

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik für Herzchirurgie
Direktor: Univ.- Prof. Dr. S. Martens

**Chirurgische Versorgung des offenen Ductus arteriosus Botalli bei
frühgeborenen Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g auf
der Kinderintensivstation**

INAUGURAL – DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
Tran, Danh-Nam aus Filderstadt
2013

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-
Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. A. Hoffmeier

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. B. Asfour

Tag der mündlichen Prüfung: 15.06.2013

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. S. Martens

Referent: Prof. Dr. med. A. Hoffmeier

Koreferent: Prof. Dr. med. B. Asfour

Zusammenfassung

Chirurgische Versorgung des offenen Ductus arteriosus Botalli bei frühgeborenen Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g auf der Kinderintensivstation

Danh-Nam Tran

Im Untersuchungszeitraum von Januar 1992 bis Februar 2004 wurden 57 Kinder mit einem Geburtsgewicht bis 1500 g auf der Kinderintensivstation operiert.

Die Resultate der Studie zeigen, dass der Verschluss auf der Kinderintensivstation sicher und effektiv ist. Kein Kind verstarb intraoperativ. Es traten nur bei 3 Kindern Komplikationen während der Operation auf. Wundinfektionen wurden postoperativ nicht beobachtet.

Kein Kind verstarb an den Folgen der Ligatur des Ductus arteriosus. Die Letalität betrug 12 %, da sieben Kinder an den Folgen der Frühgeburtlichkeit verstarben. Die häufigste Ursache war mit 3 Fällen die nekrotisierende Enterokolitis.

Die Langzeitergebnisse mit einer Morbidität von 31,1 % sind unter dem Gesichtspunkt der extremen Frühgeburtlichkeit der Patientengruppe akzeptabel.

In der Gruppe der frühgeborenen Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g ist der chirurgische Verschluss des Ductus arteriosus der medikamentösen Therapie aufgrund der schlechten Ansprechraten und der Nebenwirkungen zu bevorzugen.

Tag der mündlichen Prüfung: 15.06.2013

Eidesstattliche Erklärung

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

Chirurgische Versorgung des offenen Ductus arteriosus Botalli bei frühgeborenen Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g auf der Kinderintensivstation

in der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie des
Universitätsklinikums Münster
unter Anleitung von Prof. Dr. med. A. Hoffmeier

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeit angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Alfter, den 17.06.2013

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

1.1	Der Ductus arteriosus Botalli	1
1.1.1.	Definition	1
1.1.2.	Geschichtlicher Rückblick	2
1.2.	Der physiologische Verschluss	3
1.3.	Histologie	3
1.4.	Pathophysiologie des PDA	6
1.5.	Klinische Symptome und Diagnostik	7
1.6.	Sonographie des Herzens bei PDA	9
1.7.	Pharmakologie des PDA	11
1.8.	Therapie des PDA	12
1.8.1.	medikamentöser Verschluss	12
1.8.1.1	konservative Therapie	12
1.8.1.2.	Indomethacintherapie	13
1.8.1.3	Ibuprofentherapie	15
1.8.2.	Chirurgischer Verschluss	15
1.8.2.1.	Laterale Thorakotomie	15
1.8.2.2.	Transaxilläre muskelsparende Thorakotomie	18
1.8.2.3.	Videounterstützte thoroskopische Technik (VATS)	18
1.8.3.	Interventioneller Verschluss	20

2. Material und Methoden 23

3. Ergebnisse

3.1	Allgemein	25
3.1.1.	Zeitpunkt der Diagnose des PDA	25
3.1.2.	Nebendiagnosen	26
3.1.3.	Kontrollergebnisse	28
3.1.4.	geistige und Körperliche Behinderung	33
3.1.5.	postoperative Komplikationen	34
3.1.6.	Eingriffe	35
3.1.7.	Intraoperative Komplikationen	36
3.1.8.	Beatmungsdauer	36
3.1.9.	Aufenthaltsdauer im Krankenhaus	37
3.2.0.	Nachoperationen	37
3.2.1.	Todesfälle	37
3.2.2.	Operationsgewicht und Durchschnittsalter	40
3.2.3.	Operationszeit	42
3.2.4.	Bluttransfusion	43

4. Diskussion

4.1.	Verschluss des Ductus arteriosus auf der Intensivstation	45
4.2.	Letalität, ARDS, Geburtsgewicht und Gestationsalter	49
4.3.	postoperative Komplikationen	53
4.4.	Morbidität und Langzeitergebnisse	54

5. Zusammenfassung 59

6. Literaturverzeichnis 60

7. Lebenslauf	70
8. Danksagung	71
9. Anhang	
Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	IV
Fragebogen	V

1. EINLEITUNG

1.1. Der Ductus arteriosus Botalli

1.1.1. Definition

Der Ductus arteriosus ist eine fetale Arterie, die aus dem 6. Bronchialbogen 3–4 Wochen nach der Befruchtung entsteht (24). Dieses Gefäß verbindet den Pulmonalisarterienstamm mit der Aorta descendens und erlaubt den Blutfluss vom rechten Ventrikel in die Aorta descendens durch den erhöhten Widerstand im fetalen Lungenkreislauf. Diese Shuntverbindung ermöglicht, neben dem Foramen ovale, den Fluss von arterialisiertem Blut in den Körperkreislauf (35).

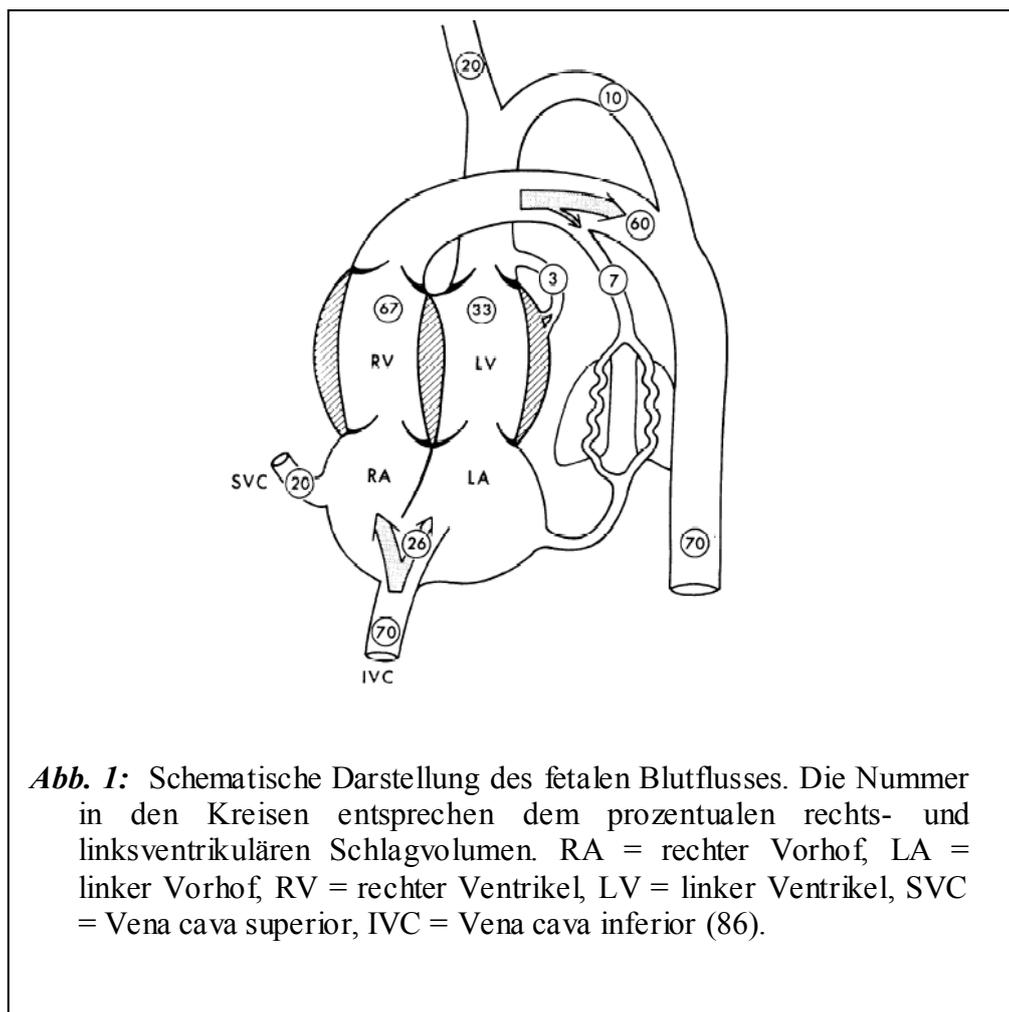


Abb. 1: Schematische Darstellung des fetalen Blutflusses. Die Nummer in den Kreisen entsprechen dem prozentualen rechts- und linksventrikulären Schlagvolumen. RA = rechter Vorhof, LA = linker Vorhof, RV = rechter Ventrikel, LV = linker Ventrikel, SVC = Vena cava superior, IVC = Vena cava inferior (86).

1.1.2. Geschichtlicher Rückblick

Der Ductus arteriosus wurde bereits 200 vor Christus von dem griechischen Arzt GALEN in seiner Schriftensammlung OPERA OMNIA anatomisch korrekt mitsamt seiner Obliteration beschrieben. Die Funktion des Gefäßes blieb ihm jedoch durch seine Unkenntnis über den Kreislauf verborgen.

Im Laufe der Zeit fiel die Kenntnis von dem Ductus arteriosus in Vergessenheit. So fand er in dem anatomischen Atlas von Versalius (1514 – 1564), der den Beginn der modernen Anatomie markierte, keine Erwähnung. Erst in den Aufzeichnungen von GABRIELLE FALLOPIUS (1523 – 1562) wurde der Ductus arteriosus erneut beschrieben.

Die Namensgebung des Ductus arteriosus nach LEONARDO BOTALLI beruht auf einem Missverständnis. LEONARDO BOTALLI entdeckte zwar das Foramen ovale, erwähnte jedoch nie den Ductus (15). VON HORN publizierte 1660 eine Sammelausgabe von Botallis Werken (geschrieben 1564), übersetzte aber Botallis Text falsch und fügte die Zeichnung eines Ductus ein. So entstand die Bezeichnung Ductus Botalli (74).

Die Funktion des Ductus arteriosus im fetalen Kreislauf wurde erstmals durch William Harvey beschrieben. Er bewies den Blutfluss unter Umgehung des Lungenkreislaufs vom rechten Ventrikel durch den Ductus in die Aorta (15).

Der erste erfolgreiche chirurgische Verschluss des Ductus erfolgte am 26.8.1938 durch GROSS und HUBBARD bei einem siebenjährigen Mädchen (42).

