

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut an der
Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Direktor: Prof. Dr. Jan-Henning Klusmann

**Retrospektiver Vergleich der klassischen Ligatur des persistierenden Ductus
arteriosus mit dem interventionellen Katheter-Verschluss beim Frühgeborenen
<1500g.**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Hannah Vermehren

aus Cambridge, Vereinigtes Königreich

Frankfurt am Main, 2022

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut an der
Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Direktor: Prof. Dr. Jan-Henning Klusmann

**Retrospektiver Vergleich der klassischen Ligatur des persistierenden Ductus
arteriosus mit dem interventionellen Katheter-Verschluss beim Frühgeborenen
<1500g.**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Hannah Vermehren

aus Cambridge, Vereinigtes Königreich

Frankfurt am Main, 2022

Dekan: Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent: Prof. Dr. Rolf Schlößer
Korreferent: Prof. Dr. Kyriakos Oikonomou
ggf. 2. Korreferent/in:
Tag der mündlichen Prüfung: 09.01.2023

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	6
1.1. Allgemein.....	6
1.2. Diagnostik und Definition eines hsPDA.....	7
1.3. Therapie.....	7
2. Fragestellung.....	9
3. Hypothese.....	10
4. Zielsetzung.....	10
5. Material und Methoden.....	10
5.1. Zielgrößen.....	12
5.2. Statistische Analyse.....	13
6. Ergebnisse.....	14
6.1. Ausschluss.....	14
6.2. Patientencharakteristika.....	15
6.3. Diagnostik.....	16
6.4. Nicht-medikamentöse Therapie des hsPDA.....	18
6.5. Outcome.....	20
6.5.1. Kinder ohne PDA.....	20
6.5.2. Kinder mit Ligatur.....	21
6.5.3. Kinder mit interventionellem Verschluss.....	22
6.6. Matched pairs.....	24
6.7. Vergleich der Patientencharakteristika der Gruppen.....	27
6.7.1. Vergleich der Kinder ohne PDA mit operativ therapierten Kindern.....	27
6.7.2. Vergleich der Kinder nach Ligatur mit den Kindern nach Intervention....	30
6.7.3. Vergleich der matched pairs der Interventions-Gruppe.....	32
6.7.4. Vergleich des Relativen Risikos für Folgeerkrankungen.....	33
7. Diskussion.....	34
8. Zusammenfassung (Deutsch).....	43
9. Zusammenfassung (Englisch).....	45
Literaturverzeichnis.....	47
Danksagung.....	51
Schriftliche Erklärung.....	52

Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Mediane und Standardabweichung der Patientencharakteristika.....	16
Tabelle 2: Prozentuale Anteile der Patientencharakteristika.....	16
Tabelle 3: Mediane und Standardabweichung der diagnostischen Parameter.....	17
Tabelle 4: Prozentuale Anteile der diagnostischen Parameter.....	17
Tabelle 5: Prozentuale Anteile der therapeutischen Parameter.....	19
Tabelle 6: Mediane und Standardabweichung der therapeutischen Parameter.....	19
Tabelle 7: Prozentuale Anteile der Outcome-Parameter.....	23
Tabelle 8: Mediane und Standardabweichung der Outcome-Parameter.....	24
Tabelle 9: Prozentuale Anteile der matched pair- und Interventionsgruppe.....	26
Tabelle 10: Mediane und Standardabweichung der matched pair- und Interventionsgruppe.....	27
Tabelle 11: Signifikanz der Unterschiede zwischen Kindern ohne PDA und Kindern nach Eingriff.....	29
Tabelle 12: Signifikanz der Unterschiede zwischen Kindern nach Ligatur und Kindern nach Intervention.....	31
Tabelle 13: Signifikanz der Unterschiede zwischen Kindern nach Intervention und den matched pair-Kindern der Kontrollgruppe.....	32
Tabelle 14: Vergleich der Relativen Risiken für Folgeerkrankungen zwischen Kindern nach Ligatur und Kindern nach Intervention.....	34

Abkürzungsverzeichnis

ASD	Atrialer Septumdefekt
AVSD	Atrio-Ventrikulärer Septumdefekt
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
COX	Cyclooxygenase
ELBW	Extremely low birthweight
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
GIT	Gastrointestinal
HFO	High-flow-oxygen
hsPDA	Hämodynamisch signifikanter persistierender Ductus arteriosus
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
LA/AO-Ratio	Left-Atrium-to-Aortic-Root Ratio
MAD	Mittlerer arterieller Blutdruck
NEC	Nekrotisierende Enterocolitis
PDA	Persistierender Ductus Arteriosus
PIP	Inspiratorische Druck
PPH	Porto-pulmonale Hypertension
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
RDS	Respiratory distress syndrome
RR	Relatives Risiko
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
SSW	Schwangerschaftswochen
VLBW	Very low birthweight
VSD	Ventrikulärer Septumdefekt

1. Einleitung

1.1. Allgemein

Der Ductus arteriosus ist ein physiologischer Shunt im Fetalkreislauf und stellt eine Umgehung der Lungenstrombahn dar. Durch verschiedene peri- und postpartale Prozesse verschließt sich der Ductus arteriosus beim reifgeborenen Kind in aller Regel innerhalb von 24 bis 72 Lebensstunden.¹ Je unreifer und früher ein Kind geboren wird, desto häufiger bleibt der Spontanverschluss aus, da die Muskulatur des Ductus arteriosus nicht auf die Reize, welche zu dessen Verschluss führen sollen, reagieren kann.² Es kommt zum **persistierenden Ductus arteriosus (PDA)**.^{3(pp181-182)} Bei Kindern mit einem Geburtsgewicht <1500g (very low birthweight) kommt es bei etwa 33% der Fälle zu einem PDA,^{4,5} bei Neugeborenen <1000g Geburtsgewicht (extremely low birthweight) persistiert dieser sogar bei bis zu 66% über die ersten 6 Lebenstage hinaus.⁶ Über den PDA kommt es durch die Abnahme des Gefäßwiderstandes im Lungenkreislauf innerhalb der ersten Lebenstage zum links - rechts Shunt. Dieser verursacht eine Reihe von hämodynamischen Effekten, welche mit Morbidität und Mortalität des Frühgeborenen in Zusammenhang gebracht werden.⁷

Durch den links - rechts Shunt kommt es zu einer Rezirkulation von Blut in den Lungenkreislauf und dadurch zu einer kardialen Belastung mit Erweiterung des linken Vorhofs und der linken Kammer.^{2,3} Durch den erhöhten Blutfluss im Lungenkreislauf kann eine Verschlechterung der pulmonalen Situation bis hin zur Notwendigkeit der Beatmung resultieren. Dieses sogenannte „Steal-Phänomen“ mit Blutfluss über den PDA kann zusätzlich zu einer Hypoperfusion der Organsysteme führen.^{2,8,9} Der Fehlfluss über den PDA kann in der Entwicklung eines Lungenödems und dadurch in einer sich verschlechternden Beatmungssituation mit reduzierter Compliance und gestörter Oxygenierung resultieren. Eine weitere mögliche Folge ist die Verminderung des Blutvolumens im Körperkreislauf.^{2,9} Diese Minderdurchblutung kann die Kompensationskapazität des Herzens übersteigen, wodurch es zur Linksherzbelastung, pulmonalen Hypertension und Organminderperfusion von Darm, Niere und Hirn kommen kann.^{2,9}

Ein länger bestehender PDA ist mit einer Vielzahl von unerwünschten Folgen assoziiert, dazu gehören unter anderem eine verlängerte assistierte Beatmung, höhere Mortalität, Bronchopulmonale Dysplasie (BPD), Lungenblutung, Nekrotisierende Enterocolitis (NEC), Nierenfunktionsstörung, Intraventrikuläre Blutung (IVH), Periventrikuläre Leukomalazie (PVL) und Infantile Cerebralparese.^{2,9}

1.2. Diagnostik und Definition eines hsPDA

Einen Konsens für die einheitliche Definition eines therapiebedürftigen hämodynamisch signifikanten PDA (hsPDA) gibt es nicht.² Die Diagnose eines hsPDA erfolgt mittels klinischer, echokardiographischer, dopplersonographischer und laborchemischer Kriterien. Der Goldstandard zur Klassifizierung eines möglichen PDA ist die transthorakale Echokardiografie^{10,11}; hiermit lassen sich Größe, Shuntrichtung und Shuntflussgeschwindigkeit sowie die Volumina von Atrium und Ventrikel bestimmen.² Relevante Parameter für einen hsPDA stellen dabei ein LA/AO-Ratio (left-atrium-to-aorta-Ratio) von $\geq 1,4$ und erhöhte pulmonalarterielle Flussgeschwindigkeiten dar.¹¹ Außerdem werden die zerebrale und intestinale Perfusion dopplersonografisch beurteilt; dabei sind vor allem ein retrograder diastolischer Fluss in der Arteria cerebri anterior und den Mesenterialgefäßen relevante Parameter einer systemischen Relevanz des PDA.² Klinische Parameter wie ein vorhandenes systolisch-diastolisches Herzgeräusch, Herzinsuffizienz, ausbleibende Besserung bzw. Verschlechterung der Beatmungssituation und NEC-Verdacht werden zusätzlich herangezogen, um die hämodynamische Signifikanz des PDA zu beurteilen.^{3(p183)}

1.3. Therapie

Zur Therapie des PDA existiert aufgrund fehlender Evidenz keine allgemeingültige Empfehlung.¹² In der Regel wird eine medikamentöse Therapie mit einem Cyclooxygenase-Hemmer (COX-Hemmer), Ibuprofen oder Indometacin, neuerdings auch Acetaminophen (Paracetamol) angestrebt.² Die Verschlussraten liegen bei 66-70% bei Therapiebeginn am 3. Lebenstag, ohne

signifikanten Unterschied in der Wahl des Medikaments.^{13,14} Das Nebenwirkungsprofil ist hauptsächlich durch eine Verminderung des zerebralen und mesenterialen Blutflusses gekennzeichnet.¹⁵ Hierbei zeichnet sich Ibuprofen im Vergleich zu Indometacin als sicherste Variante in Hinblick auf die Reduktion der systemischen Perfusion aus.¹⁶ Während Paracetamol bei extrem Frühgeborenen weniger effektiv als Indometacin und Ibuprofen im Verschluss des hsPDA ist,¹⁷ resultiert es im Vergleich zu Ibuprofen in einer geringeren gastrointestinalen (GIT) - Blutungswahrscheinlichkeit sowie Beeinflussung der Nierenfunktion und eignet sich dadurch vor allem dann, wenn COX-Inhibitoren kontraindiziert sind.¹⁸

Bei Fortbestehen des persistierenden Ductus arteriosus mit klinischer Relevanz, wird beim Frühgeborenen in den meisten Zentren eine linksseitige Thorakotomie mit Ligatur des Ductus durch Einbringen eines Gefäß-Clips durchgeführt. Zu den häufigsten Komplikationen des Eingriffs zählen Pneumothorax und Stimmbandlähmung, sowie intraoperative Blutung und Wundinfektionen.¹⁹ Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2014 zeigt, dass die Ductusligatur mit einer verminderten Mortalität, jedoch mit einem erhöhten Risiko für eine beeinträchtigte neurologische Entwicklung, eine chronische Lungenerkrankung und eine schwere Retinopathia praematurorum (ROP) einhergeht.²⁰

Ein interventioneller Ductusverschluss ist bei Kindern außerhalb der Neugeborenenperiode etabliert. Durch eine größere Expertise und die Verfügbarkeit von verbesserten und kleineren technischen Instrumenten wurde dieses Verfahren auch für Frühgeborene mit niedrigem Gewicht anwendbar.²¹ Es gibt in der Literatur einige Erfahrungsberichte über dieses Verfahren, allerdings mit kleinen Fallzahlen.²¹⁻²³ 2020 publizierten *Sathanandam SK, Gutfinger D, O'Brien L, et al.* eine multizentrische Studie, in der mit einer Erfolgsrate von 95,5% ein Ductusverschluss mittels interventionellem Katheter erreicht werden konnte.²⁴ Dabei kam es lediglich bei 5 der 200 Patienten zu moderaten Regurgitationen über die Trikuspidalklappe, welche vermutlich traumatisch im Rahmen des Eingriffs beschädigt wurde.²⁴ Aktuell gibt es noch keine randomisierte kontrollierte Studie die eine Ligatur mit der interventionellen

Verschlussmethode vergleicht. Die bisherigen Erfahrungen lassen jedoch annehmen, dass sich die Lungenfunktion schneller verbessern und die postligationelle Verschlechterung der kardialen Situation bei einem interventionellen Verschluss ausbleiben könnte.^{22,25,26} Auch im Universitätsklinikum Frankfurt am Main wurde dieses Verfahren wiederholt zum Verschluss des persistierenden Ductus arteriosus angewendet. Hierzu behandelte man die Kinder nach einem vergeblichen medikamentösen Ductusverschlussversuch oder bei Kontraindikationen gegen diesen ausschließlich konservativ, und ließ den PDA offen. Nach Erreichen eines arbiträr festgelegten Mindestgewichtes wurden die Kinder dann mittels interventionellem Ductusverschluss therapiert.

2. Fragestellung

Die vorliegende Studie soll retrospektiv untersuchen, wie sich die verschiedenen operativen Optionen, Ligatur oder interventioneller Ductusverschluss, beim Frühgeborenen <1500g, auf Mortalität und Morbidität auswirken. Dabei wird untersucht, wie häufig eine Therapie überhaupt notwendig bzw. durchgeführt wurde und wie oft ein medikamentöser Verschlussversuch fehlschlug oder kontraindiziert war. Als Kontraindikationen werden hierbei IVH, NEC, Sepsis und eine ungenügende Gerinnung gewertet. Des Weiteren werden die Anteile der operativen Therapieformen und deren Indikationen analysiert und miteinander verglichen. Hiermit soll geklärt werden, ob sich für Kinder, die eine Katheterintervention erhielten ein signifikant besseres Outcome im Vergleich zur Ligatur ergab. Außerdem wird die Zeitspanne zwischen Diagnose und Therapieerfolg beurteilt, um auch hier einen signifikanten Nutzen durch eine der Behandlungen zu beurteilen.

