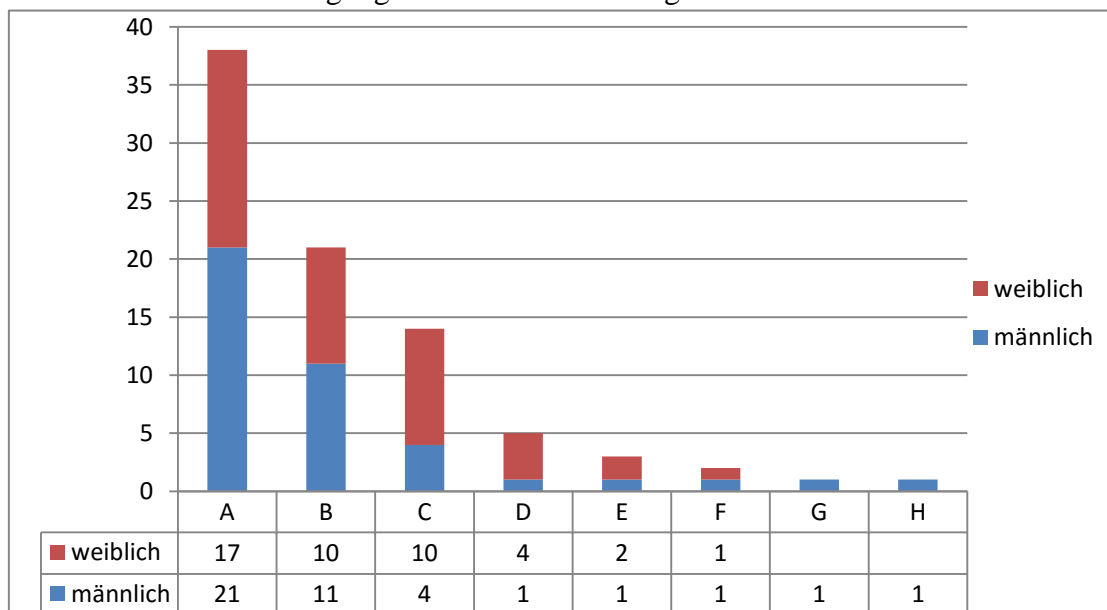


Abb. 1 Verteilung der Patienten nach Kliniken und Geschlecht

4.2.2 Verteilung nach Kliniken und Geburtsgewicht (Abb. 2)

In Abbildung 2 ist die Verteilung nach Kliniken und Geburtsgewicht dargestellt. 12 Frühgeborene (14.1%) wurden mit einem Gewicht von 500g oder weniger geboren. 46 Kinder (54.1%) hatten ein Geburtsgewicht zwischen 500 Gramm und maximal 750 Gramm.

In der Gewichtsklasse bis 1000 Gramm einschließlich fanden sich noch 25 Patienten (29.4%). Nur 2 (2.4%) der Frühgeborenen hatten ein Geburtsgewicht von über 1000 Gramm.

Es fällt auf, daß die Kliniken D bis H, die zusammen 12 Patienten der Gesamtstichprobe stellten (14.1%) bei den sehr extrem kleinen „Frühchen“ von 500 Gramm oder weniger mit 25% der Patienten vertreten waren. Werden die Kinder bis 750 Gramm hinzugerechnet, ist ersichtlich, daß die „kleineren“ neonatologischen Einheiten 21.4% (12 von 56) der extrem kleinen Frühgeborenen zuwiesen.

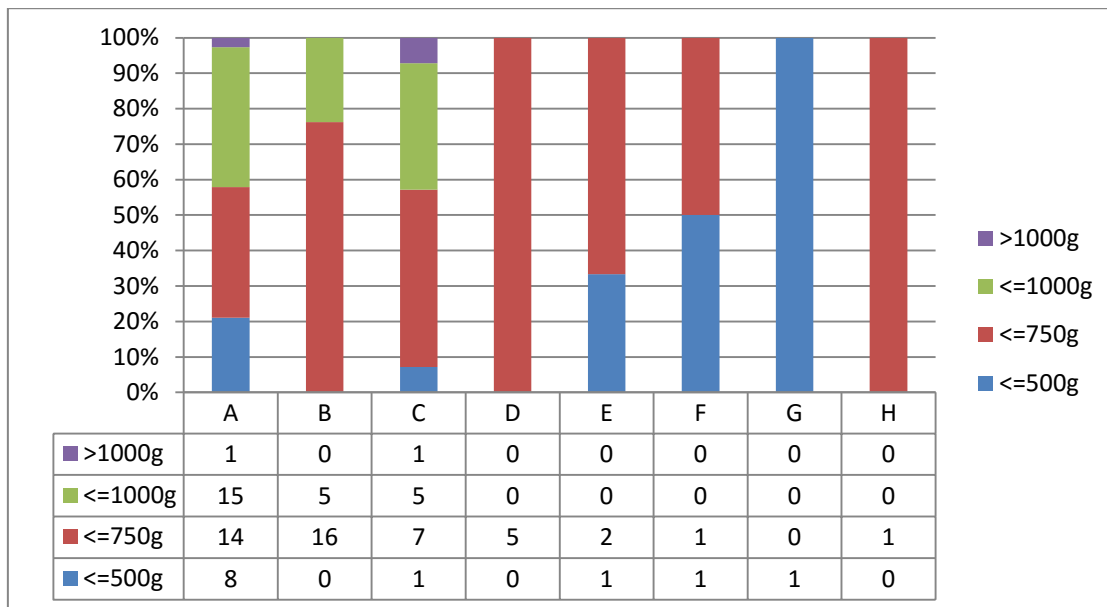


Abb. 2 Verteilung nach Kliniken und Geburtsgewicht

4.2.3 Verteilung nach Kliniken und Gestationsalter (Abb.3)

Aus der Grafik und der Datentabelle dieser Abbildung wird deutlich, dass ein Anteil von 38 Frühgeborenen (44.7%) bei ihrer Geburt ein Gestationsalter von 25 Schwangerschaftswochen (SSW) oder weniger aufwiesen. Das Gestationsalter wird definiert als das Alter des Kindes bei Geburt gerechnet an vom ersten Tag der letzten Menstruation.

Der hohe Anteil an sehr jungen Kindern korreliert eng mit den in Abbildung 2 dargestellten niedrigen Geburtsgewichten.

41 der Frühgeborenen (48.2%) waren bei ihrer Geburt zwischen 25 und 27 Wochen alt. Insgesamt waren demnach 79 von 85 (92.9%) Kindern der Studiengruppe zwischen 23 und 27 SSW alt.

Nur ein Kind (1.2%) von der gesamten Prüfpopulation war bei Geburt älter als 30 SSW, fünf Frühgeborene (5.9%) waren zwischen der 27. und 30. SSW.

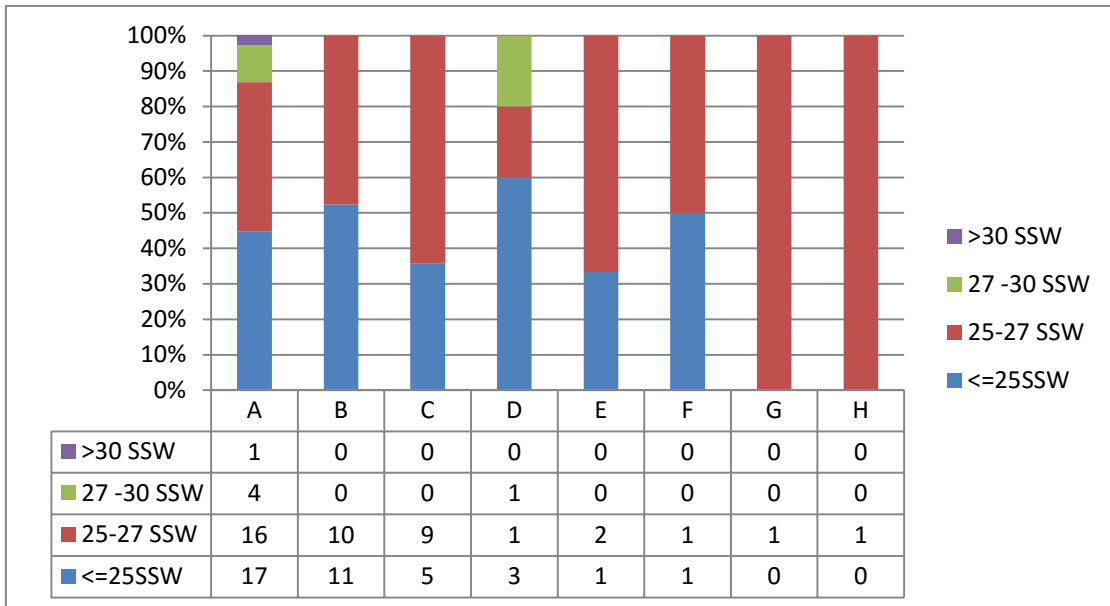


Abb. 3 Verteilung nach Kliniken und Gestationsalter

4.2.4 Verteilung nach Kliniken und dem Gewicht bei OP (Abb. 4)

Werden nur die Kliniken A bis D betrachtet, die 78 der untersuchten Kinder stellen (91.8%), so ist ersichtlich, daß die Hälfte (39) der dort operierten Kinder am Tag ihrer Operation zwischen 750 Gramm und maximal 1000 Gramm wogen. Die Kliniken E bis H, die zusammen 7 (8.2%) der Kinder überwiesen haben brachten Kinder mit einem - in dieser Untersuchung - tendenziell niedrigeren Körpergewicht zur Operation. Keines dieser Kinder wog mehr als 750 Gramm. Unter 500 Gramm Körpergewicht wurden zwei Kinder operiert, sie wogen 385g bzw. 450g (2.4%). Range 385g – 1755g.

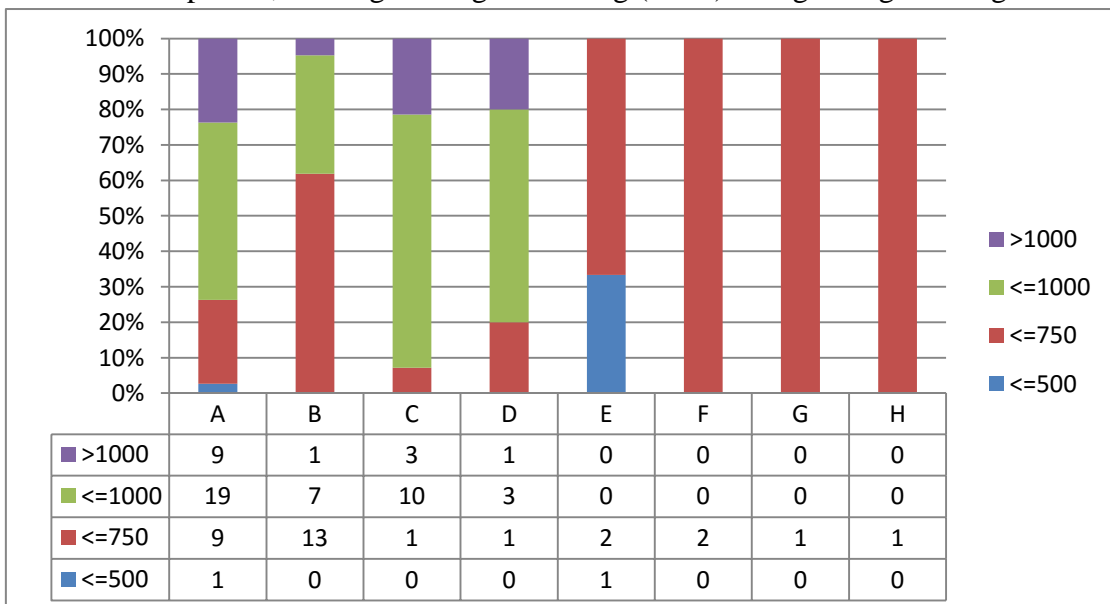


Abb. 4 Verteilung nach Klinik und Gewicht bei OP (Gramm)

4.2.5 Verteilung nach Kliniken und dem Lebensalter (Tage) am OP-Tag (Abb. 5)

In der nachfolgenden Abbildung 5 werden die Altersverteilungen der Kinder am Tag der Operation (OP) aufgeführt.

In dieser Darstellung wird deutlich, daß in den Kliniken A bis D, die 78 (91.8%) der Patienten stellten, die meisten Kinder in einem Alter von 20 bis 30 Lebenstagen operiert wurden. 34 (43.6%) der Kinder waren in diesem Alter.

In Klinik C wurden 4 von 14 (28.6%) der Frühgeborenen in einem Alter von maximal 20 Tagen operiert, in Klinik E sind es alle Kinder. Diese Klinik hat auch in Relation zu ihrem Gesamtaufkommen die leichtesten Kinder (vgl. Abb. 4.2.4). Ältere, über 40 Tage alte Kinder am OP-Tag konnten in 8 Fällen (9.4%) ermittelt werden.

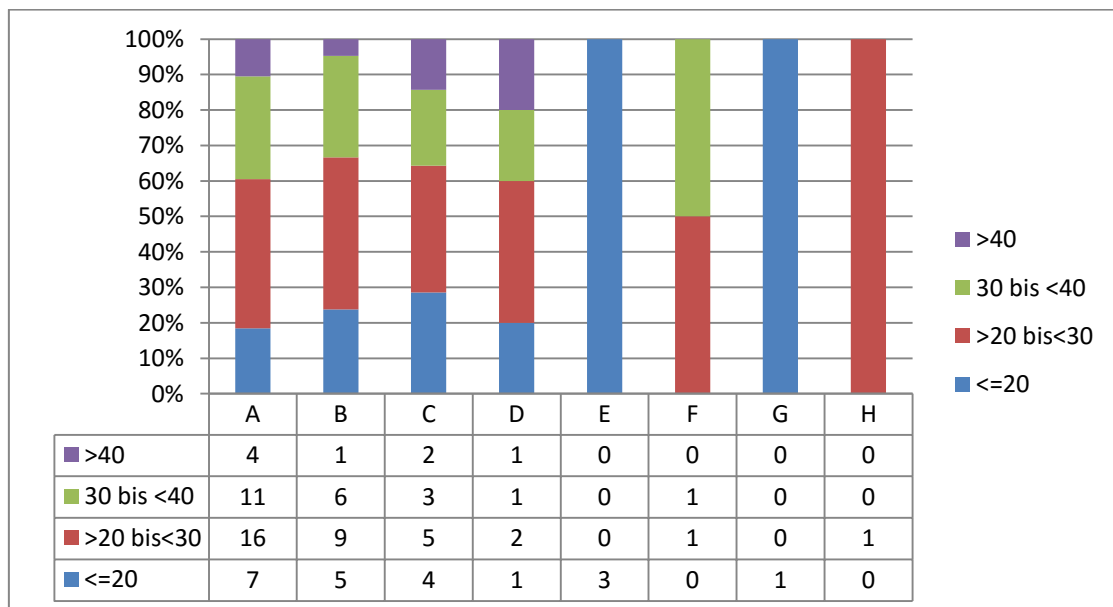
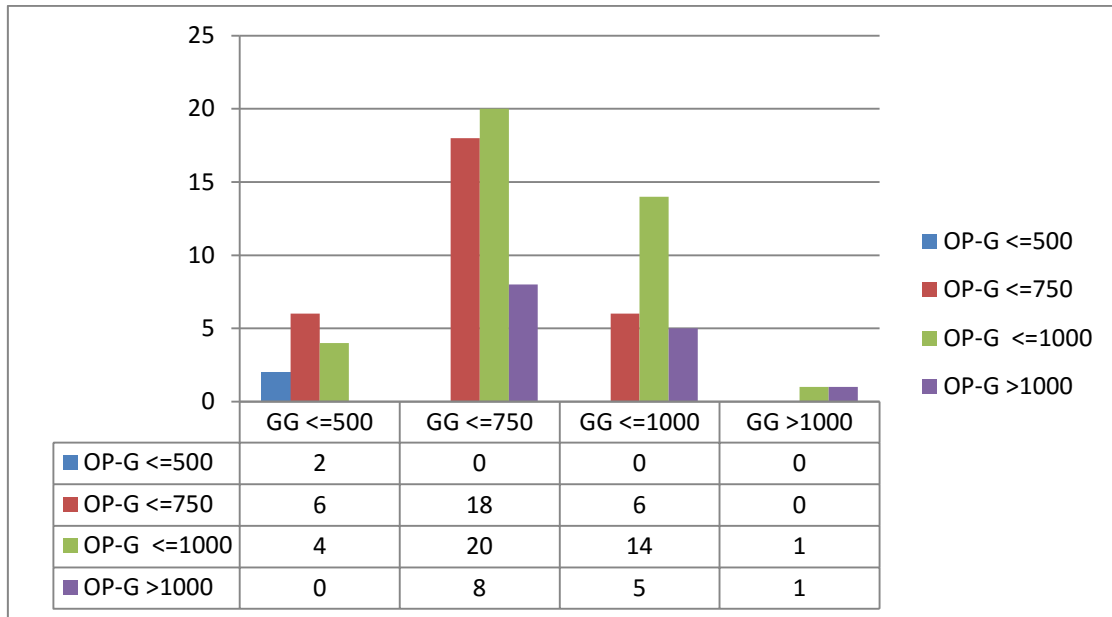


Abb. 5 Verteilung nach Kliniken und Lebensalter in Tagen bei OP

4.2.6 Verteilung der Kinder nach der Differenz OP-bzw. Geburtsgewicht (Abb. 6)

In dieser Abbildung werden die Patienten nach der Differenz ihres Gewichtes am OP-Tag zu ihrem Geburtsgewicht untersucht. Es wird nun nicht mehr nach Kliniken unterschieden. Es soll gezeigt werden, wie sich das Körpergewicht der einzelnen Gewichtsklassen bei Geburt bis zur OP verändert hat.



(GG = Geburtsgewicht; OP-G = Gewicht bei OP)

Abb. 6 Verteilung der Gewichtsentwicklung von der Geburt zur OP

In dieser Darstellung wird gezeigt, wie sich die Kinder aus den einzelnen, in Abbildung 2 aufgeführten Gewichtsklassen, bis zur OP entwickelt haben. Von den 12 Kindern mit einem Geburtsgewicht von maximal 500 Gramm blieben bis zu OP 2 (16.7%) in dieser Gewichtsklasse, 6 (50%) erreichten die nächst höhere Gewichtsklasse und 4 (33.3%) befanden sich in der übernächsten Klasse.

Von den 46 Kindern mit einem Geburtsgewicht zwischen 500 Gramm bis maximal 750 Gramm blieben 18 (39.1%) bei diesem Gewicht, 20 (43.5%) fanden sich in der nächsthöheren Gewichtsklasse wieder und 8 (17.4%) übersprangen zwei Stufen.

Die einzige Geburtsgewichtsklasse, bei der es zu einer Abnahme des Körpergewichtes bis zur OP kam, waren die Kinder mit einem Geburtsgewicht zwischen 750 Gramm und 1000 Gramm. Von den 25 Patienten dieser Einheit reduzierten 6 (24%) ihr Gewicht in die nächsttiefer e Klasse, die Übrigen 14 blieben in ihrer Klasse (56%) oder stiegen um eine Stufe höher (5) (20%).

4.2.7 Verteilung der medikamentösen Verschlussversuche nach Gestationsalter (Abb. 7)

Vor dem operativen Verschluss eines PDA werden in aller Regel als primäre Therapieoption einer oder mehrere medikamentöse Therapieversuche durchgeführt. Unter anderem kommen Prostaglandinsynthesehemmer wie Indomethacin oder Ibuprofen zur Anwendung. Vor allem bei extremer Frühgeburtlichkeit haben diese Substanzen eine hohe Versagerrate. Es soll deshalb in Abbildung 7 die Häufigkeit der medikamentösen Verschlussversuche, die vor einem operativen, definitiven Vorgehen durchgeführt wurden mit dem Gestationsalter korreliert werden.

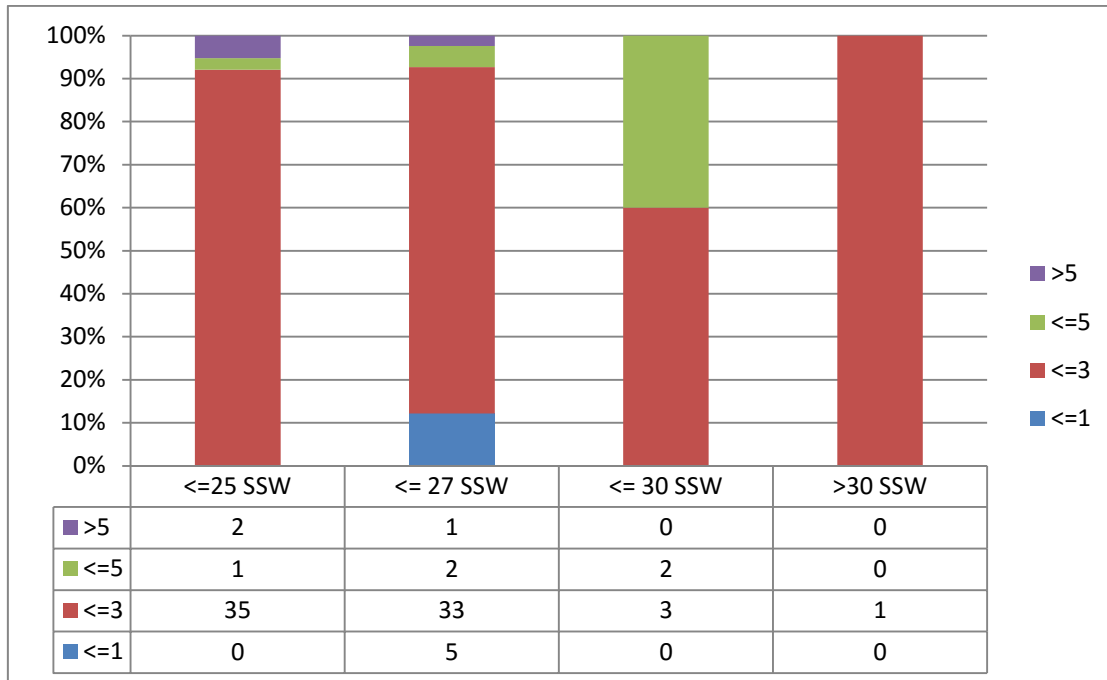


Abb. 7 Verteilung der medikamentösen Verschlussversuche nach Gestationsalter

Bei 3 von 38 (7.9%) Frühgeborenen mit extremer Unreife unter oder bis zur 25. SSW wurden mehr als drei medikamentöse Verschlussversuche unternommen. Unter einem Versuch wird die Durchführung eines Zyklus mit – in aller Regel – einem Prostaglandinsyntheseshemmer verstanden. Bei zwei Kindern wurden sogar mehr als fünf Therapieversuche unternommen.

79 unserer untersuchten Patienten waren unter oder höchstens in der 27. SSW (92.9%). Bei 68 Kindern dieser Altersgruppe (86.1%) wurden mehr als einer und höchstens drei medikamentöse Zyklen verabreicht.

Ein zentrales Thema dieser Dissertation ist die Beschreibung des kardiopulmonalen Zustandes, in dem sich die untersuchten Frühgeborenen vor, während und bis zu drei Tage nach der Operation befanden. Zusätzlich sollen die Operation selbst und ihre Begleitumstände wie Katecholaminbedarf, Transfusionsnotwendigkeit, Dauer der OP, Art des Verschlusses und mögliche Komplikationen näher beleuchtet werden. In den folgenden Grafiken und Datentabellen werden diese Determinanten deskriptiv beschrieben. In den Abbildungen 8, 9 und 10 wird der inspiratorische Sauerstoffbedarf vor, während und nach der Operation dargestellt. Wegen der hohen Bedeutung (Toxizität) des inspiratorischen Sauerstoffanteils für die Frühgeborenen und ihrer Abhängigkeit von der Unreife des Kindes wird das Gestationsalter als Bezugspunkt gewählt.

Der Sauerstoffbedarf wurde in Abhängigkeit von der gemessenen partiellen

Sauerstoffsättigung (SpO_2) ermittelt. Die Zielwerte der partiellen Sauerstoffsättigung waren minimal 88% und maximal 92%.

4.2.8 Verteilung Gestationsalter in Altersklassen und präoperativer O_2 -Anteil (Abb. 8)

In Abbildung 8 wird der präoperative inspiratorische Sauerstoffanteil (F_iO_2) der Kinder in den einzelnen Altersklassen dargestellt.

Erhoben wurde dieser morgens am Tag der Operation vor Beginn der Anästhesie und Lagerungsmassnahmen. Von den 38 Kindern mit einem Gestationsalter bis zur 25. SSW einschließlich benötigten 14 (36.8%) eine F_iO_2 von 0,3 oder weniger und 6 (15.8%) wiesen eine F_iO_2 von 0,75 oder höher auf.

Die 41 Kinder zwischen der 25. und 27. SSW unterteilten sich in 15 (36.6%), die 0,3 oder weniger Sauerstoff aufwiesen, 25 (61%) erzielten eine F_iO_2 zwischen 0,31 und 0,75 und nur ein Kind (2.4%) war auf eine F_iO_2 über 0,75 angewiesen.