Danach folgten die Entwicklungen von interventionellen Verschlussmethoden. PORSTMANN et al. aus Berlin veröffentlichten 1967 die von ihnen entwickelte Methode eines transfemorale Verschlusses des Ductus mittels eines über eine aortotransduktalvenöse Drahtschleife eingeführten Ivalon – Pfropfes (76). 1979 beschrieben RASHKIND und CUASO den Verschluss mittels eines

Doppelschirmoccluder (81). Der Verschluss eines kleineren Ductus mittels Gianturco Spiralen wurde 1992 durch CAMBIER et al. publiziert (13).

1.2. Der physiologische Verschluss

Der physiologische Verschluss des Ductus arteriosus verläuft in 2 Schritten:

- Der funktionelle Verschluss erfolgt innerhalb 10-15 Stunden nach Geburt durch Muskelzellen in der Media des Gefäßes, die longitudinal und spiralförmig angeordnet sind und eine effektive Kontraktion ermöglichen.
Der funktionelle Verschluss wird zu einem gewissen Grad durch eine Abnahme des duktales Lumens durch Intimaproliferation und Intimakissenformation unterstützt.
- Der nächste Schritt ist der anatomische Verschluss innerhalb der 2. bis 3. Lebenswoche, welcher durch Einfaltung des Endotheliums, Zerreißen, Blutungen, Nekrosen und Proliferation von subintimalen Schichten sowie Bindegewebebildung und Fibrose zur Bildung des Ligamentum Arteriosum führt.

Während der funktionelle Verschluss noch reversibel ist, ist der anatomische Verschluss endgültig (10, 86).

1.3. Histologie

Der Ductus arteriosus unterscheidet sich histologisch von der Aorta und Pulmonalarterie, die er verbindet. Im Gegensatz zu den beiden vorher genannten Gefäßen ist er stärker muskulär ausgeprägt und enthält weniger elastisches Bindegewebe. Der Ductus lässt sich in 3 Schichten einteilen:

- a) Intima
- b) Media
- c) Adventitia

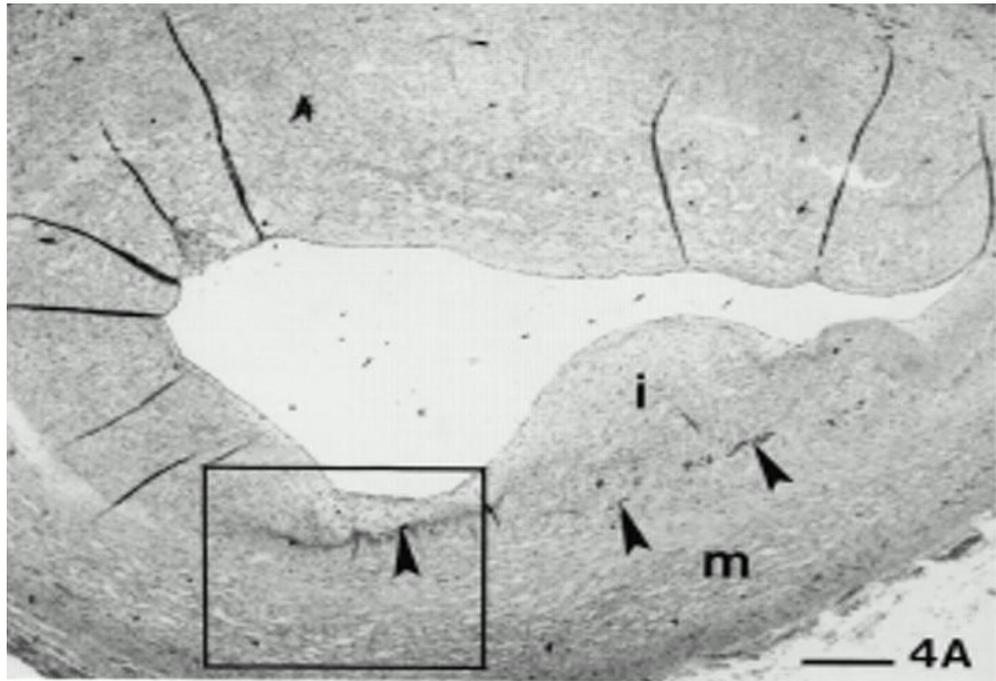
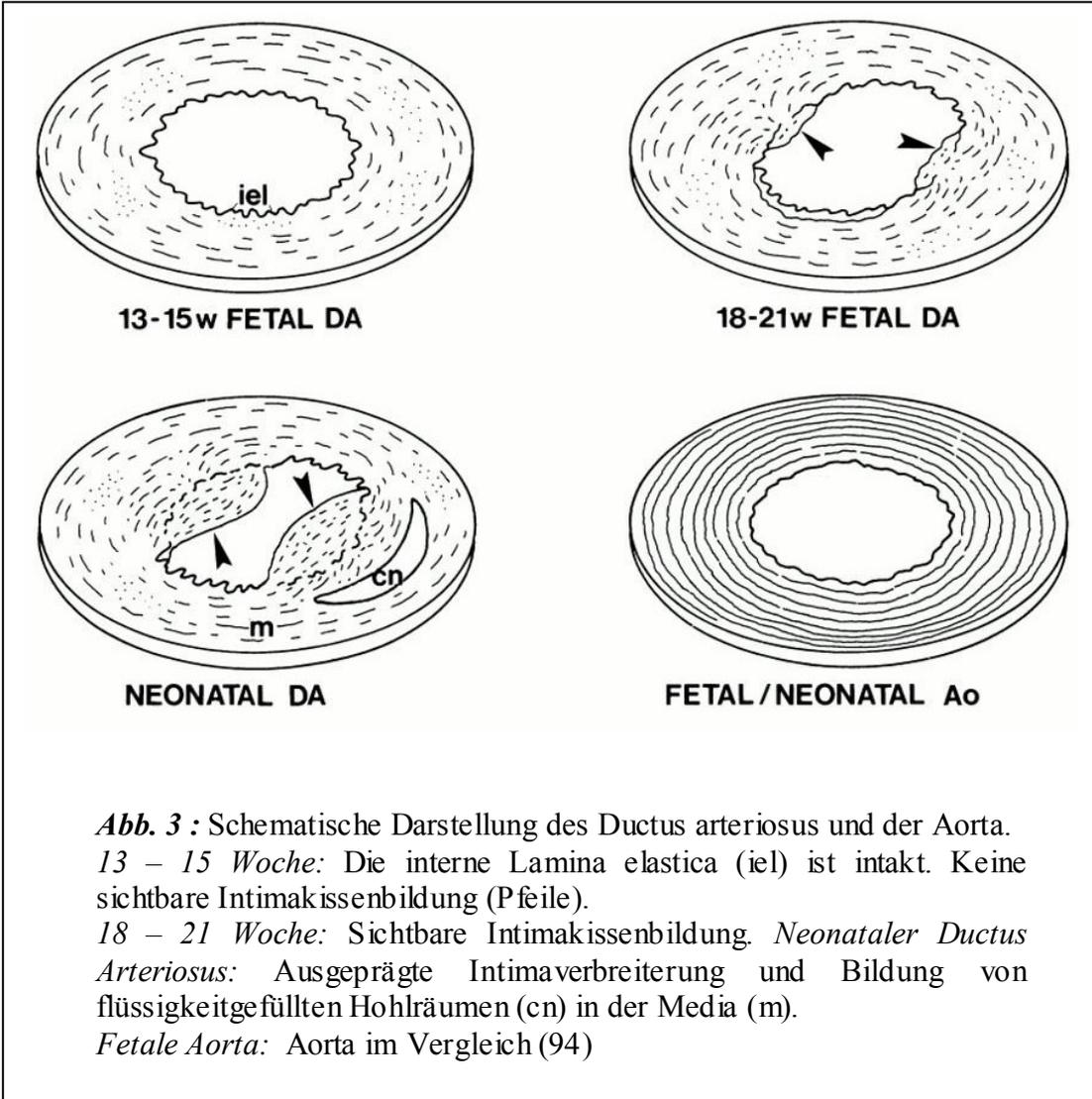


Abb. 2: Neonataler Ductus arteriosus. i = Intima, m = media (94)

Die Intima zeichnet sich durch einen Überfluss an longitudinal angeordneten Muskelzellen, großer Wandstärke, Irregularität, Mangel an elastischen Fasern und dem Auftreten von verstärkt mukösem Material aus. Die Media besteht aus einer longitudinalen und einer zirkulär verlaufenden Muskelschicht, eingebettet in ein Netzwerk aus elastischen Fasern der Aorta und Pulmonalis. Die Adventitia unterscheidet sich kaum von denen anderer Gefäße.

Die Intima besitzt die Fähigkeit in der Lamina elastica Intimakissen auszubilden. Dabei handelt es sich um Ansammlungen von glatten Muskelzellen und elastischem Bindegewebe, die sich exzentrisch in das Lumen projizieren. Bindegewebige Kappen können sich auf den Spitzen der Kissen bilden und den Verschluss des Lumens unterstützen. Zudem infiltrieren Kollagenfasern die Kissen. Während der Involution zum Ligamentum arteriosum nimmt das elastische Bindegewebe in der Intima und Media zu. Die Muskelfasern der Media atrophieren stattdessen (15).



1.4. Pathophysiologie des PDA

Ein PDA führt zu einem Links-Rechts-Shunt und somit zu einer verstärkten Volumenbelastung des linken Herzens und des Lungenkreislaufes. Der Schweregrad der klinischen Konsequenzen ist dabei abhängig vom Blutfluss durch den PDA.

Drei Faktoren beeinflussen das Ausmaß des PDAs:

- a) Durchmesser und Länge des PDAs
- b) Druck zwischen Aorta und Pulmonalarterie
- c) Druck zwischen systemischem und pulmonalem Gefäßwiderstand.

Nach der Geburt beginnt der hohe pulmonale Widerstand mit Beginn der Atmung abzufallen. Dadurch übersteigt der systemische Druck den Lungengefäßdruck. Ein kleiner PDA hat einen großen Widerstand, so dass trotz der großen Druckdifferenz ein kleiner Shuntfluss entsteht. Bei einer großen Verbindung gleichen sich die Drücke an und die Größe des Shunts wird durch das Verhältnis zwischen systemischem Druck und Lungenwiderstand bestimmt (86). Da sich der systemische Widerstand nach der Geburt kaum verändert, haben Veränderungen des Lungengefäßwiderstands den größten regulativen Einfluss auf das Flussvolumen des Links –Rechts-Shunts. Das ist in den ersten zwei Monaten von besonderer Bedeutung, da zu diesem Zeitpunkt der pulmonale Widerstand normalerweise sinkt (85).

Die physiologischen Merkmale des PDA sind verbunden mit der Größe des Links-Rechts-Shunts und dem zusätzlichen Extravolumen (84). Die linksventrikuläre Auswurfleistung, die normalerweise in der Frühgeborenenperiode hoch ist, wird zusätzlich durch das Shuntvolumen erhöht (2).