Die wichtigste Erkenntnis, die wir uns von der Studie erhoffen, ist inwiefern sich verschiedene Therapieformen hinsichtlich des Outcomes der Kinder unterscheiden. Dabei sind vor allem eine mögliche BPD, aber auch die Entwicklung von NEC, Sepsis und IVH >II. Grad als Hauptmortalitätsfaktoren im Rahmen der Frühgeburtlichkeit mit PDA entscheidende Faktoren, die betrachtet werden. Es soll dabei speziell geklärt werden, ob Frühgeborene, die einen

interventionellen Katheterverschluss erhielten, weniger schwer betroffen sind als die, deren Ductus durch eine Ligatur verschlossen wurde.

3. Hypothese

Beim operativen Verschluss eines PDA besteht die Gefahr einiger postoperativer Komplikationen und eine Assoziation mit einer Reihe von für Frühgeborene typischen Erkrankungen.

Wir erwarten, dass ein zunächst konservatives Vorgehen, gefolgt von einem PDA-Verschluss durch interventionellen Katheter, das Risiko von Komplikationen senkt, ohne die Morbidität der Frühgeborenen zum Zeitpunkt der Entlassung zu erhöhen.

4. Zielsetzung

Ziel ist es, die operativen Behandlungsmethoden des hsPDA bezüglich ihres Outcomes und der Mortalität der Kinder miteinander zu vergleichen. Dadurch erhoffen wir uns in Zukunft eine fundiertere Entscheidungsfindung bei der Therapiewahl des hsPDA und die Grundlage für eine spätere prospektive Studie zu legen.

5. Material und Methoden

Es handelt sich um eine retrospektive kontrollierte Studie.

Die zu dieser Untersuchung notwendigen Daten wurden aus den Patientenakten anhand eines strukturierten Fragebogens erhoben. Die Daten wurden mit Hilfe des Programms Microsoft EXCEL 2016 aufbereitet und verwaltet. Von den in die Studie eingeschlossenen Kindern wurden Geburtsjahr, Geburtsgewicht, Körperlänge und Kopfumfang zum Geburtszeitpunkt, sowie Geschlecht und Geburtsort erhoben. Beim Geburtsort wurde lediglich zwischen Inborn und Outborn unterschieden, also zwischen Kindern, die in der Uniklinik Frankfurt geboren wurden und solchen, die erst hierher verlegt werden mussten. Bezüglich der maternalen Parameter erfassten wir Alter und Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt der Entbindung, eventuelle Mehrlingsschwangerschaft, wobei nicht zwischen Zwillingen, Drillingen und Vierlingen unterschieden wurde, Geburtsmodus sowie erfolgte Surfactantgaben

vor Geburt des Kindes. Den Geburtsmodus unterteilten wir in Spontan- oder Sectio-Geburt, unabhängig von der Sectioindikation. Bei der Surfactantgabe wurde lediglich zwischen vollständiger, also 2 Zyklen umfassender und unvollständiger Gabe unterschieden. Eine einmalige Gabe setzten wir mit einer nicht erfolgten Gabe gleich. Außerdem erfassten wir CRIB-Score, 5-Minuten-APGAR-Wert und arterielle Nabelschnur-pH-Werte der Kinder bei Geburt. Im Verlauf des Aufenthalts wurden mögliche Grade eines Respiratory distress syndrome (RDS), zu Deutsch Atemnotsyndrom, erfasst. Bei erfolgter Untersuchung wurden die Ergebnisse der ersten aussagekräftigen Echokardiografie inklusive Durchmesser eines vorhandenen PDA und der LA/AO-Ratio erhoben. Bei Kindern ohne echokardiografische Untersuchung gingen wir bei klinisch unauffälligem Kind davon aus, dass kein PDA vorliegt. Bei Vorliegen eines PDA wurde beurteilt, ob der PDA-Durchmesser $\geq 1,5$ mm oder $< 1,5$ mm betrug, da dies eines der Kriterien für einen hämodynamisch signifikanten PDA darstellt. Das LA/AO-Ratio wurde aus diesem Grund ebenfalls nach Überschreiten eines Grenzwertes von $\geq 1,4$ bzw. $< 1,4$ unterteilt. Die Ergebnisse einer Schädelsonografie wurden in Bezug auf den Resistance Index nach Pourcelot in der Arteria cerebri anterior untersucht. Falls ein hsPDA vorlag, wurde die kumulative Flüssigkeitsaufnahme pro Tag der letzten 72 Stunden vor Diagnose erfasst. Bezüglich der erfolgten Therapien wurden Indikation, Lebenstag des Therapiebeginns, Kontraindikationen und Komplikationen erhoben. Für alle Kinder mit erfolgtem Ductusverschluss wurden außerdem Daten der 3 Tage vor, sowie nach Verschluss erfasst: maximale inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO_2), Beatmungsform (konventionell, CPAP, HFO oder keine Beatmung), maximaler inspiratorischer Druck (PIP) im Falle einer konventionellen Beatmung und mittlerer peripherer Blutdruck (systolisch, diastolisch und mittlerer arterieller Druck (MAD)). Zur Beurteilung des Outcomes erfassten wir Beatmungsparameter (O_2 -Bedarf in Tagen, letzter Lebenstag des O_2 -Bedarfs, Beatmungszeit für invasive und CPAP-Beatmung und letzter Lebenstag der Beatmung), die Dauer einer parenteralen Ernährung, den Schweregrad einer aufgetretenen BPD, eine operativ versorgte NEC, eine IVH mit Schweregrad $>II$, eine diagnostizierte PVL, eine Nierendysfunktion und den maximalen Serum-Kreatinin-Wert während des Aufenthalts. Hier wurde noch beurteilt, ob ein Grenzwert des

Serum-Kreatinins von 1,8 mg/dl überschritten wurde. Die Grenze wurde gewählt, da diese eine Kontraindikation für die medikamentöse Behandlung des PDA darstellt. Die Anzahl antibiotikapflichtiger Septikämien/Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS) und Tod während des Aufenthalts wurden ebenfalls erfasst. Bei Entlassung wurden Lebensstag, sowie Gewicht, Körperlänge und Kopfumfang inklusive deren Perzentilen und die Veränderung der Perzentilen über den gesamten Aufenthalt dokumentiert.

5.1. Zielgrößen

Eingeschlossen wurden alle stationär behandelten Kinder des Schwerpunktes Neonatologie, die zwischen dem 01.01.2013 und dem 31.12.2019 in der Uniklinik Frankfurt am Main mit einem Geburtsgewicht von <1500g geboren wurden oder innerhalb der ersten 13 Lebenstage aus einem anderen Krankenhaus übernommen wurden. Dabei wurde das Jahr 2013 als Startzeitpunkt festgelegt, da in diesem Jahr das erste Kind durch einen interventionellen Katheterverschluss behandelt wurde.

Ausgeschlossen wurden Kinder mit schweren Fehlbildungen, komplexen Herzfehlern oder Tod innerhalb der ersten 3 Lebenstage.

Es wurden 4 Gruppen identifiziert:

Gruppe 1: Frühgeborene ohne hsPDA mit einem Geburtsgewicht <1500g oder Kinder, deren hsPDA nicht therapiert wurde (Kontrollgruppe)

Gruppe 2: Kinder mit hsPDA und definitiver medikamentöser Therapie

Gruppe 3: Kinder mit operativer Ductusligatur

Gruppe 4: Kinder mit interventionellem Katheterverschluss (Frühgeborene, die bei einem hsPDA entweder keine Medikamente erhielten (Kontraindikationen) oder einen erfolglosen Versuch eines medikamentösen Ductusverschlusses hatten und zu einem späteren Zeitpunkt einen interventionellen Verschluss mittels Herzkatheter erhielten).

Verglichen wurde die Morbidität der Gruppen zum Zeitpunkt des errechneten Geburtstermins bzw. des Entlassungszeitpunktes der Kinder ohne PDA mit denen, die eine Ligatur oder eine Intervention erhielten. Die Kinder, die

erfolgreich medikamentös behandelt wurden, flossen nicht in die Auswertung ein.

Als Kriterien der Morbidität galten: das Auftreten einer bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) nach Erreichen der Schwangerschaftswoche 36, eine behandlungsbedürftige ROP, sowie der Zustand nach operativ versorgter NEC, IVH >II. Grades oder Einschränkung der Nierenfunktion mit einem Serum-Kreatinin von >1,8mg/dl. Weiterhin wurden Beatmungsdauer, Sauerstoffbedarf, Dauer des Nahrungsaufbaus, Aufenthaltsdauer bis zur Entlassung und Wachstumsparameter miteinander verglichen.

Da die BPD als wichtigster empirischer und theoretischer Parameter im Fokus stand, waren die Hauptzielgrößen BPD und Tod am errechneten Geburtstermin bzw. bei Entlassung.

Die übrigen oben erwähnten Größen waren Nebenzielgrößen.

5.2. Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe der Version 11.12 von Bias und Microsoft Excel 2016. Alle Tests wurden zweiseitig und mit einem Signifikanzniveau von 95 % durchgeführt.

Die Erfassung von Häufigkeiten wurde mittels deskriptiver Statistik wie Median und Standardabweichung vorgenommen. Für die Berechnung des Signifikanzniveaus für Unterschiede zwischen je 2 Gruppen wurden für Variablen mit dichotomen Werten Fisher's exakter Test und für Variablen mit ordinalskalierten Daten der Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test verwendet. Bei Letzterem wurde die Effektstärke nach Rosenthal angegeben. Zusätzlich wurden die Risiken für Folgeerkrankungen, also BPD, schwere BPD, IVH, ROP, NEC und Tod mittels relativem Risiko (RR) verglichen.

Für Perzentilen, die rechnerisch unter der 1. bzw. über der 99. lagen, wurde der Wert 0,5 bzw. 99,5 angenommen. Die p-Werte wurden nach Bonferroni-Holm korrigiert, dadurch ergab sich ein neues Bonferroni-Holm- α -Niveau, mit welchem die Prüfung auf Signifikanz erfolgte.

Verglichen wurden im ersten Schritt alle Kinder nach nicht-medikamentösem Verschluss des hsPDA mit allen Kindern ohne PDA. Im zweiten Schritt wurden die Kinder mit interventionellem Verschluss mit denen nach operativem Verschluss verglichen. Zuletzt verglichen wir alle interventionell versorgten Kinder mit jeweils 2 als matched pairs aus der Kontrollgruppe isolierten Kindern. Gematcht wurde hierbei nach Schwangerschaftswoche bei Geburt und Geburtsgewicht.

Die statistische Auswertung erfolgte unter der Betreuung und Beratung von Mitgliedern des Instituts für Biostatistik (Dr. Hanns Ackermann).

6. Ergebnisse

6.1. Ausschluss

Es wurden 25 Kinder, die innerhalb der ersten 3 Lebenstage verstarben, ausgeschlossen.

Bei den 12 Kindern, die wegen komplexer Fehlbildungen ausgeschlossen wurden handelte es sich um: ein Kind mit komplettem Atrio-ventrikulärem-Septum-Defekt (AVSD), ein Kind mit Trisomie 18 und komplexem Herzvitium, ein Kind mit Trisomie 15 und einem Double-Outlet-Right-Ventricle vom Fallot-Typ, ein Kind mit Edwards-Syndrom, ein Kind mit Beckwith-Wiedemann-Syndrom, multiplen Cava-Thromben und Nonrotation des Darms und einem Kind mit komplexem Herzvitium bestehend aus einem Atrio-Ventriculären-Septum-Defekt mit großem Atriale Septumdefekt (ASD) Typ 1, ASD Typ 2, kleinem Ventrikelseptumdefekt (VSD), valvulärer Pulmonalisstenose und PDA. Ein weiteres Kind wurde wegen einer Abgangsstenose der linken Pulmonalarterie in Kombination mit einem ASD Typ 2 und einem Pseudo-Cor-Triatrium sinister ausgeschlossen. Des Weiteren schlossen wir ein Kind mit Noonan-Syndrom und Porto-pulmonaler Hypertension (PPH), ein Kind mit Williams-Beuren Syndrom, ein Kind mit komplettem Atrioventrikulärem Kanal und schmalem linken Ventrikel und ein Kind mit komplettem Atrioventrikulärem Kanal mit Inlet-VSD und ASD im Septum primum und secundum aus.

Außerdem wurden 4 Kinder ausgeschlossen, die nur wenige Tage in domo behandelt wurden und bei denen keine Aufzeichnungen der übernehmenden

Kliniken vorlagen. Weitere 6 Kinder wurden ausgeschlossen, da außer einer Geburtsbestätigung keinerlei Daten vorlagen.

6.2. Patientencharakteristika

Von den insgesamt 469 in die Studie eingeschlossenen Kindern hatten 341 (72,7%) keinen PDA, 16 (3,4%) erhielten einen operativen Verschluss des Ductus per Ligatur und 12 (2,6%) wurden interventionell versorgt. Die übrigen Kinder erhielten entweder eine erfolgreiche medikamentöse Therapie (92 Kinder, 19,6%) oder wurden trotz diagnostiziertem hsPDA nicht therapiert (8 Kinder, 1,7%).