Die restlichen 6 Patienten aus den beiden höchsten Altersklassen benötigten alle eine F_iO_2 zwischen 0,31 und maximal 0,75.

Je unreifer ein Frühgeborenes ist, desto toxischer wirkt Sauerstoff auf seinen Organismus. Von den beiden Altersklassen bis zur 27. SSW einschließlich fanden sich 19 Kinder (24.1%) bei einer F_iO_2 von 0,51 oder mehr.

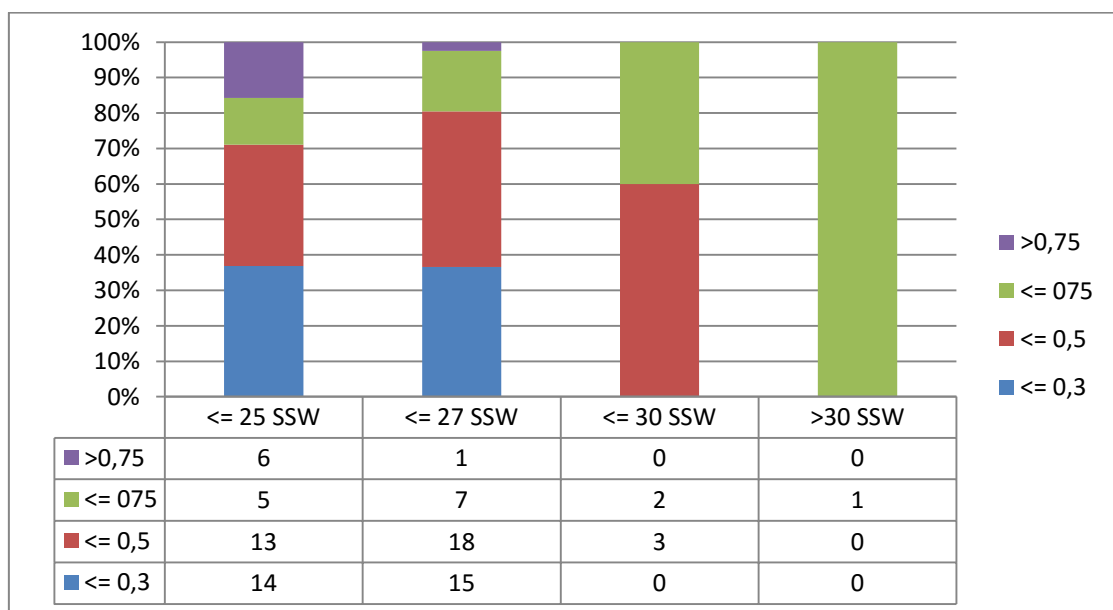


Abb. 8 Verteilung Gestationsalter (Wochen) und präoperativer Sauerstoffanteil

4.2.9 Verteilung präoperative SpO₂ und präoperative FiO₂ (Abb. 9)

In der folgenden Abbildung 9 erfolgt die Darstellung der präoperativen partiellen Sauerstoffsättigungen, die mit den in Abbildung 8 gemessenen FiO₂-Werten korrelieren.

Im Bereich unter einer SpO₂ von 88% befanden sich 8 Frühgeborene (9.4%). Bei fünf dieser Kinder war eine FiO₂ bis 0,5 eingestellt, drei benötigten eine höhere FiO₂. Im Bereich zwischen 88% und 92% SpO₂ fanden sich präoperativ 34 (40%) Kinder. Bei neun (26.5%) der Frühgeborenen dieses Bereiches war eine FiO₂ von höchstens 0,3 eingestellt. Zwischen einer FiO₂ von 0,3 und 0,5 wurden 15 (44.1%) der Kinder dieses Sättigungsbereiches gefunden. Eine SpO₂ von über 95% präoperativ wurde bei 24 (28,2%) Frühchen gemessen.

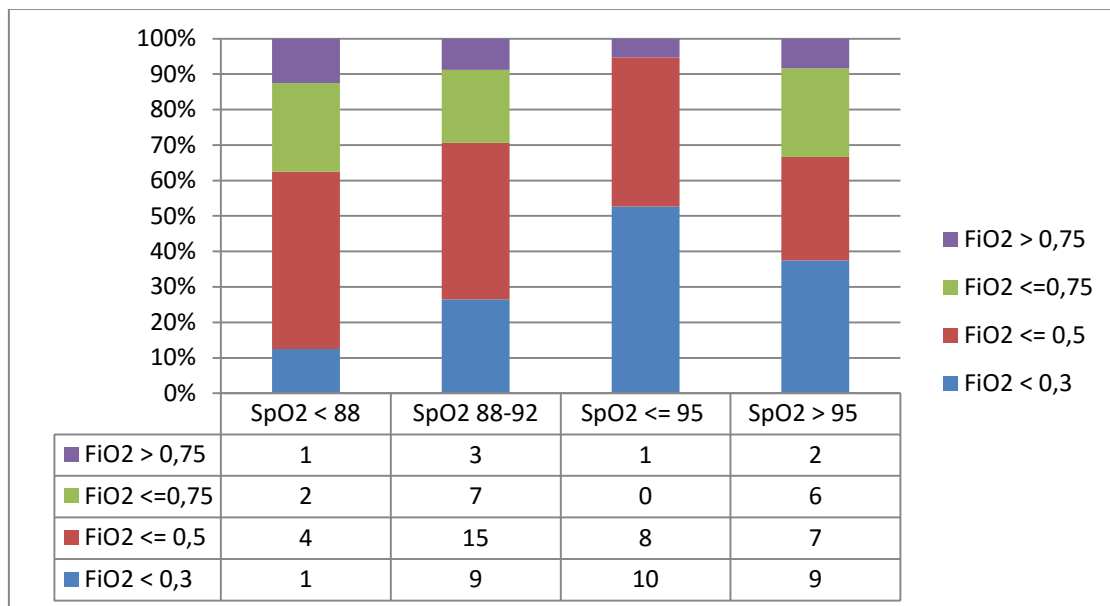


Abb. 9 Verteilung präoperative FiO₂ und präoperative SpO₂

4.2.10 Verteilung Gestationsalter (Wochen) und intraoperativer O₂-Bedarf (Abb. 10)

In Abbildung 10 wird die gleiche Population intraoperativ untersucht. Der Einfluss des operativen Geschehens wird deutlich sichtbar. 20 (52.6%) Kinder der jüngsten Altersklasse von 25 oder weniger SSW benötigten jetzt eine FiO₂ von über 0,75. Nur ein Kind (2.6%) konnte mit einer FiO₂ von 0,3 oder darunter beatmet werden. Die nächsthöhere Altersklasse zwischen der 25. und 27. SSW wies 16 Kinder (39%) mit einer FiO₂ über 0,75 aus, immerhin 4 (9.8%) konnten während der OP mit einer FiO₂ von 0,3 oder weniger ventiliert werden.

Kaum Veränderungen zwischen der prä- und operativen Situation zeigten die 6 Kinder der beiden höchsten Altersstufen.

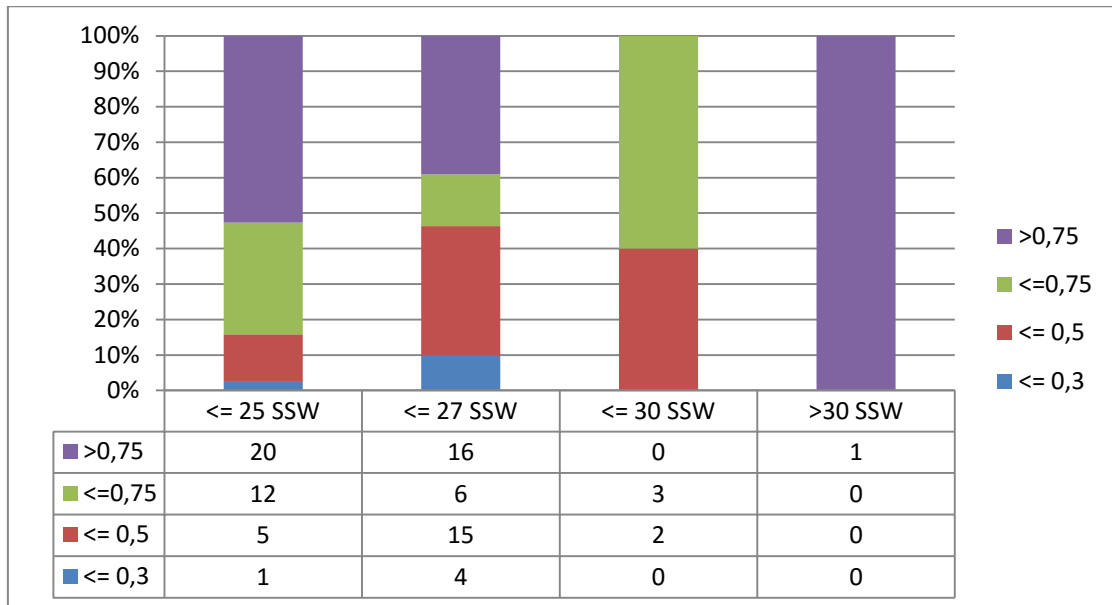


Abb. 10 Verteilung Gestationsalter (Wochen) und intraoperativer Sauerstoffbedarf

4.2.11 Verteilung intraoperative SpO₂ und intraoperative F_iO₂ (Abb. 11)

In Abbildung 11 sind die intraoperativen Verhältnisse dargestellt. Es wird eine Gruppe von 23 Frühgeborenen (27,1% aller Kinder) deutlich, die trotz einer eingestellten FiO₂ von über 0,75 während der Operation mit ihrer SpO₂ unter 88% lagen. Insgesamt blieben 37 Kinder (43,5% aller Patienten) während des operativen Ductusverschlusses unter einer SpO₂ von 88%.

26 unserer Patienten (30,6% aller Kinder) befanden sich während der Operation im angestrebten Zielbereich der SpO₂ von 88% - 92%. 10 Frühgeborene aus dieser Gruppe (38,5%) benötigten dafür eine FiO₂ von über 0,75.

Werden die 22 Kinder (25,9% aller Patienten) untersucht, die während des Eingriffes mit ihrer SpO₂ über 92% lagen so wird deutlich, dass 13 (59,1%) dieser 22 Kinder für diese SpO₂ eine FiO₂ von höchstens 0,5 benötigten.

Diese Zahlen scheinen dafür zu sprechen, dass es eine Untergruppe der von uns untersuchten Frühgeborenen gibt, die während der Operation trotz einer FiO₂ von über 0,75 sauerstoffuntersättigt blieben.

In der statistischen Analyse wird zu klären sein, ob die erhöhte intraoperative FiO₂ ein Prädiktor für die Art und Weise des postoperativen Verlaufes ist.

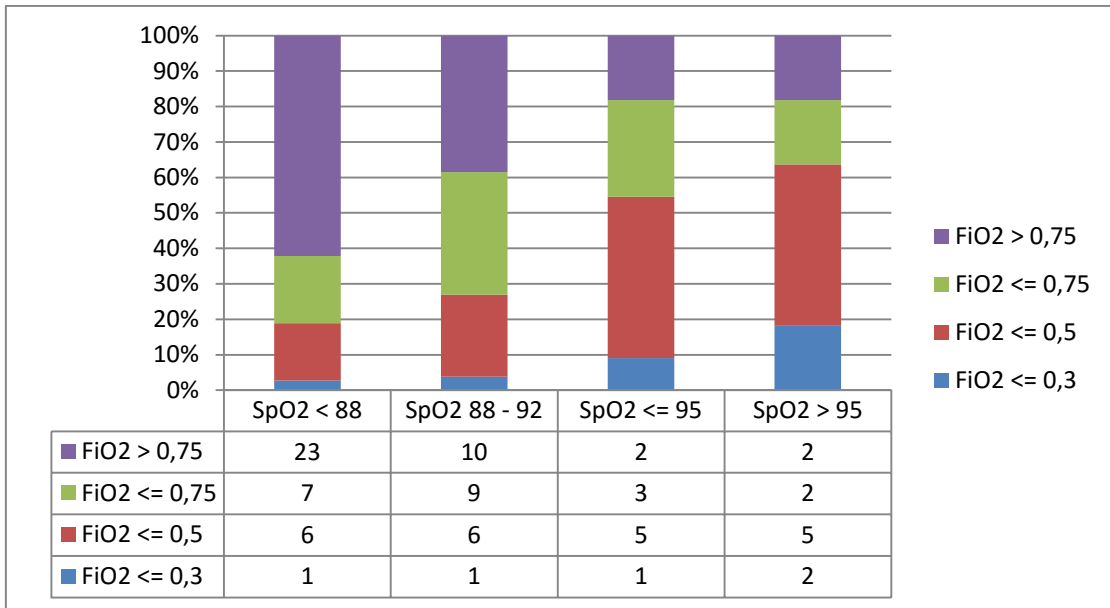


Abb. 11 Verteilung intraoperative SpO₂ und intraoperative FiO₂

4.2.12 Verteilung Gestationsalter (Wochen) und postoperativer O₂-Bedarf (Abb. 12)

In Abbildung 12 werden die postoperativen Verhältnisse dargestellt. Der Sauerstoffanteil der Inspirationsluft wurde 24 Stunden postoperativ bestimmt. In der jüngsten Altersklasse bis einschließlich der 25. SSW konnten jetzt 13 Kinder (34.2%) mit einer FiO₂ von 0,3 oder weniger beatmet werden. Werden die beiden jüngsten Altersgruppen berücksichtigt, so konnten zu diesem Zeitpunkt 32 von 79 Kindern (40.5%) mit der niedrigsten Sauerstofffraktion beatmet werden. In den beiden untersten Altersklassen zusammen benötigten 24 Stunden postoperativ noch 3 Kinder (3.8%) 75% oder mehr Sauerstoff.

Bei den 6 Kindern aus den beiden oberen Altersstufen benötigte postoperativ kein Kind mehr als eine FiO₂ von 0,5.

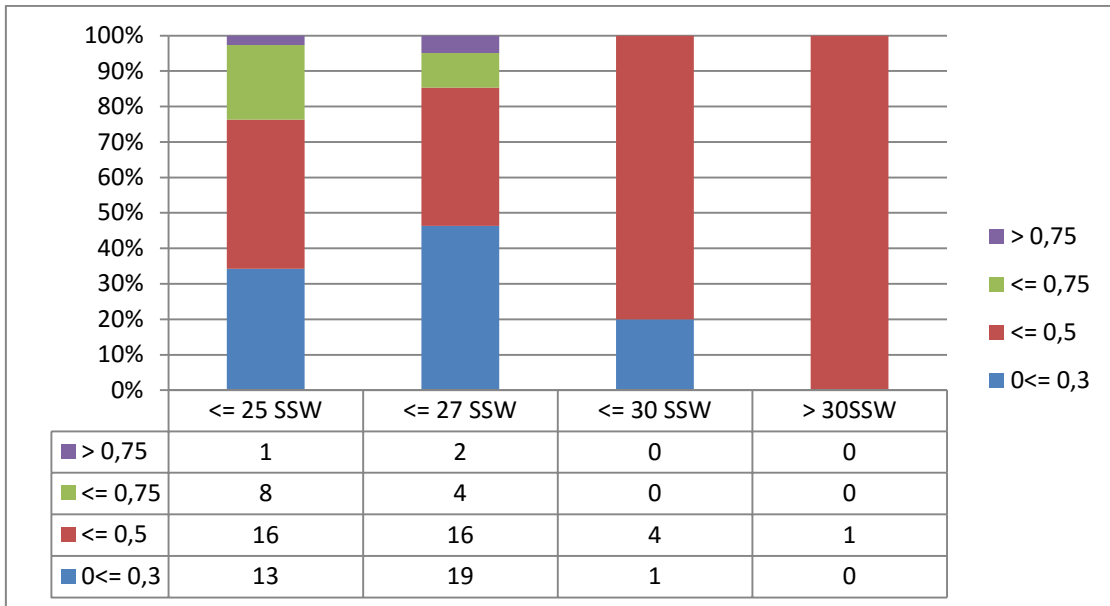


Abb. 12 Verteilung Gestationsalter (Wochen) und postoperativer Sauerstoffbedarf

4.2.13 Verteilung postoperative SpO₂ und postoperative F_iO₂ (Abb. 13)

In Abbildung 13 werden die postoperativen Verhältnisse dargestellt. Im Gegensatz zu den 37 Kindern, die intraoperativ mit einer SpO₂ von unter 88% gemessen wurden, waren postoperativ nur noch 9 (10.6% aller Kinder) in dieser untersten SpO₂-Klasse. Im Zielbereich von 88% - 92% konnten 40 Frühgeborene (47.1% aller Kinder) gefunden werden. Keines dieser Kinder benötigte eine F_iO₂ über 0,75.

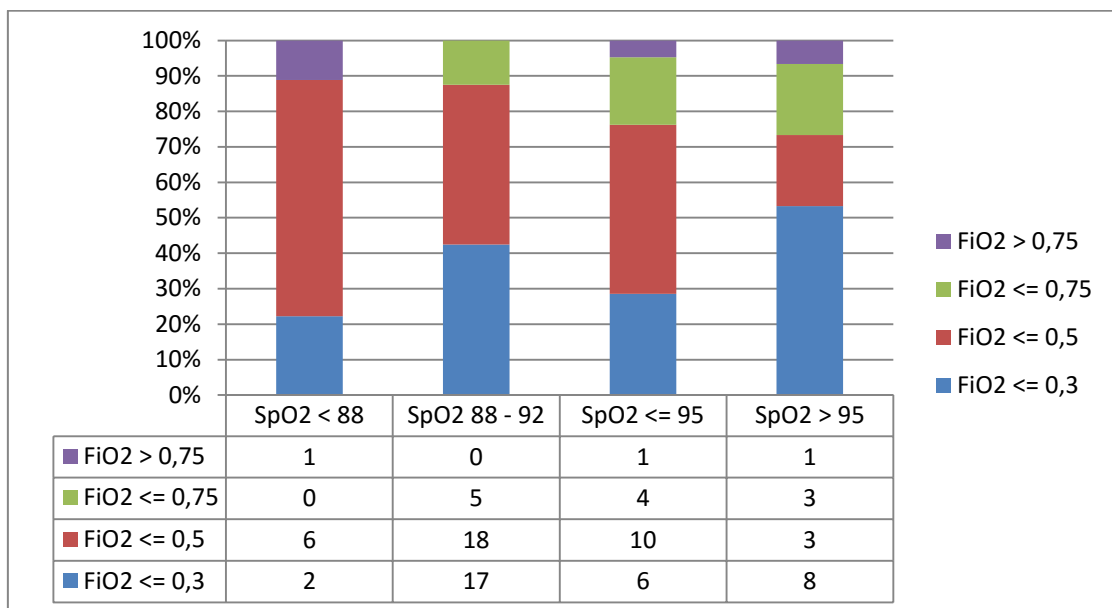


Abb. 13 Verteilung postoperative SpO₂ und postoperative F_iO₂

4.2.14 Verteilung Mittelwerte F_iO_2 -Bedarf prä- intra und postoperativ (Abb. 14)

In Abbildung 14 werden zusammenfassend als Übersicht die Mittelwerte der jeweiligen Sauerstoffanteile innerhalb der einzelnen Altersklassen dargestellt. Diese Werte werden ein Bestandteil des analytischen Statistikteils werden.

Wird das eine Kind aus der höchsten Altersklasse aus der Bewertung ausgenommen, haben die Kinder der restlichen Altersklassen präoperativ eine mittlere F_iO_2 zwischen 0,41 und 0,48.

Intraoperativ allerdings ist zu sehen, daß die jüngsten Kinder zum Zeitpunkt des Ductusverschlusses den höchsten Sauerstoffanteil benötigten, nämlich 0,77. Bei den beiden folgenden Altersgruppierungen wurden Werte zwischen 0,58 und 0,63 erreicht. Postoperativ benötigten ausnahmslos alle Altersgruppen weniger Sauerstoff als präoperativ. In den beiden jüngsten Altersklassen lag die mittlere F_iO_2 bei 0,39. Diese Werte wurden 24 Stunden postoperativ erhoben.

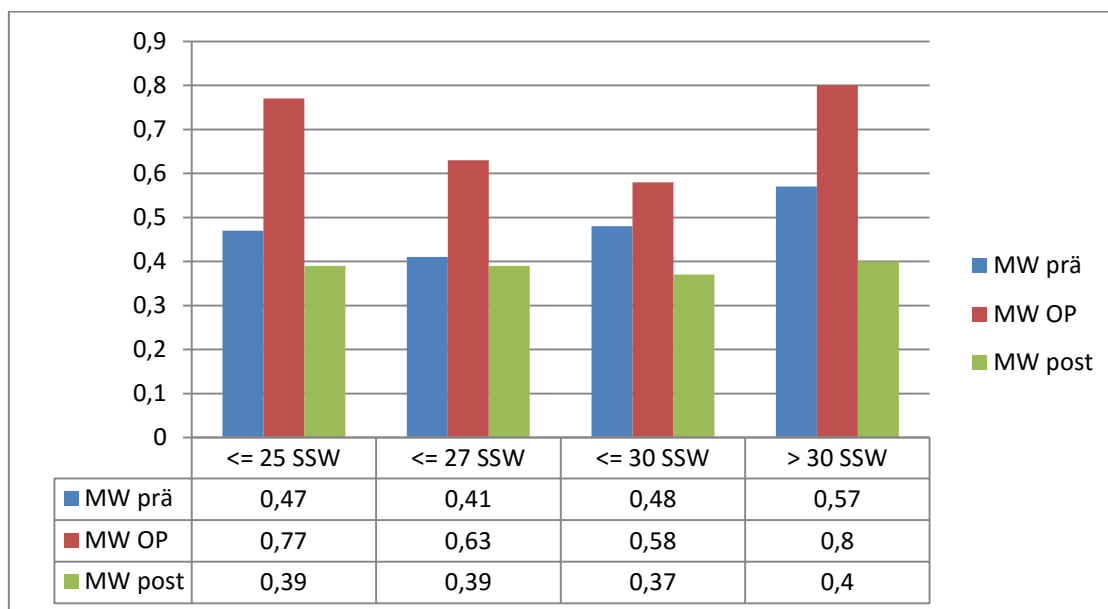


Abb. 14 Vergleich der F_iO_2 -Mittelwerte vor, während und nach OP und Gestationsalter

Ein weiterer, exakt zu erhebender Parameter zur Beschreibung des pulmonalen Zustandes unseres Patientenkollektives ist der sogenannte „Spitzenbeatmungsdruck“ oder PIP (= peak-inspiratory-pressure). Dieser wird in mbar gemessen und ist zu jedem Zeitpunkt des Geschehens an der Beatmungsmaschine direkt abzulesen.

Die Lunge des Frühgeborenen ist sehr vulnerabel für hohe Beatmungsdrücke. Deshalb zeigen die PIP-Werte unter anderem das Maß an Invasivität an, mit der ein Kind beatmet werden muss, um eine ausreichende Ventilation aufrecht zu erhalten.

In den Grafiken und Datentabellen 4.2.15 bis 4.2.17 werden diese Daten dargestellt und deskriptiv ausgewertet.

4.2.15 Verteilung Gestationsalter (Wochen) und PIP (mbar) präoperativ (Abb. 15)

Aus Abbildung 15 ist ersichtlich, dass von der jüngsten Altersgruppe 16 Kinder (42.1%) einen Beatmungsdruck von maximal 20 mbar aufweisen. Sehr hohe Drücke von über 25 mbar werden nur von einem Kind (2.6%) erreicht.

Die Verteilung der Spitzenbeatmungsdrücke in der Altersgruppe zwischen der 25. SSW und der 27. SSW war faktisch identisch zu der jüngeren Gruppe. Zusammenfassend ist festzustellen, dass in den beiden jüngsten Altersgruppen 34 Kinder (43.0%) moderate Beatmungsdrücke bis einschließlich 20 mbar zeigten, 44 (55.7%) der Frühgeborenen benötigten präoperativ schon einen deutlich erhöhten PIP zwischen 20 und 25 mbar.