Der resultierende erhöhte venöse Rückfluss zum linken Vorhof und zur linken Kammer führt zu einer erhöhten Vorlast und einer größeren Auswurfleistung durch den Frank-Starling-Mechanismus. Linksventrikuläre Dilatation führt zu einem erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Druck und sekundär erhöhtem Druck im linken Vorhof. Dies kann zu Zeichen von Linksherzversagen führen, wie z.B. Dilatation des linken Vorhofs und Lungenödem. Ein Rechtsherzversagen kann bei einem großen PDA

auftreten, falls pulmonaler Bluthochdruck, Lungenödem und erhöhter Druck in dem linken Vorhof vorliegen. Das Endresultat von beiden Vorgängen kann eine erhöhte Druckbelastung des rechten Ventrikels sein (83).

Verschiedene physiologische Mechanismen helfen, die myokardiale Leistung zu gewährleisten und eine normale systemische Auswurfleistung zu sichern. Zusätzlich zum Frank-Starling-Mechanismus führt eine erhöhte Sympathikuserregung zu einer Zunahme der zirkulierenden Katecholamine und einer direkten Stimulation der myokardialen Nervenfasern. Dadurch werden die Herzkontraktion und die Herzfrequenz gesteigert. Diese Mechanismen sind verantwortlich für die Tachykardie und das Schwitzen, die bei Kindern mit Herzversagen beobachtet werden können. Bei bestehender Volumenbelastung entwickelt sich als Folge eine ventrikuläre Hypertrophie. Die Wirksamkeit der Kompensationsmechanismen ist abhängig vom Gestationsalter. Bei Frühgeborenen sind sie nicht so stark ausgeprägt wie bei Reifgeborenen oder älteren Kindern, so dass bei ihnen frühzeitiger kardiopulmonale Komplikationen bei geringerer Volumenbelastung auftreten als im Vergleich zu reiferen Kindern (36).

Klinische Symptome und Diagnostik

Typische klinische Befunde bei einem persistierenden Ductus arteriosus sind:

- kontinuierliche oder systolische Herzgeräusche
- hyperaktives Präcordium
- Hammerpulse
- kräftige periphere Pulse
- Tachykardie
- Tachypnoe
- Hepatomegalie
- Ödeme (5, 89)

Sie treten zwischen dem 2. und 7. Lebenstag auf (101). Ihnen gehen radiologische Zeichen circa zwei Tage voraus. Dabei handelt es sich um röntgenologische Befunde,

wie ein Herz-Thorax-Index von < 0.65 , vermehrte Lungenzeichnung, und Zeichen von Lungenödemen (92).

Der Nachweis eines persistierenden Ductus arteriosus kann in den ersten vier Lebenstagen sicher durch die Echokardiographie erfolgen. Die klinische Untersuchung kann häufiger zu Fehldiagnosen führen. Klinische Zeichen, wie ein systolisches Herzgeräusch, hyperaktives Präkordium, hebende Pulse oder Hepatomegalie sind zwar sehr spezifisch, besitzen aber eine geringe Sensitivität (107). Dagegen sind sensitive Befunde wie Tachykardie, Atemnot und die Notwendigkeit von assistierter Beatmung nicht sehr spezifisch (28).

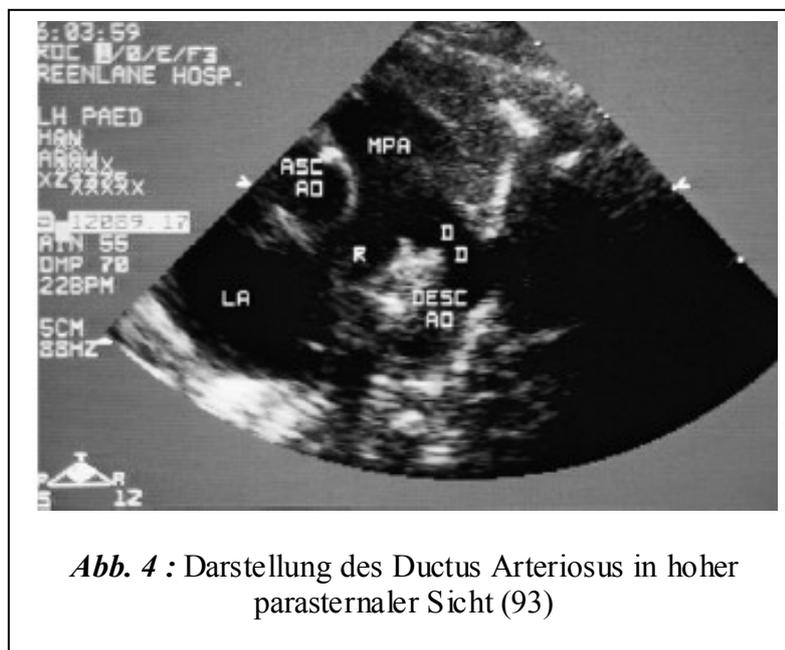
Im Allgemeinen variiert die Sensitivität von klinischen Zeichen von 37 % bis zu 72 % und kein einzelnes Symptom erreicht alleine eine Sensitivität über 50 %. Das Vorhandensein von Herzgeräuschen erweist sich mit bis zu 87 % als spezifischstes Zeichen und erreicht in Verbindung mit einem hyperaktiven Präkordium einen positiven prädiktiven Wert von bis zu 77 %. Dennoch beträgt das Auftreten von Herzgeräuschen innerhalb der ersten beiden Lebenstage bei einem großen Links-Rechts-Shunt 0 – 20 % und kann in den ersten 5. – 7. Lebenstagen bis auf 80 % ansteigen, wenn die künstliche Beatmung vor Auskultation unterbrochen wird (93).

Zu den ersten biochemischen Markern gehört die metabolische oder respiratorische Azidose, da durch die systemische Ischämie eine metabolische Umstellung zustande kommt und die aktivierte anaerobe Glykolyse zur Ansammlung von Laktat führt. Die Letalität eines Kindes mit PDA ist abhängig von den pulmonalen und systemischen Folgen. Zusätzliche Flüssigkeit in den pulmonalen Gefäßen und im Interstitium erniedrigt den pulmonalen Widerstand und erhöht dadurch die Notwendigkeit zur Beatmung. Bei Kindern mit symptomatischem PDA unter mechanischer Beatmung kommen Komplikationen wie Luftlecks, Atelektasen, Lungenblutungen, Lungenentzündung, chronische Lungenerkrankung, bronchopulmonale Dysplasie und Tod vor. Der offene Ductus erzeugt einen systemvaskulären Steal distal vom Abgang der Aortenbogengefäße. Inadäquate Perfusion führt zur Ausbildung eines abdominalen Ileus, Oligurie, metabolischer Laktatazidose und verringerter Hirndurchblutung. Die

Perfusionsstörungen erklären die Komplikationen wie intraventrikuläre Blutungen, nekrotisierende Enterokolitis und Nierenversagen (101).

1.5. Sonographie des Herzens bei PDA

Mit Hilfe der Sonographie lässt sich der Verdacht auf einen PDA erhärten. Im zweidimensionalen Ultraschall kann der Ductus direkt nachgewiesen werden. Dazu wird der Schallkopf in linker parasternaler kurzer Achse oder im sogenannten Ductusblick in der Längsachse auf der Höhe des 2. ICR suprasternal oder subcostal eingestellt. Der indirekte Nachweis erfolgt, indem der Durchmesser des linken Vorhofs (LA) und der Aortenwurzel (Ao) verglichen wird. Laut SILVERMANN et al. spricht ein LA/Ao von 1,15 für das Vorhandensein eines PDA und ist unabhängig von Gewicht und Alter des Kindes (91). In bis zu 74% der Fälle lässt sich allein durch zweidimensionale Sonographie der Ductus erkennen.



Ein absolut sicherer Nachweis im zweidimensionalen Bild ist jedoch nicht möglich (44).

In der Dopplertechnik kann der PDA mit Links-Rechts-Shunt durch den kontinuierlichen systolisch-diastolischen Fluss in die Lungenarterie nachgewiesen werden.

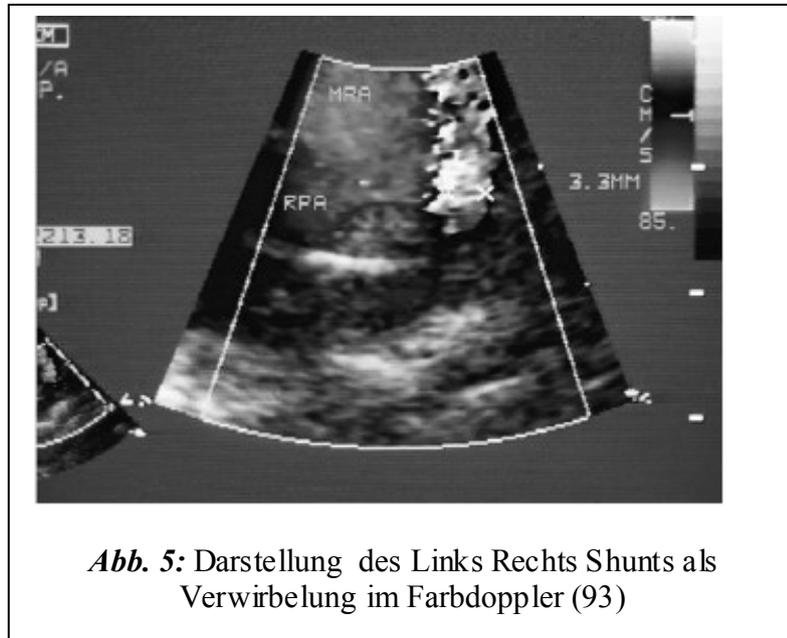


Abb. 5: Darstellung des Links Rechts Shunts als Verwirbelung im Farbdoppler (93)

Der Einstromnachweis kann im Continuous-Wave oder Pulse-Doppler erfolgen. Im Continuous-Wave-Doppler wird der Einstrom als kontinuierlicher auf den Transducer gerichteter Fluss registriert. Dabei zeigt sich ein typisches Flussmuster: die höchste Geschwindigkeit wird in der Endsystole erreicht, danach fällt die Geschwindigkeit allmählich ab. In der Enddiastole ist die niedrigste Geschwindigkeit erreicht.

Der Farbdoppler ist ein gepulstes Dopplerverfahren, bei dem der Blutfluss gleichsam flächenhaft dargestellt wird und in das Bild eingeblendet wird. Ein auf den Transducer gerichteter Fluss wird rot und ein weggerichteter blau dargestellt. Der für den PDA typische systolisch-diastolische Einstrom in die Pulmonalarterie stellt sich rot-orange oder grünlich dar (44).