Die Kinder wurden im Median mit 28+4 (± 19 Tage) SSW geboren, wogen dabei 1120 ± 311 g (Perzentile 32 ± 24), waren 37 ± 4 cm (Perzentile 34 ± 26) groß und hatten einen Kopfumfang von 26 ± 3 cm (Perzentile 25 ± 23). 51,4 % der Kinder waren männlich, 64% waren Einlinge. Der arterielle Nabelschnur-pH-Wert lag bei Geburt im Median bei $7,3 \pm 0,1$, der 5-Minuten-APGAR-Wert betrug 8 ± 2 , der CRIB-Score lag bei 2 ± 4 . Die Mütter waren bei Geburt der Kinder im Median 32 ± 5 Jahre alt und die Kinder verbrachten 63 ± 43 Tage im Anschluss an ihre Geburt in der Klinik. Bei 67,2% der Kinder erfolgte vor der Geburt eine vollständige Lungenreifebehandlung der Mutter. 85,3% der Kinder wurden per Sectio geboren, 60,1% erhielten mindestens eine Surfactantgabe, davon im Median $1 \pm 0,8$ Mal. Ein RDS entwickelten 64,6% der Kinder (Grad 1 18,3%, Grad 2 14,7%, Grad 3 14,5%, Grad 4 7,5%, unklarer Schweregrad 8,7%). (Tab. 1, 2)

	Ligatur		Intervention		Kein PDA	
	Median	Stdabw.	Median	Stdabw.	Median	Stdabw.
Gestationsalter [SSW]	24+3	1+1	24+6	1+4	29+2	2+4
Geburtsgewicht [g]	605	169	800	194	1200	294
Geburtsgewicht [P]	26	23	40	19	29	24
Geburtslänge [cm]	30	4	33	3	38	4
Geburtslänge [P]	20	21	46	19	30	26
Kopfumfang [cm]	21	1	25	2	27	3
Kopfumfang [P]	8	10	34	16	25	23
Nabelschnur-pH	7,3	0,1	7,3	0,2	7,3	0,1
5-Minuten-APGAR	8	2	6	1	8	2
CRIB-Score	9	4	8	4	2	4
LOS [Tage]	129	52	127	42	58	36
Alter der Mutter [Jahre]	32	4	33	4	32	5
Surfactant-Gaben	1	1	1	1	0	1

Tabelle 1: Mediane und Standardabweichung (Stdabw.) der Patientencharakteristika. [SSW]=Schwangerschaftswoche. [P]=Perzentile.

	Ligatur (n=16) (%)	Intervention (n=12) (%)	Kein PDA (N=341) (%)
Geburtsort			
Inborn	15 (93,8)	10 (83,3)	321 (94,1)
Outborn	1 (6,3)	2 (16,7)	20 (5,9)
Geschlecht			
männlich	10 (62,5)	5 (41,7)	175 (51,3)
weiblich	6 (37,5)	7 (58,3)	166 (48,7)
Einling	13 (81,3)	9 (75,0)	213 (62,5)
Mehrling	3 (18,8)	3 (25,0)	124 (37,5)
Lungenreifebehandlung erfolgt	10 (62,5)	8 (66,7)	243 (71,3)
Keine Daten	1 (6,3)	-	-
Geburtsvorgang			
Sectio	14 (87,5)	9 (75,0)	295 (86,5)
Spontan	2 (12,5)	3 (25,0)	46 (13,5)
Surfactantgabe erfolgt	16 (100)	10 (83,3)	172 (50,4)
RDS	12 (75,0)	10 (83,3)	146 (42,8)
RDS Grad 1	3 (18,8)	3 (25,0)	65 (19,1)
RDS Grad 2	1 (6,3)	2 (16,7)	47 (13,8)
RDS Grad 3	5 (31,3)	2 (16,7)	33 (9,7)
RDS Grad 4	1 (6,3)	1 (8,3)	20 (5,9)
RDS unklarer Grad	2 (12,5)	2 (16,7)	26 (7,6)

Tabelle 1: Prozentuale Anteile der Patientencharakteristika

6.3. Diagnostik

Von den 469 Kindern erhielten 378 (80,1%) eine Echokardiographie, diese erfolgte im Median am 5. (Minimum: 1., Maximum 78.) Lebenstag. Der mediane Durchmesser der darstellbaren PDA lag bei $1,7 \pm 0,4$ mm, bei 41 (10,8%) der Kinder war der PDA im Durchmesser $\geq 1,5$ cm groß und wies damit auf eine hämodynamische Relevanz des Ductus hin. 47 (10%) der Kinder erhielten eine

Messung des LA/AO-Ratio, dabei lag der Median bei $1,55 \pm 0,32$. Den Grenzwert von $\geq 1,4$ überschritten dabei 36 (76,6%) der Untersuchungen, dieser weist ebenfalls auf eine hämodynamische Relevanz des PDA hin. Des Weiteren wurde bei 286 (60,1%) der Kinder eine Sonographie der Arteria cerebri anterior mit Resistance-Index-Bestimmung vorgenommen, um eine zerebrale Minderperfusion zu untersuchen. Dabei lag der Median des Resistance-Index bei $0,72 \pm 0,08$. 53 (18,5%) dieser gemessenen Werte überschritten den Grenzwert von $\geq 0,8$, ab dem eine pathologischer diastolischer Fluss in den Zerebralarterien angenommen werden kann.

Die Diagnose eines hsPDA erfolgte bei 129 (27,5%) Kindern, im Median am 4. (Minimum: 3., Maximum: 47.) Lebenstag. Die kumulative Flüssigkeitsaufnahme lag bei diesen Kindern in den 72 Stunden vor Diagnose im Median bei 126 ± 52 ml/kgKG/Tag. (Tab. 3, 4)

	Ligatur		Intervention		Kein PDA	
	Median	Stdabw.	Median	Stdabw.	Median	Stdabw.
UKG am LT	5	2	4	10	5	10
Durchmesser PDA [mm]	1,5	0,4	1,8	0,6	1,3	1
LA/AO-Ratio	1,6	0,2	1,6	0,1	1,5	0,1
RI-Index ACI	0,77	0,08	0,8	0,1	0,7	0,07
Diagnose hsPDA am LT	5	2	4	10	-	-
Flüssigkeitsmenge in 72 h [ml/kgKG/Tag]	148	63	132	54	-	-

Tabelle 2: Mediane und Standardabweichung (Stdabw.) der diagnostischen Parameter. UKG=Echokardiographie. LT=Lebenstag.

%	Ligatur (n=16) (%)	Intervention (n=12) (%)	Kein PDA (n=341) (%)
Echokardiographie			
ja	16 (100)	12 (100)	250 (73,3)
nein	0 (0)	0 (0)	91 (26,7)
Durchmesser PDA			
$\geq 1,5$ cm	7 (43,8)	5 (41,7)	1 (0,3)
$< 1,5$ cm	1 (6,3)	0 (0)	2 (0,6)
Keine Daten	8 (50)	7 (58,3)	338 (99,1)
LA/AO-Ratio			
$\geq 1,4$	6 (37,5)	5 (41,7)	2 (0,6)
$< 1,4$	1 (6,3)	0 (0)	0 (0)
Keine Daten	9 (56,3)	7 (58,3)	339 (99,4)
RI-Index ACI			
$\geq 0,8$	1 (6,3)	6 (50)	17 (5)
$< 0,8$	6 (37,5)	4 (33,3)	180 (52,8)
Keine Daten	9 (56,3)	2 (16,7)	144 (42,2)

Tabelle 3: Prozentuale Anteile der diagnostischen Parameter

6.4. Nicht-medikamentöse Therapie des hsPDA

Von den 128 Kindern mit hsPDA wurden 92 (71,9%) erfolgreich medikamentös behandelt, 16 (12,5%) erhielten eine Ligatur, davon waren 15 (93,8%) vorher erfolglos medikamentös therapiert worden. 12 (9,4%) Kinder wurden interventionell behandelt, von diesen hatten 10 (83,3%) vorher einen erfolglosen medikamentösen Therapieversuch. (Tab. 5, 6)

Die Ligatur erfolgte im Median am 25. (Minimum: 15., Maximum: 241.) Lebenstag und verlief bei 15 (93,8%) Kindern komplikationslos. Ein Kind entwickelte in der Folge des Eingriffs einen Pneumothorax. Keines der Kinder verstarb innerhalb der ersten sieben Tage nach der Prozedur. In den letzten drei Tagen vor der Operation betrug der FiO_2 im Median 45 ± 16 %. Alle (100%) Kinder wurden in diesem Zeitraum beatmet (13 (92,9%) konventionell, keines (0%) mit CPAP, 1 (7,1%) mit HFO). Der maximale PIP betrug bei den konventionellen Beatmungen im Median 19 ± 2 mbar, der mittlere systolische Blutdruck lag bei 52 ± 6 mmHg, der mittlere diastolische Blutdruck bei 25 ± 4 mmHg und der MAD bei 34 ± 4 mmHg. In den ersten drei Tagen nach der Operation betrug der FiO_2 im Median 60 ± 12 %, in diesem Zeitraum wurden 14 (100%) Kinder beatmet (13 (92,9%) konventionell, keines (0%) mit CPAP, 1 (7,1%) mit HFO), der maximale PIP lag bei den konventionellen Beatmungen bei 20 ± 3 mbar, der mittlere systolische Blutdruck bei 57 ± 5 mmHg, der mittlere diastolische Blutdruck bei 30 ± 4 mmHg und der MAD bei 39 ± 4 mmHg. Von 2 Kindern lagen für diese Zeiträume keine Daten vor. (Tab. 5, 6)

Die Katheter-Interventionen wurden im Median am 85. (Minimum: 21., Maximum: 226.) Lebenstag durchgeführt und verliefen ausnahmslos ohne Komplikation. Innerhalb der ersten sieben Tage nach der Prozedur verstarb keines der Kinder. Während der letzten drei Tage vor Intervention lag der FiO_2 im Median bei 23 ± 9 %, 3 (30%) Kinder wurden in diesem Zeitraum beatmet (2 (66,7%) konventionell, keines (0%) mit CPAP, 1 (33,3%) mit HFO), der maximale PIP betrug bei den konventionellen Beatmungen im Median 20 ± 1 mbar, der mittlere systolische Blutdruck lag bei 80 ± 14 mmHg, der mittlere diastolische Blutdruck bei 37 ± 11 mmHg und der MAD bei 52 ± 11 mmHg.

Innerhalb der ersten drei Tage nach der Intervention betrug der FiO₂ im Median 24 ± 8 %, 3 (30%) Kinder wurden in diesem Zeitraum assistiert beatmet (2 (66,7%) konventionell, 1 (33,3%) mit CPAP, keines (0%) mit HFO), der maximale PIP wurde bei den konventionellen Beatmungen im Median bei 19 ± 1 mbar eingestellt, der mittlere systolische Blutdruck lag bei 74 ± 14 mmHg, der mittlere diastolische Blutdruck bei 38 ± 7 mmHg und der MAD bei 51 ± 8 mmHg. Es lagen von 2 Kindern keine Daten für diese Zeiträume vor. (Tab. 5, 6)

	Ligatur (n=16) (%)	Intervention (n=12) (%)
Medikamentöser Therapieversuch	15 (93,8)	10 (83,3)
Komplikationen	1 (6,2)	0 (0)
3 Tage vor Verschluss beatmet	14 (100)	3 (30)
konventionell	13 (92,9)	2 (66,7)
CPAP	0 (0)	0 (0)
HFO	1 (7,1)	1 (33,3)
3 Tage nach Verschluss beatmet	14 (100)	3 (30)
konventionell	13 (92,9)	2 (66,7)
CPAP	0 (0)	1 (33,3)
HFO	1 (7,1)	0 (0)

Tabelle 4: Prozentuale Anteile der therapeutischen Parameter

	Ligatur		Intervention	
	Median	Stdabw.	Median	Stdabw.
Lebenstag PDA-Verschluss	25	-	85	-
3 Tage vor Verschluss				
FiO ₂ [%]	45	16	23	9
max. PIP [mbar]	19	2	20	1
Blutdruck [mmHg]				
systolisch	52	6	80	14
diastolisch	25	4	37	11
MAD	34	4	52	11
3 Tage nach Verschluss				
FiO ₂ [%]	60	12	24	8
PIP [mbar]	20	3	19	1
Blutdruck [mmHg]				
systolisch	57	5	74	14
diastolisch	30	4	38	7
MAD	39	4	51	8

Tabelle 5: Mediane und Standardabweichung (Stdabw.) der therapeutischen Parameter

6.5. Outcome

6.5.1. Kinder ohne PDA

Kinder ohne PDA erhielten im Median 2 Tage lang zusätzlichen Sauerstoff, dabei variierte die Dauer zwischen keinem und maximal 159 Tagen. Diese Therapie konnte im Median am 2. Lebenstag beendet werden, hier lag die Variabilität zwischen keinem Bedarf und dem 170. Lebenstag. Nicht berücksichtigt wurden dabei 9 Kinder, die mit Heimsauerstoff entlassen wurden, 2 Kinder, die mit fortlaufender Sauerstofftherapie verlegt wurden, sowie 7 Kinder, die unter Sauerstofftherapie verstarben. Im Median wurden die Kinder bis zu ihrem 7. (Minimum: Keine Beatmung, Maximum: 121.) Lebenstag beatmet, davon keine bis maximal 70 Tage konventionell (Median: 0 Tage) und keine bis maximal 61 Tage mittels CPAP (Median: 5 Tage). Nicht einbezogen wurden 4 Kinder, die mit Beatmung verlegt wurden (davon eins mit konventioneller, 2 mit CPAP und eins mit HFO-Beatmung) und 8 Kinder, die unter laufender Beatmung verstarben. Eine parenterale oder teilparenterale Ernährung war zwischen keinem und 103 Tage erforderlich (Median: 13 Tage). Hierbei wurde ein Kind nicht berücksichtigt, welches mit parenteraler Ernährung verlegt wurde, ebenso ein Kind, das mit parenteraler Ernährung entlassen wurde, sowie 5 Kinder, die verstarben während sie noch eine parenterale Ernährung erhielten.

Eine BPD entwickelten in dieser Gruppe 78 (25%) der Kinder (49 (15,7%) mild, 17 (5,4%) moderat, 12 (3,8%) schwer). Ausgeschlossen wurden hier Kinder, die vor Erreichen der errechneten 36. SSW entlassen (ein Kind) bzw. verlegt (18 Kinder) wurden oder verstarben (9 Kinder).