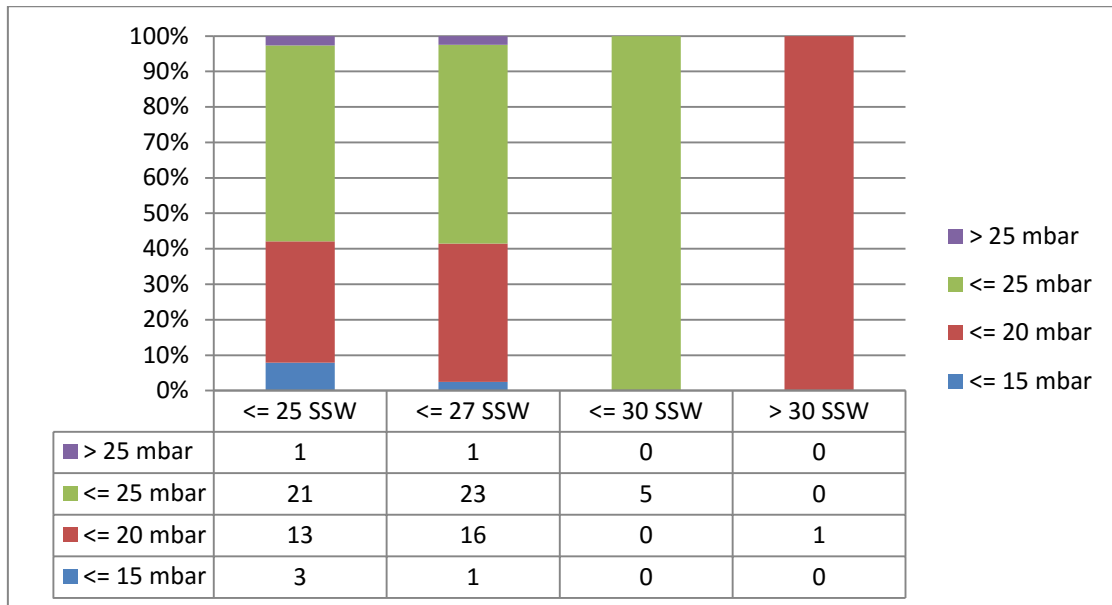


Abb. 15 Verteilung nach Gestationsalter (Wochen) und PIP (mbar) präoperativ

4.2.16 Verteilung Gestationsalter (Wochen) und PIP (mbar) intraoperativ (Abb. 16)

Abbildung 16 zeigt sehr deutlich, wie der operative Eingriff Einfluss nimmt auf die Intensität der Beatmungsdrücke. Werden die beiden unteren Altersgruppen zusammengefasst, so haben 56 Kinder (70.9%) Werte zwischen 20 mbar und 25 mbar, 8(10.1%) Frühgeborene benötigen Druckwerte über 25 mbar.

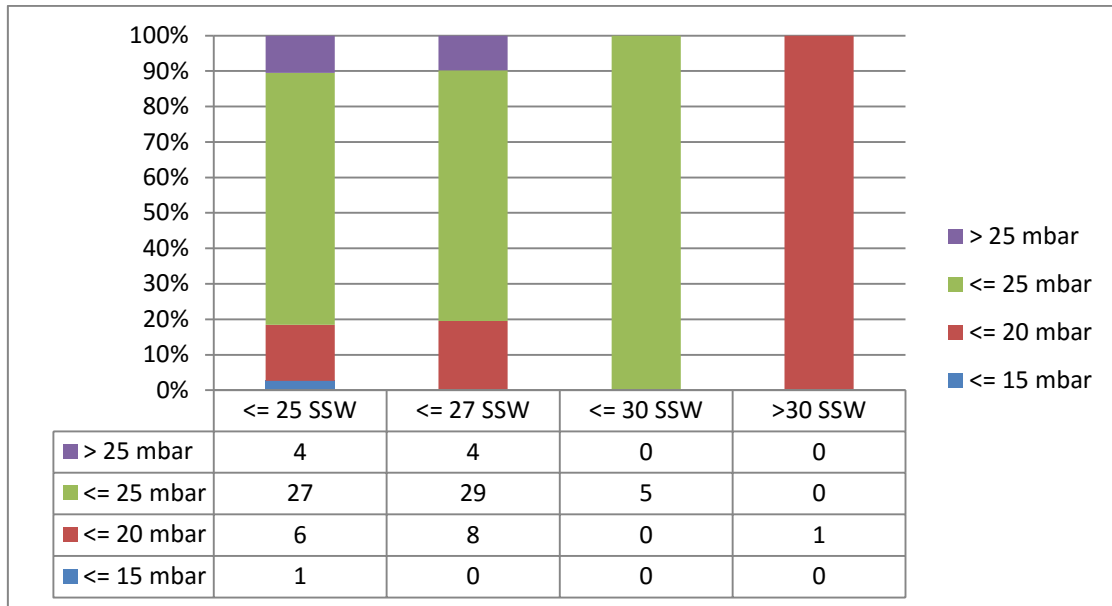


Abb. 16 Verteilung nach Gestationsalter (Wochen), PIP (mbar) intraoperativ

4.2.17 Verteilung Gestationsalter (Wochen) und PIP (mbar) postoperativ (Abb. 17)

In Abbildung 17 werden die postoperativen Verhältnisse dargestellt. Werden die beiden unteren Altersgruppen zusammengefasst, so zeigen 47 Kinder (59.5%) einen Beatmungsdruck bis maximal 20 mbar. 7 Frühgeborene dieser beiden Altersgruppen (8.9%) wurden jetzt mit einem PIP von maximal 15 mbar beatmet, nur noch ein Kind (1.3%) benötigt einen PIP von über 25 mbar.

Wird nur noch die jüngste Gruppe betrachtet, sieht man, dass im Vergleich zu den präoperativen Werten der Abfall des PIP prozentual am geringsten ausfällt. Präoperativ sind in der Klasse bis 20 mbar 16 (42.1%) der Kinder, postoperativ 19 (50%). In der Gruppe der Kinder zwischen der 25. und 27. SSW sind präoperativ 17 (41.5%) in der Klasse bis 20 mbar PIP, postoperativ aber 28 (68.3%).

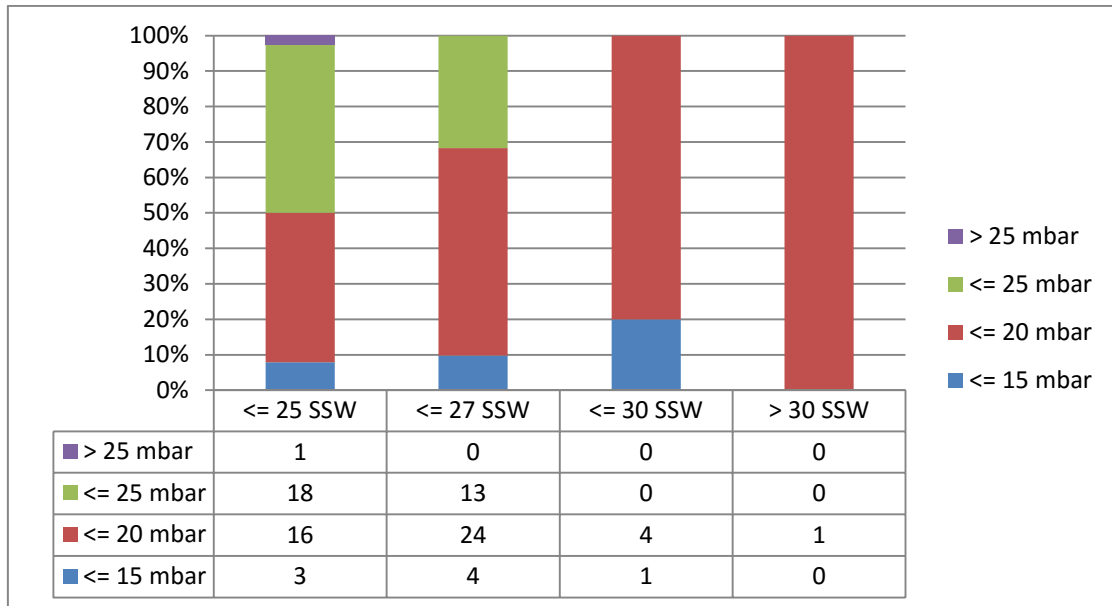


Abb. 17 Verteilung Gestationsalter (Wochen), PIP (mbar) postoperativ in Klassen

4.2.18 Verteilung der PIP-Mittelwerte prä, intra und postoperativ (Abb. 18)

Zur Übersicht sind in Abbildung 18 die Veränderungen des PIP als Mittelwert zu den drei unterschiedlichen Messzeitpunkten prä, - intra, - und postoperativ dargestellt. Anschaulich ist zu sehen, dass in allen beteiligten Altersklassen (mit Ausnahme des einen Kindes über der 30. SSW) sich die postoperativen Werte deutlich unter denjenigen des präoperativen Zustandes befanden.

Die Kinder zwischen der 25. und 27. SSW hatten intraoperativ mit 25 mm Hg den höchsten PIP-Mittelwert und postoperativ dazu den verhältnismäßig geringsten.

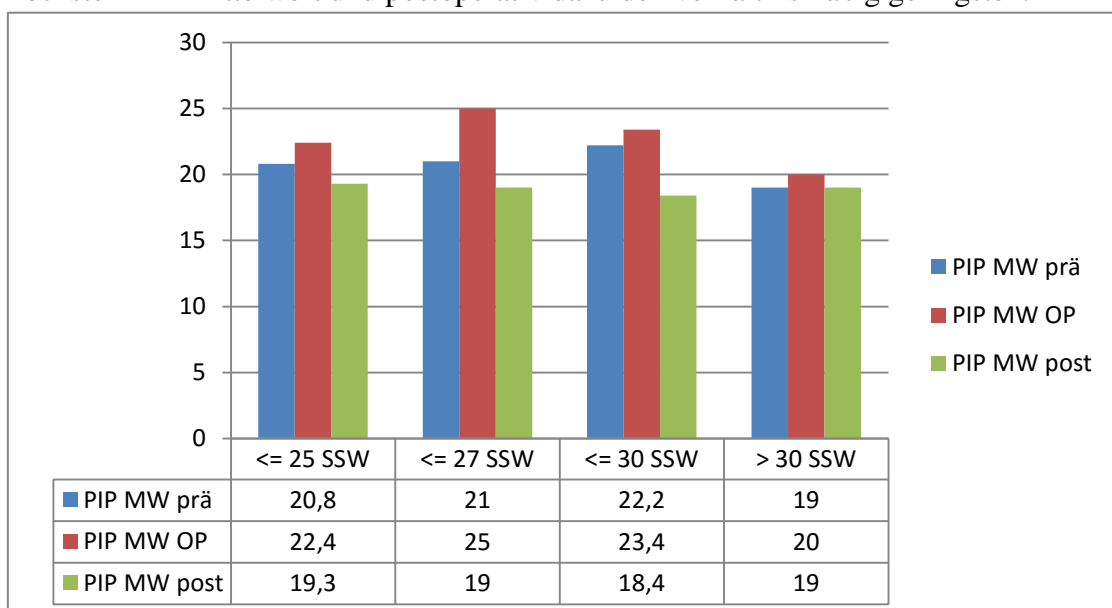


Abb. 18 Verteilung der PIP-Mittelwerte prä,- intra- und postoperativ

Zur Beschreibung des kardiopulmonalen Zustandes von frühgeborenen Kindern, die sich einem Ductusverschluss unterziehen müssen sind neben den oben aufgeführten pulmonalen Parametern die hämodynamischen Veränderungen von Bedeutung. In der Regel führt der PDA zu einem links-rechts-Shunt mit einem Abfall des systemischen Blutdruckes unter Betonung des diastolischen Blutdruckes. Es kommt zu einer pulmonalen Überzirkulation und einer drohenden Organminderperfusion durch ein Absinken des organspezifischen Perfusionsdruckes. In den Abbildungen und Datentabellen 4.2.19 bis 4.2.21 werden diese hämodynamischen Veränderungen beschrieben und dargestellt. Als Zielparameter wurde der mittlere arterielle Blutdruck ausgewählt (MAP in mm Hg) der nach der Formel $MAP = \text{diastolischer Druckwert} + \frac{1}{3} \times (\text{systolischer Druck} - \text{diastolischer Druck})$ berechnet wird. Der Divisor „1/3“ wurde gewählt, um die Verhältnisse in herzfernen Arterien darzustellen. Für herznahe, große Arterien wäre „1/2“ zu wählen.

4.2.19 Verteilung nach MAP (mm Hg) präoperativ in Altersklassen (Abb. 19)

Eindeutig definierte Minimalwerte für den MAP bei Frühgeborenen existieren nicht. Ein Anhaltspunkt wäre, dass er mindestens dem Gestationsalter in Wochen entsprechen sollte. 22 Kinder (27.8%) aus den beiden untersten Altersgruppen zeigten einen MAP von maximal 30 mm Hg. 40 Frühchen der beiden untersten Altersklassen (50.6%) hatten einen MAP zwischen 30 und 40 mm Hg. Die 5 Kinder aus der zweitjüngsten Altersgruppe mit einem MAP Wert über 50 mm Hg stammen aus verschiedenen Kliniken.

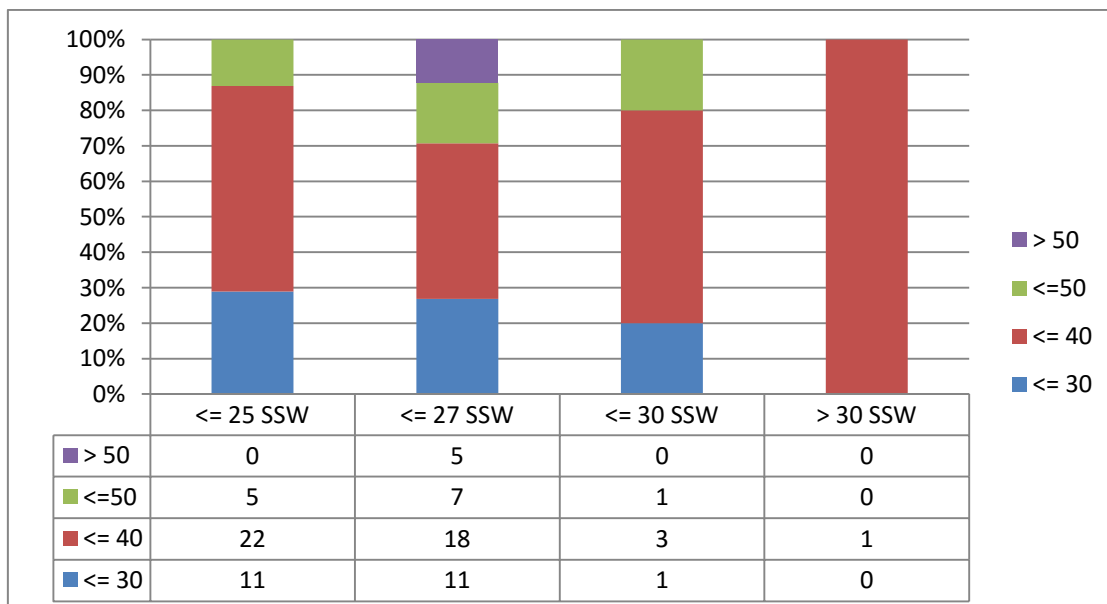


Abb. 19 Verteilung nach MAP (mm Hg) präoperativ in Altersklassen

4.2.20 Verteilung nach MAP (mm Hg) intraoperativ in Altersklassen (Abb. 20)

Der Einfluss der Operation auf das Blutdruckverhalten der Frühgeborenen wird sichtbar. In der jüngsten Altersklasse wiesen 24 Patienten (61.5%) einen MAP von maximal 30 mm Hg auf, werden die beiden jüngsten Gruppen zusammengenommen so hatten 43 der Kinder (54.4%) einen MAP-Wert bis 30 mm Hg. Nur noch 28 der Kinder (35.4%) konnten Werte bis 40 mm Hg erreichen. Auch in den beiden höchsten Altersklassen erreichte kein Frühgeborenes mehr eine MAP über 40 mm Hg.

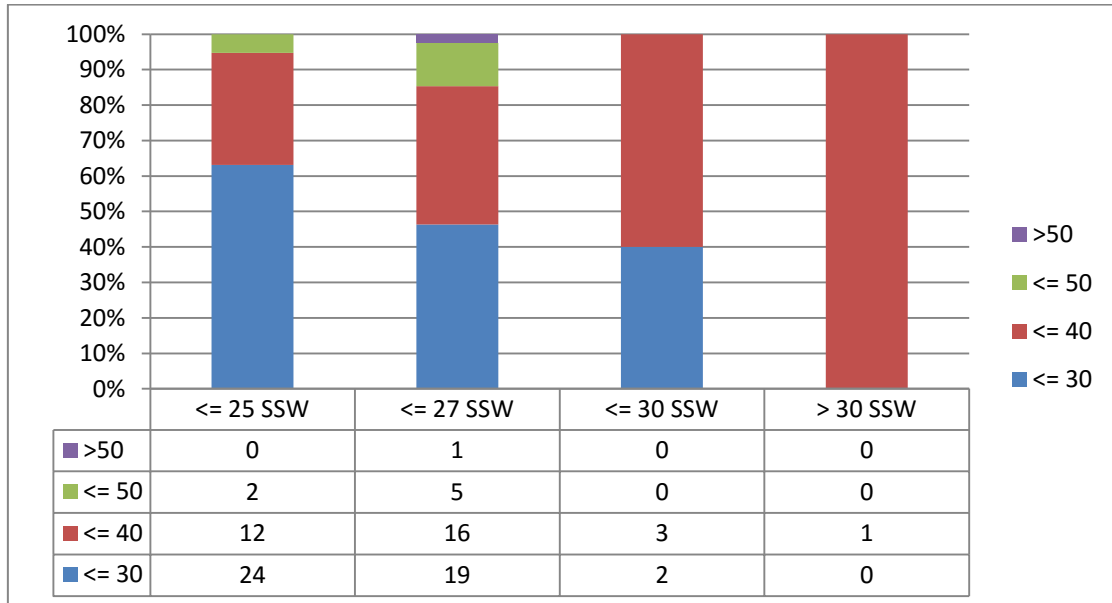


Abb. 20 Verteilung nach MAP (mm Hg) intraoperativ in Altersklassen

4.2.21 Verteilung nach MAP (mm Hg) postoperativ in Altersklassen (Abb. 21)

Postoperativ findet sich eine deutliche Änderung des Blutdruckniveaus der Frühgeborenen. Nur noch 1 Kind (1.3%) der beiden jüngsten Gruppen erreichte nicht mehr als 30 mm Hg MAP. In den beiden Altersklassen bis zur 27. SSW einschließlich fanden sich 32 Kinder (40.5%) mit einem MAP zwischen 40 und 50 mm Hg. Bis auf eines erreichten alle älteren Kinder postoperativ einen MAP von mindestens 40 mm Hg.

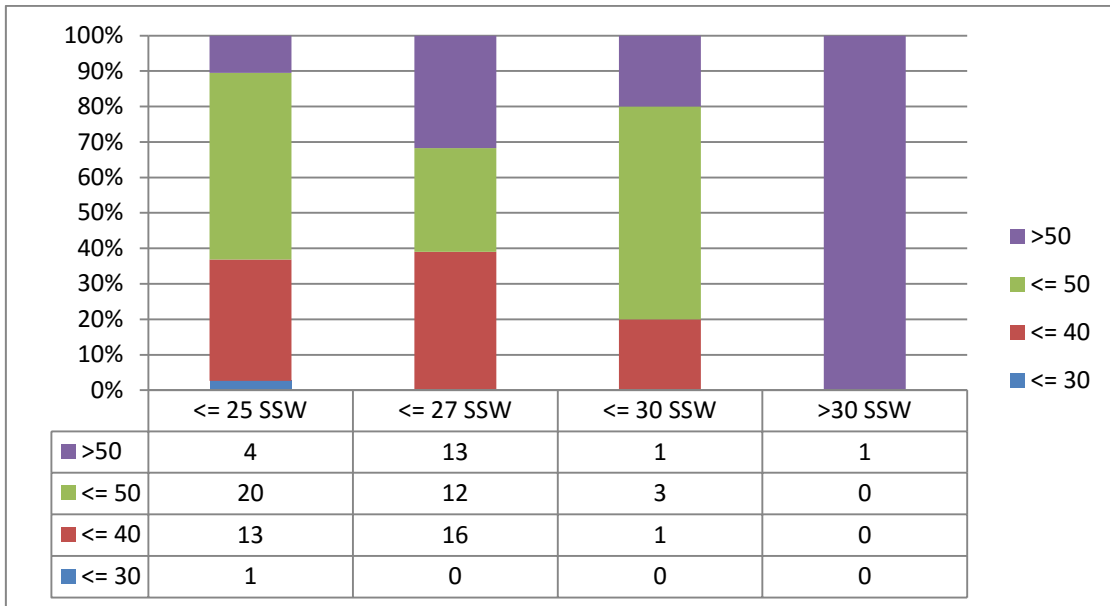


Abb. 21 Verteilung nach MAP (mm Hg) postoperativ in Altersklassen

4.2.22 Verteilung der MAP-Mittelwerte prä, intra- und postoperativ (mm Hg) (Abb. 22)

In der Übersichtsdarstellung in Abbildung 22 sind die Veränderungen des MAP in mm Hg zusammengestellt. In allen Altersklassen steigen die postoperativen mittleren Blutdruckwerte an. Auch in der jüngsten Altersklasse wurden 41 mm Hg erreicht. Die Kinder zwischen der 25. und 27. SSW lagen im Mittel bei 46 mm Hg MAP, die Frühgeborenen aus den ältesten Klassen sogar über 51 mm Hg MAP.

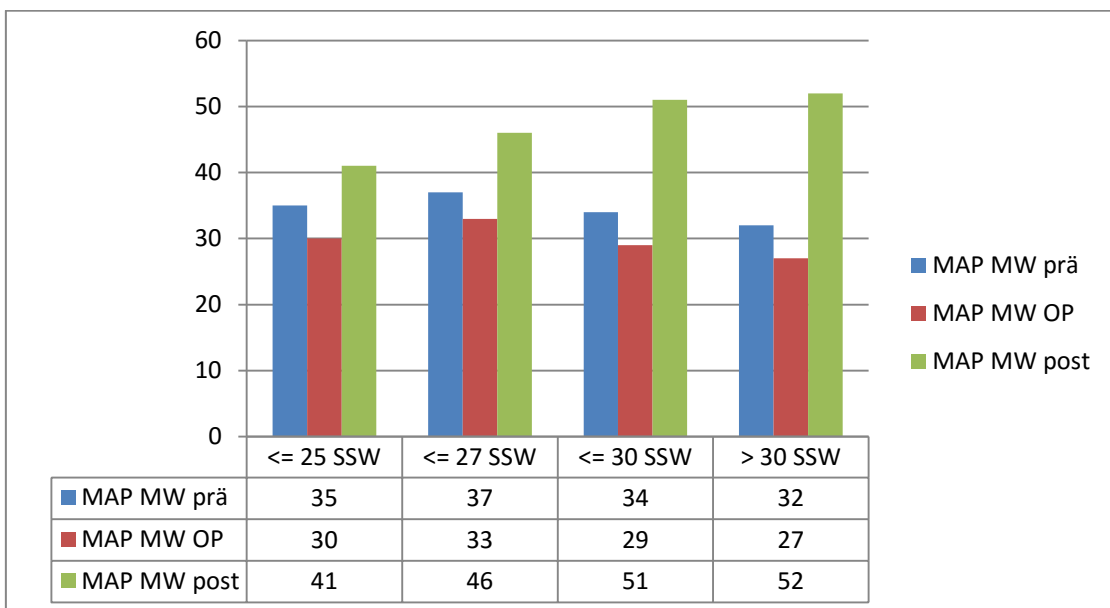


Abb. 22 Verteilung der MAP-Mittelwerte (mbar) prä-, intra- und postoperativ

Ein wichtiges Argument gegen eine Operation auf der neonatologischen Intensivstation besteht in Bedenken gegenüber den mangelnden hygienischen Voraussetzungen. Es bestehen Befürchtungen, dass es zu einer erhöhten Infektionsrate bei den in ihrer Immunkompetenz noch nicht ausgereiften Frühgeborenen kommen könnte.

Um zu diesem Themenkomplex eine Aussage treffen zu können, wurden im vorliegenden Kollektiv prä- und postoperativ der CRP-Wert in mg/dl bestimmt. Das C-reaktive Protein (CRP) gehört zu den unspezifischen Akut-Phase-Proteinen, das vor allem bei bakteriellen Infektionen reagiert. Es gehört zu den Routinelaborbestimmungen.

In Abbildung 23 werden die CRP-Werte prä- und postoperativ nach den einweisenden Kliniken verteilt dargestellt. Ein Wert über 5mg% wird als erhöht betrachtet.

4.2.23 Verteilung der präoperativen CRP-Werte (mg%) nach Kliniken (Abb. 23)

Aus Abbildung 23 und der dazugehörigen Datentabelle ist erkennbar, dass sich bis auf 7 Kinder (8.2%) alle anderen – unabhängig von der Klinik – im Bereich bis maximal 5mg% CRP befanden.