Der direkte Nachweis eines PDA in der zweidimensionalen Sonographie mit Kontrastmittel (Glucoselösung oder Kochsalzlösung) erfolgte durch den sichtbaren Übertritt von Kontrastmittel von der Aorta in die Pulmonalis. Dieses Verfahren wurde in Anbetracht der vorhandenen schonenden diagnostischen Mittel verworfen (1).

1.6. Pharmakologie des PDA

Von großer Bedeutung in der Ontogenetik und Physiologie des Ductus arteriosus sind die Prostaglandine, die durch die Cyclooxygenase gebildeten Produkte des Arachnoidonsäurestoffwechsels. Exogene Prostaglandine E1 (PGE1), E2 (PGE2) und Prostacyclin (PGI2) erweitern isolierte Streifen oder Ringe des Ductus arteriosus von fetalen Lämmern (20). Inhibitoren der Prostaglandinesynthese führen zu einer Kontraktion des Ductus arteriosus, die durch eine Prostaglandininfusion reversibel ist, falls sie in vitro oder vivo schwangeren Tieren gegeben wird. Hiermit zeigt sich die aktive Rolle der Prostaglandine in der Aufrechterhaltung der Öffnung des Ductus arteriosus während des normalen fetalen Lebens (23). Der exakte Produktionsort der Prostaglandine in vivo ist unbekannt. PGE2 und PGI2 werden intramural im Ductus arteriosus synthetisiert und wirken lokal am Muskelgewebe. Die endogene PGI2 Produktion ist um das zehnfache höher als die des PGE2, dennoch ist die Wirkung von PGE2 als Relaxans des Muskelgewebes um 3 Potenzen höher als die von PGI2. Prostaglandine werden nur in geringen Mengen produziert und besitzen eine sehr kurze Halbwertszeit. Durch ihren schnellen Katabolismus in den Lungen wirken sie nicht als zirkulierende Hormone (81). Während der Geburt fällt der Prostaglandinspiegel rapide ab und der Widerstand des Ductus Arteriosus steigt dementsprechend an (21).

Der Verschluss oder die Öffnung des Ductus arteriosus ist also abhängig von der Balance zwischen kontrahierenden Faktoren wie Sauerstoffkonzentration, vasokontrahierenden Substanzen und dem relaxierenden Effekt einiger Prostaglandine (19).

Die Wirkung der Prostaglandine und der Inhibitoren der Prostaglandine sind abhängig vom Gestationsalter. Zum Beispiel kontrahiert Indometacin Ringe vom Ductus

arteriosus von unreifen fetalen Lämmern stärker als die von reifen fetalen Lämmern. PGE2 und PGI2 relaxieren den Ductus von unreifen Tieren stärker als die von reifen Tieren und machen so die größere Sensivität von PGE2 und PGI2 auf den unreifen Ductus arteriosus deutlich (22).

1.7. Therapie des PDA

1.8.1. Medikamentöser Verschluss

1.8.1.1. konservative Therapie

Der konservative Ansatz der Therapie des PDAs dient lediglich dem Abwarten auf einen verspäteten Spontanverschluss oder den Einsatz einer effektiven Therapie. Die initiale Behandlung beinhaltet dabei

- Flüssigkeitsrestriktion
- Die Gabe von Diuretika und Digitalis,
- Hämatokriteinstellung und
- Ausgleich des Säuren und Basenhaushaltes.

Die Flüssigkeitsaufnahme zu beschränken scheint folgerichtig zu sein, aber lediglich die als Komplikation auftretende nekrotisierende Enterokolitis rechtfertigt diese Maßnahme. Ähnlich haben Diuretika nur einen signifikanten therapeutischen Nutzen bei Herzversagen (29). Eine adäquate Hämatokriteinstellung von 40 – 45 % wird empfohlen, da eine Anämie die Auswurfleistung des rechten Ventrikels erhöht, um eine ausreichende Gewebeoxygenierung zu gewährleisten und den Widerstand in den Pulmonalgefäßen senkt. Dadurch steigt die Flussmenge des Links–Rechts–Shunts (101).

1.8.1. 2. Indomethacintherapie

Scheitern die konservativen Maßnahmen wird der Einsatz von Indomethacin empfohlen. Im Allgemeinen besteht eine Indomethacintherapie aus drei Gaben von 0,2 mg/kg KG i.v., die im Intervall von 12 – 24 Stunden in Abhängigkeit von der Urinausscheidung und postnatalen Alter verabreicht werden.

Verschiedene Dosierungsschemata sind für die folgenden Gaben nach Erstmedikation erstellt worden. Ein anerkanntes Schema beinhaltet:

PNA	Indomethacin (mg / kg KG pro Gabe)
< 2 Tage	0,1
2-7 Tage	0,2
> 7 Tage	0,25

Falls die Urinausscheidung unter 1 ml/kg/h sinkt, sollte die Dosis reduziert oder die Intervalle verlängert werden. Ungefähr eine Woche nach der Indomethacintherapie sinkt die Prostaglandinkonzentration auf normale Werte ab. So kann die Therapiedauer zu kurz sein, um einen anatomischen Verschluss zu bewirken. Verschiedene Studien empfehlen eine verlängerte Gabe von 0,1 mg/kg KG alle 24 Stunden Indomethacin für fünf bis sieben Tage. Obwohl die Verschlussrate und Vermeidung der Wiedereröffnungsrate der Standardtherapie entspricht, trat eine erhöhte Letalitätsrate auf (101, 107). Falls hierunter eine Wiedereröffnung stattfindet, kann eine Wiederholung der Standardtherapie in Betracht gezogen werden.

Das postnatale Alter hat Einfluss auf die Wirkung des Indomethacins. Indomethacin hat seine größte Wirkung in den ersten 24 Stunden des Neugeborenen, jedoch entwickelt nicht jeder Neugeborene einen symptomatischen PDA. Nur 40 % der Neugeborenen, bei denen echokardiographisch ein PDA nachgewiesen wurde, entwickeln einen hämodynamisch signifikanten Shunt.

Die Nebenwirkungen des Indomethacin sind:

- zerebrale, mesenteriale und renale Durchblutungsstörungen
- verminderte Nierenfunktion
- verminderte Thrombozytenfunktion
- nekrotisierende Enterokolitis
- gastrointestinale Blutungen oder Perforationen

Kontraindikationen

- Serumkreatinin unter 1,6 mg/dl
- Urinausscheidung unter 1 ml/kg/h
- Offensichtliche Blutungen
- Nekrotisierende Enterokolitis
- Thrombozytopenie

Ein erfolgreicher Verschluss findet bei 70 – 90 % der Kinder statt, trotzdem kann eine Wiedereröffnung in 20 – 30 % der Fälle auftreten.

Eine Wiedereröffnung ist abhängig von:

- Gestationsalter
- Beginn der medikamentösen Therapie
- Postnatales Alter
- Vollständigkeit der Therapiedurchführung
- Erhöhte Flüssigkeitsaufnahme 24 Stunden vor Indomethacintherapie

Eine verlängerte Therapie senkt die Wiedereröffnungsraten von 47 % auf 10 % und bei der Ligatur von 37 % auf 5 %. Dennoch treten im Vergleich zur Standardtherapie eine erhöhte Sterblichkeitsrate, ein höheres Risiko für das Auftreten einer nekrotisierender Enterokolitis und längere Sauerstoffbeatmung auf (101, 107, 47).

1.8.1.3. Ibuprofentherapie

Ibuprofen ist für Kinder mit einem Gestationsalter unter 34 Wochen zugelassen. Ibuprofen inhibiert die zwei Isoformen der Cyclooxygenase. In Studien zeigt Ibuprofen im Vergleich zu Indomethacin eine geringere Abnahme der Urinproduktion und ein vermindertes Auftreten von nekrotisierender Enterokolitis bei gleichen Verschlussraten. Die Therapie besteht aus drei Gaben von jeweils 10 mg/kg für den ersten Tag und jeweils 3,5 mg/kg für die zwei folgenden Tage im Abstand von 24 Stunden (50).

1.8.2. Chirurgischer Verschluss

Der PDA wurde am 26 August 1938 erstmals erfolgreich durch ROBERT E. GROSS chirurgisch ligiert. Das Management des PDA wurde nach diesem Meilenstein kontinuierlich weiterentwickelt (48). Zurzeit existieren neben der lateralen Thorakotomie schonendere Zugänge wie transaxilläre muskelschonende laterale Thorakotomie und videounterstützte Thorakoskopie zum PDA-Verschluss (79). Der chirurgische Verschluss ist durch seine geringe Morbidität und große Effektivität immer noch Goldstandard (104).

Eine Indikation zur Ligatur liegt vor bei

- a) Versagen oder Kontraindikationen der medikamentösen Therapie
- b) keine Besserung der Herzinsuffizienz auf Medikamente
- c) Unmöglichkeit, den Patienten vom Respirator zu entwöhnen (97)

1.8.2.1. Laterale Thoraktomie

Die laterale Thorakotomie ist immer noch die sicherste und effektivste Operationstechnik. So dokumentierten MAVROUDIS et al. ausgezeichnete Ergebnisse bei über 1000 Kindern in einem Zeitraum von 46 Jahren ohne Letalität, geringer

Morbidität und keiner Wiedereröffnung, falls der Ductus durchtrennt wurde (64). Es hat sich gezeigt, dass bei einfacher Ligatur die Wiedereröffnungsrate bei 22 % liegt (96). Bei zwei bis dreifacher Ligatur liegt die Wiedereröffnungsrate bei 3 – 6 %. In einigen Studien konnten Spätfolgen der lateralen Thorakotomie wie Skoliose, wiederkehrende Schmerzen, Brustdeformität, Schwächung der Schulterbeweglichkeit und geringere Schulterbeweglichkeit nachgewiesen werden (79).

Der Zugang der lateralen Thorakotomie erfolgt über einen postlateralen Schnitt durch den 4. Intercostalraum, die mediastinale Pleura wird über dem oberen Anteil der Aorta descendens bis zum Aortenbogen eröffnet. Vor der Ligatur ist es wichtig, den Aortenbogen, die linke A. subclavia sowie die Pulmonalarterie eindeutig zu identifizieren. Der Ductus wird anschließend vom mediastinalen Gewebe befreit und kann durch Durchtrennung oder Ligation verschlossen werden (68). In Abbildung 6 – 10 werden die einzelnen Operationsschritte dargestellt (102).



Abb. 6: Ein Schnitt wird beginnend von der anterioren axillaren Linie bis zur posterioren axillaren Linie durchgeführt. Der vierte Intercostalraum wird geöffnet (102).



Abb. 7: Der Rippenspreitzer wird eingeführt und der Intercostalraum geweitet. Die Lunge wird nach anterior geschoben und die mediastinale Pleura wird über der Aorta eröffnet (102).