Eine behandlungsbedürftige schwere ROP entwickelten 5 (1,6%) der Kinder; nicht in die Statistik einbezogen wurden Kinder, die entlassen (ein Kind) bzw. verlegt (14 Kinder) wurden oder verstarben (7 Kinder) bevor eine ROP-Diagnostik abgeschlossen war. An einer operationsbedürftigen NEC erkrankten 10 (3%) Kinder, hier nicht eingeschlossen wurde ein Kind, das am 7. Lebenstag verlegt wurde sowie 2 Kinder, die am 4. Lebenstag verstarben. Eine IVH >II. Grades entwickelten 18 (5,3%) der Kinder, eine PVL wurde bei 4 (1,2%) diagnostiziert. Unter einer Nierendysfunktion litten 4 (1,2%) der Kinder (eine chronische Niereninsuffizienz unklarer Genese, eine Nephrokalzinose, eine

polyzystische Niere und ein erweitertes Nierenbecken), die maximal gemessene Kreatinin-Konzentration im Serum lag im Median bei $0,79 \pm 0,36$ mg/dl, davon erreichten 7 Kinder (2,4%) eine Serumkonzentration über einem Wert von 1,8 mg/dl. Diese Grenze wurde gewählt, da sie laut AWMF-Leitlinie zur Therapie des PDA als Kontraindikation für eine medikamentöse Therapie gilt.²⁹ 79 (23,2%) der Kinder erhielten während des Aufenthalts mindestens eine antibiotische Therapie im Zuge einer Sepsis oder eines SIRS, diese traten kein bis maximal 4 (Median: 0) Mal auf. 9 (2,6%) der Kinder verstarben. Die Entlassung nach Hause erfolgte im Median am 61 ± 33 . Lebenstag, dabei lag das Gewicht der Kinder bei 2735 ± 635 g (9 ± 18 . Perzentile), die Körperlänge bei 47 ± 3 cm (3 ± 16 . Perzentile) und der Kopfumfang bei 33 ± 2 cm (11 ± 28 . Perzentile). Um eine Entwicklungstendenz der Perzentilen abzuschätzen wurden die Differenzen zwischen den Geburts- und Entlassperzentilen berechnet: hierbei zeigte sich eine Veränderung der Gewichtspersentile im Median um -13 ± 25 . Die Perzentilenveränderung der Körpergröße lag bei -18 ± 26 und die Änderung des Kopfumfanges bei -5 ± 29 . (Tab. 7, 8)

6.5.2. Kinder mit Ligatur

Kinder mit operativem Verschluss ihres PDA erhielten zwischen 44 und 127 Tage lang zusätzlichen Sauerstoff (Median: 85 Tage). Dies konnte zwischen dem 44. und 127. Lebenstag beendet werden (Median: 93.). Nicht eingeschlossen wurden hier 4 Kinder, die mit Heimsauerstoff entlassen wurden sowie ein Kind, das mit fortlaufender Sauerstoffgabe verlegt wurde. Eine Beatmung erfolgte im Median bis zu ihrem 68. (Minimum: 43., Maximum: 143.) Lebenstag, davon 15 bis 133 Tage konventionell (Median: 39 Tage) und 16 bis 80 Tage mittels CPAP (Median: 28 Tage). Nicht einbezogen wurden hier 2 Kinder, die mit Beatmung entlassen wurden (davon eins mit konventioneller und eins mit CPAP), sowie ein Kind, das mit CPAP-Beatmung verlegt wurde. Eine parenterale oder teilparenterale Ernährung wurde im Median für 30 Tage verabreicht (Minimum: 4, Maximum 138). Eine BPD entwickelten 15 (100%) der Kinder mit Ligatur (4 (26,7%) mild, 5 (33,3%) moderat, 6 (40%) schwer). Nicht mit einbezogen wurde hier ein Kind, das vor Erreichen der errechneten 36. SSW verlegt wurde.

Eine schwere ROP musste bei 5 (33,3%) Kindern behandelt werden; nicht berücksichtigt wurde ein Kind, welches verlegt wurde, bevor eine ROP-Diagnostik abgeschlossen war. Eine NEC wurde bei einem (6,3%) Kind diagnostiziert und operiert, eine IVH >II. Grades entwickelte ein (6,3%) Kind, eine PVL wurde bei keinem (0%) diagnostiziert. Eine Nierendysfunktion wurde bei keinem (0%) der Kinder festgestellt, die maximale gemessene Serum-Kreatinin-Konzentration lag im Median bei $1,41 \pm 0,22$ mg/dl, dabei wurde einmal (6,3%) der Grenzwert von 1,8 mg/dl überschritten. Mindestens eine antibiotische Therapie im Rahmen einer Sepsis oder eines SIRS war bei 9 (56,3%) der Kinder nötig, im Median trat eine Sepsis/SIRS einmal auf (Minimum: 0, Maximum: 4). Ein (6,3%) Kind verstarb. Eine Entlassung nach Hause konnte im Median am 144 ± 33 . Lebenstag erfolgen, dabei wogen die Kinder im Median 3860 ± 689 g (30 ± 26 . Perzentile), waren 51 ± 3 cm (31 ± 22 . Perzentile) groß und hatten einen Kopfumfang von 36 ± 1 cm (31 ± 27 . Perzentile). Die Gewichtsveränderung wurde mit -3 ± 36 Perzentilen gemessen, die Körperlängenveränderung mit $+2 \pm 24$ und die Änderung des Kopfumfanges mit -20 ± 29 . (Tab. 7, 8)

6.5.3. Kinder mit interventionellem Verschluss

Kinder, die einen interventionellen Verschluss des hsPDA erhielten, benötigten zwischen 24 und 217 Tage (Median: 62 Tage) zusätzlichen Sauerstoff, diese Therapie konnte im Median am 72. (Minimum: keine, Maximum: 225.) Lebenstag beendet werden. Nicht berücksichtigt wurden dabei 3 Kinder, die mit Heimsauerstoff entlassen werden mussten. Beatmet wurden die Kinder im Median bis zu ihrem 53. (Minimum: 11., Maximum: 195.) Lebenstag, davon keinen bis 105 Tage konventionell (Median: 21 Tage) und 4 bis 49 Tage mittels CPAP (Median: 25 Tage). Eine parenterale oder teilparenterale Ernährung wurde im Median für 17 (Minimum: 8, Maximum: 225) Tage gegeben. An einer BPD erkrankten 12 (100%) der Kinder mit interventionellem Verschluss (5 (41,7%) mild, 5 (41,7%) moderat, 2 (16,7%) schwer). Eine behandlungsbedürftige schwere ROP entwickelte keines (0%) der Kinder. Ein (8,3%) Kind musste im Rahmen einer NEC operiert werden. Eine IVH >II. Grades wurde bei 3 (25%) Kindern festgestellt, eine PVL sowie eine Nierendysfunktion wurden bei keinem (0%) diagnostiziert. Die maximal

gemessene Kreatinin-Konzentration im Serum lag im Median bei $0,92 \pm 0,28$ mg/dl, den Grenzwert von 1,8 mg/dl überschritt keine (0%) davon. 6 (50%) der Kinder erhielten während des Aufenthalts mindestens eine antibiotische Therapie im Zuge einer Sepsis oder eines SIRS, im Median traten diese einmal (Minimum: keine, Maximum 3) auf. Ein (8,3%) Kind verstarb. Nach Hause entlassen werden konnten die Kinder im Median am 107 ± 42 . Lebenstag, dabei lag das Gewicht der Kinder bei 3650 ± 696 g (39 ± 26 . Perzentile), die Größe bei 52 ± 3 cm (36 ± 18 . Perzentile) und der Kopfumfang bei 35 ± 2 cm (16 ± 34 . Perzentile). Das Gewicht veränderte sich um $+9 \pm 26$ Perzentilen, die Körperlänge um $+12 \pm 13$ und der Kopfumfang um $+24 \pm 28$. (Tab. 7, 8)

	Kein PDA (n=341) (%)	Ligatur (n=16) (%)	Intervention (n=12) (%)
BPD	78 (25)	15 (100)	12 (100)
mild	49 (15,7)	4 (26,7)	5 (41,7)
moderat	17 (5,4)	5 (33,3)	5 (41,7)
schwer	12 (3,8)	6 (40)	2 (16,7)
ROP	5 (1,6)	5 (33,3)	0 (0)
NEC	10 (3)	1 (6,3)	1 (8,3)
IVH >II°	18 (5,3)	1 (6,3)	3 (25)
PVL	4 (1,2)	0 (0)	0 (0)
Nierendysfunktion	4 (1,2)	0 (0)	0 (0)
Kreatinin >1,8 mg/dl	7 (2,4)	1 (6,3)	0 (0)
≥1 Sepsis/SIRS	79 (23,2)	9 (56,3)	6 (50)
Tod	9 (2,6)	1 (6,3)	1 (8,3)

Tabelle 6: Prozentuale Anteile der Outcome-Parameter

	Kein PDA		Ligatur		Intervention	
	Median	Stdabw.	Median	Stdabw.	Median	Stdabw.
O ₂ -Therapie						
Dauer [Tage]	2	-	85	-	62	-
Ende [LT]	2	-	93	-	72	-
Beatmung [Tage]	7	-	68	-	53	-
konventionell	0	-	39	-	21	-
CPAP	5	-	28	-	25	-
Parenterale Ernährung [Tage]	13	-	30	-	17	-
Maximaler Serum-Kreatinin [mg/dl]	0,79	0,36	1,41	0,22	0,92	0,28
Anzahl Sepsis/SIRS	0	-	1	-	1	-
Entlassung						
LT	61	33	144	33	107	42
Gewicht [g]	2735	635	3860	689	3650	696
Gewicht [P]	9	18	30	26	39	26
Größe [cm]	47	3	51	3	52	3
Größe [P]	3	16	31	22	36	18
Kopfumfang [cm]	33	2	36	1	35	2
Kopfumfang [P]	11	28	31	27	16	34
Änderung Gewicht [P]	-13	25	-3	36	9	26
Änderung Größe [P]	-18	26	2	24	12	13
Änderung Kopfumfang [P]	-5	29	-20	29	24	28

Tabelle 7: Mediane und Standardabweichung (Stdabw.) der Outcome-Parameter. [LT]= Lebenstag. [P]=Perzentile.

6.6. Matched pairs

Die matched pairs für die Kinder mit interventionellem Verschluss wurden mit möglichst geringer Differenz des Geburtsalters und -gewichtes gewählt. Es wurden jedem Kind, das durch eine Intervention behandelt wurde, je 2 Kinder ohne PDA zugeordnet. Hierbei konnte eine Abweichung von ± 8 Tagen und ± 410 g erreicht werden. Es ergab sich so eine Kontrollgruppen-Größe von 24 Kindern.

Die Kinder der Kontrollgruppe wurden im Median mit 25+6 (± 10 Tage) SSW geboren, wogen dabei 730 ± 298 g (Perzentile 26 \pm 30), waren 35 ± 4 cm (Perzentile 44 \pm 26) groß und hatten einen Kopfumfang von 24 ± 23 cm (Perzentile 20 \pm 23). 16 (66,7%) der Kinder waren männlich, 21 (87,5%) waren Einlinge. Der Nabelschnur-pH-Wert betrug bei Geburt im Median $7,29 \pm 0,1$, der 5-Minuten-APGAR-Wert lag bei 7 ± 1 , der CRIB-Score bei 7 ± 5 . Die Mütter waren zum Geburtszeitpunkt 33 ± 5 Jahre alt und die Kinder verbrachten 93 ± 56 Tage in der Klinik. Bei 19 (79,2%) der Kinder erfolgte vor der Geburt eine vollständige Lungenreifebehandlung der Mutter. 18 (75%) der Kinder kamen per

Sectio auf die Welt, 20 (83,3%) erhielten mindestens eine Surfactantgabe, davon im Median 1 ± 1 -mal.

Ein RDS entwickelten 22 (91,7%) der Kinder (Grad 1: 6 (25%), Grad 2: 5 (20,8%), Grad 3: 4 (16,7%), Grad 4: 2 (8,3%), unklarer Schweregrad: 5 (20,8%)).

23 (95,8%) der Kinder erhielten eine Echokardiographie, diese erfolgte im Median am 5. (Minimum: 2., Maximum 78.) Lebenstag, keine der Untersuchungen zeigte einen hsPDA. Keines der Kinder erhielt eine dokumentierte Messung des LA/AO-Ratio. Des Weiteren wurde bei 12 (50%) der Kinder eine Sonographie der Arteria cerebri anterior mit Resistance-Index-Bestimmung vorgenommen. Dieser lag im Median bei $0,72 \pm 0,05$, einer (4,2%) dieser gemessenen Werte überschritt den Grenzwert von $\geq 0,8$.