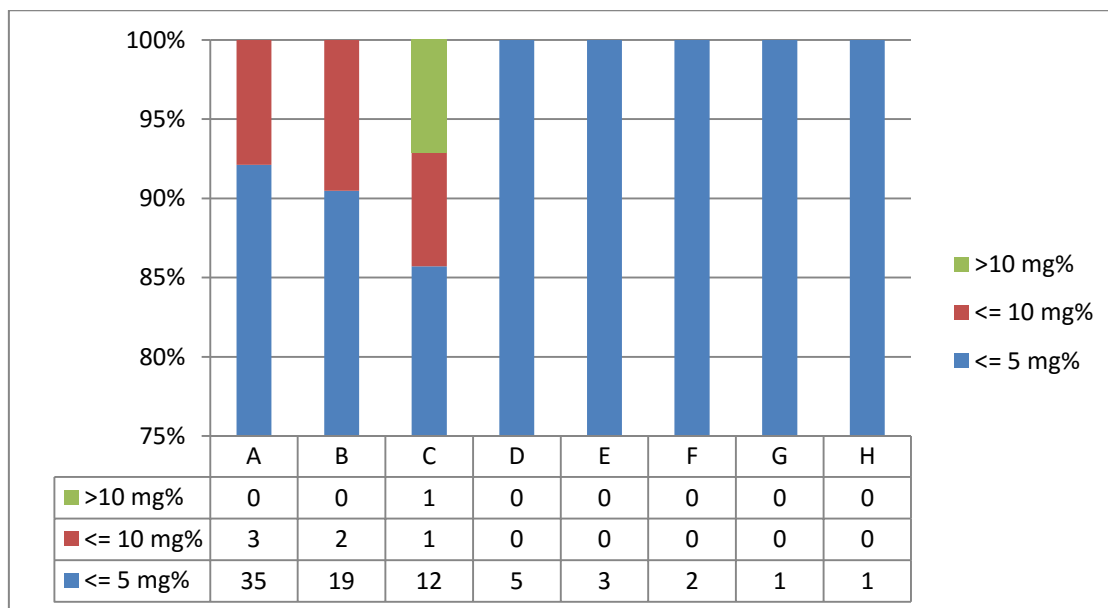


Abb. 23 Verteilung der präoperativen CRP Werte (mg%) nach Kliniken

4.2.24 Verteilung der postoperativen CRP-Werte (mg%) nach Kliniken Abb. 24)

Aus den Daten in Abbildung 24 ergibt sich ein uneinheitlicheres Bild. Der Anteil an Kinder, die über einem CRP-Wert von 10 mg% lagen hat sich deutlich vergrößert. In Klinik A beträgt dieser Anteil 16 Patienten (42.1%), in Klinik C sogar 9 von 14 Frühgeborene (64.3%). Aus den „kleineren“ Kliniken war kein Kind in dieser Wertegruppe.

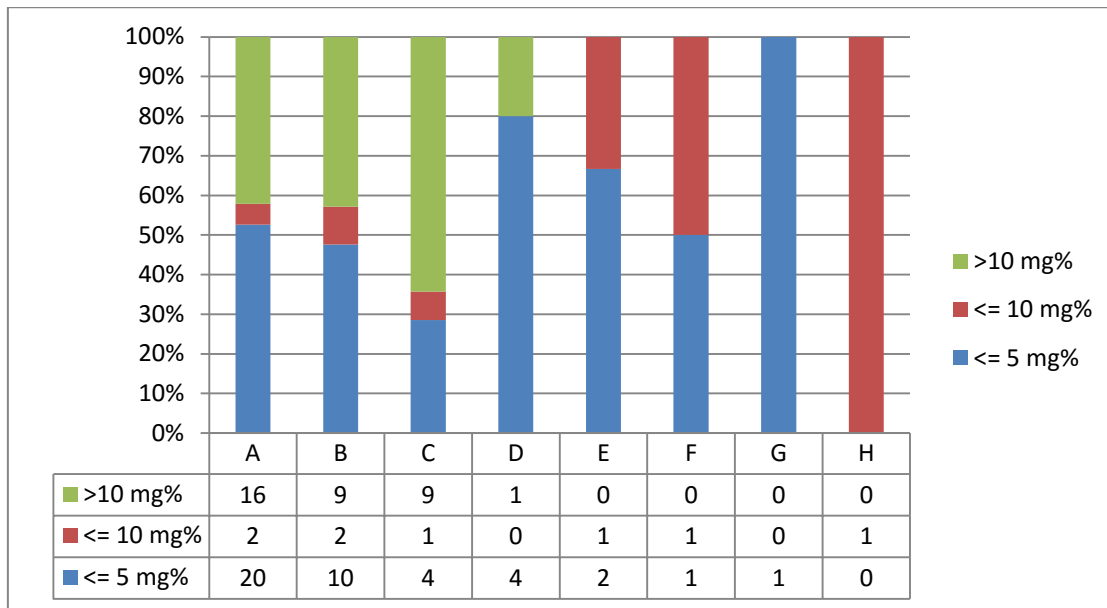


Abb. 24 Verteilung postoperative CRP-Werte (mg%) nach Kliniken

Ein Transport eines Frühgeborenen von der neonatologischen Intensivstation in den OP kann die empfindliche Temperaturregulation dieser Patienten nachhaltig stören. Eine Hypothermie setzt eine Kaskade ungünstiger Entwicklungen in Gang. Negative kardiopulmonale, metabolische und rheologisch-hämatologische Veränderungen sind zu befürchten. In Abbildung 25 wird das Temperaturverhalten der Frühgeborenen dargestellt.

4.2.25 Verteilung nach intraoperativer Temperatur (°C) und Gestationsalter (Abb. 25)

Die Temperatur wurde zum Zeitpunkt des Ductusverschlusses gemessen. Der Messort war nicht vorgegeben. 66 der insgesamt 85 Kinder (77.6%) befanden sich in einem Bereich zwischen 36,0 °C und 37,0 °C. Unter 36,0 °C lagen 4 (4.7%) von 85 Frühgeborenen. Über 37 °C, aber höchstens 38 °C erreichten 16 (18.8%) der Frühgeborenen und über 38 °C wurden bei drei Kindern (3.5%) gemessen.

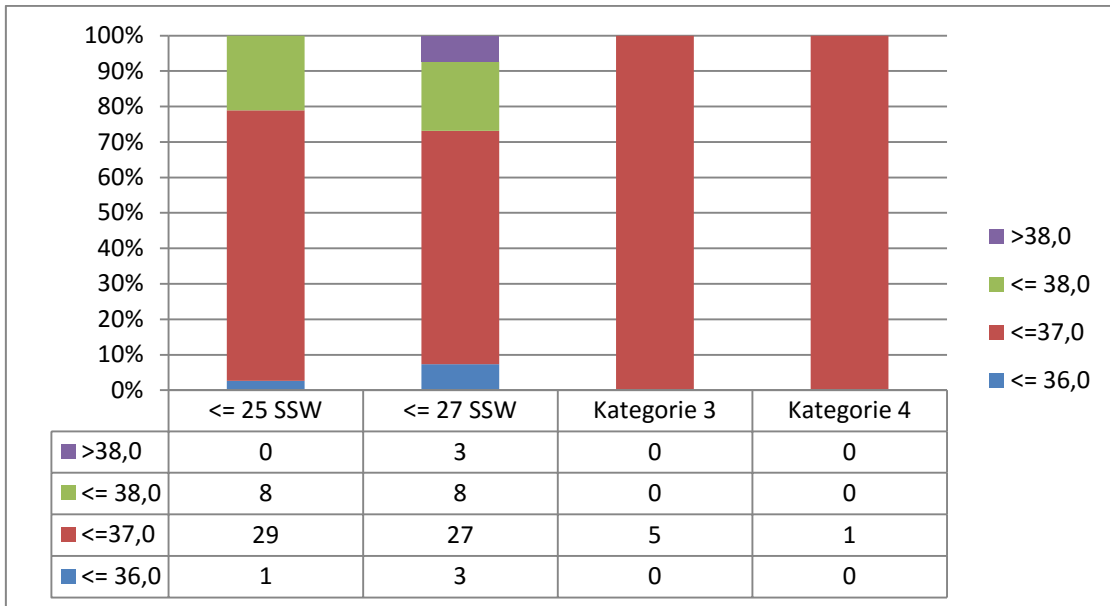


Abb. 25 Verteilung nach intraoperativer Temperatur ($^{\circ}\text{C}$) und Gestationsalter

4.2.26 Verteilung der OP-Dauer (Minuten) und Verschlussart (Clip/Ligatur) (Abb. 26)

Insgesamt war die Anzahl der Kinder, die mit einer Ligatur des PDA versorgt wurden mit 75 (88.2%) höher als ein Clip-Verschluss (11.8%).

Die Entscheidung, welches OP-Verfahren gewählt wurde lag im Ermessensspielraum des Operateurs.

Die benötigten OP-Zeiten unterschieden sich deutlich. In der Analyse wird zu prüfen sein, ob dieser Unterschied bei den divergierenden Fallzahlen je Verschlussart signifikant ist. Fast alle Kinder, 9 von 10, die mit einem Clip versorgt wurden, benötigten eine OP-Zeit über 40 Minuten.

20 von 75 Kinder (26.7%), die mit einer Ligatur versorgt wurden benötigten eine OP-Zeit unter oder maximal 30 Minuten, über 40 Minuten benötigten in dieser Gruppe 18 Kinder (24%).

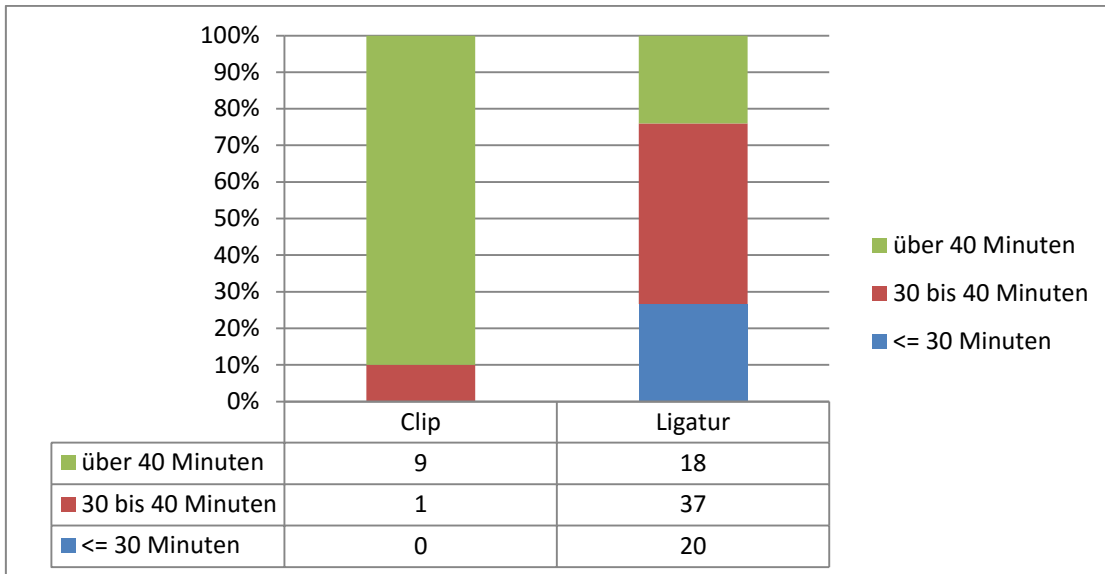


Abb. 26 Verteilung der OP-Dauer nach der Verschlussart (Clip/Ligatur)

4.2.27 Verteilung nach Bluttransfusion und OP-Gewicht (Gramm) (Abb. 27)

Von den 85 Kindern der Studie benötigten 33 (38.8%) eine Bluttransfusion während der OP. Es wurde nur der Operationszeitraum berücksichtigt. Von den 14 Kindern, die schwerer als 1000 Gramm bei der OP waren benötigten 6 (42.9%) eine Bluttransfusion. Am wenigsten Blut musste in der Gewichtsklasse zwischen 750 Gramm und 1000 Gramm verabreicht werden, 13 von 39 Frühgeborene (33.3%).

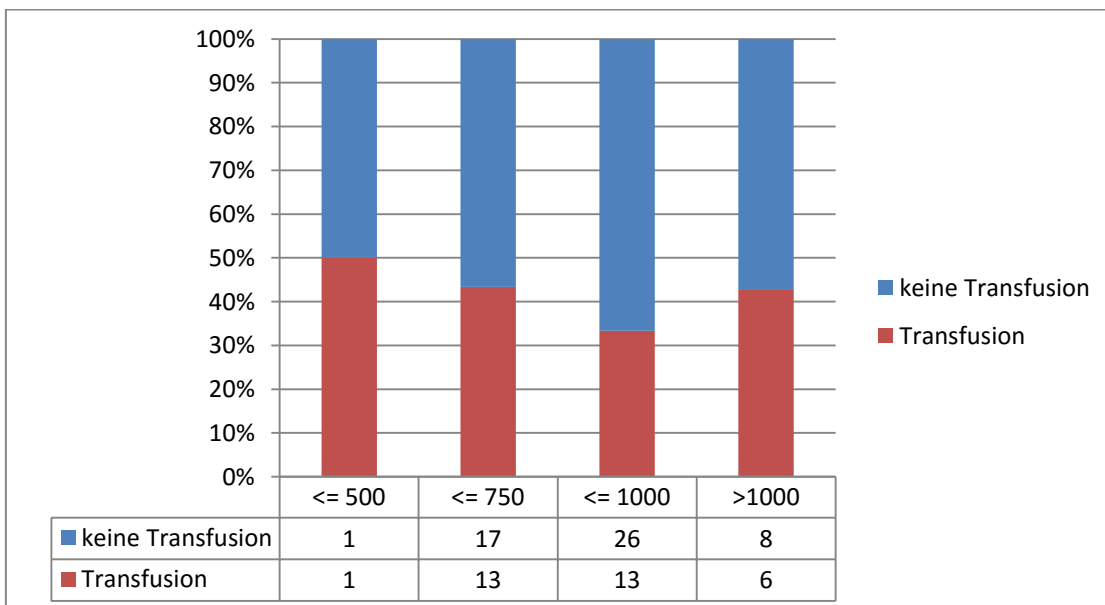


Abb. 27 Verteilung nach Bluttransfusion und OP-Gewicht (Gramm)

4.2.28 Verteilung nach Gestationsalter und Zeitpunkt der Extubation (Abb. 28)

17 von 85 Kindern (20%) waren nach dem operativen PDA-Verschluss innerhalb von 72 Stunden extubiert. 5 Frühgeborene (15.1%) der jüngsten Altersgruppe benötigten nach 72 Stunden keine maschinelle Beatmung mehr, aus der Altersklasse zwischen der 25. SSW und der 27. SSW konnten 12 von 41 (29.3%) der Patienten extubiert werden. Aus den beiden höchsten Altersklassen konnte kein Kind nach spätestens 72 Stunden extubiert werden.

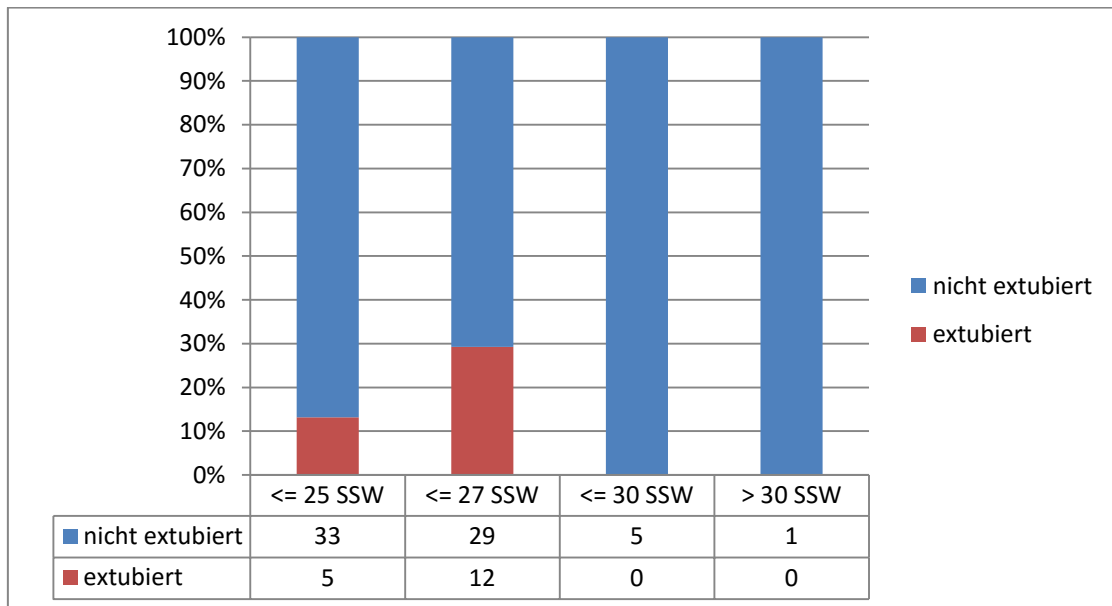
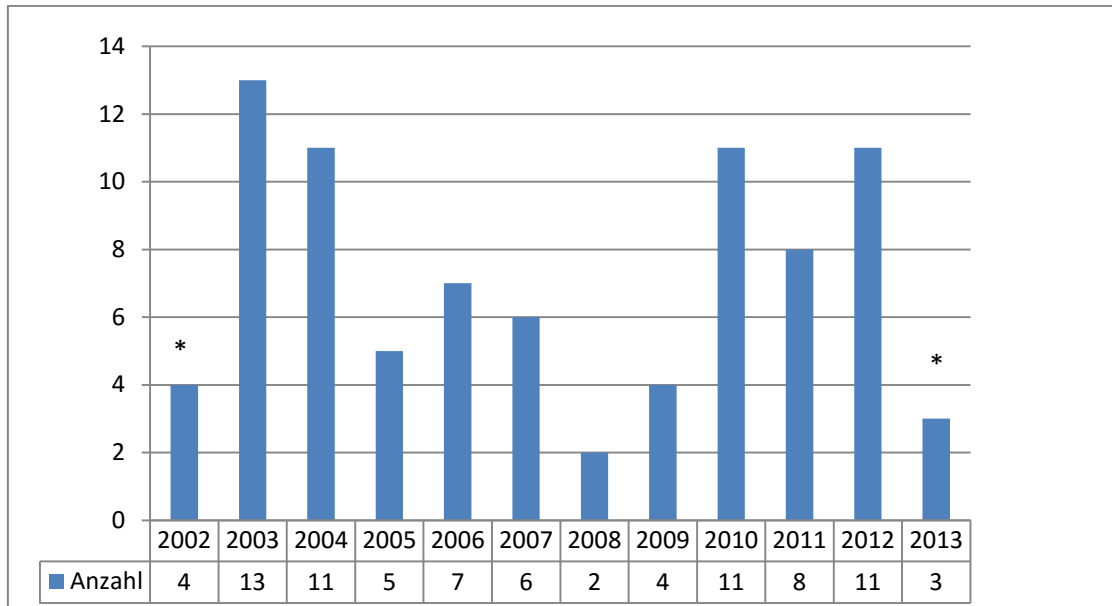


Abb. 28 Verteilung nach Gestationsalter und Zeitpunkt der Extubation (cut-off 72h)

4.2.29 Verteilung der OP-Zahlen nach Jahren (Abb. 29)

Ab September 2002 wurden die operativen PDA-Verschlüsse auf der neonatologischen Intensivstation durchgeführt. Vor diesem Datum erfolgten die Operationen im Operationssaal. Der Aufbau eines mobilen kinderherzchirurgischen Teams begann ebenfalls nach dem September 2002.

In dieser Aufstellung sind die 10 Patienten, deren Akten nicht vollständig ausgewertet werden konnten, nicht enthalten.



* = 2013 bis August; * = 2002 ab September

Abb. 29 Verteilung der OP-Zahlen nach Jahren

4.2.30 Komplikationen (Tab. 1)

Bei 6 (7.1%) der insgesamt 85 erfassten Operationen gab es behandlungsbedürftige Komplikationen: zweimal kam es intraoperativ zu einer interventionsbedürftigen Nachblutung, in beiden Fällen am eröffneten Thorax bei Ductusverschluss.

Zweimal musste ein postoperativer Pneumothorax entlastet werden.

Einmal musste ein Pleuraerguss entlastet werden.

Bei einem Kind war echokardiographisch am dritten postoperativen Tag ein geringer Restshunt nachweisbar, der keiner weiteren Therapie bedurfte und bei Krankenhausentlassung spontan verschlossen war.

Alle Frühgeborenen bei denen Komplikationen auftraten, waren in der 25 SSW oder jünger.

Es gab keine perioperative Letalität.

Art	Anzahl	Gestationsalter (SSW)	Maßnahmen	Folgen
Blutung (intraop.)	2	23/25	Transfusion 20ml/7ml	-
Pneumothorax	2	24/24	Drainage	-
Pleuraerguss	1	24	Drainage	-
Restshunt	1	23	-	Spontanverschluss

Tabelle 1 Komplikationen nach operativem PDA-Verschluss

4.2.31 Verteilung nach Beatmungspflichtigkeit und Gestationsalter (Abb. 31)

5 von 38 (13.2%) der operierten Frühgeborenen aus der jüngsten Altersgruppe bis zur 25. SSW waren 72 Stunden postoperativ extubiert. Aus der nächsten Gruppe zwischen der 25. und der 27. SSW konnten 12 Kinder (29.3%) extubiert werden.

Alle Kinder aus den beiden ältesten Altersklassen waren nach 72 Stunden noch intubiert.

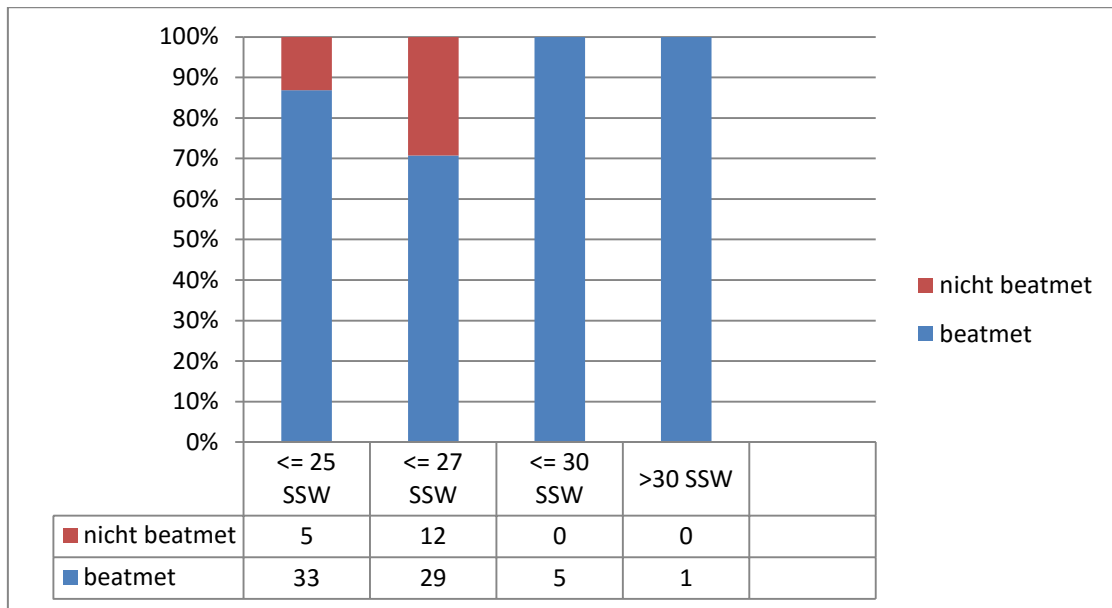


Abb. 31 Verteilung nach Beatmungspflichtigkeit (72 Stunden) und Gestationsalter

4.2.32 Verteilung des Gestationsalters nach APGAR Werten (Abb. 32)

In Abbildung 32 sind die einzelnen Altersklassen nach den bei ihnen gefundenen APGAR Werten dargestellt. Verwendet wurde der Wert nach 10 Minuten.

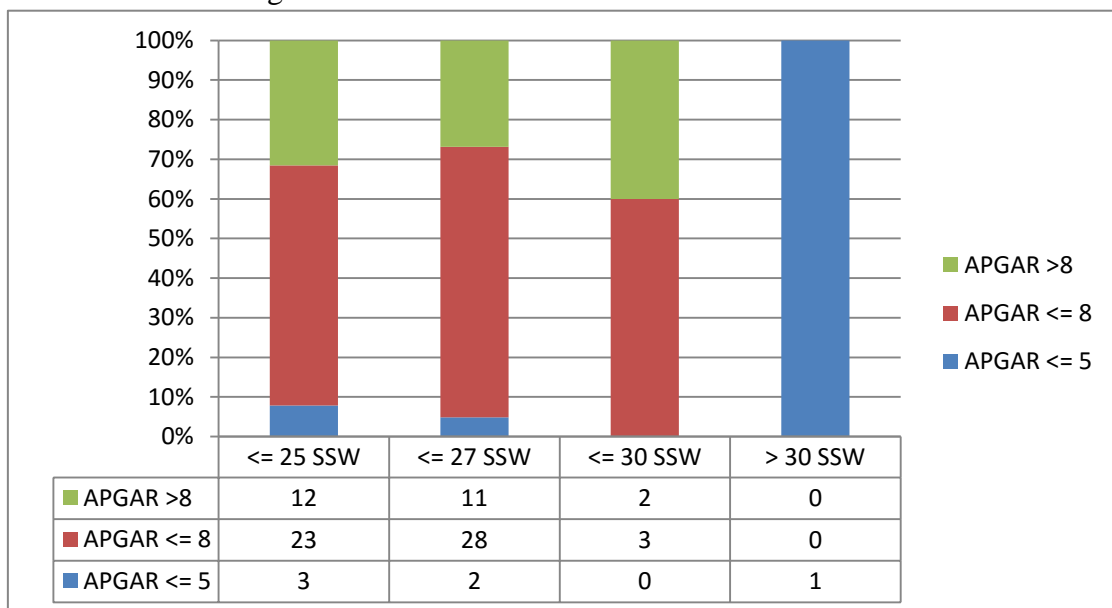


Abb. 32 Verteilung des Gestationsalters nach APGAR Werten

In der APGAR Klasse über 8 befanden sich 25 (29.4% aller Kinder) der Frühgeborenen. Die Werte wurden 10 Minuten nach Geburt erhoben. Die meisten Kinder wurden in den APGAR Werten zwischen 5 und 8 gefunden: 54 oder 63.5% aller Kinder.