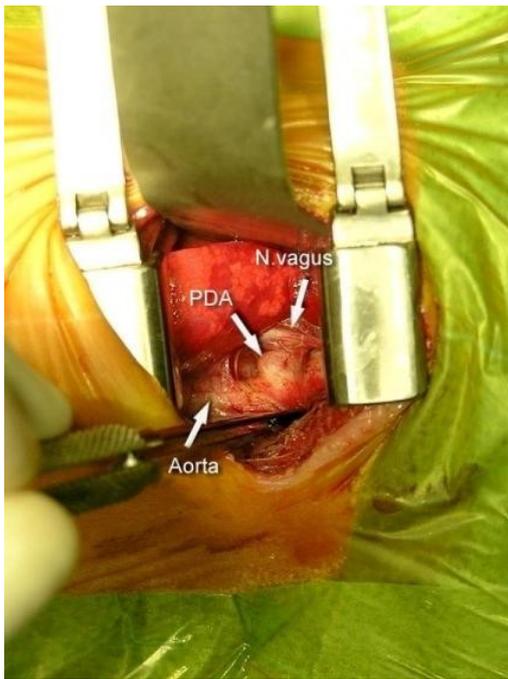


Abb. 8: Der Ductus arteriosus wird mit Hilfe eines Dissectors mobilisiert und durchtrennt (102).



Abb. 9: Nach Durchtrennung des Ductus arteriosus wird ein Clip gesetzt (102).

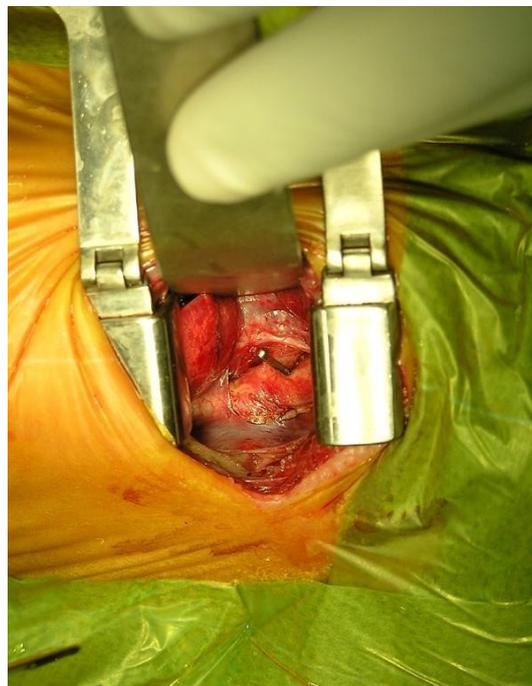


Abb. 10: Kontrolle der Position des Clips vor dem Zunähen des Brustkorbes (102).

1.8.2.2. transaxilläre muskelsparende Thorakotomie

Seit der ersten Beschreibung der transaxillären Thorakotomie des PDAs in 1952 durch DENIS BROWNE hat sich die Anwendung der Minithorakotomie für intrathorakale Prozeduren weit verbreitet (78). Die transaxilläre muskelsparende laterale Thorakotomie hat weniger Komplikationen als die Standardtherapie und ist konkurrenzfähig zum Katheterverschluss. Dieser Zugang erfordert einen vier cm langen Schnitt, den Eintritt durch die Brust auf Höhe des 3. ICR, durch den Musculus pectoralis major et anterior und den Musculus latissimus dorsi. Der Ductus wird normalerweise zwei bis dreifach ligiert. In der Untersuchung betrug die Verschlussrate 100 % nach echokardiographischer Untersuchung (79). Ebenfalls sind die kosmetischen Resultate der Narben wesentlich besser (78).

1.8.2.3. Videounterstützte thorakoskopische Technik (VATS)

Die Standardoperation des PDAs war vor 1991 die posterolaterale Thorakotomie. Über die vergangenen Jahre hat VATS bei der Behandlung von kardiologischen Erkrankungen an Bedeutung zugenommen. 1991 wurde die VATS zur PDA-Ligatur in Paris von LABORDE und in Boston von BURKE entwickelt. 1993 veröffentlichte LABORDE einen VATS-Zugang für einen PDA, wobei zwei 5 mm Thorakotomien und eine oder zwei 1 mm Retraktor Öffnungen genutzt werden. Die Technik von BURKE nutzt vier 2 mm bis 4 mm Trokare und erlaubt eine zweihändige Dissektion (12).

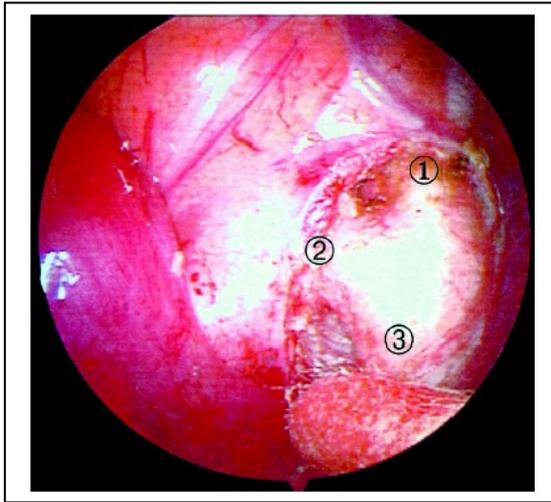


Abb. 11a

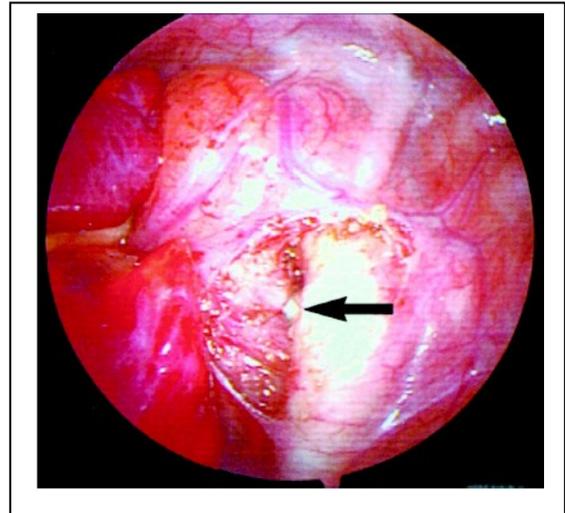


Abb. 11b

Abb. 11: a) Endoskopische Ansicht auf einen Ductus arteriosus
(1 = Aortenisthmus, 2 = PDA, 3 = Aorta descendens).

b) Endoskopisch platzierter Clip zum Ductusverschluss (12).

VATS ist eine sichere effektive und minimal traumatische Technik. Im Unterschied zur Standardthorakotomie werden keine Muskeln zerschnitten oder Rippen geweitet. Ein Vorteil der VATS ist das geringere Brustwandtrauma. Dadurch wird das Auftreten von Nervenverletzungen und Skoliosen reduziert. Ein Kritikpunkt der VATS ist die kleinere Einsicht in das Operationsfeld. Es zeigt sich jedoch, dass mit der Hilfe von der VATS-Kamera und Optik ein größerer Einblick in das Operationsfeld erreicht wird als bei der Minithorakotomie (48).

Der Einsatz der VATS führte in einer Studie zu einer 100 % Verschlussrate bei den behandelten Patienten (34). Kontraindikationen für VATS sind der Durchmesser des Ductus > 8mm, verkalkter Ductus, aktive Entzündungen und Aneurysmen.

Als Komplikationen können ein residueller PDA, die Notwendigkeit einer erneuten VATS bei einem Rezidiv, eine Thorakotomie, eine Notwendigkeit von Bluttransfusionen bei Blutungen, eine Verletzung des Nervus laryngeus recurrens und des Nervus phrenicus, ein Pneumothorax, ein Chylothorax, ein Auftreten von Wundinfektionen,

eine Ausbildung eines Aneurysmas, eine Pulmonalarterienstenose, eine Endocarditis oder Hämolyse auftreten (104).

1.8.3. Interventioneller Verschluss

Der perkutane Transkatheterverschluss begann 1967 in Berlin, als PORSTMANN et al. einen Ivalonpfropfen zum Verschluss benutzten. Der nach einem Aortogramm handgefertigte Pfropfen wurde retrograd durch die Arteria femoralis in den Ductus arteriosus geführt. Obwohl über 200 Patienten mit guten Ergebnissen in Follow-Up-Studien behandelt wurden, konnte der Ivalonpfropf durch seine Größe lediglich bei älteren Kindern und Erwachsenen eingesetzt werden und sich deshalb nicht durchsetzen.

1979 entwickelten RASHKIND et al. ein schaumbeschichtetes Draht-Haken-Device, das arteriell eingesetzt wurde und mit mäßigem Erfolg in die PDA einiger Kinder eingesetzt wurde. Das Rashkind-Device wurde weiter entwickelt zu einem Doppelschirm mit Armen, der durch Sprungfedern geöffnet wurde. Der Schirm war durch seine Größe nicht geeignet für kleine PDA oder kleine Kinder. Zusätzlich kamen Zwischenfälle wie eine Stenose der linken Pulmonalarterie oder eine Vorwölbung in die Aorta vor. Dennoch war der Rashkindschirm in den 80er Jahren außerhalb Amerikas weit verbreitet. Der hohe Preis und die Rekanalisierungsquote in Follow-Up-Studien bis zu 25 % führten zu der Entwicklung weiterer Systeme wie den GIANTURCO COILS von CAMBIER et al. 1992.