Die Kinder benötigten zwischen keinem und 102 Tage zusätzlichen Sauerstoff (Median: 45 Tage), diese Therapie konnte im Median am 49. (Minimum: keine, Maximum: 102.) Lebenstag beendet werden. Nicht berücksichtigt wurden dabei 6 Kinder, die mit Heimsauerstoff entlassen wurden sowie 2 Kinder, die unter Sauerstofftherapie verstarben. Eine Beatmung erfolgte bis zum 33. (Minimum: 5., Maximum: 121.) Lebenstag, davon keinen bis 44 Tage konventionell (Median: 6 Tage) und 2 bis 61 Tage mittels CPAP (Median: 19 Tage). Nicht eingeschlossen wurden hier 3 Kinder, die unter laufender Beatmung verstarben. Eine parenterale oder teilparenterale Ernährung war im Median für 23 (Minimum: keine, Maximum 64) Tage erforderlich, hierbei wurden 3 Kinder nicht mit einbezogen, die verstarben, während sie noch eine parenterale Ernährung erhielten. An einer BPD erkrankten 14 (66,7%) der Kinder (3 (14,3%) mild, 5 (23,8%) moderat, 6 (28,6%) schwer). Ausgeschlossen wurden hier 3 Kinder, die vor Erreichen der errechneten 36. SSW verstarben. Eine behandlungsbedürftige schwere ROP entwickelte keines (0%) der Kinder; nicht in die Statistik einbezogen wurden 3 Kinder, die verstarben, bevor eine ROP-Diagnostik abgeschlossen werden konnte. An einer NEC operiert wurden 2 (8,7%) Kinder. Eine IVH >II. Grades erlitten 4 (16,7%) der Kinder, eine PVL wurde bei einem (4,2%) diagnostiziert. Keines (0%) der Kinder erlitt eine Nierendysfunktion, die maximal gemessene Kreatinin-Konzentration im Serum lag im Median bei $0,89 \pm 0,63$ mg/dl, davon wurde dreimal (12,5%) der Grenzwert von 1,8 mg/dl überschritten. 12 (50%) der Kinder mussten während

des Aufenthalts mindestens einmal im Rahmen einer Sepsis/eines SIRS antibiotisch behandelt werden, im Median erkrankten die Kinder einmal (Minimum: keinmal, Maximum: 2-mal). 3 (12,5%) der Kinder verstarben. Die Entlassung nach Hause konnte im Median am 108 ± 46 . Lebenstag erfolgen, dabei lag das Gewicht der Kinder bei 3320 ± 1078 g (17 ± 18 . Perzentile), die Körperlänge bei 49 ± 6 cm (6 ± 19 . Perzentile) und der Kopfumfang bei 34 ± 2 cm (6 ± 24 . Perzentile). Die Veränderung der Gewichtspersentile lag bei -2 ± 37 , die der Körperlänge bei -27 ± 35 und die des Kopfumfanges bei $-0,5 \pm 32$. (Tab. 9, 10)

	Kontrollgruppe (n=24) (%)	Intervention (n=12) (%)
Geschlecht		
männlich	16 (66,7)	5 (41,7)
weiblich	8 (33,3)	7 (58,3)
Einling	21 (87,5)	9 (75,0)
Mehrling	3 (12,5)	3 (25,0)
Lungenreifebehandlung erfolgt	19 (79,2)	8 (66,7)
Geburtsmodus		
Sectio	18 (75)	9 (75,0)
Spontan	6 (25)	3 (25,0)
Surfactantgabe erfolgt	20 (83,3)	10 (83,3)
RDS	22 (91,7)	10 (83,3)
Grad 1	6 (25)	3 (25,0)
Grad 2	5 (20,8)	2 (16,7)
Grad 3	4 (16,7)	2 (16,7)
Grad 4	2 (8,3)	1 (8,3)
RDS unklarer Grad	5 (20,8)	2 (16,7)
Echokardiografie		
ja	23 (95,8)	12 (100)
nein	1 (4,2)	0 (0)
Sonografie ACI		
Erfolgt	12 (50)	10 (83,3)
RI $\geq 0,8$	1 (4,2)	6 (50)
BPD	14 (66,7)	12 (100)
mild	3 (14,3)	5 (41,7)
moderat	5 (23,8)	5 (41,7)
schwer	6 (28,6)	2 (16,7)
ROP	0 (0)	0 (0)
NEC	2 (8,7)	1 (8,3)
IVH $>II^\circ$	4 (16,7)	3 (25)
PVL	1 (4,2)	0 (0)
Nierendysfunktion	0 (0)	0 (0)
Kreatinin $>1,8$ mg/dl	3 (12,5)	0 (0)
≥ 1 Sepsis/SIRS	12 (50)	6 (50)
Tod	3 (12,5)	1 (8,3)

Tabelle 8: Prozentuale Anteile der Matched pair- und Interventionsgruppe

	Kontrollgruppe		Intervention	
	Median	Stdabw.	Median	Stdabw.
Gestationsalter [SSW]	25+6	1+3	24+6	1+4
Geburtsgewicht [g]	730	298	800	194
P	26	30	40	19
Geburtslänge [cm]	35	4	33	3
[P]	44	26	46	19
Kopfumfang bei Geburt [cm]	24	23	25	2
[P]	20	23	34	16
Nabelschnur-pH	7,29	0,1	7,3	0,2
5-Minuten-APGAR	7	1	6	1
CRIB-Score	7	5	8	4
Alter der Mutter [Jahre]	33	5	33	4
LOS [Tage]	93	56	127	42
Anzahl Surfactantgaben	1	1	1	1
UKG [LT]	5	16	4	10
RI ACI	0,72	0,05	0,8	0,1
O ₂ -Therapie				
Dauer [Tage]	45	-	62	-
Ende [LT]	49	-	72	-
Beatmung [Tage]	33	-	53	-
konventionell	6	-	21	-
CPAP	19	-	25	-
Parenterale Ernährung [Tage]	23	-	17	-
Maximaler Serum-Kreatinin [mg/dl]	0,89	0,63	0,92	0,28
Anzahl Sepsis/SIRS	1	-	1	-
Entlassung				
Lebenstag	108	46	107	42
Gewicht [g]	3320	1078	3650	696
Gewicht [P]	17	18	39	26
Größe [cm]	49	6	52	3
Größe [P]	6	19	36	18
Kopfumfang [cm]	34	2	35	2
Kopfumfang [P]	6	24	16	34
Änderung Gewicht [P]	-2	37	9	26
Änderung Größe [P]	-27	35	12	13
Änderung Kopfumfang [P]	-0,5	32	24	28

Tabelle 9: Mediane und Standardabweichung (Stdabw.) der matched pair- und Interventionsgruppe. P=Perzentile. LT=Lebenstag. UKG=Echokardiographie.

6.7. Vergleich der Patientencharakteristika der Gruppen

6.7.1. Vergleich der Kinder ohne PDA mit operativ therapierten Kindern

Im Vergleich der Kinder ohne PDA mit der Gesamtheit der durch eine Ligatur oder eine Intervention therapierten Kinder zeigen sich in den

Patientencharakteristika einige signifikante Unterschiede. Kinder ohne PDA haben bei Geburt ein höheres Gestationsalter ($p < 0,001$; $R = 0,39$ (mittel)), sind schwerer ($p < 0,001$; $R = 0,34$ (mittel)), größer ($p < 0,001$; $R = 0,29$ (mittel)) und haben einen größeren Kopfumfang ($p < 0,001$; $R = 0,31$ (mittel)).

Allerdings ist keine Signifikanz mehr nachweisbar, wenn nicht die absoluten

Werte sondern die Perzentilen verglichen werden. Sowohl im 5-Minuten-APGAR ($p < 0,001$; $R = 0,19$ (gering)), als auch im CRIB-Score ($p < 0,001$; $R = 0,33$ (mittel)) haben Kinder ohne PDA einen besseren Ausgangswert. Des Weiteren verbringen sie weniger Zeit im Krankenhaus ($p < 0,001$; $R = 0,35$ (gering)) und brauchen seltener eine Surfactant-Gabe ($p < 0,001$; $R = 0,23$ (gering)). Kinder ohne PDA zeigen außerdem seltener ($p < 0,001$) eine Grenzwertüberschreitung im RI der Arteria cerebri anterior, dieser liegt bei 0,8.

Das Outcome der Kinder ohne PDA ist insgesamt in einigen Punkten signifikant besser, als das der Kinder nach einem Eingriff. Sie brauchen kürzer eine zusätzliche Sauerstofftherapie ($p < 0,001$; $R = 0,39$ (mittel)), diese endet früher ($p < 0,001$; $R = 0,32$ (mittel)) und es werden seltener Kinder mit Heim-Sauerstofftherapie entlassen ($p < 0,001$). Kinder ohne PDA müssen außerdem kürzer invasiv ($p < 0,001$; $R = 0,40$ (mittel)) oder mittels CPAP beatmet ($p < 0,001$; $R = 0,34$ (mittel)) und seltener mit Beatmung nach Hause entlassen werden ($p < 0,001$). Außerdem werden sie weniger lange parenteral ernährt ($p < 0,001$; $R = 0,23$ (gering)). Eine BPD entwickeln weniger Kinder ohne PDA ($p < 0,001$), diese sind seltener moderat ($p < 0,001$) oder schwer ($p < 0,001$) ausgeprägt. Es besteht kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit einer milden BPD. Des Weiteren leiden weniger Kinder ohne PDA an einer behandlungsbedürftigen ROP ($p < 0,001$) und sie haben niedrigere maximale Serum-Kreatinin-Werte ($p < 0,001$; $R = 0,31$ (mittel)). Sie haben seltener ($p = 0,001$) und im Median weniger ($p < 0,001$; $R = 0,19$ (gering)) Septitiden/SIRS. Bei Entlassung sind die Kinder ohne PDA leichter ($p < 0,001$; $R = 0,34$ (gering)), kleiner ($p < 0,001$; $R = 0,32$ (mittel)) und haben einen geringeren Kopfumfang ($p < 0,001$; $R = 0,28$ (gering)). Die Perzentilen unterscheiden sich nur signifikant für Gewicht ($p < 0,001$; $R = 0,25$ (gering)) und Körperlänge ($p < 0,001$; $R = 0,25$ (gering)). Eine Zunahme der Körperlängenperzentile innerhalb des Klinikaufenthaltes ist bei Kindern ohne PDA signifikant höher ($p < 0,001$; $R = 0,28$ (gering)). (Tab. 11)

Zusammenfassend kann man sagen, dass Kinder ohne PDA größer, schwerer und klinisch stabiler auf die Welt kommen als solche, die später einen operativen bzw. interventionellen Verschluss eines hsPDA benötigen. Sie

benötigen weniger intensivmedizinische Betreuung und entwickeln weniger Komplikationen bzw. Folgeerkrankungen.

	p-Wert	Effektstärke R	Bonferroni-Holm- α
Gestationsalter	<0,001*	0,3918 (mittel)	0,001
Geburtsgewicht			
[g]	<0,001*	0,3413 (mittel)	0,001
[P]	0,64	-	-
Geburtsgröße			
[cm]	<0,001*	0,2850 (mittel)	0,001
[P]	0,69	-	-
Kopfumfang bei Geburt			
[cm]	<0,001*	0,3135 (mittel)	0,001
[P]	0,19	-	-
Männlich	0,85	-	-
Einling	0,10	-	-
Nabelschnur-pH	0,23	-	-
5-Minuten-APGAR	<0,001*	0,1920 (gering)	0,002
CRIB-Score	<0,001*	0,3335 (mittel)	0,001
LOS	<0,001*	0,3465 (gering)	0,001
Alter der Mutter	0,77	-	-
Lungenreife abgeschlossen	0,52	-	-
Sectio	0,57	-	-
Surfactantgaben	<0,001*	0,234 (gering)	0,002
RDS	0,029	-	0,0026
Grad	0,35	-	-
Echokardiographie [LT]	0,89	-	-
Sonographie ACI RI	<0,01	-	0,0024
RI $\geq 0,8$	<0,001*	-	0,002
O ₂ -Therapie			
Dauer	<0,001*	0,3935 (mittel)	0,001
Ende	<0,001*	0,3247 (mittel)	0,001
Entlassung mit O ₂	<0,001*	-	0,002
Beatmung			
konventionell	<0,001*	0,3954 (mittel)	0,001
CPAP	<0,001*	0,3371 (mittel)	0,001
Entlassung mit Beatmung	<0,001*	-	0,001
Parenterale Ernährung	<0,001*	0,2324 (gering)	0,002
BPD	<0,001*	-	0,001
mild	0,035	-	0,0026
moderat	<0,001*	-	0,002
schwer	<0,001*	-	0,002
ROP	<0,001*	-	0,002
NEC	0,23	-	-
IVH >II°	0,08	-	-
PVL	1	-	-
Serum-Kreatinin	<0,001*	0,3082 (mittel)	0,001
>1,8	0,52	-	-
Sepsis/SIRS			
≥ 1	0,001*	-	0,002
Anzahl	<0,001*	0,1928 (gering)	0,002
Tod	0,2	-	-
Entlassung			
Gewicht [g]	<0,001*	0,3431 (gering)	0,001
Gewicht [P]	<0,001*	0,2489 (gering)	0,002
Größe [cm]	<0,001*	0,3238 (mittel)	0,001
Größe [P]	<0,001*	0,2459 (gering)	0,002

Kopfumfang [cm]	<0,001*	0,2818 (gering)	0,001
Kopfumfang [P]	0,15	-	-
Änderung Gewicht [P]	<0,01	-	0,002
Änderung Größe [P]	<0,001*	0,2836 (gering)	0,001
Änderung Kopfumfang [P]	0,43	-	-

Tabelle 10: Signifikanz der Unterschiede zwischen Kindern ohne PDA und Kindern nach Eingriff mit $\alpha=0,05$. Effektstärke nach Rosenthal. Korrigierte α -Niveaus nach Bonferroni-Holm. [P]=Perzentile. * = signifikant

6.7.2. Vergleich der Kinder nach Ligatur mit den Kindern nach Intervention

Zwischen den Kindern dieser Gruppen gibt es wenig signifikante Unterschiede – sowohl in den Ausgangscharakteristika als auch im Outcome. In den Patientencharakteristika unterschieden sich die Kinder lediglich in ihrem Kopfumfang bei Geburt - Kinder, die später eine Intervention erhielten, hatten bei Geburt einen größeren Kopfumfang (absolut: $p < 0,001$; $R = 0,75$ (sehr groß)).

Signifikant unterscheiden sich außerdem Teile der erhobenen Beatmungs- und Vitalparameter in den letzten 3 Tagen vor bzw. den ersten 3 Tagen nach dem Ductusverschluss: Vor dem Ductusverschluss liegen bei der Ligatur-Gruppe der maximal benötigte FiO_2 ($p < 0,001$; $R = 0,71$ (sehr groß)) und die Anzahl der beatmeten Kinder ($p < 0,001$) deutlich höher. Die mittleren Blutdruckwerte, sowohl systolisch ($p < 0,001$; $R = 0,67$ (mittel)) als auch diastolisch ($p < 0,001$; $R = 0,67$ (groß)) und der MAD ($p < 0,001$; $R = 0,67$ (groß)) liegen in der Interventionsgruppe deutlich höher. In den ersten 3 Tagen nach PDA-Verschluß benötigen die Kinder nach Ligatur weiterhin höhere FiO_2 -Gaben ($p < 0,001$; $R = 0,80$ (sehr groß)) und werden deutlich häufiger beatmet ($p < 0,001$).