4.2.33 Verteilung nach intraop. MAP (mm Hg) und Katecholamingabe (Abb. 33)

In Abbildung 33 werden die Kinder nach ihrem Katecholaminbedarf verteilt. Als Bezugspunkt wurde der intraoperative MAP (mm Hg) gewählt. Es wurde nicht unterschieden, ob die Verabreichung von Katecholaminen schon vor der Operation notwendig wurde oder erst intraoperativ erfolgte. Entscheidend war nur, ob während des Ductusverschlusses eine Katecholamingabe für notwendig erachtet wurde. Einen einheitlichen Auslöser, ab wann Katecholamine gegeben wurden, gab es nicht.

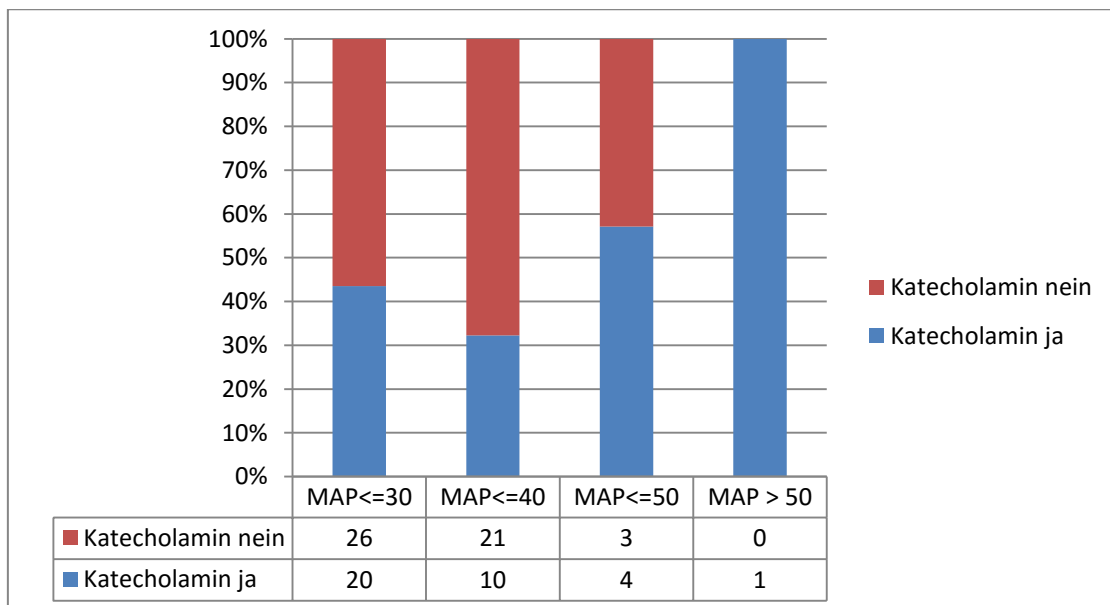


Abb. 33 Verteilung nach intraop. MAP (mm Hg) und Katecholamingabe

Insgesamt 35 Frühgeborene (41.2% aller Kinder) erhielten während des Eingriffes Katecholamine. Wenn das eine Kind mit einem MAP über 50 mm Hg außer Acht gelassen wird, benötigten in der MAP Klasse zwischen 40 und 50 mm Hg relativ am meisten Frühgeborene eine Katecholamingabe (57.1%). Die größte Anzahl an Kindern befand sich in der Klasse mit einem MAP von maximal 30 mm Hg intraoperativ, nämlich 46 (54.1%) aller Kinder). Von diesen erhielten knapp die Hälfte (43.5%) ein Katecholamin.

4.2.34 Verteilung nach Hb-Wert (g%) und Transfusionshäufigkeit (Abb. 34)

Von der gesamten Studienpopulation erhielten 33 Kinder (38.8%) während der Operation eine Bluttransfusion. In Abbildung 34 wird als Bezugspunkt den transfundierten Kindern ihr Hämoglobinwert (Hb-Wert) gegenübergestellt. Aus der Abbildung 34 ist ersichtlich, dass ab einem unteren Hb-Wert von 12 g% die Transfusionshäufigkeit relativ gesehen ansteigt. 7 von 16 Frühgeborenen (43.8%) mit einem Hb-Wert von maximal 12 g% erhielten eine Bluttransfusion, bei einem Hb-Gehalt von über 14 g% waren es nur noch 12 von 34 Kindern (35.3%).

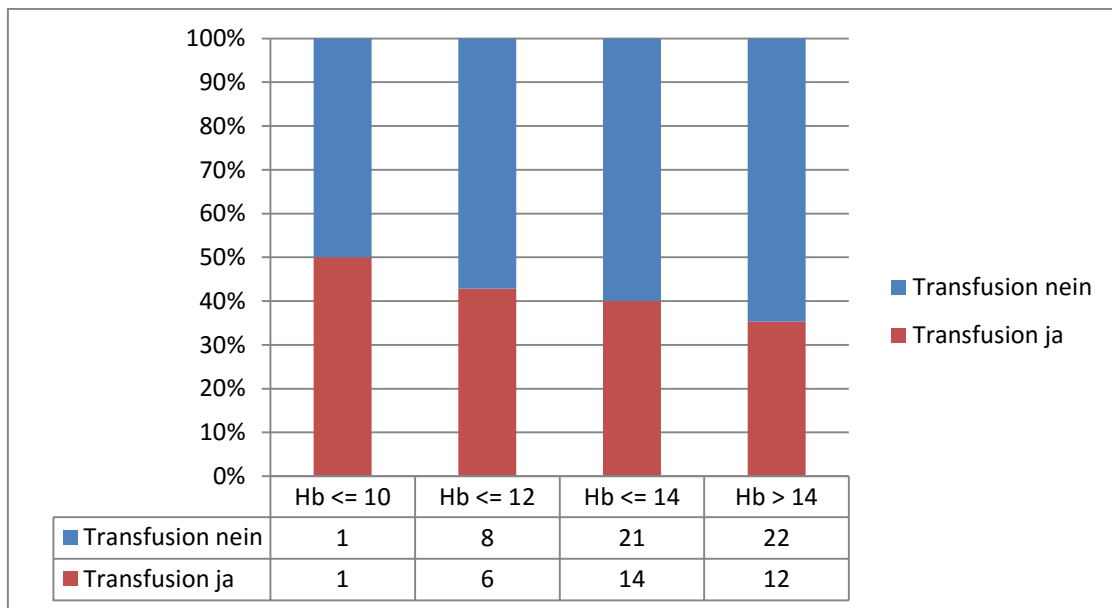


Abb. 34 Verteilung nach Hb-Wert (g%)

4.3. Analytische Statistik

4.3.1 Varianzanalyse

Die Varianzanalyse ist im Prinzip ein statistisches Verfahren, bei dem die Unterschiede der Varianz in der zentralen Tendenz (Mittelwerte) von Messwerten auf ihre Signifikanz überprüft werden (ANOVA = analysis of variance).

Bei einer einfaktoriellen Varianzanalyse mit Messwertwiederholung wird der Mittelwert **einer** Variablen **einer** Kohorte zu **verschiedenen** Messzeitpunkten untersucht. Es können also „vorher-während-nachher“ Aussagen gemacht werden. In einer angeschlossenen post-hoc-Analyse mit Bonferroni-Korrektur können Angaben gemacht werden, ob sich die Mittelwerte der einzelnen Messzeitpunkte nicht nur überhaupt

sondern auch jeder einzelne vom anderen unterscheiden.

In den nachfolgenden Ausführungen und Tests zum PIP wird das Verfahren ausführlicher dargestellt und erklärt und dann bei den Tests für F_iO_2 und MAP nicht in dieser Breite wiederholt.

Ein zentrales Anliegen der vorgelegten Arbeit ist die Beschreibung des kardiopulmonalen Zustandes der Frühgeborenen vor, während und nach der Operation. Dazu wurden drei Parameter ausgewählt: PIP, F_iO_2 und MAP. Diese wurden zu den drei festgelegten Zeitpunkten ermittelt: vor, während und nach der OP.

4.3.1.1 PIP (mbar) (N = 85) Mittelwerte (Abb. 1)

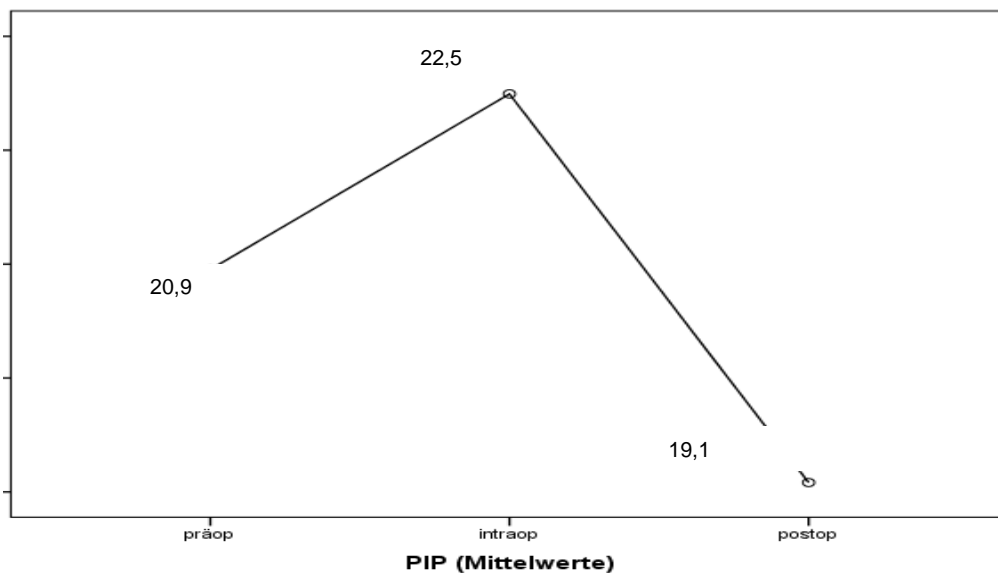


Abb. 1 Mittelwerte PIP prä, intra und postoperativ (mbar)

In Abbildung 1 werden die PIP-Mittelwerte zur besseren Übersicht grafisch dargestellt. Visuell ist ein deutlicher Unterschied zu erkennen. Ob dieser statistisch signifikant ist wird zu prüfen sein.

In der folgenden box-plot-Darstellung ist die Verteilung der Gesamtdaten zu ihrem jeweiligen Messzeitpunkt zu erkennen. Der untere Rand der „box“ kennzeichnet das erste (25%)-Quartil, der obere Rand kennzeichnet das dritte (75%) Quartil der Datenmenge. Der Strich innerhalb der „box“ ist der Median, der je nach Lage Aussagen über die Schiefe der Verteilung macht. Die Länge der „Balken“ oder Englisch „whiskers“ bezeichnen das Minimum bzw. das Maximum solange diese Werte nicht

außerhalb der Grenze von 1,5 x Interquartilsabstand sind. Die Länge der box ist ein Ausdruck für den Wert in dem sich die mittleren 50% der Daten befinden.

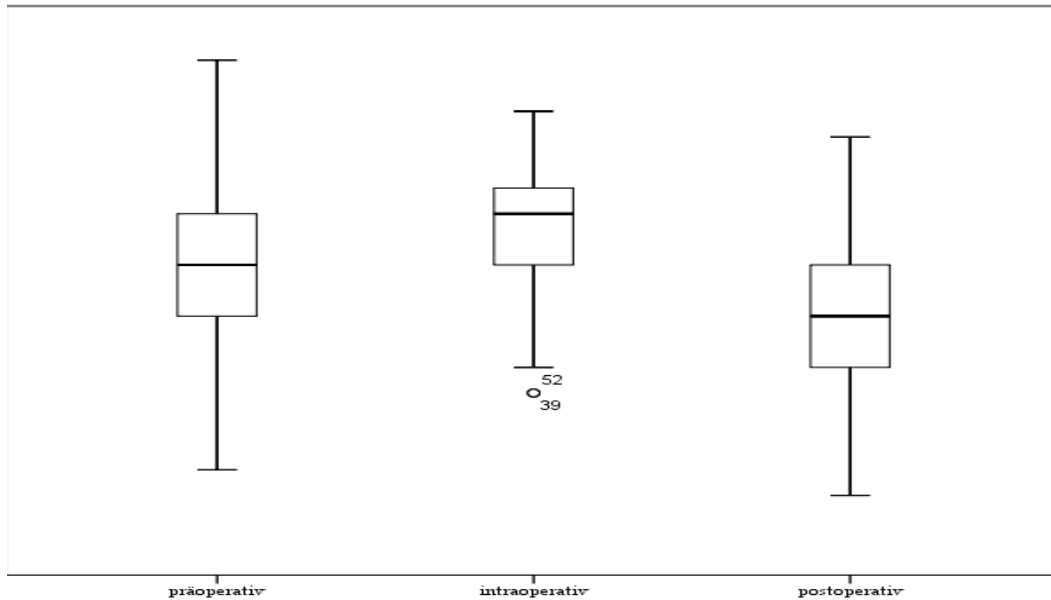


Abb. 2 box-plot Darstellung der PIP Werte (mbar)

Es ist erkennbar, dass der Median der intraoperativen box deutlich zu den höheren Werten verschoben ist und auch innerhalb der box asymmetrisch zu liegen kommt. Über- und unterhalb des Medians liegen jeweils 50% der Werte, d.h. intraoperativ ist der Bereich in dem sich 50% der PIP-Werte befinden kleiner und insgesamt höher gelegen.

Eine Voraussetzung für die Durchführung einer Varianzanalyse ist die Prüfung auf Sphärizität. Diese bedeutet, dass die Varianzen der Messwerte der einzelnen Messzeitpunkte und ihre Korrelation untereinander homogen sein sollten. Diese Sphärizität wird mit dem Test nach Mauchly überprüft und sollte ein nichtsignifikantes Ergebnis liefern.

Mauchly-Test auf Sphärizität

Testgröße	Mauchly-W	Chi-Quadrat	df	Sig.
PIP	,970	2,503	2	,286

Tabelle 1 Mauchly-Test auf Sphärizität

Im vorliegenden Fall ist der Test nicht signifikant und deshalb kann von einer Sphärizität der Daten ausgegangen werden.

In der folgenden Tabelle 2 werden die Messwertsunterschiede des PIP auf ihre Signifikanz überprüft.

Test auf Signifikanz der Messzeitpunkte ANOVA

Quelle	Typ III Quadratsumme	df	Quadratischer Mittelwert	F	Sig.
Messzeitpunkte	47,317	2	23,659	5,730	,004

Tabelle 2 Varianzanalyse auf Signifikanz

Der gefundene Wert von 0,004 ist kleiner als das gewählte Signifikanzniveau von 0,05 und somit kann die Feststellung getroffen werden, dass mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,4% die gefundenen Mittelwertsunterschiede der drei Messzeitpunkte des PIP nicht zufällig sind.

In der nachfolgenden post-hoc-Analyse (Bonferroni) wird geprüft, ob die einzelnen Messzeitpunkte auch untereinander statistisch signifikant verschieden sind.

Paarweise Vergleiche

Messzeitpunkt	Messzeitpunkt	Mittelwertdiff.	Standardfehler	Sig.
1 (prä)	2	-1,600 [*]	,293	,000
	3	1,576 [*]	,337	,000
2 (intra)	1	1,600 [*]	,293	,000
	3	3,176 [*]	,303	,000
3 (post)	1	-1,576 [*]	,337	,000
	2	-3,176 [*]	,303	,000

Tabelle 3 Paarweiser Vergleich der Messzeitpunkte auf Signifikanz

Alle paarweisen Vergleiche sind auf einem Niveau kleiner 0,0001 (0,01%) signifikant. Zusammenfassend bedeutet dieses Ergebnis, dass die postoperativen PIP-Werte sich statistisch signifikant nicht nur von den intraoperativen Werten sondern auch von den präoperativen Werten unterscheiden, d.h. nach dem operativen Ductusverschluss kam es im Vergleich zu den präoperativen Werten zu einem statistisch signifikanten Abfall des PIP.

4.3.1.2. F_iO_2

In Abbildung 3 sind die Mittelwerte der F_iO_2 grafisch dargestellt. Auch bei diesem Parameter sind die Veränderungen des Parameters zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten klar erkennbar.

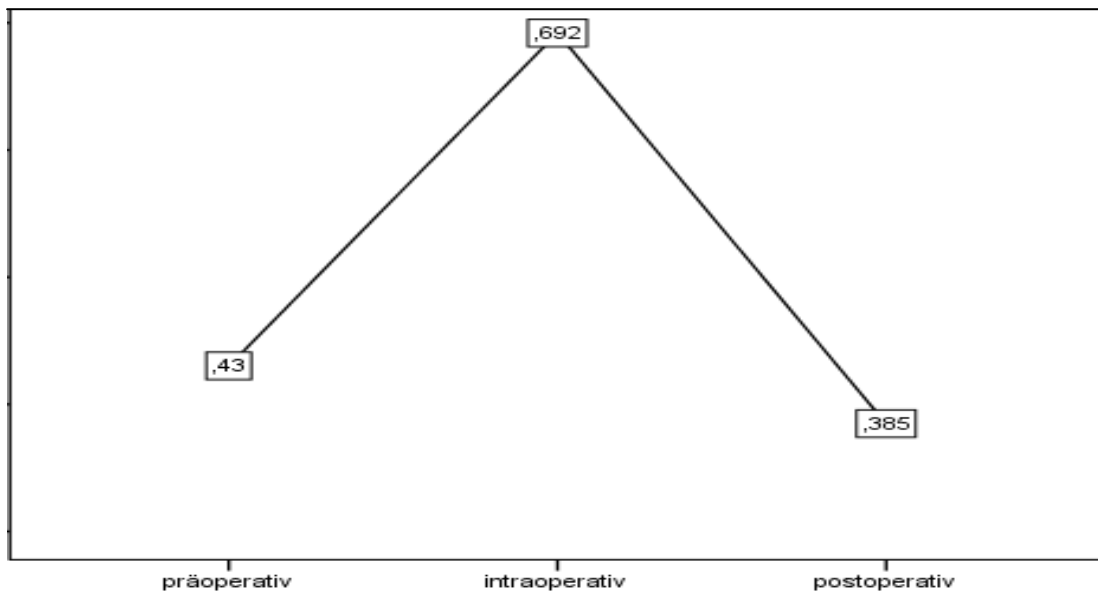


Abb. 3 Mittelwerte F_iO_2 prä intra und postoperativ

In Abbildung 4 werden die box-plots aufgezeichnet.

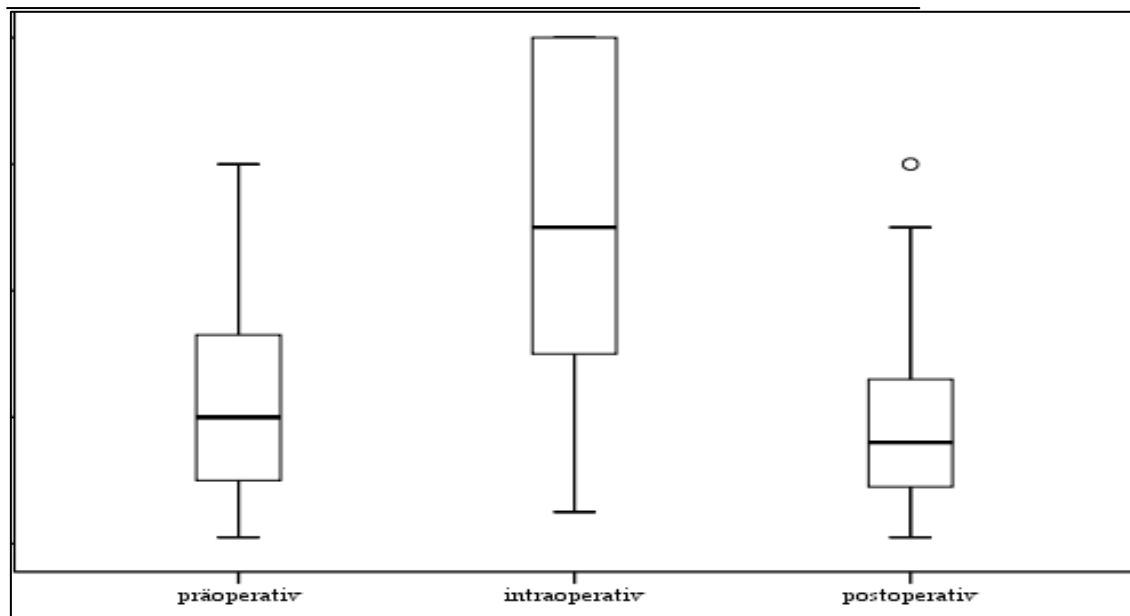


Abb. 4 box-plot Darstellung der F_iO_2

In der nachfolgenden Tabelle 4 wird die Prüfung auf Sphärizität vorgenommen.

Mauchly-Test auf Sphärizität

F_iO_2	Mauchly-W	Chi-Quadrat	df	Sig.	Greenhouse-Geisser
Messzeitpunkte	,899	8,745	2	,013	,908

Tabelle 4 F_iO_2 Test auf Sphärizität

Bei der Prüfung der Sphärizität ergibt sich ein signifikantes Ergebnis, deshalb ist die Annahme einer homogenen Verteilung der Varianzen der F_iO_2 -Mittelwerte abzulehnen und der Test auf Signifikanz muss nach Greenhouse-Geisser korrigiert bestimmt werden (Tab. 5).

Test auf Signifikanz der Messzeitpunkte ANOVA

F_iO_2	Typ III-Quadratsumme	df	Quadrat-Mittelwert	F	Sig.
Angenommene Sphärizität	0,298	2	0,149	7,068	0,001
Greenhouse-Geisser	0,298	1,816	0,164	7,068	0,002

Tabelle 5 Test auf Signifikanz der Messzeitpunkte

Bei der ANOVA der F_iO_2 muss die Signifikanz mit der Korrektur nach Greenhouse-Geisser geprüft werden (Verringerung der df). Die gefundene Signifikanz zeigt ein Niveau von 0,002. Dieser Wert ist kleiner als 0,05 und somit ist von einer statistischen Signifikanz der Mittelwertsunterschiede der F_iO_2 zu den verschiedenen Messzeitpunkten auszugehen.

In der Tabelle 6 wird die post-hoc-Analyse durchgeführt.

Paarweise Vergleiche

Messzeitpunkt	Messzeitpunkt	Mittelwertdifferenz	Standardfehler	Sig.
1	2	-,262 [*]	,023	,000
	3	,045 [*]	,019	,016
2	1	,262 [*]	,023	,000
	3	,307 [*]	,025	,000
3	1	-,045 [*]	,019	,016

Tabelle 6 Paarweiser Vergleich der Messwerte auf Signifikanz

Aus Tabelle 6 ist ersichtlich, dass sowohl der Messzeitpunkt 1 zu 2 als auch 1 zu 3 jeweils unter dem gewählten Niveau von 0,05 liegt.

Zusammenfassend bedeutet dieses Ergebnis, dass die Mittelwerte für die F_iO_2 der Frühgeborenen 24 Stunden nach dem operativen Ductusverschluss signifikant unter den Ausgangswerten und unter den intraoperativen Werten liegen.