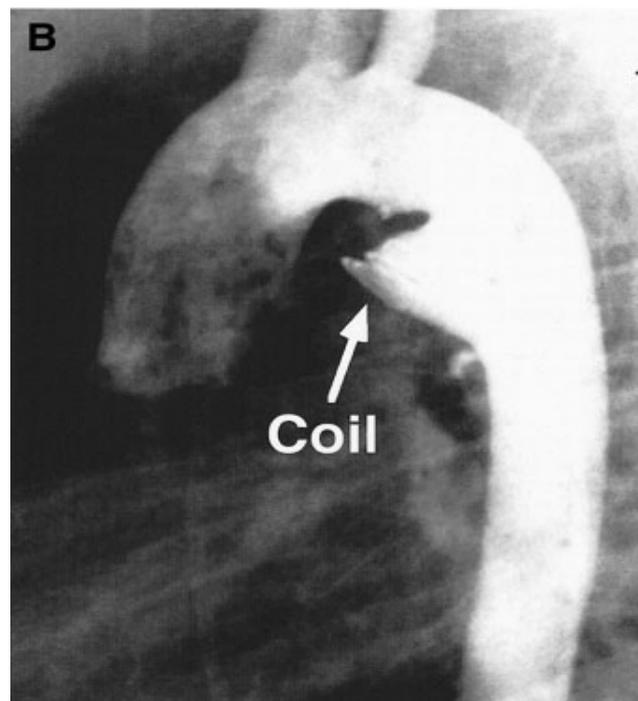
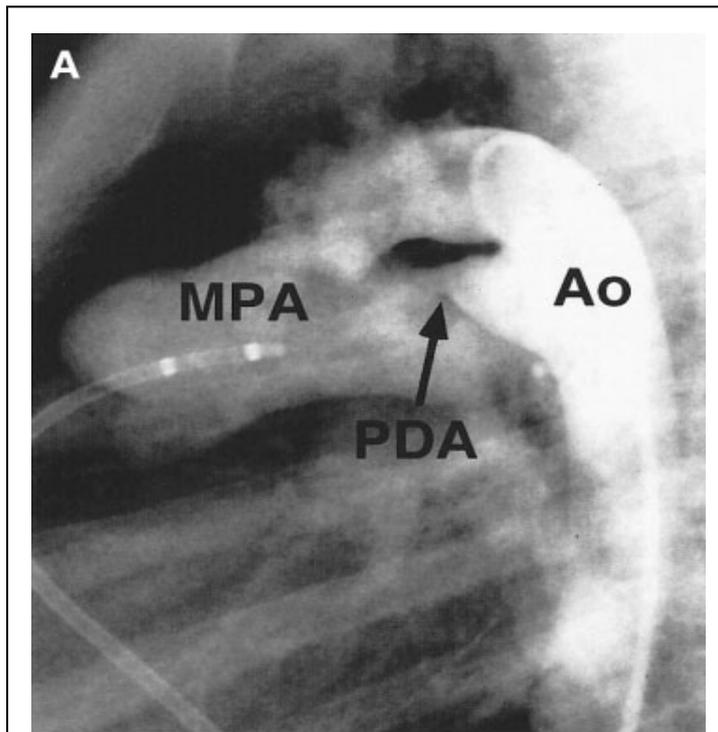


Abb.12:

a) Das laterale Aortogramm zeigt einen typischen Typ A Ductus arteriosus

b) Verschluss des Ductus arteriosus durch eine Gianturco embolization coil

(MPA = Pulmonalarterie, Ao = Aorta, PDA = persistierender Ductus arteriosus, Coil = Gianturco coil) (41)

Trotz des Auftretens neuer Verschlussysteme für den PDA bleibt die Gianturco Coil die bevorzugte Wahl für den Verschluss von kleinen bis mittleren PDA. Sie sind kostengünstig, sehr effektiv und einfach zu implantieren. Studien weisen die Sicherheit und Effektivität der Gianturco Coils bei kleinen und mittleren PDAs nach. Echokardiographisch wurden in mehreren Studien die Verschlussquote mit 95 – 98 % aufgeführt. Schwere Komplikationen sind selten (3).

Außer den mit der Kathetertechnik verbundenen Risiken treten bei Spiralverschluss auf:

- a) Flusstörungen der Aorta oder Pulmonalarterie
- b) Hämolyse
- c) Embolisation in die Pulmonalarterie oder das systemisch arterielle System
- d) Residualfluss mit Endocarditis
- e) selten Hämaturie innerhalb 24 – 36 h

Die Flusstörungen sind selten von klinischer Relevanz. Hämolyse wurde nur bei Patienten mit signifikanten Residualshunts beobachtet, dennoch muss sie hinsichtlich der Gefahr des Nierenversagens mit Rehydratation und Diurese bis zur Bluttransfusion aggressiv behandelt werden. Embolisationen treten durch die kontrollierte Positionierung und den Einsatz von abnehmbaren Spiralen selten auf (67, 41).

Gegenüber dem chirurgischen Verschluss hat der interventionelle Katheterverschluss folgende Vorteile (105):

- keine Notwendigkeit zur Thorakotomie
- Lokalanästhesie als Behandlungsmöglichkeit bei 65 % der Patienten
- durchschnittliche Behandlungsdauer von 30 Minuten
- bei komplikationslosem Verlauf höchstens sieben Tage Aufenthalt
- gute Kosten–Nutzen-Relation

2. MATERIAL UND METHODEN

In die Untersuchung wurden alle Kinder mit einem Geburtsgewicht bis 1500 g einbezogen, die an der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikum Münster aufgrund eines persistierenden Ductus arteriosus auf der Kinderintensivstation im Zeitraum von Januar 1992 bis Februar 2004 operiert wurden. Die Daten wurden erhoben, um die Sicherheit, die Effektivität und die Langzeitergebnisse des chirurgischen Verschlusses des Ductus arteriosus auf der Kinderintensivstation bei Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g mit den Ergebnissen im Operationssaal in der bisher veröffentlichten Literatur zu vergleichen.

Die Arztbriefe, Operationsberichte, Anamneseblätter, Anästhesie-Protokolle, OP-Protokolle, Intensivstationsblätter und Stationskurven wurden retrospektiv ausgewertet und in einer Microsoft – Excel – Tabelle erfasst. Die statistische Auswertung erfolgte mit Microsoft – Excel beziehungsweise SPSS Version 12 für Windows. Die Daten wurden vollständig erhoben.

Zielparameter waren:

- Aufnahmedatum
- Entlassungsdatum
- Alter
- Geschlecht
- Geburtsgewicht
- Art des Eingriffes
- OP Dauer
- Beatmungsdauer
- Dauer des Intensivstationsaufenthalts
- Dauer des Normalstationsaufenthalts
- Operationssaal oder Kinderintensivstation
- Komplikationen nach der OP
- Nachoperationen

- Sterbedatum
- OP Indikation
- Zusätzliche Herz OPs
- Operationsgewicht
- Nebendiagnosen
- Bluttransfusionen postoperativ

In den Studien zum chirurgischen Verschluss des persistierenden Ductus arteriosus auf der Kinderintensivstation wurden häufig keine Daten über den postoperativen Verlauf oder die weitere Entwicklung der Patienten erhoben.

Um einen Einblick über den weiteren postoperativen Verlauf zu erhalten wurden die Patienten bzw. deren Eltern mittels eines Fragebogens angeschrieben und gebeten ihn ausgefüllt zurückzusenden. 45 von 57 der Fragebögen wurden ausgefüllt zurückgeschickt.

Der Fragebogen erfasste folgende Zielparameter:

- Alter
- Gewicht
- Infektanfälligkeit
- Körperliche Entwicklung
- geistige Entwicklung
- Schulabschluss
- erlernter Beruf
- Schwerwiegende Erkrankungen postoperativ
- Behinderungen
- normale körperliche Belastung im Vergleich mit Gleichaltrigen
- psychiatrische oder psychologische Behandlung

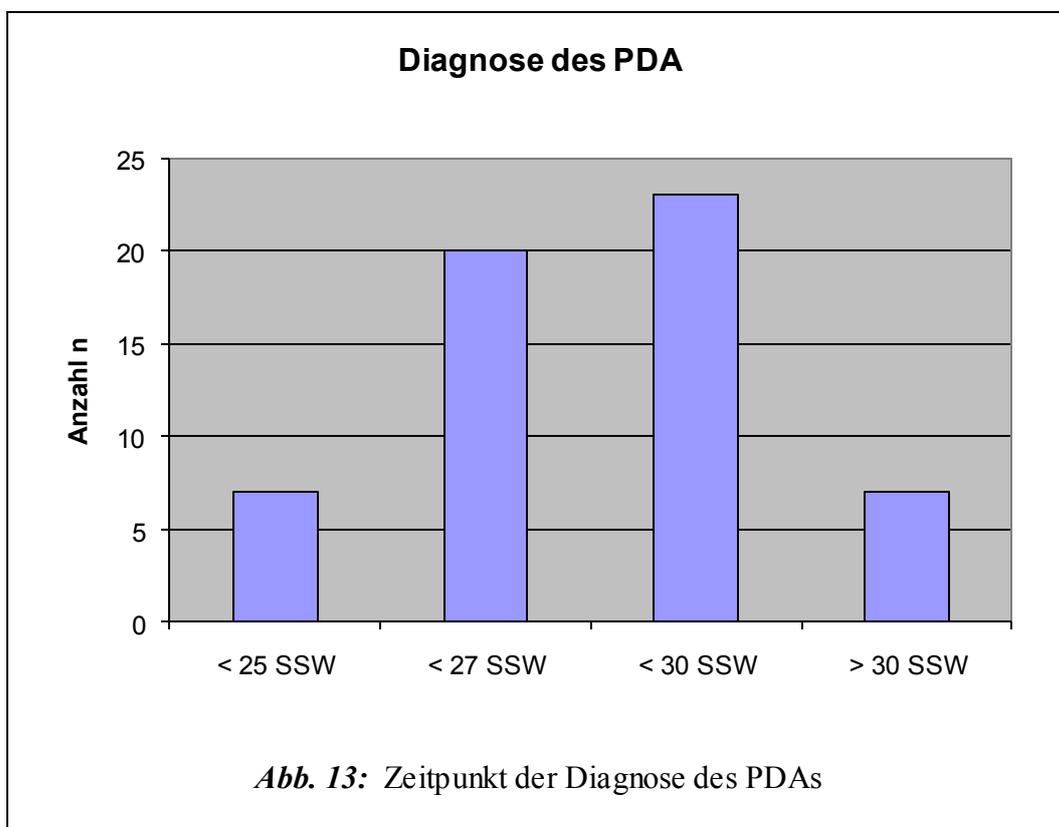
3. ERGEBNISSE

3.1 Allgemein

Im Untersuchungszeitraum von Januar 1992 bis Februar 2004 wurden 57 Kinder mit einem Geburtsgewicht bis 1500 g operiert. Von den 57 abgeschickten Fragebögen wurden 45 Fragebögen ausgefüllt zurückgesendet. Im Follow-Up wurden somit 79 % der Patienten erreicht. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Untersuchungsparameter dargestellt.

3.1.1 Zeitpunkt der Diagnose des PDAs

Der PDA wurde bei den Kindern durchschnittlich in der 27 Schwangerschaftswoche diagnostiziert. Abbildung 13 stellt die Häufigkeitsverteilung dar.



3.1.2 Nebendiagnosen

In Tabelle 1 und 2 werden die Nebendiagnosen, die bei den Kindern auftraten, in absoluter und relativer Häufigkeit angegeben.