Im Outcome unterscheiden sich die Kinder lediglich signifikant in einem deutlich höheren maximalen Serum-Kreatinin-Wert der Kinder, die eine Ligatur erhielten ($p < 0,001$; $R = 0,71$ (sehr groß)). (Tab. 12)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es zwischen den Kindern mit Ligatur und denen mit Intervention wenig signifikante Unterschiede gibt.

	p-Wert	Effektstärke R	Bonferroni-Holm- α
Gestationsalter	<0,05	-	0,001
Geburtsgewicht			
[g]	0,02	-	0,001
[P]	0,19	-	-
Geburtsgröße			
[cm]	<0,01	-	0,001
[P]	0,11	-	-
Kopfumfang bei Geburt			
[cm]	<0,001*	0,7504 (groß)	0,001
[P]	<0,01	-	0,001
Männlich	0,45	-	-
Einling	1	-	-
Nabelschnur-pH	1	-	-
5-Minuten-APGAR	0,22	-	-
CRIB-Score	0,57	-	-
LOS	1	-	-
Alter der Mutter	1	-	-
Lungenreife abgeschlossen	1	-	-
Secio	0,62	-	-
Surfactantgaben	0,80	-	-
RDS	0,67	-	-
Grad	0,63	-	-
Echokardiographie [LT]	0,87	-	-
PDA			
Durchmesser [mm]	0,52	-	-
≥ 1,5 [mm]	1	-	-
LA/AO-Ratio	1	-	-
≥ 1,4	1	-	-
Sonographie ACI RI	0,27	-	-
RI ≥ 0,8	0,13	-	-
Lebenstag Diagnose hsPDA	0,84	-	-
Flüssigkeitszufuhr letzte 72 h vor Diagnose [ml/kgKG/Tag]	0,21	-	-
Verschluss			
Medikamentöser Therapieversuch	0,56	-	-
Lebenstag	<0,01	-	0,001
Komplikationen	1	-	-
3 Tage vor Verschluss			
FiO ₂ [%]	<0,001*	0,7090 (sehr groß)	0,001
Beatmung	<0,001*	-	0,001
Max. PIP [mbar]	1	-	-
RR [mmHg]			
Systolisch	<0,001*	0,6714 (mittel)	0,001
Diastolisch	<0,001*	0,6712 (groß)	0,001
MAD	<0,001*	0,6719 (groß)	0,001
3 Tage nach Verschluss			
FiO ₂ [%]	<0,001*	0,8038 (sehr groß)	0,001
Beatmung	<0,001*	-	0,001
Max. PIP [mbar]	0,57	-	-
RR [mmHg]			
Systolisch	<0,01	-	0,001
Diastolisch	<0,01	-	0,001
MAD	<0,01	-	0,001
O ₂ -Therapie			
Tage	0,24	-	-
Ende	0,29	-	-
Entlassung mit O ₂	1	-	-
Beatmung			

konventionell	0,03	-	0,001
CPAP	0,37	-	-
Entlassung mit Beatmung	0,49	-	-
Parenterale Ernährung	0,30	-	-
BPD	1	-	-
mild	0,43	-	-
moderat	0,70	-	-
schwer	0,40	-	-
ROP	0,05	-	-
NEC	1	-	-
IVH >II°	0,28	-	-
Serum-Kreatinin	<0,001*	0,7064 (sehr groß)	0,001
>1,8	1	-	-
Sepsis/SIRS			
≥1	1	-	-
Anzahl	1	-	-
Tod	1	-	-
Entlassung			
Lebenstag	0,13	-	-
Gewicht [g]	0,91	-	-
Gewicht [P]	0,84	-	-
Größe [cm]	0,57	-	-
Größe [P]	0,61	-	-
Kopfumfang [cm]	0,49	-	-
Kopfumfang [P]	0,28	-	-
Änderung Gewicht [P]	0,43	-	-
Änderung Größe [P]	0,24	-	-
Änderung Kopfumfang [P]	0,02	-	0,001

Tabelle 11: Signifikanz der Unterschiede zwischen Kindern nach Ligatur und Kindern nach Intervention mit $\alpha=0,05$. Effektstärke nach Rosenthal. Korrigierte α -Niveaus nach Bonferroni-Holm. [P]=Perzentile. * = signifikant

6.7.3. Vergleich der matched pairs der Interventions-Gruppe

Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kindern der Interventionsgruppe und den ihnen im matched pairing zugeordneten Kindern der Kontrollgruppe. (Tab. 13)

	p-Wert	Effektstärke R	Bonferroni-Holm- α
Gestationsalter	0,42	-	-
Geburtsgewicht			
[g]	0,68	-	-
[P]	0,40	-	-
Geburtsgröße			
[cm]	0,98	-	-
[P]	0,93	-	-
Kopfumfang bei Geburt			
[cm]	0,49	-	-
[P]	0,33	-	-
Männlich	0,18	-	-
Einling	0,38	-	-
Nabelschnur-pH	0,30	-	-
5-Minuten-APGAR	0,13	-	-
CRIB-Score	0,80	-	-
LOS	0,06	-	-
Alter der Mutter	0,86	-	-

Lungenreife abgeschlossen	0,44	-	-
Sectio	1	-	-
Surfactantgaben	0,52	-	-
RDS	0,59	-	-
Grad	1	-	-
Echokardiographie [LT]	0,90	-	-
Sonographie ACI RI	0,04	0,4370 (mittel)	0,001
RI ≥0,8	0,02	-	0,001
O ₂ -Therapie			
Tage	0,10	-	-
Ende	0,11	-	-
Entlassung mit O ₂	1	-	-
Tod mit O ₂	1	-	-
Beatmung			
konventionell	0,22	-	-
CPAP	0,22	-	-
Tod mit Beatmung	0,54	-	-
Parenterale Ernährung	0,74	-	-
BPD	0,03	-	0,001
mild	0,11	-	-
moderat	0,43	-	-
schwer	0,68	-	-
NEC	1	-	-
IVH >II°	0,66	-	-
Serum-Kreatinin	0,82	-	-
>1,8	0,54	-	-
Sepsis/SIRS			
≥1	1	-	-
Anzahl	0,88	-	-
Tod	1	-	-
Entlassung			
Lebenstag	0,29	-	-
Gewicht [g]	0,18	-	-
Gewicht [P]	0,04	0,3687 (mittel)	0,001
Größe [cm]	0,02	0,4225 (mittel)	0,001
Größe [P]	<0,01	0,4757 (groß)	0,001
Kopfumfang [cm]	0,29	-	-
Kopfumfang [P]	0,61	-	-
Änderung Gewicht [P]	0,58	-	-
Änderung Größe [P]	0,93	-	-
Änderung Kopfumfang [P]	0,07	-	-

Tabelle 12: Signifikanz der Unterschiede zwischen Kindern nach Intervention und den matched pair-Kindern der Kontrollgruppe mit $\alpha=0,05$. Effektstärke nach Rosenthal. Korrigierte α -Niveaus nach Bonferroni-Holm. [P]=Perzentile. [LT]= Lebenstag

6.7.4. Vergleich des Relativen Risikos für Folgeerkrankungen

Das Relative Risiko (RR) an einer BPD zu erkranken lag bei den untersuchten Kindern beim direkten Vergleich von allen Kindern die eine Ligatur erhielten mit denen, bei denen eine Intervention durchgeführt wurde bei 1. Für eine schwere BPD lag es bei 2,25, also höher für Kinder nach Ligatur.

Das Relative Risiko für die Erkrankung an einer schweren, therapiebedürftigen ROP lag bei 0,33/0, also ebenfalls höher für Kinder nach Ligatur. Sowohl das Relative Risiko für eine operationsbedürftige NEC (0,75) als auch das für eine

IVH >II. Grades (0,25) und für das Versterben während des Klinikaufenthaltes (0,75) lag für Kinder nach Ligatur niedriger (Tab. 14).

	Ligatur (n=16)	Intervention (n=12)	RR (L/I)
BPD	16	12	1
Schwere BPD	6	2	2,25
ROP	5	0	0,33/0
NEC	1	1	0,75
IVH	1	3	0,25
Tod	1	1	0,75

Tabelle 13: Vergleich der Relativen Risiken für Folgeerkrankungen zwischen Kindern nach Ligatur und Kindern nach Intervention. Relatives Risiko (RR) = Absolutes Risiko Ligatur/Absolutes Risiko Intervention

7. Diskussion

Der persistierende Ductus arteriosus und dessen Behandlung stellen nach wie vor eine große Herausforderung in der Neonatologie dar. Er tritt gehäuft bei sehr kleinen Frühgeborenen auf und ist in dieser Gruppe von sehr vulnerablen Kindern mit einigen der häufigen Folgeerkrankungen für diese Altersgruppe assoziiert. Dabei ist vor allem der negative Einfluss des PDA auf die Entwicklung einer BPD und deren Ausprägungsschwere ein kritischer Faktor. Obwohl in den letzten Jahren einige wissenschaftliche Untersuchungen veröffentlicht wurden, die sich mit den Behandlungsmöglichkeiten des PDA nach frustrierten medikamentösen Therapieversuchen beschäftigen, hat dies noch zu keinem Konsens in der Neonatologie geführt. Einige Publikationen der letzten Jahre thematisieren die Katheterintervention zur Therapie des PDA bei Frühgeborenen und konnten hier zeigen, dass diese sowohl eine hohe Erfolgsquote als auch niedrige Komplikationsraten hat.³⁰⁻³² Auch ein Vergleich von offen-chirurgischer Ligatur und Katheterintervention wurde von einigen Autoren angestrengt: *Lenoir M, Wanert C, Bonnet D, et al.* publizierten 2021 eine 1:1 propensity-score gematchte Studie mit 92 Frühgeborenen unter 1600g Geburtsgewicht, in der sie eine vergleichbar niedrige Mortalität und Komplikationsrate zwischen der durchgeführten Mini-thorakotomie und der Katheterintervention nachweisen konnten.³³ Ebenfalls gute Ergebnisse lieferte eine retrospektive Studie mit 147 Kindern <3000g Geburtsgewicht von *Regan W, Benbrik N, Sharma SR, et al.* von 2020. Hier konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Mortalität der beiden Gruppen festgestellt werden.³⁴

Außerdem wiesen sie eine signifikant geringere mechanische Beatmungsdauer der Kinder nach Katheterverschluss im Vergleich zur Ligatur nach.³⁴

Aufgrund der immer kleiner werdenden interventionellen Kathetersysteme ist es mittlerweile möglich, auch sehr kleine Frühgeborene mit <1200g Gewicht interventionell zu behandeln.²³ Es gibt jedoch nach wie vor keine ausreichende Datenlage zur Beantwortung der Frage, ob Kinder mit PDA, bei denen eine medikamentöse Therapie nicht erfolgreich war, von einem interventionellen Verschluss in Hinblick auf häufige Folgeerkrankungen mehr profitieren als von einem operativen Verschluss mittels Ductusligatur. Es liegt allerdings nahe, dass ein interventioneller Eingriff mit weniger Komplikationen einhergeht als ein vergleichbarer offen-chirurgischer.

Aus diesem Grund beschäftigt sich diese retrospektive Untersuchung mit dem Vergleich der Outcomeparameter beider Gruppen - Tod, Bronchopulmonale Dysplasie, Intraventrikuläre Hämorrhagie, Nekrotisierende Enterocolitis und Retinopathia praematurorum.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Kinder mit PDA im Vergleich zu solchen ohne PDA ein vergleichbar gutes Outcome haben. Außerdem zeigt sich bei den Kindern, die mittels Intervention therapiert wurden seltener eine schwere BPD als bei Kinder, bei denen eine Ligatur durchgeführt wurde. Im Vergleich der Interventionsgruppe mit einer matched pair-Gruppe der Kinder ohne PDA ließ sich zeigen, dass keinerlei höhere Mortalität oder Morbidität durch diesen Eingriff resultieren.

Es wurden insgesamt 469 Kinder betrachtet und ausgewertet. Von Ihnen hatten 341 (72,7%) keinen PDA, 16 (3,4%) wurden mittels Ligatur des Ductus und 12 (2,6%) interventionell versorgt. Im direkten Vergleich der Kinder ohne PDA mit allen Kindern, die operativ versorgt werden mussten, zeigen sich in den Ausgangsbedingungen, mit denen die Kinder ins Leben starten einige signifikante Unterschiede. Kinder ohne PDA werden mit höherem Gestationsalter geboren ($p < 0,001$), sind schwerer ($p < 0,001$), größer ($p < 0,001$) und haben einen größeren Kopfumfang ($p < 0,001$). Bei einem Vergleich der altersentsprechenden Perzentilen, auf denen diese Messwerte liegen, zeigt sich keine Signifikanz mehr. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass

Kinder ohne PDA bei Geburt lediglich ein höheres Gestationsalter haben und dadurch automatisch auch größer und schwerer sind. Dieser Unterschied zwischen beiden Gruppen resultiert jedoch nicht aus dem PDA, sondern aus der Unreife der Kinder. Der PDA ist nicht die Ursache der Unreife, sondern deren Folge - eine Häufung von hsPDAs ist bei sehr kleinen Frühgeborenen beschrieben.^{3(p181)} Dadurch ergibt sich auch der in dieser Studie auffallende signifikant bessere 5-Minuten-APGAR-Wert ($p < 0,001$) und höhere CRIB-Score ($p < 0,001$) der Kinder ohne PDA. Beide sind Maße für die Unreife der Kinder. Der APGAR-Wert zeigt ein meist schon pränatal bestehendes Problem der Neugeborenen, welches mit der Frühgeburtlichkeit korreliert^{3(pp9-10)}, während der CRIB-Score einen Schätzwert der Mortalität für Kinder mit einem Geburtsgewicht von $<1500\text{g}$ darstellt.²⁷ Man kann also erwarten, dass Kinder mit einem höheren Gestationsalter auch bessere Werte in diesen Scores erreichen. Aus dieser Grundlage folgt auch die signifikant kürzere Verweildauer der Kinder ohne hsPDA im Krankenhaus ($p < 0,001$). Eine weitere Folge der höheren Unreife der Kinder mit hsPDA ist, dass sie häufiger eine Surfactantgabe benötigen ($p < 0,001$). Des Weiteren zeigen Kinder ohne PDA seltener RI-Werte von $>0,8$ in der Arteria cerebri interna ($p < 0,001$). Dies ist zu erwarten, da ein hsPDA dies direkt zur Folge haben kann.^{3(pp181-182)} Insgesamt zeigen sich in den Patientencharakteristika beider Gruppen also nur durch das unterschiedliche Gestationsalter und die Erkrankung am zu untersuchenden hsPDA bedingte signifikante Unterschiede. Dies erlaubt einen Vergleich des Outcomes bei diesen doch sehr unterschiedlichen Patientenkollektiven.