4.3.1.3 MAP

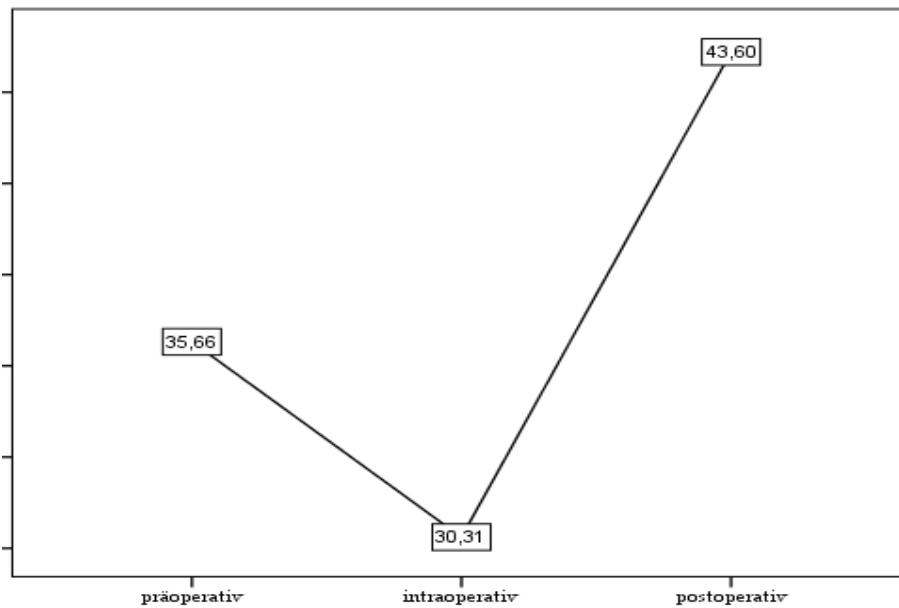


Abb. 5 Mittelwerte des MAP (mm Hg)

Optisch deutlich erkennbar sind die Mittelwertunterschiede des MAP der Kinder zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

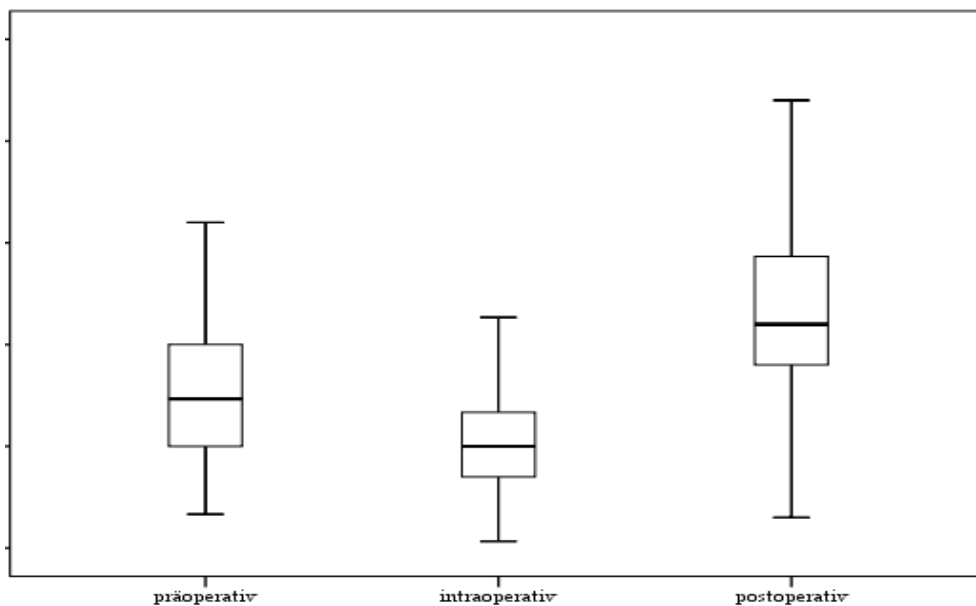


Abb. 6 box-plot Darstellung des MAP (mm Hg)

Die „box“ der intraoperativen Werte (50% der Messwerte) ist deutlich kleiner und hat einen zentral liegenden Median, d.h. in einem kleinen, relativ niedrigen Bereich liegen 50% der MAP Werte der Frühgeborenen.

In der Tabelle 7 werden die Mittelwertvarianzen des MAP zu den drei Messzeitpunkten auf ihre Sphärizität untersucht.

Mauchly-Test auf Sphärizität

MAP mm Hg	Mauchly-W	Näherungsweise Chi- Quadrat	df	Sig.	Greenhouse- Geisser
Messzeitpunkte	,784	20,006	2	,000	,822

Tabelle 7 Mauchly-Test auf Sphärizität

Der Mauchly-Test ist signifikant und deshalb muss die Signifikanz der Mittelwertsunterschiede mit dem Korrekturfaktor nach Greenhouse-Geisser abgelesen werden.

Test auf Signifikanz der Messzeitpunkte ANOVA

MAP	Quadratsumme	df	F	Sig.
Angenommene Sphärizität	937,098	2	11,246	,000
Greenhouse-Geisser	937,098	1,644	11,246	,000

Tabelle 8 Test auf Signifikanz der Messzeitpunkte

Die MAP-Werte unterscheiden sich hochsignifikant. Zur Unterscheidung der Signifikanz der einzelnen Zeiten wird ein paarweiser Vergleich durchgeführt.

Paarweiser Vergleich

Messzeitpunkt	Messzeitpunkt	Mittelwertdiff.	Standardfehler	Sig.
1	2	5,353*	,727	,000
	3	-7,943*	1,123	,000
2	1	-5,353*	,727	,000
	3	-13,296*	1,073	,000
3	1	7,943*	1,123	,000
	2	13,296*	1,073	,000

Tabelle 9 Paarweiser Vergleich der Messzeitpunkte auf Signifikanz

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass sich die Mittelwerte des MAP der Kinder zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten statistisch hochsignifikant unterscheiden und auch der paarweise Vergleich einen hochsignifikanten Unterschied der MAP-Werte nach der OP im Vergleich zum Zustand vor der OP zeigt.

4.3.2 t-Test für unabhängige Stichproben

Ein t-Test für unabhängige Stichproben lässt sich anwenden, wenn die Mittelwerte zweier unterschiedlicher Stichproben verglichen und die Unterschiede dann auf ihre Signifikanz überprüft werden sollen (74). Vor Anwendung des t-Testes muss eine Prüfung auf Varianzhomogenität durchgeführt (Levene-Test). Dieser hat Einfluss auf die Freiheitsgrade. Liegen homogene Varianzen vor, so darf der Test nicht signifikant werden ($> 0,05$). Wird er signifikant, so muss das korrigierte Signifikanzniveau herangezogen werden.

Die abhängige Variable sollte intervallskaliert und normalverteilt sein.

4.3.2.1 Nachbeatmung

In der vorliegenden Arbeit wird versucht, aus den erhobenen Daten Parameter zu identifizieren, die signifikant mit der postoperativen Beatmungsdauer korrelieren. Um einen Bezug zur OP herzustellen, wurde eine Grenze von 72 Stunden postoperativ gewählt, d.h. die Kinder wurden nach 72 Stunden in 2 Gruppen eingeteilt (beatmet/nicht beatmet). In Tabelle 1 sind die resultierende Werte zusammengestellt.

Parameter	Levene Test		t-Test		
	F	Sig	t	df	Sig. (2-seit)
OP-Dauer	0,837	0,363	-1,156	83	0,250
Gestationsalter	0,414	0,522	0,158	83	0,874
PIP (intraop)	0,010	0,920	-0,949	83	0,345
MAP (intraop)	0,094	0,760	0,421	83	0,549
FiO2 (intraop)	1,995	0,162	-3,985	83	0,000
Gewicht (OP)	0,153	0,697	-0,098	83	0,922

Tabelle 1 Nachbeatmung

Von den in Tabelle 1 untersuchten Parametern war nur die intraoperative F_iO_2 hochsignifikant ($p < 0,0001$) mit der Dauer der Nachbeatmung verbunden. Alle anderen untersuchten Parameter waren ohne statistisch nachweisbaren Zusammenhang.

4.3.2.2 Postoperatives CRP (mg%)

In Tabelle 2 sollen die Frühgeborenen untersucht werden, die postoperativ ein erhöhtes CRP von über 5mg% aufwiesen. Das CRP wurde 24 Stunden postoperativ ermittelt. Dieser Parameter wurde erhoben, da die Operation nicht in einem OP stattfand und geprüft werden sollte, ob es Variablen gibt, die mit einem erhöhten postoperativen CRP statistisch signifikant einhergehen.

Parameter	Levene Test		t-Test		
	F	Sig	t	df	Sig. (2-seit)
OP-Dauer	0,117	0,733	0,085	83	0,933
Gestationsalter	4,020	0,048	0,498	59,636	0,620
PIP (intraop)	0,777	0,381	0,890	83	0,376
MAP (intraop)	0,427	0,515	0,248	83	0,805
FiO2 (intraop)	0,038	0,846	-1,156	83	0,251
Gewicht (OP)	4,492	0,037	2,608	64,630	0,011

Tabelle 2 postoperatives CRP > 5mg

Alle abhängigen Variablen aus Tabelle 1 wurden auch mit einem erhöhten postoperativen CRP in Zusammenhang gebracht.

Nur das Gewicht bei OP in Gramm war statistisch signifikant ($p = 0,011$) mit einem erhöhten postoperativen CRP ($> 5 \text{ mg\%}$) verbunden.

4.3.3 χ^2 -Test nach Pearson bzw. exakter Test nach Fisher

Es wird in Kreuztabellen (Kontingenztafeln) überprüft, ob die Verteilung zweier oder mehrerer Merkmale nicht nur zufällig ist. Dabei werden die beobachteten Häufigkeiten mit den erwarteten Häufigkeiten bei vorausgesetzter Unabhängigkeit miteinander verglichen, d.h. es wird ein Koeffizient gebildet, dessen Wert mit Hilfe des χ^2 -Testes auf Signifikanz überprüft wird.

Bei kleinen Stichproben kann der exakte Fisher's Test Anwendung finden.

4.3.3.1 Postoperatives CRP und Klinik (Tab. 1)

Bei der Frage nach der Strukturqualität der mobilen Operation in unterschiedlichen Kliniken soll die Frage geklärt werden, ob es signifikante Unterschiede im Auftreten von erhöhten postoperativen CRP-Werten ($> 5 \text{ mg\%}$) gibt. Da einzelne Kliniken sehr wenige Überweisungen beinhalten, wurde Fisher's exakter Test für kleine Stichproben verwendet. Dieser Test wurde gewählt, weil beide Variablen ordinal bzw. nominal skaliert sind (CRP in 2 Gruppen von $< 5 \text{ mg\%}$ und $\geq 5 \text{ mg\%}$).

Exakter Test nach Fisher

Kliniken – CRP > 5 mg%	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	9,919	7	,193	,199
Likelihood-Quotient	10,302	7	,172	,199
Exakter Test nach Fisher	9,697			,149
Anzahl der gültigen Fälle	85			

Tabelle 1 Kliniken – CRP > 5 mg%

Die H_0 -Hypothese, dass die jeweils teilnehmenden Kliniken und die dort erhobenen CRP-Werte > 5 mg% zufällig verteilt sind, lässt sich mit dem gefundenen Signifikanzniveau nicht widerlegen. Dieses Ergebnis bedeutet, dass die deskriptiv beschriebenen Unterschiede im Auftreten von erhöhten CRP-Werten in Bezug auf die einweisenden Kliniken statistisch nicht signifikant sind.

4.3.3.2 OP-Dauer und Verschlussart (Tab. 1)

Aus den Ergebnissen der deskriptiven Statistik (4.2.26) ist ein bedeutender Unterschied in der Operationsdauer in Abhängigkeit von der Verschlussart (Clip/Ligatur) festzustellen.

In Tabelle 1 werden diese Verhältnisse auf ihre Signifikanz untersucht.

Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	17,820	2	,000	,000
Likelihood-Quotient	17,955	2	,000	,000
Exakter Test nach Fisher	14,916			,000
Cramers-V	0,458			,000

Tabelle 1 OP-Dauer und Verschlussart (Clip/Ligatur)

Der Test ist hochsignifikant ($p < 0,0001$). Um zu prüfen, wie stark dieser Zusammenhang ist und in welche Richtung er sich bewegt wird ein Zusammenhangsmass verwendet, das Cramer-V. Der Wert von 0,458 bedeutet einen starken, statistisch hochsignifikanten Zusammenhang.

5. Diskussion

5.1. Vorbemerkung

Im Folgenden seien einige Anmerkungen zu neueren und neuesten Erkenntnissen zu molekularen Vorgängen beim Verschuß des DA und seiner Umwandlung zum Ligamentum arteriosum gestattet.

Der DA ist eine fetale Struktur, die die descendierende Aorta mit der Pulmonalarterie verbindet. Er geht aus der linksseitigen sechsten Kiemenbogenarterie hervor (74). Sein Offenbleiben während der Embryonalentwicklung ist von entscheidender Bedeutung für eine ungestörte Entwicklung der Organe des Foetus.

Im Foetus ist der DA weit offen. Begünstigt wird dieser Umstand durch die niedrige O₂-Spannung des ihn durchströmenden Blutes (ca. 18 mm Hg, gemessen im foetalen Lamm), und systemisch zirkulierende oder lokal produzierte Prostaglandine (PG E₂) sowie NO (3).

Die Entwicklung des intrauterinen DA hat einen eigenen genetischen Ursprung (75). Dieser führt dazu, daß er – im Gegensatz zu den umgebenden elastischen Arterien – eine muskuläre Gefäßwand entwickelt (76). Schon während der Schwangerschaft beginnt der vorprogrammierte Umbau des DA im Hinblick auf seinen raschen Verschuß nach der Geburt (75).

Beim reifen Neugeborenen erfolgt der funktionelle Verschuß des DA innerhalb 10 bis 72 Stunden. Die Entfaltung der Lungen führt zu einem schlagartigen Abfall des PVR bei einem simultanen Anstieg des SVR durch Wegfall der placentaren Durchblutung. Beide Mechanismen führen zu einer raschen Zunahme der Lungendurchblutung und einem Anstieg des pO₂ im Blut.

Die sauerstoffvermittelte Konstriktion des DA ist reifeabhängig.

Die erhöhte Sauerstoffspannung im Blut bewirkt eine Depolarisation der Membran der glatten Muskulatur des DA mit konsekutivem Einstrom von Kalzium und einer daraus resultierenden Kontraktion der Muskelzellen (77).

Zusätzlich wird aus Endothelzellen des DA Endothelin-1 freigesetzt, das ausgeprägt vasokonstriktorisch wirkt.

Ein weiterer Mechanismus ist die Aktivierung einer Myosin-Leichtketten-Phosphorylierung über den Rho/Rho-Kinase-Signalweg durch reaktive Sauerstoffspezies (78,79). Diese bewirkt eine dauerhafte Gefäßkonstriktion (75).

Durch die Gefäßkonstriktion entwickelt sich eine sich ausbreitende lokale Hypoxiezone (75), die eine rasche Reduktion der Bildung von PGE₂ und NO zur Folge hat. Es kommt durch eine Störung der Integrität des Endothels des DA durch Hypoxie zu einer vermehrten Bildung von Zytokinen und VEGF (vascular endothelial growth factor) die zu einem Remodeling und fibrösen Umbau des DA führen (80). Diese fibröse Umwandlung nimmt drei bis vier Wochen in Anspruch.

Eine wichtige Rolle beim definitiven Verschuß des DA scheinen nach neueren Studien

(21) die Thrombozyten zu spielen. Durch die beschriebene Endothelschädigung kommt es zur Freilegung von Kollagen und subsequent zur Anlagerung eines Thrombozytenaggregats. Beim Frühgeborenen sind diese beschriebenen Vorgänge zum Verschluß des DA in unzureichender Weise ausgeprägt. Es kommt zu keiner ausreichenden Ausbildung von hypoxischen Arealen in der Wand des DA, die Bildung von Prostaglandinen ist infolgedessen nicht genügend reduziert und die Leicht-Ketten-Phosphorylierung nur unzureichend ausgeprägt. Unter anderem sind dies Umstände, die die anatomische Umwandlung des DA beim Frühgeborenen behindern (81).

Aus den vorangegangenen Ausführungen wird deutlich, daß sowohl der physiologische Verschluß des DA beim Reifgeborenen als auch der ausbleibende Verschluß beim Frühgeborenen komplexe, (patho-)physiologische Vorgänge sind, die noch keineswegs in allen Einzelheiten verstanden werden. Zahlreiche Untersuchungen beschäftigen sich mit der Rolle des Sauerstoffes bei der Kontraktion der glatten Ductusmuskulatur (82,83,84). Diese weisen über den DA hinaus und haben grundlegende Bedeutung, u.a. auch für das Verständnis der Entwicklung der pulmonalen Hypertonie.

5.2. Vergleich der eigenen Daten mit der Literatur

Grundlage der vorliegenden Arbeit sind die Daten von 85 frühgeborenen Kindern, die sich in einem Zeitraum von 11 Jahren einem chirurgischen Verschluß eines hämodynamisch signifikanten persistierenden Ductus arteriosus (hsPDA) durch ein mobiles OP-Team auf der neonatologischen Intensivstation unterziehen mussten und deren Daten vollständig erhoben werden konnten.

Die hämodynamische Signifikanz wurde durch die betreuenden Neonatologen festgestellt und bedeutete in aller Regel, daß die Kinder nicht von der maschinellen Beatmung entwöhnt werden konnten und/oder Zeichen der sonst nicht beherrschbaren Herzinsuffizienz zeigten. Alle operierten Patienten wurden vor der Operation einem oder mehreren medikamentösen Verschlussversuchen unterzogen.

Die Kinder wurden im Zeitraum zwischen September 2002 und August 2013 durch ein mobiles chirurgisch-anästhesiologisches Team der SANA Herzchirurgie Stuttgart operativ versorgt.

Die *Häufigkeitsverteilung* der Kinder nach den einweisenden Kliniken ist asymmetrisch: ein Zentrum (A) überwies 38 Frühgeborene, das sind 44,7% aller untersuchten Kinder. Die Kliniken A bis C stellten 73 oder 85,9% aller Patienten der vorliegenden Arbeit. Diese Asymmetrie in der Verteilung unserer Patienten spiegelt auch die gegenwärtige Situation der klinischen Versorgung dieser Hochrisikopatienten in Deutschland bzw. im Bundesland Baden-Württemberg wider. In einem Radius von 50 Kilometer Luftlinie um

die SANA Herzchirurgie Stuttgart sind 12 Kliniken als sogenannte Perinatalzentren Level 1 mit der Betreuung von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1250 Gramm beauftragt (85). Die jeweiligen Zentren versorgen dabei zahlenmäßig ein ganz unterschiedliches Patientenvolumen. Ein Zentrum der vorliegenden Arbeit hat in den Jahren zwischen 2009 und 2014 risikoadjustiert 93 Patienten pro Jahr mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm versorgt, ein anderes im gleichen Zeitraum 23 pro Jahr (85).

Im Jahr 2015 sind alle Perinatalzentren der Level 1 und 2 verpflichtet, ihre Qualitätsergebnisse zentral auf der Webseite www.perinatalzentren.org zu veröffentlichen. Ab 1. Dezember 2015 können die Ergebnisse der jeweiligen Zentren auf der Webseite eingesehen werden (86).

In Deutschland kommen pro Jahr über 9000 Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm zur Welt (87). Es gibt eine breite Diskussion darüber, wie diese Hochrisikopatienten qualitativ am besten zu versorgen sind. Hinweise darauf, daß Zentren mit einer höheren Fallzahl eine geringere Sterblichkeit aufweisen könnten (88) werden kontrovers beurteilt. Ein Beschluss des G-BA eine Mindestmenge pro Zentrum des Levels 1 von 30 Kindern pro Jahr mit einem Geburtsgewicht von unter 1250 Gramm festzulegen ist derzeit ausgesetzt (89).

Die *Geschlechterverteilung* unserer Patienten ergibt das folgende Bild: 44 (51,8%) aller operierter Frühgeborenen waren weiblich, 41 (48,2%) waren männlichen Geschlechts, also in einem Verhältnis von 1,1:1.

In den Arbeiten zum hsPDA wird teilweise ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts mit einem Verhältnis von 2:1 bis 3:1 festgestellt (8,90). Allerdings fanden zwei neuere Arbeiten zum chirurgischen Ductusverschluss ein deutliches zahlenmäßiges Dominieren von Jungen von 1,4:1 (91) bzw. 1,5:1 (92).

Der hsPDA ist eine Erscheinung, die umso häufiger auftritt je unreifer das Frühgeborene ist. Bei der Verteilung der *Geburtsgewichte* der Patienten der vorliegenden Arbeit kommt diese Tatsache deutlich zum Ausdruck.

12 unserer untersuchten Kinder hatten ein Geburtsgewicht von 500 Gramm oder weniger (14,1%). Über die Hälfte der von uns erfassten Kinder, 46 oder 54,1% lagen in einem Bereich zwischen 500 Gramm und 750 Gramm Körpergewicht bei ihrer Geburt. Über 1000 Gramm wogen nur 2 Kinder (2,4%).

Das mittlere Geburtsgewicht unserer Studienpopulation betrug 686 (+/- 160) Gramm.

Es lag damit deutlich unterhalb der von Mandhan et al (93) mit 838 Gramm und Vida et al (94) mit 830 Gramm ermittelten Werte. Alle Patienten der vorliegenden Arbeit waren bis auf zwei in der Klasse der sogenannten ELBW (extremely low birth weight infants)

die mit einem Geburtsgewicht unter 1000 Gramm klassifiziert sind. Bis jetzt konnte keine Arbeit mit einem niedrigeren mittleren Geburtsgewicht identifiziert werden in der der Ductusverschluss durch ein mobiles OP-Team beschrieben wird.

Parallel mit diesen sehr geringen Geburtsgewichten unserer kleinen Patienten geht ein sehr niedriges *Gestationsalter* einher.

79 (92,9%) der in dieser Arbeit präsentierten Kinder hatten ein Gestationsalter von höchstens 27 Schwangerschaftswochen (SSW).

Das mittlere Gestationsalter betrug 25,2 SSW (+/- 1,6 SSW).

Bei frühgeborenen Babys ist die Diagnose eines PDA häufig. Das Vorliegen eines solchen ist umgekehrt proportional zum Gestationsalter. Die Inzidenz eines PDA kann bei Frühgeborenen unterhalb der 28. SSW bis zu 75% betragen (91, 95, 96).

Epidemiologisch existieren deutliche Hinweise darauf, daß ein PDA sehr häufig mit einer Vielzahl schwerer und bedeutungsvoller, für Frühgeborene typischen Komplikationen verbunden sein kann. Bereits 1959 beschrieb Burnard eine Assoziation zwischen einem PDA und dem Auftreten eines RDS (97).

In den folgenden Jahren konnte eine ganze Reihe weiterer Arbeiten die Verbindung eines PDA mit einem schweren RDS (98), einer ausgeprägten bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) (99), einer nekrotisierenden Enterokolitis (100), Nierenfunktionsstörungen (101), intraventrikulären cerebralen Einblutungen (102), einer periventriculären Leukomalazie (103) und einer Frühgeborenenretinopathie (ROP) (104) nachweisen.

Auch heute ist das adjustierte Risiko für Tod bei den extrem Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1000 Gramm die einen hsPDA haben bis zu achtfach erhöht (58).

Der primäre chirurgische Verschluß des DA ist aktuell keine praktizierte Strategie bei der Behandlung des hsPDA. In aller Regel gehen einer chirurgischen Intervention mindestens einer, meist mehrere medikamentöse Verschlussversuche voraus. Je kleiner und unreifer ein frühgeborenes Kind ist, desto höher ist die Versagerrate der eingesetzten Medikamente wie Ibuprofen, Indomethacin oder jetzt auch Paracetamol. Kinder, die zur Operation kommen, sind deshalb meist ein besonders kleines, unreifes und multimorbides Patientenkollektiv.

In der vorliegenden Arbeit wurden die operierten Frühgeborenen nach ihrem Gewicht und ihrem Lebensalter zum Zeitpunkt der Operation untersucht.

Bei der *Verteilung nach dem Gewicht bei der OP* ist ersichtlich, daß zwei unserer Kinder mit einem Gewicht unter 500 Gramm operiert wurden. 69 (81,2%) der von uns untersuchten Kinder wogen bei ihrer Operation zwischen 500 Gramm und 1000

Gramm.

Die *Unterteilung nach dem Lebensalter* beim chirurgischen Verschluss des hsPDA der in dieser Arbeit vorgestellten Kinder zeigt, daß 21 (24,7%) mit einem Lebensalter von höchstens 20 Tagen operiert wurden. 64 (75,3%) waren bei Operation älter als 20 Tage.

Im Mittel waren die hier untersuchten Frühgeborenen bei ihrer Operation 26 Tage alt und wogen 864 Gramm.

Die *Anzahl an medikamentösen Verschlussversuchen* bei unseren Patienten waren im Mittel 2,6 mit einem Minimum von 0 und einem Maximum von 8 medikamentösen Zyklen.

Die meisten unserer untersuchten Frühgeborenen, nämlich 72 (84,7%) erhielten höchstens drei medikamentöse Versuche.

Werden bei unserem Klientel die Anzahl der medikamentösen Zyklen dem Zeitpunkt des chirurgischen Ductusverschlusses gegenübergestellt, so ist festzustellen, daß bei Kindern, die spätestens am 21. Lebenstag operiert wurden bei 60% höchstens zwei Verschlussversuche durchgeführt wurden und bei 40% mehr als zwei Versuche unternommen wurden.

Bei den Kindern, die nach dem 21. Lebenstag operiert wurden, konnte bei 45% mehr als zwei Versuche dokumentiert werden. Diese Unterschiede sind nicht signifikant. Die Gründe hierfür sind spekulativ. Sie könnten mit der Tatsache zusammenhängen, daß sich unsere Patienten aus acht verschiedenen Kliniken rekrutierten und es innerhalb der Kliniken unterschiedliche Regime zum medikamentösen Verschlussversuch bei hsPDA gab.

Das mittlere Lebensalter von 26 Tagen zum Zeitpunkt der Operation bei den in der vorliegenden Arbeit vorgestellten Kindern erscheint relativ hoch. So berichten Vida et al in ihrer Übersicht (94) von einem mittleren Alter bei OP von 16 Tagen.

Es erscheint nachvollziehbar, daß fehlgeschlagene medikamentöse Verschlussversuche eines hsPDA, die vor allem bei sehr unreifen Frühgeborenen auftreten (75, 106) diese Patienten dem Risiko aussetzen, einen hsPDA verzögert zu therapieren und so möglicherweise nicht nur die Rate an medikamentösen Nebenwirkungen wie zum Beispiel Magen-Darm-Perforationen und Nierenversagen erhöhen sondern die Kinder auch den negativen Folgen eines andauernden hsPDA aussetzen, die dazu führen können, daß die Babys nicht vom Respirator entwöhnt werden können.