Organ	Komplikationen	Anzahl (rel.)
<i>Herz</i>		
	Herzinsuffizienz	1 (1,75 %)
	Offenes Foramen ovale	1 (1,75 %)
<i>sonstiges</i>		
	Anämie	3 (5,3 %)
	Amnioninfektion	4 (7 %)
	Ikterus neonatorum	4 (7 %)
	Hyperbilirubinämie	4 (7 %)
	Sepsis	7 (12,3 %)
	disseminierte intravaskuläre Koagulation	2 (3,5 %)
	Leistenhernie	7 (12,3 %)
	Gaumenspalte	2 (3,5 %)

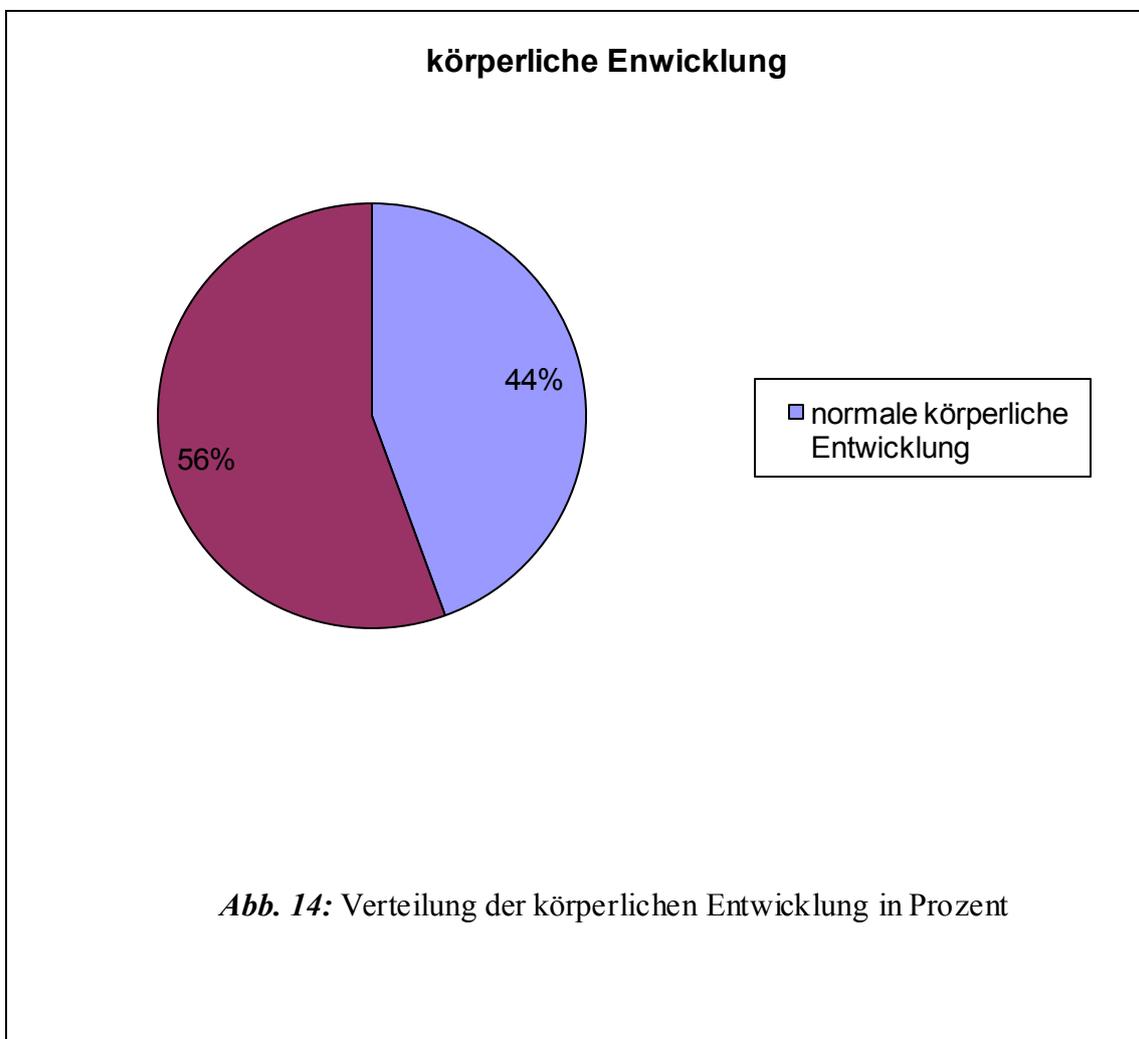
Tab. 1: Nebendiagnosen I

<u>Organ</u>	<u>Komplikationen</u>	<u>Anzahl (rel.)</u>
<i>Lunge</i>		
	Atemnotsyndrom	40 (70 %)
	Pneumonie	2 (3,5 %)
	Emphysem	2 (3,5 %)
	bronchopulmonale Dysplasie	15 (26 %)
<i>ZNS</i>		
	Hirnblutung	20 (35 %)
	Retinopathie	13 (23 %)
	Hydrozephalus	4 (7 %)
	Mikrozephalus	1 (1,75 %)
	Epileptischer Anfall	1 (1,75 %)
<i>Nieren</i>		
	Niereninsuffizienz	5 (8,8 %)
<i>Magen-Darm Trakt</i>		
	nekrotisierende Enterokolitis	5 (8,8 %)
	Ösophagusatresie	1 (1,75 %)
	paralytischer Ileus	1 (1,75 %)
	Mekoniumileus	3 (5,3 %)
	Invagination	1 (1,75 %)
	Enteritis	1 (1,75 %)
	Morbus Hirschsprung	1 (1,75 %)
Tab.2: Nebendiagnosen II		

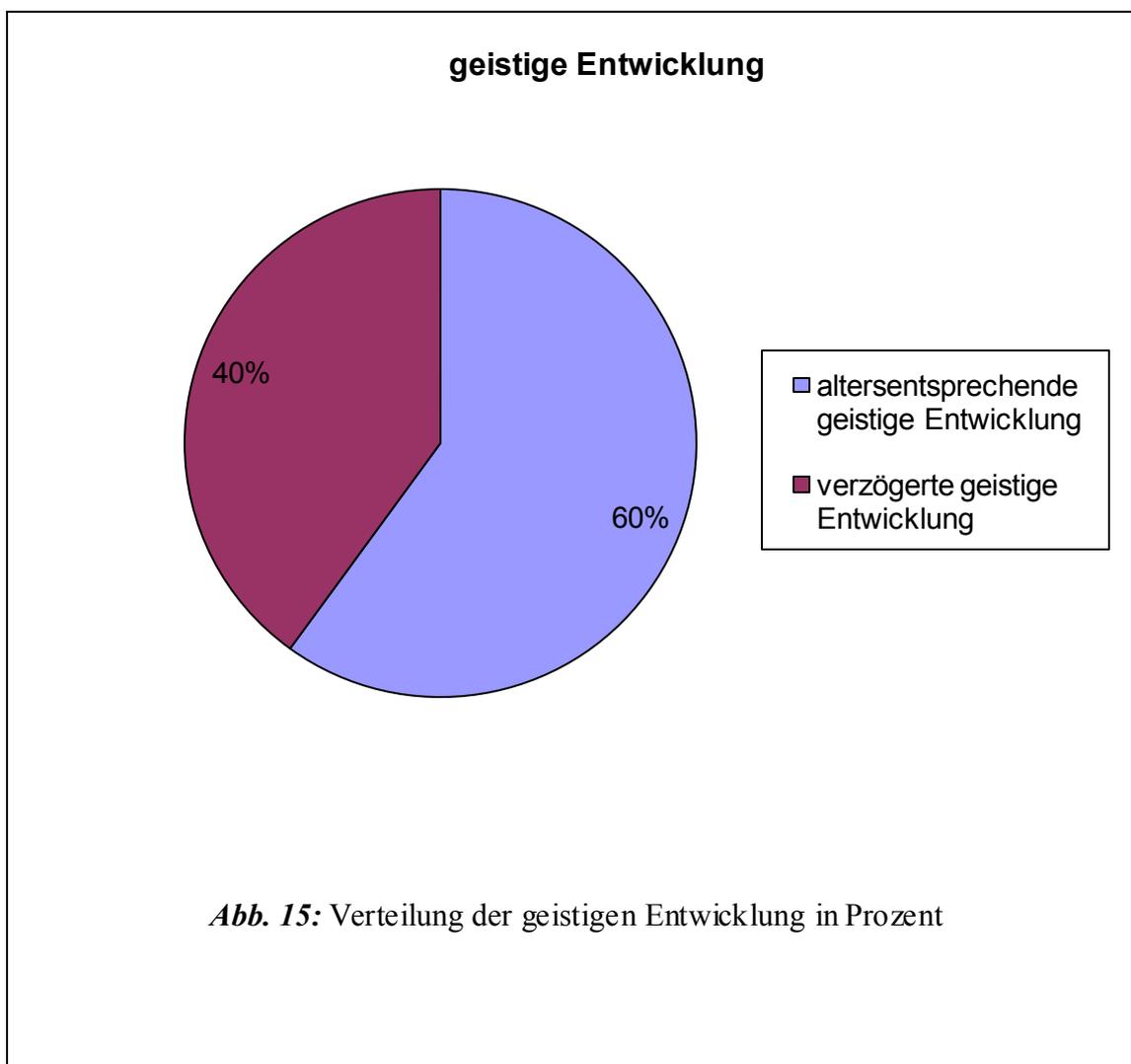
3.1.3 Kontrollergebnisse

Es meldeten sich 45 Patienten oder ihre Eltern auf schriftliche Anfrage mit Hilfe eines Fragebogens zurück.