Kinder ohne PDA benötigen insgesamt weniger intensivmedizinische Unterstützung. Sie benötigen kürzer ($p < 0,001$) und weniger ($p < 0,001$) zusätzlichen Sauerstoff und müssen seltener mit Heimsauerstoff entlassen werden ($p < 0,001$). Des Weiteren sind eine invasive ($p < 0,001$) sowie eine CPAP-Beatmung ($p < 0,001$) kürzer nötig und es werden signifikant weniger Kinder mit Beatmung nach Hause entlassen ($p < 0,001$). Dieser Unterschied ist zum Einen mit dem höheren Gestationsalter und der daraus folgenden besseren Lungenreife der Kinder zu erklären. Die Kinder ohne hsPDA wurden im Median mit $29+2$ SSW geboren, während das mediane Gestationsalter bei

Geburt in der Vergleichsgruppe bei 24+5 SSW lag. Da die Lungenreife der Kinder direkt mit dem Gestationsalter korreliert,^{3(pp115-120)} resultiert ein intensiverer Therapiebedarf bei den jüngeren Kinder. Zum Anderen haben die Kinder mit hsPDA schon allein durch ihren PDA eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen Sauerstoff- und Beatmungsbedarf, da ein Offenbleiben des Ductus arteriosus zu einem Links-Rechts-Shunt und damit zur schlechteren Sauerstoffversorgung des Neugeborenen führt.^{3(pp181-182)}

Bezüglich der Folgeerkrankungen entwickeln Kinder ohne PDA seltener eine BPD ($p < 0,001$), diese ist außerdem seltener moderat ($p < 0,001$) oder schwer ($p < 0,001$) ausgeprägt. Dies ist durch das geringere Gestationsalter und die intensivere Therapie der Frühgeborenen mit PDA bedingt: Je jünger das Frühgeborene und je mehr Sauerstoff- und Beatmungstherapie erfolgen, desto höher ist auch das Risiko eine BPD zu entwickeln.²⁸ Zwangsläufig ergibt sich also für die Vergleichsgruppe ein höheres BPD-Risiko, welches wir in dieser Studie bestätigen konnten. Auch das häufigere Auftreten einer schweren, behandlungsbedürftigen ROP ($p < 0,001$) lässt sich auf die intensivere Sauerstofftherapie zurückführen.^{3(pp71-72)} Des Weiteren zeigt sich bei Kindern ohne PDA ein signifikant niedrigerer maximal gemessener Serum-Kreatinin-Wert ($p < 0,001$). Denkbar ist, dass dies mit den instabileren Kreislaufverhältnissen bei den deutlich unreiferen Kindern mit PDA oder auch mit den Auswirkungen des hsPDA selbst auf die Nierendurchblutung zusammenhängt. Relevant seltener ($p < 0,001$) und weniger ($p < 0,001$) treten bei den Kindern ohne PDA außerdem Septikämien bzw. ein SIRS auf. Hierbei spielen sicherlich die schwerere Frühgeburtlichkeit, die invasivere Therapie und der insgesamt schlechtere Allgemeinzustand der Kinder mit PDA, und nicht direkt dieser selbst eine entscheidende Rolle. Schlussendlich können die Kinder ohne PDA mit einem niedrigeren Gewicht ($p < 0,001$), kleiner ($p < 0,001$) und geringerem Kopfumfang ($p < 0,001$) als die Kinder mit PDA entlassen werden. Dies liegt selbstverständlich an der kürzeren Verweildauer – allerdings unterscheiden sich auch die Gewichts- ($p < 0,001$) und Körperlängen-Perzentilen ($p < 0,001$) signifikant. Die Kinder sind also auch relativ gesehen kleiner und leichter. Des Weiteren liegt die Zunahme der Körperlängenperzentile bei ihnen niedriger als bei den Kindern mit PDA.

Möglicherweise liegt dies am Zeitpunkt der Entlassung - Kinder ohne PDA werden im Median nach 58 Tagen entlassen, die Vergleichsgruppe nach 127. Außerdem werden Kinder mit PDA länger parenteral oder teilparenteral ernährt ($p < 0,001$). Man kann also davon ausgehen, dass sie länger eine höhere Nährstoffzufuhr erhalten und so ihr Gewicht und Wachstum besser aufholen können.

Zusammenfassend lässt sich im Vergleich der Kinder ohne PDA mit den operativ bzw. interventionell versorgten Kindern sagen, dass trotz der großen Unterschiede im Gestationsalter der Kinder die meisten anderen Unterschiede auf die Unreife der Kinder zurückführbar sind und Kinder mit PDA durch die Therapie des Ductus kein schlechteres Outcome haben.

Vorrangig interessiert jedoch, ob Kinder nach einem interventionellen Verschluss des PDA ein besseres Outcome haben, als nach einem ligationellen, da dies einen durch die Neonatologen beeinflussbaren Faktor darstellt. Tritt ein hsPDA auf und lässt sich dieser medikamentös nicht verschließen, sollte er operativ versorgt werden.²⁹ Hierbei ist das oberste Ziel möglichst wenig Folgeschäden zu verursachen, dabei stehen vor allem die Entwicklung einer BPD und der Tod des Frühgeborenen im Vordergrund. In dieser Untersuchung wurden 16 Kinder, die von 2013 bis 2019 in der Uniklinik Frankfurt am Main mittels Ligatur verschlossen wurden mit 12 Kindern verglichen, die im selben Zeitraum dort einen interventionellen Verschluss erhielten. Bei dieser kleinen Gruppengröße ist eine Signifikanz der Aussagekraft nur eingeschränkt möglich, es kann aber eine Grundlage für die zukünftige Therapie weiterer Kinder gelegt werden. Die Kinder beider Gruppen unterscheiden sich in den Ausgangscharakteristika lediglich durch zum Zeitpunkt der Geburt absolut größere Kopfumfänge ($p < 0,001$) der Kinder vor Intervention. Gemessen an der Perzentile besteht dieser nicht; beide Gruppen sind also vergleichbar. Obwohl es scheint, dass Interventionen zu einem späteren Lebenszeitpunkt der Kinder durchgeführt wurden, ist dieser Unterschied nicht signifikant und somit ist auch hier eine gute Vergleichbarkeit gegeben.

In den erhobenen Beatmungs- und Vitalparameter der Kinder in den 3 Tagen vor bzw. nach einem nachgewiesenen verschlossenen hsPDA ergaben sich signifikante Unterschiede. Bei den Beatmungsparametern FiO_2 ($p < 0,001$) und der Anzahl der beatmeten Kinder ($p < 0,001$) liegt die Gruppe mit Ligatur des Ductus in den 3 Tagen vor sowie nach Verschluss deutlich höher. Es wird also eine invasivere und intensivere Atemunterstützung benötigt. Da diese Kinder zwar nach Korrektur der p-Werte nach Bonferroni-Holm nicht signifikant, aber doch zu diesem Zeitpunkt deutlich jünger sind (25. Lebenstag bei Ligatur, 85. Lebenstag bei Intervention) kann diskutiert werden, ob der höhere Beatmungs- und Sauerstoffbedarf mit der relativeren Unreife der Kinder zu diesem Zeitpunkt zusammenhängt. Auch möglich ist, dass gerade Kinder, denen es klinisch schlechter ging, früher eine operative Therapie ihres hsPDA erhielten, und dies vorrangig mittels Ligatur erfolgte. Grund dafür ist, dass eine Intervention bei sehr kleinen Frühgeborenen insbesondere technisch große Herausforderungen bietet und eine Verlegung der sehr vulnerablen Kinder in die Radiologie erfordert, während eine Ligatur häufig auf Intensivstation erfolgen kann. Ebenfalls deutlich schlechter zeigen sich die systolischen ($p < 0,001$), diastolischen ($p < 0,001$) und mittleren arteriellen Blutdruckwerte ($p < 0,001$) vor Verschluss des Ductus per Ligatur im Vergleich zur interventionellen Gruppe. Auch hier kann das geringere Gestationsalter der Ligatur-Gruppe Ursache dieses Unterschiedes sein, da absolute Werte verglichen wurden. Im Laufe des Lebens des Neugeborenen steigen diese Blutdruckwerte jedoch physiologisch an und so ist zu erwarten, dass bei den jüngeren Kindern der Blutdruck niedriger liegt. Ebenso kann diskutiert werden, ob auch hier die frühere Therapie durch eine instabilere Situation der Kinder indiziert wurde und die hämodynamische Instabilität als Indikation für diese gesetzt wurde. Nach der operativen bzw. kathetergesteuerten Versorgung besteht kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den Blutdruckparametern beider Gruppen. Dies könnte ein Zeichen dafür sein, dass die instabileren Kinder, die eine Ligatur erhielten bezüglich ihrer Kreislauffunktion mehr vom Verschluss des PDA profitierten. Andererseits ist auch eine geringere Schwankung durch die fortgeschrittenere Reife bei den älteren Interventionskindern möglich.

Erfreulicherweise zeigt sich im Outcome der Kinder beider Gruppen lediglich ein signifikant höherer maximaler Serum-Kreatinin-Wert in der Ligatur-Gruppe ($p < 0,001$). Insbesondere bei der Häufigkeit der BPD und des Versterbens der Kinder zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Dies spricht dafür, dass die Intervention im Vergleich zur Ligatur keinen negativen Effekt auf die Morbidität und Mortalität der Kinder hat. Zusätzlich ermittelten wir das Relative Risiko der Ligatur-Kinder im Vergleich mit den Interventions-Kindern für die Entwicklung der relevantesten Folgeerkrankungen bei Frühgeborenen: Dabei zeigte sich kein höheres Relatives Risiko nach der Ligatur eine BPD zu entwickeln ($RR=1$), jedoch lag das Relative Risiko für eine schwere BPD bei 2,25. Es lässt sich also annehmen, dass die Durchführung eines kathetergesteuerten Verschlusses des hsPDA auf die Entwicklung einer schweren BPD einen positiven Einfluss im Vergleich zum offenen Verschluss mittels Ligatur hat. Dies ist ein relevantes Argument für die Durchführung einer Intervention. Das Relative Risiko für das Versterben der Kinder im Krankenhaus lag bei 0,75. Dabei muss allerdings beachtet werden, dass aufgrund der geringen Größe der Gruppen hier nur eine eingeschränkte Aussagekraft besteht – in beiden Gruppen starb jeweils ein Kind, es kann bei der Gruppengröße also davon ausgegangen werden, dass kein relevanter Unterschied besteht. Ebenfalls jeweils ein Kind aus jeder Gruppe entwickelte eine operationsbedürftige NEC, das Relative Risiko lag bei 0,75. Auch hier muss an einer Relevanz der Differenz gezweifelt werden. Das Relative Risiko für die Entwicklung einer ROP konnte mathematisch nicht bestimmt werden ($RR = 0,33/0$). Im Vergleich lässt sich aber annehmen, dass Kinder nach Ligatur ein deutlich höheres Risiko für diese Erkrankung zeigen, da in dieser Gruppe 5 der 16 Kinder aufgrund einer ROP behandelt werden mussten, während nach Intervention kein Kind eine ROP entwickelte. Eine Interpretation dieses Ergebnisses ist jedoch schwierig, da bis heute die Pathogenese der ROP nicht ausreichend geklärt ist und sich der sicher identifizierte Risikofaktor einer hohen und langen Sauerstofftherapie bei beiden Gruppen nicht signifikant unterschieden hat. Unerfreulich dagegen zeigte sich das Relative Risiko von 0,25 für die Entwicklung einer IVH >II. Grades. Ein zeitlicher Zusammenhang zwischen der interventionellen Versorgung des hsPDA und der Diagnose der

IVH konnte bei keinem der Kinder gefunden werden, sodass unklar ist, ob diese Häufung aus der Therapie resultiert.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Kinder nach Intervention ein vergleichbares Outcome wie Kinder nach Ligatur zu erwarten haben und erfreulicherweise ein relevant niedrigeres Risiko für die Entwicklung einer schweren BPD zeigen. Lediglich das Relative Risiko für eine Intraventrikuläre Hämorrhagie >II. Grades liegt höher, hier ist eine Kausalität mit der Intervention jedoch bei fehlendem zeitlichen Zusammenhang nicht gegeben.

Zur besseren Beurteilung, ob eine Intervention im Vergleich zu Kindern ohne PDA ein relevant schlechteres Outcome bringt, wurden matched pairs aus der Kontrollgruppe für diese 12 Kinder gebildet. Dadurch ergab sich eine matched pair-Gruppe von 24 Kindern mit einer Differenz von ± 8 Schwangerschaftstagen bei Geburt und ± 410 g Geburtsgewicht. Hierbei konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Dieses sehr erfreuliche Ergebnis zeigt, dass die Kinder trotz hsPDA und trotz interventioneller Therapie desselben, keinerlei verschlechterte Morbidität oder Mortalität im Vergleich zu einer auf ihr Alter und Geburtsgewicht gematchten Kontrollgruppe haben.