Der optimale Zeitpunkt, wann ein chirurgischer Verschluss eines hsPDA durchgeführt werden sollte, ist unbekannt und Gegenstand kontroverser Diskussion in der Literatur. In einer Arbeit von Fonseca et al (105) aus dem Jahr 2014 wurden Frühgeborenen in zwei Gruppen unterteilt, eine, die bis zum 21. Lebenstag operiert wurde und eine, die nach dem 21. Lebenstag operiert wurde. Die früh operierten Kinder hatten signifikant weniger medikamentöse Verschlussversuche (maximal 3) und hatten eine signifikant kürzere Intubationszeit als die später Operierten. Ebenfalls zeigten die früher operierten Kinder weniger postoperative Komplikationen und ein besseres neurologisches outcome nach den Bayley Scales of Infant Development II.

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen konnten Tantraworasin et al in ihrer retrospektiven Kohortenstudie (107) kein verbessertes outcome nach einer chirurgischen Intervention (Ligatur), die innerhalb von 21 Tagen durchgeführt wurde, feststellen im Vergleich zu einer Gruppe von Kindern, die zu einem späteren Zeitpunkt operativ versorgt wurden. Allerdings fällt bei dieser Studie auf, daß das Gewicht der Kinder bei der Operation schon relativ hoch lag mit 1129 Gramm in der „frühen“ Gruppe und 1520 Gramm in der „späten“.

Das zentrale Thema der vorliegenden Dissertationsschrift ist die Beschreibung der Sicherheit und der Qualität des chirurgischen Ductusverschlusses durch ein mobiles OP-Team auf den neonatologischen Intensivstationen von unterschiedlichen Kliniken. Wir haben uns grundsätzlich zu dem Prinzip „Team –zum - Kind“ und nicht „Kind – zum –Team“ entschieden.

Der Grund dafür liegt in der Tatsache, daß der Interhospitaltransfer frühgeborener Kinder mit einem hohen Gefährdungspotential dieser extrem verletzlichen Patientengruppe verbunden ist.

Dafür sprechen prinzipielle medizinisch-logistische Gründe, die ihren Niederschlag auch in qualitativ hochwertigen Untersuchungen fanden.

Lim et al (108) untersuchten in ihrer 2008 veröffentlichten Arbeit die Qualität des Interhospitaltransfers von Frühgeborenen durch ein speziell geschultes Team. Während eines sechsmonatigen Zeitraumes kam es bei 346 Transporten zu insgesamt 205 Zwischenfällen unterschiedlicher Wertigkeit. Aber bei immerhin sechs Zwischenfällen waren katastrophale Folgen möglich.

Moss et al (109) untersuchten 2005 über 2400 Transfers von Neonaten in England. Dabei kam es zu acht tatsächlichen katastrophalen Zwischenfällen mit dauerhafter Schädigung der Kinder.

Die Operation von Frühgeborenen auf der neonatologischen Intensivstation wird

teilweise kritisch gesehen weil hygienische und personelle Voraussetzungen nicht in gleichem Maße wie im Operationssaal gegeben wären. Auf der anderen Seite verbleiben die Kinder in ihrer gewohnten Umgebung mit einem ihren (patho-)physiologischen Determinanten angepasstem Equipment und in Mitbetreuung von entsprechend erfahrenem Personal, ärztlich und pflegerisch.

Deshalb wird der Ductusverschluss aktuell in den allermeisten Fällen auf der Intensivstation vorgenommen. In Kliniken, die keine eigene Abteilung mit Erfahrung bei kinder-herzchirurgischen Eingriffen haben können mobile OP-Teams mit einer solchen Expertise zum Einsatz kommen. Der chirurgische Ductusverschluss beim extrem kleinen Frühgeborenen sollte nicht (mehr) von einem Erwachsenen Herzchirurgen oder einem allgemeinen Kinderchirurgen durchgeführt werden.

Die Verteilung nach dem perioperativen Sauerstoffbedarf der in dieser Dissertation untersuchten Neonaten erfolgte mit dem Ziel eine genaue Beschreibung der Variablen, die während eines operativen Ductusverschlusses herrschen, zu liefern.

Von den 79 Kindern (92,9%) die bei der Operation in der 27. SSW oder jünger waren benötigten 29 (36,7%) vor der OP eine F_iO_2 von 0,3 oder weniger. Aber immerhin 7 (8,9%) dieser Klasse benötigten schon vor dem Verschluss des hsPDA eine F_iO_2 von 0,75 oder mehr. Vor allem bei den 38 Kindern, die jünger als 25 Wochen bei der OP konnten ein erhöhter präoperativer O_2 -Bedarf festgestellt werden.

Der mittlere präoperative O_2 -Bedarf unserer Patienten betrug 43% O_2 .

Diese Daten verdeutlichen, daß schon vor dem chirurgischen Verschluss des hsPDA bei der Mehrzahl der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Kinder eine pulmonale Pathologie existent war, deren Bedeutung für das weitere Schicksal der Frühgeborenen von Bedeutung sein kann.

Wird der intraoperative Sauerstoffbedarf untersucht, kann eine drastische Zunahme desselben diagnostiziert werden: von den 79 Kindern (92,9%), die bei der OP 27 Wochen oder jünger waren benötigten jetzt 36 (45,6%) eine F_iO_2 von 0,75 oder mehr. Die Operation selbst mit ihren notwendigen Rechtsseitenlagerung und der intraoperativ unumgänglichen Retraktion der linken Lunge spielt hier offensichtlich eine erhebliche Rolle.

Der mittlere O_2 -Bedarf intraoperativ unserer Patienten war 0,69 und unterschied sich in der ANOVA hochsignifikant ($P < 0,001$) von den präoperativen Werten. Wird die mittlere OP-Dauer von 37 Minuten betrachtet, so wird deutlich, daß diese extrem empfindliche Patientenpopulation der sehr kleinen Frühgeborenen bei schon vorbestehender Lungenschädigung während der Operation über einen längeren Zeitraum hohen Sauerstoffkonzentrationen ausgesetzt waren.

Werden die postoperativen Sauerstoffbedarfswerte untersucht, die 24 Stunden nach Ende der OP erhoben wurden, wird eine deutliche Reduktion des O₂-Bedarfes deutlich, der dann ebenfalls hochsignifikant ($P < 0,001$) sowohl unter den intraoperativen Werten lag als auch unterhalb der präoperativ erhobenen.

Nur noch 3 von 79 Kindern (3,8%) die jünger als 27 Wochen bei OP waren, benötigten postoperativ eine F_iO₂ von über 0,75. Immerhin 32 dieser Frühgeborenen (40,5%) lagen jetzt aber mit ihrem Sauerstoffbedarf bei einer F_iO₂ von 0,3 oder weniger.

Der mittlere O₂-Bedarf der Kinder postoperativ betrug 39% O₂.

Da in der vorliegenden Arbeit dieser Wert 24 Stunden postoperativ erhoben wurde, ist von einem Einfluss der Operation auf die erniedrigte F_iO₂ postoperativ auszugehen.

Heuchan et al. (92) fanden in ihrer retrospektiven Studie einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe der präoperativen F_iO₂ ($> 0,4$) und Tod nach einem Jahr. Die Begründung dieses Zusammenhangs war für die Autoren das Existieren einer bestehenden Lungenschädigung zum Zeitpunkt der Operation (112).

Lemmers et al (110) fanden eine Reduktion der cerebralen Oxygenation während der Operation mit möglichen neurokognitiven Defekten im weiteren Verlauf.

Es ist eine bekannte Tatsache, daß hohe Sauerstoffkonzentrationen zu einer retinalen Schädigung beim Frühgeborenen führen können. Eine im Jahr 2010 durchgeführte Studie konnte zeigen, daß das Einhalten niedrigerer O₂-Sättigungen um 90% mit einer geringeren ROP-Rate vergesellschaftet war, dafür aber eine höhere Mortalität zeigte (111).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die in dieser Dissertation untersuchten Kinder 24 Stunden nach einem chirurgischen Ductusverschluss signifikant ($P < 0,001$) weniger Sauerstoffbedarf aufwiesen im Vergleich zum präoperativen Zustand. Ob allerdings der sehr hohe intraoperative O₂-Bedarf – obwohl nur relativ kurz anhaltend – für das outcome der Kinder eine Rolle spielt kann nicht abschließend beurteilt werden. Unter anderen Parametern ist der Spitzeninspirationsdruck (PIP) der während einer maschinellen Beatmung gemessen wird, ein Maß für die Invasivität einer Beatmung um eine ausreichende Oxygenation aufrecht zu halten.

Bei der *Verteilung nach den perioperativen PIP-Werten* der in dieser vorliegenden Arbeit untersuchten Frühgeborenen benötigten präoperativ 34 (40%) der Kinder einen maximalen Beatmungsdruck bis 20 mbar um eine O₂-Sättigung zwischen 88% und 92% zu erzielen. Aber 51 (60%) unserer Untersuchungsgruppe benötigten einen PIP über 20

mbar um die gleichen Sättigungswerte zu erreichen. Ebenso wie die mit 0,43 deutlich erhöhte mittlere präoperative F_iO_2 weisen diese schon vor der OP gemessenen Beatmungsspitzen drücke auf eine schon bestehende Lungenschädigung hin.

Der mittlere präoperative Spitzenbeatmungsdruck wurde mit 20,9 mbar ermittelt.

Werden die intraoperativen Verhältnisse untersucht, so ist ersichtlich, daß während des operativen Ductusverschlusses es zu einem deutlichen Anstieg der schon präoperativ erhöhten Beatmungsdrücke kommt. 61 (71,8%) der Babys benötigten während der OP einen Spitzenbeatmungsdruck über 20 mbar und bis 25 mbar. Erwähnenswert sind die acht (9,4%) Kinder, die intraoperativ einen Beatmungsdruck über 25 mbar benötigten, um eine ausreichende Oxygenation zu erreichen.

Der mittlere intraoperative Spitzenbeatmungsdruck betrug 22,5 mbar.

24 Stunden postoperativ hat sich die Beatmungssituation der Kinder stark verändert. Bei insgesamt 53 (62,4%) der Frühgeborenen wurden jetzt maximale Beatmungsdrücke von höchstens 20 mbar gemessen.

Der mittlere postoperative Beatmungsdruck war 19,1 mbar.

Diese Werte unterscheiden sich in der durchgeführten ANOVA-Analyse hochsignifikant ($P < 0,001$).

Gould et al (113) untersuchten in ihrer Arbeit ebenfalls die Ergebnisse des operativen Ductusverschlusses durch ein mobiles OP-Team. Präoperativ fanden sie einen Spitzenbeatmungsdruck zwischen 18 und 20 mbar und eine mittlere F_iO_2 von 0,34. Das mittlere Gewicht bei OP der Kinder in der von ihnen vorgestellten Studie war mit 830 Gramm ähnlich wie die von uns untersuchten Frühgeborenen allerdings wurden diese Kinder deutlich früher operiert.

Zu ähnlichen Schlussfolgerungen kamen Svakumar et al (114).

Die mittleren arteriellen Blutdruckwerte (MAP) der 85 in der vorliegenden Studie untersuchten Kinder unterschieden sich signifikant im perioperativen Verlauf. Vor der Operation wurden im Mittel rund 36 mm Hg gemessen um dann intraoperativ auf 30 mm Hg abzufallen. Postoperativ stiegen die Werte hochsignifikant ($P < 0,001$) auf über 43 mm Hg an.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß der kardiopulmonale Zustand der in der vorliegenden Dissertation vorgestellten Frühgeborenen sich im perioperativen Verlauf des operativen Ductusverschlusses hochsignifikant veränderte. Im Mittel benötigten die Kinder während des Eingriffes signifikant mehr Sauerstoff und

einen signifikant erhöhten Beatmungsdruck im Vergleich zum präoperativen Ausgangszustand. Parallel damit einher ging ein statistisch signifikanter intraoperativer Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes.

35 (41,2%) der Kinder benötigten eine inotrope Kreislaufunterstützung während des Eingriffes und 33 (38,8%) eine Transfusion.

Untersucht man die gleichen Werte 24 Stunden postoperativ ist bei den Babys der vorliegenden Arbeit eine deutliche Reduktion der cardiopulmonalen Unterstützungsmassnahmen erkennbar: in der angefertigten Längsschnittanalyse profitierten die Kinder, bei denen ein hsPDA festgestellt wurde und bei denen die medikamentöse Therapie versagte vom operativen Ductusverschluss. Diese Feststellung bezieht sich auf die erhobenen kardiopulmonalen Parameter und den gewählten Zeitraum.

Trotzdem gibt es in der aktuellen Literatur keine gültigen Richtlinien zur Strategie bei der Behandlung des PDA. Ist es angebracht, die „Nullhypothese zu akzeptieren“ und den PDA gar nicht zu therapieren wie es Benitz (55) in den Raum stellt?

Eine in die gleiche Richtung zielende Frage werfen Brooks et al auf (53). Sie untersuchten Frühgeborene bei denen es aufgrund der abgeschiedenen geographischen Lage in Westaustralien nicht möglich war, nach einer erfolglosen medikamentösen Behandlung den Ductus chirurgisch zu verschließen. Bei diesen Kindern, deren Ductus – notgedrungen – offenblieb, fanden sie eine erhöhte Mortalität.

Noori (115) kann die Population, die von einer Ligatur des Ductus profitiert nicht definieren. Obwohl der chirurgische Verschluss akut die hämodynamischen Konsequenzen des L-R-Shunts unterbindet, kann er auch zu kurz und langfristigen negativen Konsequenzen führen.

Es existieren Hinweise darauf, daß die akute Nachlasterhöhung durch den Ductusverschluss zu einer bedeutsamen Funktionseinschränkung des linken Ventrikels führen kann.

McNamara et al (116) haben versucht, das Dilemma der Entscheidungsfindung welche Kinder von einem chirurgischen Ductusverschluss profitieren und welche nicht durch das Aufstellen von rationalen Handlungsanweisungen zu lösen. Es wurde ein Stagingssystem aus klinischen und echokardiographischen Befunden erstellt, das bei Erreichen einer bestimmten Risikokonstellation den chirurgischen Ductusverschluss befürwortete.

Zusammenfassend für die in der vorliegenden Dissertation untersuchten Frühgeborenen lässt sich feststellen, daß sich bei den Kindern durch den chirurgischen Ductusverschluss sowohl die kardiale als auch die pulmonale Situation verbessert hat. 20% der vorgestellten Babys konnten nach der Operation innerhalb eines Zeitraumes von 72 Stunden extubiert werden.

Die Mortalität im perioperativen Zeitraum war null.

Es kam zu insgesamt 6 Komplikationen: 2 intraoperative Blutungen mit der Notwendigkeit einer Transfusion blieben ohne Folgeschäden, postoperativ mussten zwei Pneumothoraces und ein seröser Pleuraerguss therapiert werden und es konnte ein Restshunt identifiziert werden, der sich bis zur Entlassung des Kindes spontan verschloss.

Anästhesiebedingte Komplikationen gab es keine.

Wird der in dieser Dissertation gewählte perioperative Zeitraum von 72 Stunden betrachtet, so kann festgestellt werden, daß nach den vorliegenden Ergebnissen der chirurgische Ductusverschluss durch ein mobiles OP-Team auf den neonatologischen Intensivstationen ein sicheres und effektives Verfahren ist, das von wenig Komplikationen begleitet wird.

Ein 2013 veröffentlichtes Cochrane Review (117), das die chirurgische der medikamentösen Therapie des hsPDA bei verschiedenen outcome-Parametern gegenüberstellte fand u.a. das in Abb. 1 bis Abb. 3 dargestellte Ergebnis.

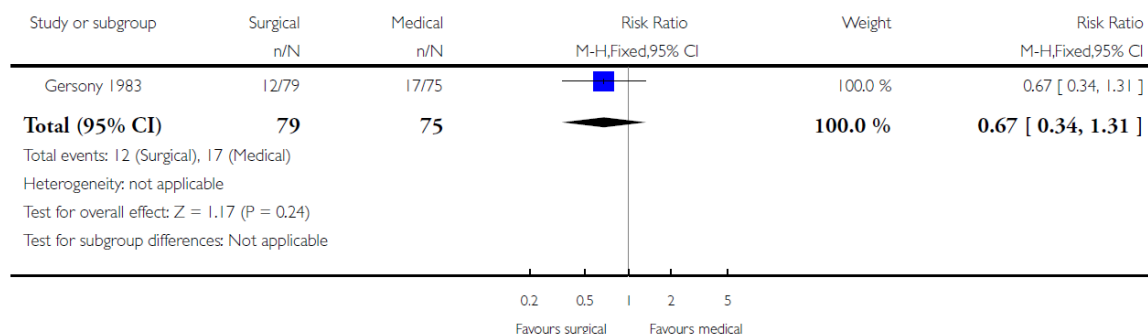


Abb. 1 Cochrane Review. Vergleich chirurgischer vs. medikamentöser PDA-Verschluss. Parameter: Tod vor Entlassung

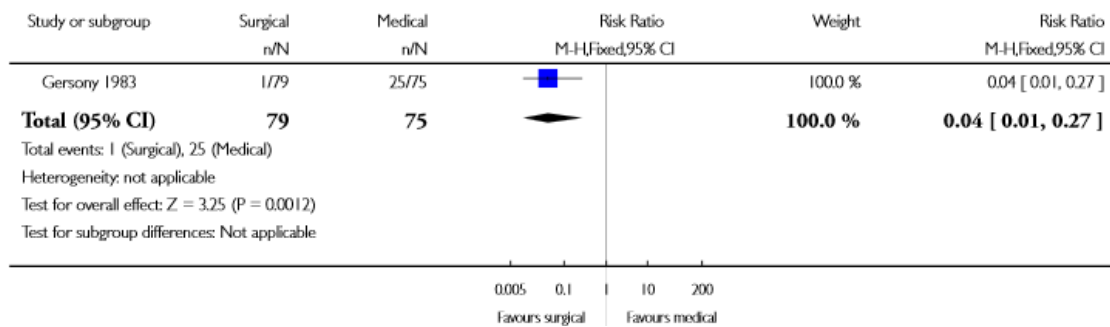


Abb. 2 Cochrane Review. Vergleich chirurgischer vs. medikamentöser PDA-Verschluss. Parameter: Versagerrate beim PDA-Verschluss

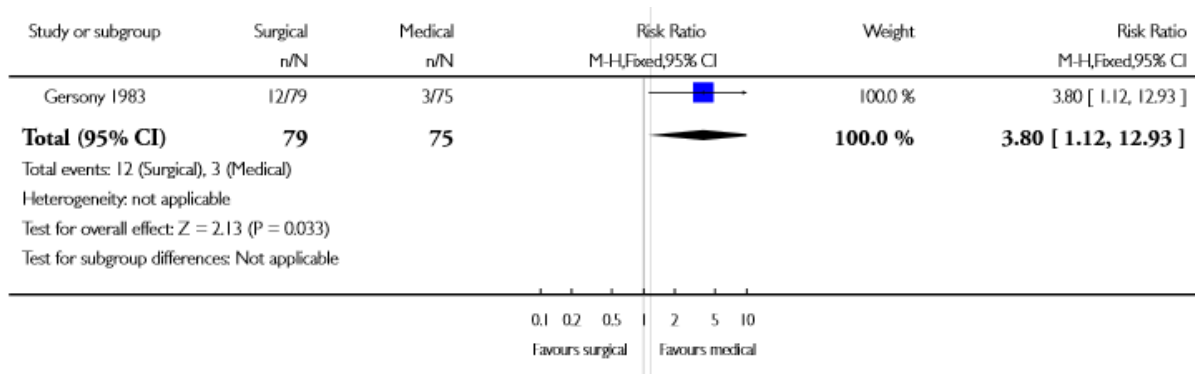


Abb. 3 Cochrane Review. Vergleich chirurgischer vs. medikamentöser PDA-Verschluss. Parameter: ROP Grad III und IV

Diesem Review liegt eine randomisierte Studie mit 154 Frühgeborenen zugrunde. Verglichen wurden der chirurgische und der medikamentöse Verschluss des hspDA, wobei beide jeweils als initiales Vorgehen zum Einsatz kamen. Wird das outcome „Tod vor Entlassung“ betrachtet, wird das chirurgische Vorgehen begünstigt, ebenso wenn das outcome „Versagerrate beim Ductusverschluss“ gewählt wird. Das Risiko, eine Frühgeborenenretinopathie (ROP) Grad III bis IV zu entwickeln ist bei den chirurgisch behandelten Kindern höher. Ob hierbei der auch in der vorliegenden Arbeit gefundene, zwar kurzfristige aber sehr hohe intraoperative Sauerstoffbedarf eine Rolle spielen könnte, muss in weiteren

Studien geklärt werden.

Ein weiteres Ziel dieser Dissertation war es, die Strukturqualität des chirurgischen Ductusverschlusses auf der neonatologischen Intensivstation zu untersuchen. Zur Strukturqualität gehört die Möglichkeit, eine Operation sicher und effektiv durchführen zu können, die empfindliche Homöostase der Frühgeborenen so wenig wie möglich zu stören und es gehört dazu die Vermeidung von Infektionen durch den Eingriff.

Die Operation auf der Station soll den hochriskanten Transport der Frühgeborenen in den Operationssaal mit den vielfältigen Gefährdungsparametern vermeiden. Vor allem die empfindliche Temperaturregulation der kleinen Kinder ist bei einem Transport gefährdet.

Bei allen Kindern wurde während der Operation eine Temperaturmessung vorgenommen. 78 (91,8%) der operierten Frühgeborenen befanden sich während der Operation in einem Temperaturbereich zwischen 37 °C und 38 °C, nur bei 4 (4,7%) lag die gemessene Temperatur zwischen 35,5 °C und 36 °C.

Die OP im beheizbaren Inkubator ist ein sicheres Verfahren um bei den Frühgeborenen eine konstante Körpertemperatur aufrecht zu erhalten.

Die Infektion des OP-Gebietes kann zu bedeutsamen postoperativen Komplikationen führen. Frühgeborene haben noch kein ausgereiftes Immunsystem und es wird angenommen, daß sie besonders anfällig für Infektionen durch eine Operation sein können.

Auf einer Intensivstation herrschen nicht die gleichen hygienischen Voraussetzungen wie in einem klassischen Operationssaal.

In der vorliegenden Dissertation wurde die Bestimmung des CRP-Wertes gewählt um Aussagen über eine mögliche Infektionsgefährdung durch die OP machen zu können. Dieser Wert wird routinemäßig erhoben und ist unabhängig von einer subjektiven Beurteilung.

Ein erhöhter CRP-Wert beweist zwar keine Infektion, ist aber ein wichtiger Parameter zur Verlaufsbeurteilung und zum Heranziehen möglicher weiterer Untersuchungen und Therapien.

Bei den hier untersuchten Kindern konnten präoperativ über alle Kliniken verteilt bei 7 (8,2%) der Kinder ein CRP-Wert über 5 mg% festgestellt werden. Postoperativ änderte sich dieses Bild und es konnte bei 35 (41,2%) der Frühgeborenen ein CRP-Wert über 10 mg% gemessen werden. Auch innerhalb der teilnehmenden Kliniken gab es in der Häufigkeit der erhöhten CRP-Werte Unterschiede. Auffällig war,

daß von den „kleineren“ Stationen kein Kind in diesem Wertebereich war. Segal et al (118) fanden bei 173 operativen Ductusverschlüssen auf der Intensivstation eine klinische Infektionsrate von 0,6/100 Eingriffen.

Es müssen alle Anstrengungen unternommen werden, um den Eingriff unter hygienisch einwandfreien Umständen vorzunehmen. Ein standardisiertes Protokoll und räumliche Mindestanforderungen (separater Raum), an das sich alle teilnehmenden Kliniken halten müssen, sind dringend zu empfehlen.

6. Zusammenfassung

Zwischen September 2002 und August 2013 wurde bei insgesamt 95 Frühgeborenen ein hsPDA durch ein mobiles OP-Team auf der neonatologischen Intensivstation verschlossen.

Von 85 Kindern konnten retrospektiv die vollständigen Datensätze erhoben werden. Diese 85 frühgeborenen Kinder waren die Datengrundlage der vorliegenden Dissertation.

Es haben neonatologische Intensivstationen von acht Kliniken an der Studie teilgenommen. Die Zuweisungsfrequenz der einzelnen Kliniken in diesem Zeitraum lag zwischen 38 Kindern (Zentrum A) und einem Kind (Zentrum G). Die Kliniken lagen in einem Umkreis von 50 Kilometer Luftlinie um die Sana Herzchirurgie Stuttgart.

Es gab keine operations- oder anästhesiebedingte Mortalität.

Das mittlere Gestationsalter der Frühgeborenen betrug 177 (SD +/- 10) Tage oder 25, 2 SSW. Ihr mittleres Geburtsgewicht lag bei 686 (SD +/- 160) Gramm.