Insgesamt muss bei diesen teilweise sehr unterschiedlichen Gruppengrößen und den kleinen Fallzahlen in den relevanten Gruppen die Aussagekraft der signifikanten Unterschiede zwischen diesen kritisch hinterfragt werden. Eine randomisierte, kontrollierte Studie auf Grundlage dieser Arbeit könnte die Ergebnisse bestätigen.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass Kinder, die einen interventionellen Verschluss ihres hsPDA erhielten, sowohl im Vergleich zu durch eine Ligatur therapierten Kindern, als auch im Vergleich zu einer durch matched pairing aus der Kontrollgruppe erhobenen vergleichbaren Gruppe ein ebenso gutes Outcome hatten. Insbesondere die Entwicklung einer BPD und das Versterben als Hauptzielgrößen dieser Arbeit wurden nicht relevant häufiger erreicht. Es besteht sogar ein niedrigeres Relatives Risiko für die

Entwicklung einer schweren BPD bei dieser Gruppe im Vergleich zur Ligatur. Für eine zukünftige prospektive Studie in diesem Bereich kann man somit annehmen, dass eine Intervention keinen negativen Einfluss auf die Morbidität und Mortalität der behandelten Kinder hat. Eine Einführung der Intervention als Haupttherapieform bei Notwendigkeit des operativen Verschlusses eines hsPDA könnte vor dem Hintergrund der geringeren Invasivität des Eingriffs im Vergleich zur operativen Ligatur nach weiterer Prüfung in Erwägung gezogen werden.

8. Zusammenfassung (Deutsch)

Ein persistierender Ductus arteriosus (PDA) stellt bei Frühgeborenen mit <1500g Geburtsgewicht einen relevanten Faktor für eine Erhöhung der Morbidität und Mortalität dar. Aufgrund fehlender Evidenz konnte bisher keine allgemeine Therapieempfehlung nach frustriertem medikamentösem Verschlussversuch erarbeitet werden, sowohl eine Ligatur im Rahmen eines operativen Eingriffs, als auch eine Katheterintervention sind möglich. In der vorliegenden Arbeit wurde retrospektiv die Auswirkung dieser verschiedenen Therapiemethoden auf die Morbidität und Mortalität bei Frühgeborenen <1500g Geburtsgewicht mit hämodynamisch signifikantem persistierendem Ductus arteriosus untersucht. Insbesondere wurde geprüft, ob eine Katheterintervention das Risiko einer Bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) oder des Versterbens der Kinder, sowie andere häufige Folgeerkrankungen des Frühgeborenen erhöht. Analysiert wurden dafür alle 469 stationär behandelten Kinder des Schwerpunktes Neonatologie, die zwischen dem 01.01.2013 und dem 31.12.2019 in der Uniklinik Frankfurt am Main mit einem Geburtsgewicht von <1500g geboren oder innerhalb der ersten 13 Lebenstage aus einem anderen Krankenhaus übernommen wurden. Diese wurden in 4 Gruppen eingeteilt: Kinder ohne hämodynamisch signifikanten PDA (n=341), Kinder die erfolgreich medikamentös therapiert wurden (n=92), solche, die eine Ligatur erhielten (n=16) und zuletzt solche, die interventionell behandelt wurden (n=12). Die Daten der medikamentös behandelten Kinder wurden in dieser Untersuchung nicht berücksichtigt. Es wurden sowohl verschiedene Geburtsparameter um eine Vergleichbarkeit der Gruppen zu untersuchen, als auch relevante Parameter des Outcomes ausgewertet. Es zeigte sich, dass Kinder ohne PDA zum Zeitpunkt der Geburt ein höheres Gestationsalter hatten als solche mit PDA und daraus resultierend eine geringere Intensivmedizinische Betreuung und geringere Morbidität aufwiesen. Im Vergleich der Interventionskinder mit einer Matched-pair Gruppe aus 24 Kindern der Kontrollgruppe ohne PDA (± 8 Schwangerschaftstage bei Geburt und ± 410 g Geburtsgewicht) konnten keine Unterschiede in Mortalität oder Morbidität festgestellt werden. Kinder nach Intervention zeigten kein signifikant schlechteres Outcome (Bronchopulmonale Dysplasie, Intraventrikuläre Hämorrhagie, operativ versorgte nekrotisierende

Enterokolitis, therapiebedürftige Retinopathia praematurorum, Periventrikuläre Leukomalazie) im Vergleich zu Kindern nach Ligatur. Eine schwere Bronchopulmonale Dysplasie trat mit einem Relativen Risiko von 2,25 seltener auf. Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass die Interventionelle Therapie des hsPDA ein ähnlich gutes Outcome im Vergleich zur Ligatur aufweist und sogar einen Vorteil für die Kinder bringt. Aufgrund der geringen Fallzahlen muss die Relevanz diese Ergebnisse kritisch hinterfragt werden. Eine mögliche randomisierte kontrollierte Studie könnte diese bestätigen.

9. Zusammenfassung (Englisch)

A persistent ductus arteriosus is associated with a significant increase in morbidity- and mortality-rates in preterm infants <1500g birthweight. Due to a lack of evidence, there is presently no guideline on how to close the duct after unsuccessful pharmacotherapy. Both ligating the persistent ductus arteriosus surgically and catheter-intervention are possible strategies. The present study analyses the effect of different treatment strategies on morbidity and mortality-rates of premature infants at <1500g birthweight with a hemodynamically significant persistent ductus arteriosus (PDA). Special attention is given to the effect of a catheter intervention on the development of bronchopulmonary dysplasia, death and other relevant secondary diseases of the premature infant.

469 infants with a birth weight <1500g were admitted to the neonatal clinic of the Uniklinik Frankfurt am Main between 2013 and 2019. Each infant was assigned to one of four groups, depending on the treatment: infants without a PDA (control group, n=341), infants successfully treated with medication (n=92), infants receiving a catheter intervention (n=12), and infants receiving ligature surgery (n=16). The data collected for the group with solely pharmacologic treatment was not analysed in this study. Both patient characteristics at birth and relevant outcome parameters at discharge were assessed to compare therapeutic outcome across groups. Infants with no PDA showed higher gestational age at birth compared to infants with a PDA and therefore needed less intensive care and had a lower morbidity-rate. Comparing the intervention-group with a group of 24 matched-pair-infants selected from the non-PDA-group (± 8 days gestational age and ± 410 g birthweight) we found no differences in mortality or morbidity. Infants receiving an interventional treatment did not show a significant difference compared to infants after ligature in any outcome parameter, i.e., intraventricular haemorrhage, necrotic enterocolitis requiring surgical intervention, retinopathy of prematurity requiring therapy, periventricular leukomalacia. In fact, a severe bronchopulmonary dysplasia was found less frequently when compared to the ligature-group with a relative risk of 2.25. The results of this retrospective study suggest, that the interventional closure of the PDA has no detrimental effect compared to a ligature, it might even be

beneficial. Due to the small sample size in both groups, the findings of this study require further verification, e.g., through randomized controlled trials.

Literaturverzeichnis

1. Gentile R, Stevenson G, Dooley T, Franklin D, Kawabori I, Pearlman A. Pulsed Doppler echocardiographic determination of time of ductal closure in normal newborn infants. *J Pediatr*. 1981;98(3):443-448.
2. Hamrick SEG, Sallmon H, Rose AT, et al. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *Pediatrics*. 2020;146(5):e20201209.
3. Rolf F. Maier, Michael Obladen, Brigitte Stiller. *Neugeborenenintensivmedizin*. 9. ed. Springer; 2017
4. The Vermont-Oxford Trials Network: very low birth weight outcomes for 1990. Investigators of the Vermont-Oxford Trials Network Database Project. *Pediatrics*. 1993;91(3):540-545.
5. Lindell-Osuagwu L, Korhonen MJ, Saano S, Helin-Tanninen M, Naaranlahti T, Kokki H. Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature. *J Clin Pharm Ther*. 2009;34(3):277-287.
6. Koch J, Hensley G, Roy L, et al. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics*. 2006;117(4):1113-21.
7. Noori S, McCoy M, Friedlich P, et al. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants. *Pediatrics*. 2009;123(1):e138-e144.
8. Benitz WE. Treatment of persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: time to accept the null hypothesis?. *J Perinatol*. 2010;30(4):241-252.
9. Benitz WE; Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatrics*. 2016;137(1):10.1542/peds.2015-3730.
10. Jain A, Shah PS. Diagnosis, Evaluation, and Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Neonates. *JAMA Pediatr*. 2015;169(9):863-872.
11. Sallmon H, Koehne P, Hansmann G. Recent advances in the treatment of preterm newborn infants with patent ductus arteriosus. *Clin Perinatol*. 2016; 43(1):113–129

12. Okulu E, Erdeve O, Arslan Z, et al. An Observational, Prospective, Multicenter, Registry-Based Cohort Study Comparing Conservative and Medical Management for Patent Ductus Arteriosus. *Front Pediatr*. 2020;8:434. Published 2020 Jul 31.
13. Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med*. 2000;343(10):674-681.
14. Ferguson JM. Pharmacotherapy for patent ductus arteriosus closure. *Congenit Heart Dis*. 2019;14(1):52-56.
15. Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD003481. Published 2008 Jan 23.
16. Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics*. 2010;125(5):1020-1030.
17. Liebowitz M, Kaempf J, Erdeve O, et al. Comparative effectiveness of drugs used to constrict the patent ductus arteriosus: a secondary analysis of the PDA-TOLERATE trial (NCT01958320). *J Perinatol*. 2019;39(5):599-607.
18. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1(1):CD010061. Published 2020 Jan 27.
19. Koehne PS, Bein G, Alexi-Meskishvili V, Weng Y, Bühner C, Obladen M. Patent ductus arteriosus in very low birthweight infants: complications of pharmacological and surgical treatment. *J Perinat Med*. 2001;29(4):327-34.
20. Weisz DE, More K, McNamara PJ, Shah PS. PDA ligation and health outcomes: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2014;133(4):e1024-e1046.
21. Zahn EM, Nevin P, Simmons C, et al. A novel technique for transcatheter patent ductus arteriosus closure in extremely preterm infants using commercially available technology. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;85(2):240-8.
22. Sathanandam S, Balduf K, Chilakala S, et al. Role of Transcatheter patent ductus arteriosus closure in extremely low birth weight infants. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;93(1):89-96.

23. Morville P, Douchin S, Bouvaist H, Dauphin C. Transcatheter occlusion of the patent ductus arteriosus in premature infants weighing less than 1200 g. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018;103(3):F198-F201.
24. Sathanandam SK, Gutfinger D, O'Brien L, et al. Amplatzer Piccolo Occluder clinical trial for percutaneous closure of the patent ductus arteriosus in patients ≥ 700 grams. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020;96(6):1266-1276.
25. Zahn EM, Peck D, Phillips A, et al. Transcatheter Closure of Patent Ductus Arteriosus in Extremely Premature Newborns: Early Results and Midterm Follow-Up. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(23):2429-2437.
26. Sathanandam S, Justino H, Waller BR 3rd, Radtke W, Qureshi AM. Initial clinical experience with the Medtronic Micro Vascular Plug™ in transcatheter occlusion of PDAs in extremely premature infants. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017;89(6):1051-1058.
27. The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. The International Neonatal Network [published correction appears in *Lancet* 1993 Sep 4;342(8871):626]. *Lancet.* 1993;342(8865):193-198.
28. Principi N, Di Pietro GM, Esposito S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. *J Transl Med.* 2018;16(1):36. Published 2018 Feb 20.
29. Diagnostik und Therapie des symptomatischen Ductus arteriosus des Frühgeborenen. *AWMF-Leitlinie* (2011)
30. Ugan Atik S, Saltık İL. Coil ile transkateter patent duktus arteriyozus kapatılması ve izlem sonuçları [Transcatheter coil occlusion of patent ductus arteriosus and follow-up results]. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2019;47(4):265-272.
31. Wang JN, Lin YC, Hsieh ML, Wei YJ, Ju YT, Wu JM. Transcatheter Closure of Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants With Very Low Birth Weight. *Front Pediatr.* 2021;8:615919. Published 2021 Jan 14.
32. Fraisse A, Bautista-Rodriguez C, Burmester M, Lane M, Singh Y. Transcatheter Closure of Patent Ductus Arteriosus in Infants With Weight Under 1,500 Grams. *Front Pediatr.* 2020;8:558256. Published 2020 Sep 22.

33. Lenoir M, Wanert C, Bonnet D, et al. Anterior Minithoracotomy vs. Transcatheter Closure of Patent Ductus Arteriosus in Very Preterm Infants. *Front Pediatr.* 2021;9:700284. Published 2021 Nov 19
34. Regan W, Benbrik N, Sharma SR, et al. Improved ventilation in premature babies after transcatheter versus surgical closure of patent ductus arteriosus. *Int J Cardiol.* 2020;311:22-27.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Doktorarbeit unterstützt haben.

Insbesondere gilt mein Dank den folgenden Personen, ohne deren Hilfe die diese Doktorarbeit niemals zustande Gekommen wären: Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Rolf Schlößer, für die Betreuung dieser Arbeit. Insbesondere für seine geduldige Beratung und schnelle Hilfe bei Fragen möchte ich mich herzlich bedanken.

Meinen Eltern möchte ich für die finanzielle Unterstützung danken ohne die weder mein Studium noch die Promotion möglich gewesen wären. Meinem Verlobten danke ich von ganzem Herzen für seine uneingeschränkte Unterstützung, seine Liebe und Motivation.

Besonderer Dank gilt meiner Schwester Mareike, die mich mit ihrem Wissen und ihrer Erfahrung im wissenschaftlichen Arbeiten unterstützt hat.

Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Retrospektiver Vergleich der klassischen Ligatur des persistierenden Ductus arteriosus mit dem interventionellen Katheter-Verschluss beim Frühgeborenen <1500g

in der Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. Rolf Schlößer ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)

Dekan: Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent: Prof. Dr. Rolf Schlößer
Korreferent: Prof. Dr. Kyriakos Oikonomou
ggf. 2. Korreferent/in:
Tag der mündlichen Prüfung: 09.01.2023