Zur Operation kamen die Babys durchschnittlich nach 26,3 (SD +/-9) Tagen und einem mittleren Körpergewicht von 864 (SD +/- 244) Gramm.

Zuvor wurden im Mittel 2,6 medikamentöse Verschlussversuche mit Indomethacin oder/und Ibuprofen unternommen.

Die geplante Operation konnte bei allen Kindern auch durchgeführt werden.

Im Mittel benötigten die Frühgeborenen präoperativ eine F_iO_2 von 0,43. Intraoperativ steigerte sich die benötigte F_iO_2 auf 0,69 um dann 24 Stunden postoperativ auf 0,39 abzufallen.

Der Spitzenbeatmungsdruck konnte im Durchschnitt bei allen Kindern präoperativ mit rund 21 mbar, intraoperativ mit 23 mbar und postoperativ mit rund 19 mbar bestimmt werden

Der MAP fiel intraoperativ auf 30 mm Hg ab um dann postoperativ auf 44 mm Hg anzusteigen nachdem präoperativ 35 mm Hg gemessen wurden. In einer ANOVA Analyse dieser Daten mit Bonferroni Korrektur konnten diese Werte als hochsignifikant bestimmt werden ($P < 0,001$).

Nach den hier vorliegenden Daten verbesserten sich die Frühgeborenen mit einem hsPDA durch die OP signifikant. 20% aller operierten Kinder konnten innerhalb drei Tagen extubiert werden.

Die Nachbeatmungszeit war signifikant mit dem intraoperativen F_iO_2 verbunden, der Anstieg des postoperativen CRP auf Werte über 10 mg% war statistisch signifikant

abhängig vom Gewicht bei der Operation.

Bleibende Schäden durch die Operation konnten wir in keinem Fall feststellen. Es kam zu insgesamt sechs Komplikationen während der Eingriffe. Zweimal musste intraoperativ eine transfusionspflichtige Blutung versorgt werden, zweimal musste postoperativ ein Pneumothorax bzw. einmal ein seröser Pleuraerguss drainiert werden. In einem Fall wurde echokardiographisch ein Restshunt festgestellt, der sich spontan bis zur Entlassung des Kindes ohne weitere Massnahmen verschloss. In dem von uns beobachteten Zeitraum von drei Tagen kam es zu keinen weiteren Komplikationen.

Durchschnittlich betrug die OP-Zeit 37 Minuten. 90% der Kinder, die mit einem Clip versorgt wurden, benötigten eine OP-Zeit von über 40 Minuten, 27% der mit einer Ligatur verschlossenen Ducten lagen mit ihrer OP-Zeit unter 30 Minuten. In der Analyse waren diese Unterschiede nicht signifikant.

In der vorliegenden Arbeit war der operative Verschluss eines hSPDA auf der neonatologischen Intensivstation durch ein mobiles OP-Team ein sehr sicheres, effektives Verfahren, um einen als hämodynamisch bedeutsamen Ductus arteriosus bei Frühgeborenen zu verschließen.

7 Literaturverzeichnis

- (1) Chikwe J, Cooke D, Weiss A (2012): Cardiothoracic Surgery. 2nd ed. Oxford: OUP Oxford (Oxford Specialist Handbooks in Surgery)
- (2) Nick: <http://www.kardiomrt.wordpress.com>; 2013
- (3) Gournay V. The ductus arteriosus: Physiology, regulation, and functional and congenital anomalies. Arch Cardio Dis 2012; 104; 578-585
- (4) Yuh D, Vricella LA, Baumgartner WA (ed) (32). (2007) Manual of Cardiothoracic Surgery. 1st ed. The Johns Hopkins Manual of Cardiothoracic Surgery. Boston; ISBN13: 978-0-07-141652-8
- (5) Slomp J, Gittenberger De Groot AC, Glukhova MA, van Munsteren JC, Kockx MM, Schwartz SM, Koteliansky VE. Differentiation, dedifferentiation and apoptosis of smooth muscle cells during the development of the human ductus arteriosus. Arteriosc Thromb Vasc Biol 1997; 17; 1003-1009
- (6) Castaneda AR, Jonas RA, Mayer, JE, Hanley FL (eds) (1994). Cardiac surgery of the Neonate and Infant. Philadelphia: Saunders; 208
- (7) Noonan JA. A History of Pediatric Specialties: The Development of Pediatric Cardiology. Pediatric Research 2004; 56:298-306. DOI 10.1203/01.PDR.000013262.96
- (8) Schneider DJ, Moore JW. Patent Ductus Arteriosus. Circulation 2006; 114:1873-1882. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592063
- (9) Reese J. Patent Ductus Arteriosus: Mechanisms and Management. Semin Perinat 2012; 36 (2): 89-91. DOI: 10.1053/j.semperi.2011.09.017
- (10) Franklin KJ. A survey of the growth of knowledge about certain parts of the foetal cardiovascular apparatus, and about the foetal circulation, in man and some other mammals. Part I: Galen to Harvey. Ann Sci 1941; 5: 57-89
- (11) Galen C. Opera Omnia (2010), Vol.IV, 243
- (12) Obladen M. History of the ductus arteriosus: i. Anatomy and spontaneous closure. Neonatology 2011; 99: 83-89
- (13) Fransson SG. The Botallo mystery. Clin Cardiol 1999; 22: 434-436
- (14) Harvey W. (1628) Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalis. Fitzer;Frankfurt/Main
- (15) Laennec RTH (1826) Traite de l'auscultation mediate. Vol 2. JS Chaudé, Paris
- (16) Gibson GA. Persistence of the arterial duct and its diagnosis. Edinburgh Med J 1900;8:1-3
- (17) Munro JC. Ligation of the ductus arteriosus. Ann Surg 1907;46:335-338

- (18) Gross RE. A surgical approach for ligation of a patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 1939;220: 510-514
- (19) Poets CF, Franz A, Koehne P (Hrsg.) (2011). *Controversies around Treatment of the Open Duct*. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg. ISBN-13 978-3-642-20622-1
- (20) Waldeyer A.. *Anatomie des Menschen. Band2* (1975). Walter de Gruyter, Berlin. ISBN 3-11-005973-8
- (21) Echtler K, Stark K, Lorenz M et al. Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus. *Nat Med* (2010);16: 75-82
- (22) Heyman MA, Creasy RK, Rudolph AM. Quantitation of blood flow patterns in the foetal lamb in utero. In: *Proceedings of the Sir Joseph Barcroft Centenary Symposium : Foetal and Neonatal Physiology*. Cambridge, UK: Cambridge University Press. 1973; 129-135
- (23) Reed KL, Meijboom EJ, Sahn DJ, Scagnelli SA, Valdes-Cruz LM, Shenker L. Cardiac Doppler flow velocities in human fetuses. *Circulation* 1986;73:41-46
- (24) Heymann MA, Rudolph AM. Control of the ductus arteriosus. *Physiol Rev* 1975;55:62-78
- (25) Lake CL, Booker PD. (ed) *Pediatric Cardiac Anesthesia*. 2005; 4th ed; Lippincott Williams&Wilkins; Philadelphia
- (26) Rudolph AM. The Changes in the Circulation after birth. *Circulation* 1970;41: 343-359
- (27) Kleinmann CS, Donnerstein RL. Ultrasonic assessment of cardiac function in the intact human fetus. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:84S-94S
- (28) Anderson PAW, Manring A, Crenshaw C. Biophysics of the developing heart. II. The interaction of the force-interval relationship with inotropic state and muscle length (preload). *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:44-54
- (29) <http://sciweb.hfcc.edu/Biology/AP/234/Lecture/circ/fetal/fetaldiagram.jpg>. 2013
- (30) Coecani F, Olley PM. The response of the ductus arteriosus to prostaglandins. *Can J Physiol Pharmacol* 1973; 51:220-225
- (31) Michelakis E, Rebeyka I, Bateson J, Olley P, Puttagunta L, Archer, S. Voltage-gated potassium channels in human ductus arteriosus. *Lancet* 2000; 356: 134-137
- (32) Hsia TY, Wu JJ, Ringel R. Patent Ductus Arteriosus. In (4): 1049-1054; 2007
- (33) Rosen DA, Rosen KR. Anomalies of the Aortic Arch and Valve. In (25); 2005
- (34) Reller MD, Rice MJ, McDonald RW. Review of studies evaluating ductal patency in the premature infant. *J Pediatr* 1993;122:S59-S62
- (35) Hajj H, Dagle JM. Genetics of Patent Ductus Arteriosus Susceptibility and Treatment. *Semin Perinatol* 2012;36:98-104. Doi : 10.1053/j.semperi.2011.09.019
- (36) Horbar JD: The Vermont-Oxford Neonatal Network : Integrating research and clinical practice to improve the quality of medical care. *Semin Perinatol* 1995;19: 124-131

- (37) Lavoie PM, Pham C, Jang KL. Heritability of bronchopulmonary dysplasia, defined according to the consensus statement of the National Institutes of Health. *Pediatrics* 2008;122:479-485
- (38) Bhandari V, Zhou G, Bizzarro MJ, et al. Genetic contribution to patent ductus arteriosus in the premature newborn. *Pediatrics* 2009;123:669-673
- (39) Tomita H, Fuse S, Hatakeyama K, Chiba S. Epinephrine-induced constriction of the persistent ductus arteriosus and its relation to distensibility. *Jpn Circ J* 1998;62: 913-914
- (40) Hassan N, Escanye JM, Juilliere Y, Marie PY, David N, Olivier P, Ayalew A, Karcher G, Stolz JF, Bertrand A. ²⁰¹Tl SPECT Abnormalities, Documented at rest in Dilated Cardiomyopathie Are Related to a Lower Than Normal Myocardial Thickness but Not to an Excess in Myocardial wall Stress. *J Nucl Med* 2002;43:451-457
- (41) Koehne P et al. Diagnostik und Therapie des symptomatischen Ductus arteriosus des Frühgeborenen. AWMF Leitlinie Nr. 024/015. 2011; awmf online: 1-16
- (42) Hoffman JIE, Buckberg GD. Regional myocardial ischemia: causes, prediction, and prevention. *Vasc Surg* 1974;8: 115-131
- (43) Skelton R, Evans N, Smythe J. A blinded comparison of clinical and echocardiographic evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *J Paediatr Child Health* 1994;30: 406-411
- (44) Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90:195-203
- (45) Choi BM, Lee KH, Eun BL, Yoo KH, Hong YS, Son CC, Lee JW. Utility of Rapid B-Type Natriuretic Peptide assay for Diagnosis of Symptomatic Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatrics* 2005;115: 255-261
- (46) Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left-ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am heart J* 1998;135: 825-832
- (47) Czernik C, Lemmer J, Metze B, Koehne PS, Mueller C, Obladen M. B-type natriuretic peptide to predict ductus intervention in infants < 28 weeks. *Pediatr Res* 2008;64:286-290
- (48) Haas NA, Kleideiter U. *Kinderkardiologie. Klinik und Praxis der Herzerkrankungen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen.* 2011; Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York ISBN 978-3-13-149001-8
- (49) Jonathan T Forsey, Ola A Elmasry, Robin P Martin Patent arterial duct. *Orphanet J Rare Dis*: 2009,4();17 PMID:19591690
- (50) Sehgal A, McNamara PJ. Does echocardiography facilitate determination of hemodynamic significance attributable to the ductus arteriosus? *Eur J Pediatr* 2009;168: 907-914
- (51) Mellander M, Larsson LE, Ekstrom-Jodal B, Sabel KG. Prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants using Doppler and M-mode echocardiography. *Acta Paediatr Scand* 1987;76: 553-559

- (52) <http://www.adhb.govt.nz/newborn/guidelines/images/PDA%20-%20Reversed%20aortic%20flow%20-annotated.jpg>
- (53) Brooks JM, Travadi JN, Patole SK, Doherty DA, Simmer K. Is surgical ligation of patent ductus arteriosus necessary? The Western Australian experience of management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2005;90:F235-239
- (54) Noori S, McCoy M, Friedlich P, Bright B, Gottipati V, Seri I et al. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants. *Pediatrics* 2009;123:e138-e144
- (55) Benitz WE. Treatment of persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: time to accept the null hypothesis? *J Perinatology* 2010;30: 241-252
- (56) Krichenko A, Benson LN, Burrows P, Moes CA, McLaughlin P, Freedom RM. Angiographic classification of the isolated, persistently patent ductus arteriosus and implications for percutaneous catheter occlusion. *Am J Cardiol* 1989;63:877-879
- (57) Stark JF, de Leval MR, Tsang VT. (ed) *Surgery for Congenital Heart Defects* 2006; 3. Ed; John Wiley&Sons Ltd.
- (58) 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: 229-234, 34 e1
- (59) Porstmann W, Wierny L, Warnke H. Der Verschluss des Ductus Arteriosus Persistens ohne Thorakotomie. *Thoraxchirurgie* 1967;15:199
- (60) Rashkind WJ Cuaso CC. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus. *Pediatr Cardiol* 1979;1:3-7
- (61) <http://www.invasivecardiology.com/files/imagecache/normal/Initial2.png>
- (62) Cambier PA, Kirby WC, Wortham DC, et al. Percutaneous closure of the small (<2,5mm) patent ductus arteriosus using coil embolization. *Am J Cardiol* 1992; 69: 815
- (63) Tran, DN Chirurgische Versorgung des offenen Ductus arteriosus Botalli bei frühgeborenen Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 1500g auf der Kinderintensivstation. 2013; Inauguraldissertation; Münster
- (64) Burke RD, 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: 227-230
- (65) Arcilla RA, Thilenius OG, Ranniger K. Congestive heart failure from suspected ductal closure in utero. *J Pediatr* 1969; 75:74-78
- (66) Hammermann, C, Bin-Nun A, Kaplan M. Managing the Patent Ductus Arteriosus in the Premature Neonate: A New Look at What We Thought We Knew. *Semin Perinatol* 2012; 36: 130-138
- (67) Coecani F, Olley PM, Bodach E. Lamb ductus arteriosus: Effect of prostaglandin synthesis inhibitors on the muscle tone and the response to prostaglandin E2. *Prostaglandins* 1974;9:299-308

- (68) Friedman WF, Hirschklau MJ, Printz MP, et al. Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the premature infant. *N Engl J Med* 1976;2 295: 526-529
- (69) Heyman MA, Rudolph AM, Silverman MH. Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N Engl J Med* 1976;295:530-533
- (70) Patel J, Marks KA, Roberts I, Azzopardi D, Edwards AD. Ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus. *Lancet* 1995;346: 255
- (71) Allegaert K, Anderson B, Simmons S, van Overmeire B. Paracetamol to induce ductus arteriosus closure: is it valid? *Arch Dis Child* 2013; 98: 462-466
- (72) 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. *J Pediatr* 1983; 102:895-906
- (73) Jim WT, Chiu NC, Chen MR, Hung HY, Kao HA, Hsu CH, et al. Cerebral hemodynamic change and intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus. *Ultrasound Med Biol* 2005; 31: 197-202
- (74) Congdon E. Transformation of the aortic arch system during development of the human embryo. *Contrib Embr Carnegie Inst Washington* 1922; 14:47-110
- (75) Koehne, Petra. Die Bedeutung von Cyclooxygenasehemmern und Angiogenesefaktoren beim Ductusverschluß Frühgeborener. 2011; Habilitationsschrift; Charité Centrum für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin; Klinik für Neonatologie. Berlin
- (76) Colbert MC, Kirby ML, Robbins J. Endogenous retinoic acid signaling colocalizes with advanced expression of the adult smooth muscle myosin heavy chain isoform during development of the ductus arteriosus. *Circ res* 1996;78: 790-798
- (77) Nakanishi T, Gu H, Hagiwara N, Momma K. Mechanisms of oxygen-induced contraction of ductus arteriosus isolated from the fetal rabbit. *Circ Res* 1993;72: 1218-1228
- (78) Bhat R, Das UG. Management of Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants. *Indian J Pediatr* 2015; 82(1):53-60
- (79) Hemrick SEG, Hansman G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics* 2010;125: 1020- 1030
- (80) 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:R199-206
- (81) Levin M, McCurnin D, Seidner SR, et al. Postnatal constriction, ATP depletion, and cell death in the mature and immature ductus arteriosus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 290: R359-364
- (82) Weir EK, Lopez-Barneo J, Buckler KJ, Archer SL. Acute oxygen-sensing mechanisms. *N Engl J Med* 2005; 353: 2042-2055
- (83) Weir EK, Obreztkikova M, Vargese A, Cabrera JA, Peterson DA, Hong Z. Mechanisms of oxygen- sensing: a key to therapy of pulmonary hypertension and patent ductus arteriosus. *Br J Pharmacol* 2008;155: 300-307

- (84) Keck M, Resnik E, Linden B, et al. Oxygen increases ductus arteriosus smooth muscle cytosolic calcium via release of calcium from inositol triphosphate-sensitive stores. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005;288: L917-923
- (85) <https://www.perinatalzentren.org/>
- (86) https://www.aqua-institut.de/aqua/upload//2015-01_12_Pressemitteilung_Perinatalzentren.pdf
- (87) AQUA-Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH. Qualitätsreport 2010: Geburtshilfe .
- (88) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Ergebnis bei der Versorgung von Früh- und Neugeborenen mit sehr geringem Geburtsgewicht. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2008
- (89) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine befristete Außervollzugsetzung einer Änderung der Mindestmengenvereinbarung: Mindestmengen für Früh- und Neugeborene Perinatalzentren Level 1. 16. Dezember 2010. BAnz. Nr. 200 (p. 4480) 31. Dezember 2010. Köln: Bundesanzeiger 2010.
- (90) Andropoulos DB, Stayer SA, Russell IA. *Anesthesia for Congenital Heart Disease*. 2005; Blackwell Futura. Malden, MA. USA
- (91) Rolland A, et al. Natural evolution of patent ductus arteriosus in the extremely preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2015;100: 55-58
- (92) Heuchan AM, Hunter L, Young D. Outcomes following the surgical ligation of the patent ductus arteriosus in premature infants in Scotland. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2012;97:39-44
- (93) Mandhan P, Brown S, Kukkady A, Samarakkody U. Surgical Closure of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Low Birth Weight Infants. *Congen Heart Dis* 2009; 4: 34 – 37
- (94) Vida VL, et al. Is There an Optimal Timing for Surgical Ligation of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants?. *Ann Thorac, Surg* 2009; 87: 1509 - 1516
- (95) Perez KM, Laughon MM. What is new for patent ductus arteriosus management in premature infants in 2015? *Curr Opin Pediatr* 2015;27: 158 – 164
- (96) Heuchan AM, Clyman RI. Managing the patent ductus arteriosus: current treatment options. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2014; 99: 431 – 436
- (97) Burnard ED. The cardiac murmur in relation to symptoms in the newborn. *Br Med J* 1959;1: 134 -138
- (98) Jones RW, Pickering D. Persistent ductus arteriosus complicating the respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1977; 52:274-281
- (99) Oh W, Poindexter BB, Perritt R, Lemons JA, Bauer CR, Ehrenkranz RA , et al. Association between fluid intake and weight loss during the first ten days of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2005; 147: 786 - 790

- (100) Dollberg S, Lusky A, Reichman B. Patent ductus arteriosus, indomethacin and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a population-based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 184 -188
- (101) Vanpee M, Ergander U, Herin P, Aperia A. Renal function in sick, very low birth-weight infants. *Acta Paediatr* 1993; 82: 714 – 718
- (102) Evans N, Kluckow M. Early ductal shunting and intraventricular hemorrhage in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1996; 75: F183 – F 186
- (103) Shortland DB, et al. Patent ductus arteriosus and cerebral circulation in preterm infants. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32: 386 – 393
- (104) Lee HJ, Sim GH, Jung KE, et al. Delayed closure effect in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Korean J Pediatr* 2008; 51: 1065 – 1070
- (105) Fonseca E, Georgiev SG, Gorenflo M, Loukanov TS. Patent ductus arteriosus in preterm infants: Benefits of early surgical closure. *Asian Cardiovascular & Thoracic Annals* 2014; 22 (4): 391 – 396
- (106) Narayanan M, Cooper B, Weiss H, Clyman RI. Prophylactic indomethacin: factors determining permanent ductus arteriosus closure. *J Pediatr* 2000; 136: 330 – 337
- (107) Tantraworasin A, et al. Timing of surgical closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates? *Asian Cardiovascular & Thoracic Annals* 2012; 20(1): 12 – 18
- (108) Lim MTC, Ratnavel N. A prospective review of adverse events during interhospital transfers of neonates by a dedicated neonatal transfer service. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9(3): 289 – 293
- (109) Moss SJ, Embleton ND, Fenton AC. Towards safer neonatal transfer: The importance of critical incident review. *Arch Dis Child* 2005; 90: 729 – 732
- (110) Lemmers PM, Molenschot MC, Evens J, et al. Is cerebral oxygen supply compromised in preterm infants undergoing surgical closure for patent ductus arteriosus? *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2010; 95: F429 – F434
- (111) SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal research Network. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010; 362: 1959 – 1969
- (112) Wolf AR. Ductal ligation in the very low birth weight infant: simple anesthesia or extreme art? *Pediatric Anesthesia* 2012; 22: 558 - 563
- (113) Gould DS, Montenegro LM, Gaynor JW, Lacy SP, Ittenbach R, Stephens P, Steven JM, Spray TL, Nicolson SC. A Comparison of On-Site and Off-Site Patent Ductus Arteriosus Ligation in Premature Infants. *Pediatrics* 2003; 112(6): 1298- 1301
- (114) Svakumar S, Lee L, Tillett A, Wells F, Dunning J, Kelsall AW. Outcome of ligation of the persistently patent arterial duct in neonates performed by an outreach surgical team. *Cardiol Young* 2007; 17: 541 – 544
- (115) Noori S. Pros and Cons of Patent Ductus Arteriosus Ligation: Hemodynamic Changes and Other Morbidities After Patent Ductus Arteriosus Ligation. *Semin Perinatol* 2012; 36: 139 – 145

- (116) McNamara PJ, Sehgal A. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging. *Arch Dis Child* 2008; 93(1): F 424 – 427
- (117) Malviya MN, Ohlsson A, Shah SS. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants (Review). *The Cochrane Collaboration* 2013. Wiley & Sons
- (118) Segal I, Kang C, Albersheim SG, Skarsgard ED, Lavoie PM. Surgical site infections in infants admitted to the neonatal intensive care unit. *J Pediatr Surgery* 2014; 49: 381 – 384

8. Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Professor Dr.med. N. Doll, Ärztlicher Direktor der SANA Herzchirurgie Stuttgart, sehr herzlich für die freundliche und stets hilfsbereite Betreuung bei der Abfassung dieser Dissertationsschrift bedanken. Es war für mich jederzeit unproblematisch und kurzfristig möglich auf meine Fragestellungen Antwort zu erhalten.

Den Chirurgen Dr. med. Michael Scheid, Chefarzt des Zentrums für angeborene Herzfehler Stuttgart, Dr. med. Ioannis Tzanavaros, Oberarzt der SANA Herzchirurgie Stuttgart und meinem Ehemann, Dr.med. Tilmann Röhl, leitender Oberarzt der Abteilung für Kinderherzanästhesie der SANA Herzchirurgie Stuttgart möchte ich herzlich danken für die Überlassung des Themas der Arbeit und für ihre Ermutigung während des Schreiben dieser Arbeit und ihre konstruktive Kritik bei der Durchsicht des Manuskriptes.

Ich danke Frau Brigitte Stäbler, wissenschaftliche Mitarbeiterin des Zentrums für angeborene Herzfehler Stuttgart, für ihre ausdauernde Unterstützung und ihre wertvollen praktischen Ratschläge.

9. Lebenslauf

Name	Mitra Röhl
Familienstand	verheiratet, 2 Kinder (18, 16)
Geburtsdatum	03.04.1967
Geburtsort	Würzburg
26.01.2015	Approbation als Ärztin. Regierungspräsidium Baden-Württemberg
18.11.2014	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
12.03.2010	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
01.10.2007	Beginn des Medizinstudiums an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen
ab Juni 2007	freiberufliche Tätigkeit im Schmerzteam der SANA Herzchirurgie Stuttgart.
Erziehungszeiten:	Oktober 2003 bis September 2007
01.10.1992 – 01.09.2003	Kinderkrankenschwester auf der Intensivstation für Kinder- und Erwachsenen Chirurgie der SANA Herzchirurgie Stuttgart
01.10.1988 – 10.09.1992	Ausbildung zur Kinderkrankenschwester

19.06.1988

Abitur am Städtischen Schönborn-Gymnasium
Würzburg

10. Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, daß ich die Dissertation mit dem Titel

Der operative Verschluss eines persistierenden Ductus Arteriosus bei Frühgeborenen durch ein mobiles OP-Team auf der neonatologischen Intensivstation. Qualitäts- und Sicherheitsindikatoren

in der SANA Herzchirurgie Stuttgart, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität
Tübingen, Klinik für Herzchirurgie
unter Anleitung von Herrn Professor Dr. med. Kai-Nicolas Doll

1. selbstständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Quellen angefertigt und sonst keine anderen gedruckten oder ungedruckten Materialien verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer anderen Fakultät als Dissertation zur Erlangung eines akademischen Grades angeboten habe.

Stuttgart, den 14.06.2015

Mitra Röhl