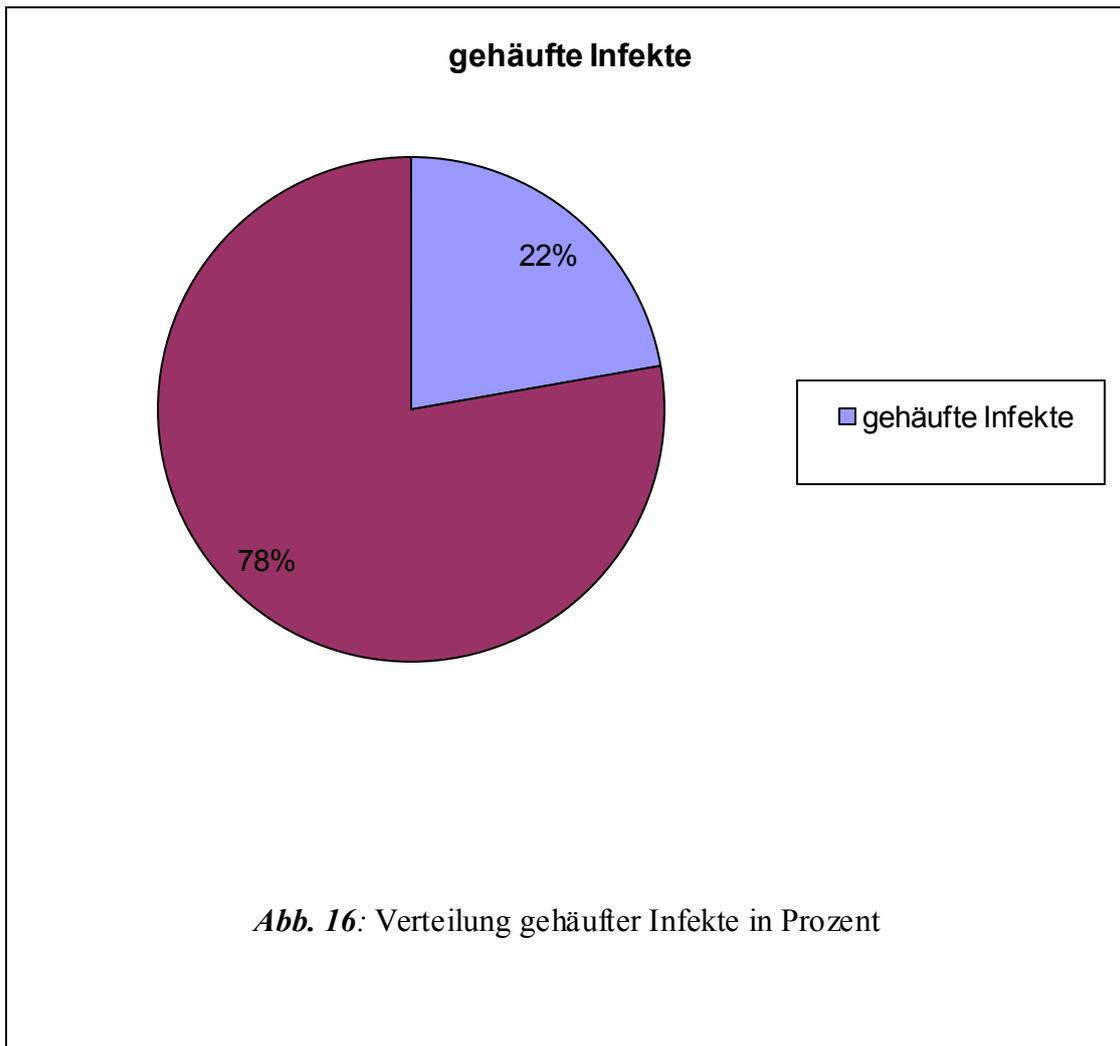
Bei 20 Kindern verlief die körperliche Entwicklung normal, 25 Kinder waren bezüglich Körpergröße, Körpergewicht und motorischer Fähigkeiten entwicklungsverzögert. In Abbildung 14 wird die prozentuale Verteilung dargestellt.



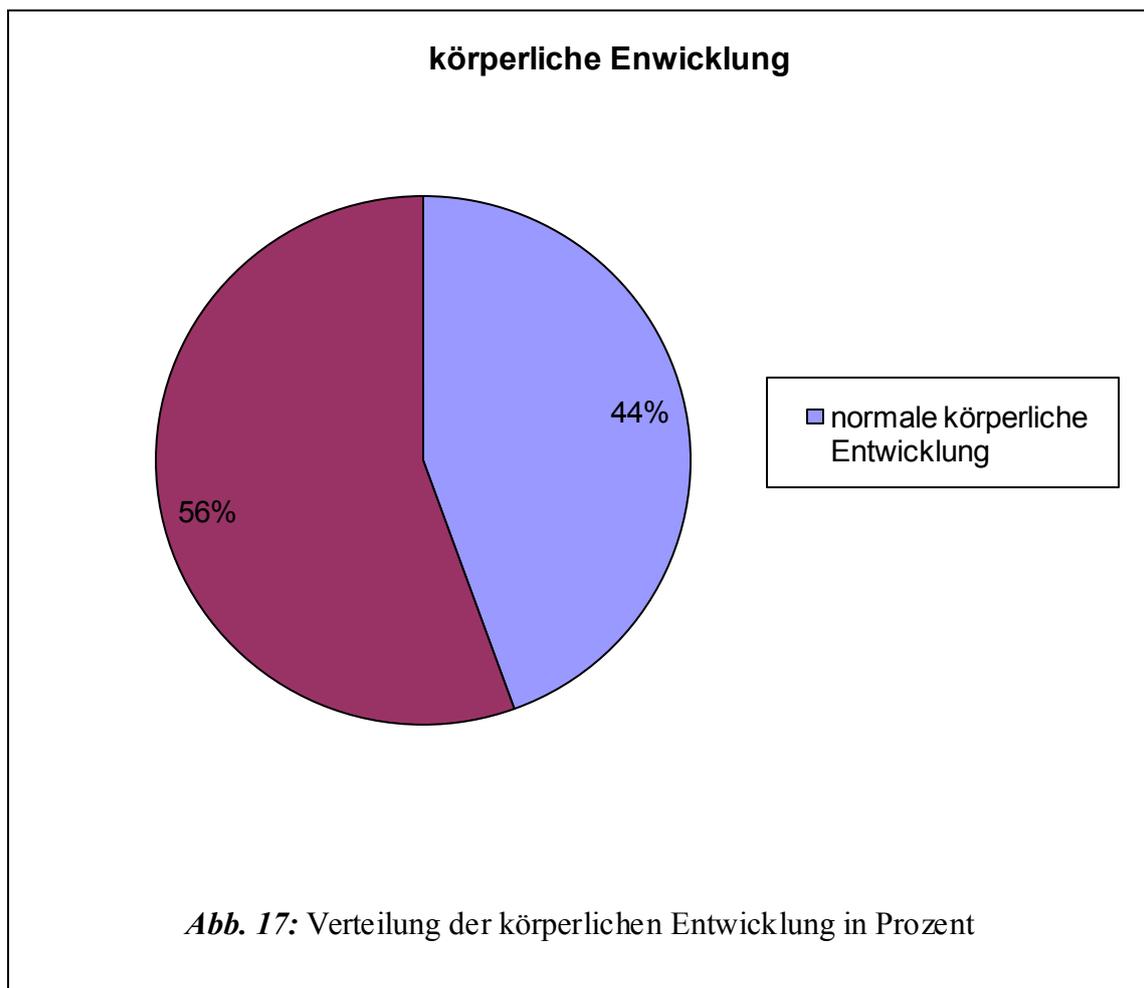
Die geistige Entwicklung verlief bei 27 Kindern altersentsprechend, während bei 18 Kindern die geistige Entwicklung verzögert war. In Abbildung 15 wird die Häufigkeitsverteilung in Prozent angegeben.



Bei 10 von 45 Kindern traten gehäuft Infekte auf. In Abbildung 16 wird die Häufigkeitsverteilung in Prozent angegeben.



Die körperliche Belastung im Vergleich zu Gleichaltrigen ist bei 19 von 45 Kindern eingeschränkt. In Abbildung 17 ist die Häufigkeitsverteilung in Prozent angegeben.



Vierzehn Kinder gehen zur Grundschule, drei besuchen eine Sprachförderschule, vier Kinder besuchen eine Realschule, drei Kinder sind auf dem Gymnasium und drei Kinder gehen auf eine Schule für geistig Behinderte. Die übrigen 18 Kinder besitzen keinen Schulabschluss oder es wurden keine Angaben zum Schulbesuch gemacht. In Abbildung 18 wird die Häufigkeitsverteilung in Prozent angegeben.

Schulabschluss

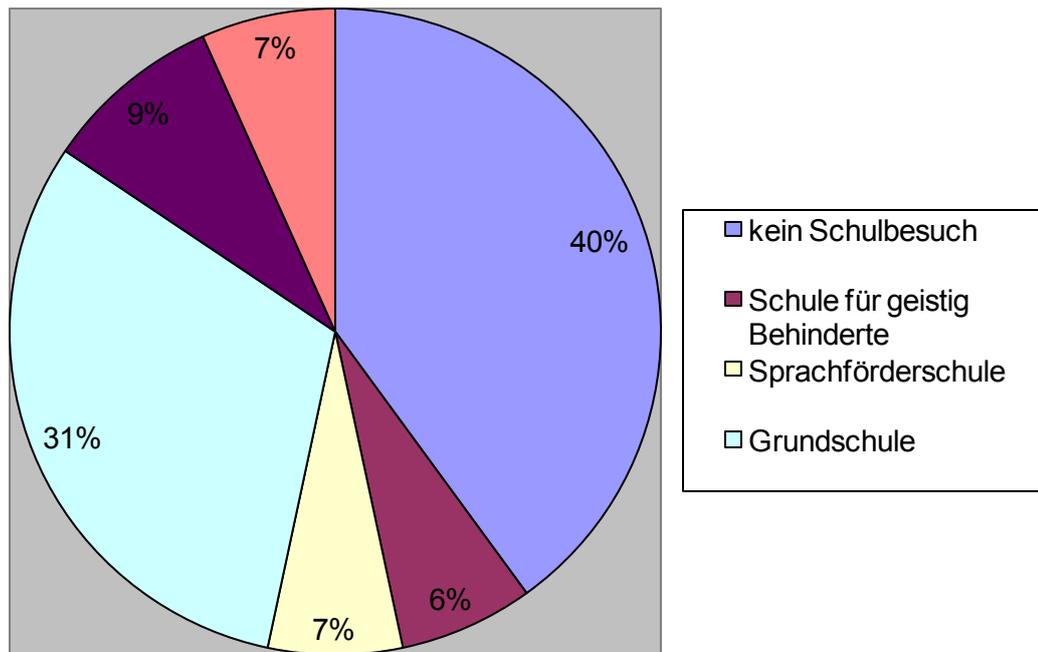


Abb.18: Häufigkeitsverteilung der Schulabschlüsse in Prozent

3.1.4 geistige und körperliche Behinderung

In Tabelle 3 werden die Schweregrade der geistigen Behinderung, die bei den Kindern auftraten, in absoluter und relativer Häufigkeit angegeben.

<u>Geistige Behinderung</u>	
<u>Schweregrad</u>	<u>Anzahl (rel.)</u>
Leicht	1 (2,2 %)
Schwer	4 (8,9 %)

Tab 3 : geistige Behinderung

In Tabelle 4 werden die körperlichen Behinderungen, die bei den Kindern auftraten, in absoluter und relativer Häufigkeit angegeben.

<u>Körperliche Behinderungen</u>	
<u>Art</u>	<u>Anzahl (rel.)</u>
Wahrnehmungsstörung	1 (2,2%)
Grob und feinmotorische Störung	3 (6,7%)
Hüftgelenkdysplasie	2 (4,4 %)
Spastik der Beine	2 (4,4 %)
Spastische Tetraparese	2 (4,5 %)
Beidseitige Sehbehinderung	1 (2,2 %)
Einseitige Sehbehinderung	1 (2,2 %)
Schwerstbehindert	1 (2,2 %)
Schwerhörigkeit	1 (2,2 %)
Hemiparese rechts	1 (2,2 %)

Tab. 4: körperliche Behinderungen

3.1.5 postoperative Komplikationen

In Tabelle 5 werden die postoperativen Komplikationen, die bei den Kindern auftraten, in absoluter und relativer Häufigkeit angegeben.

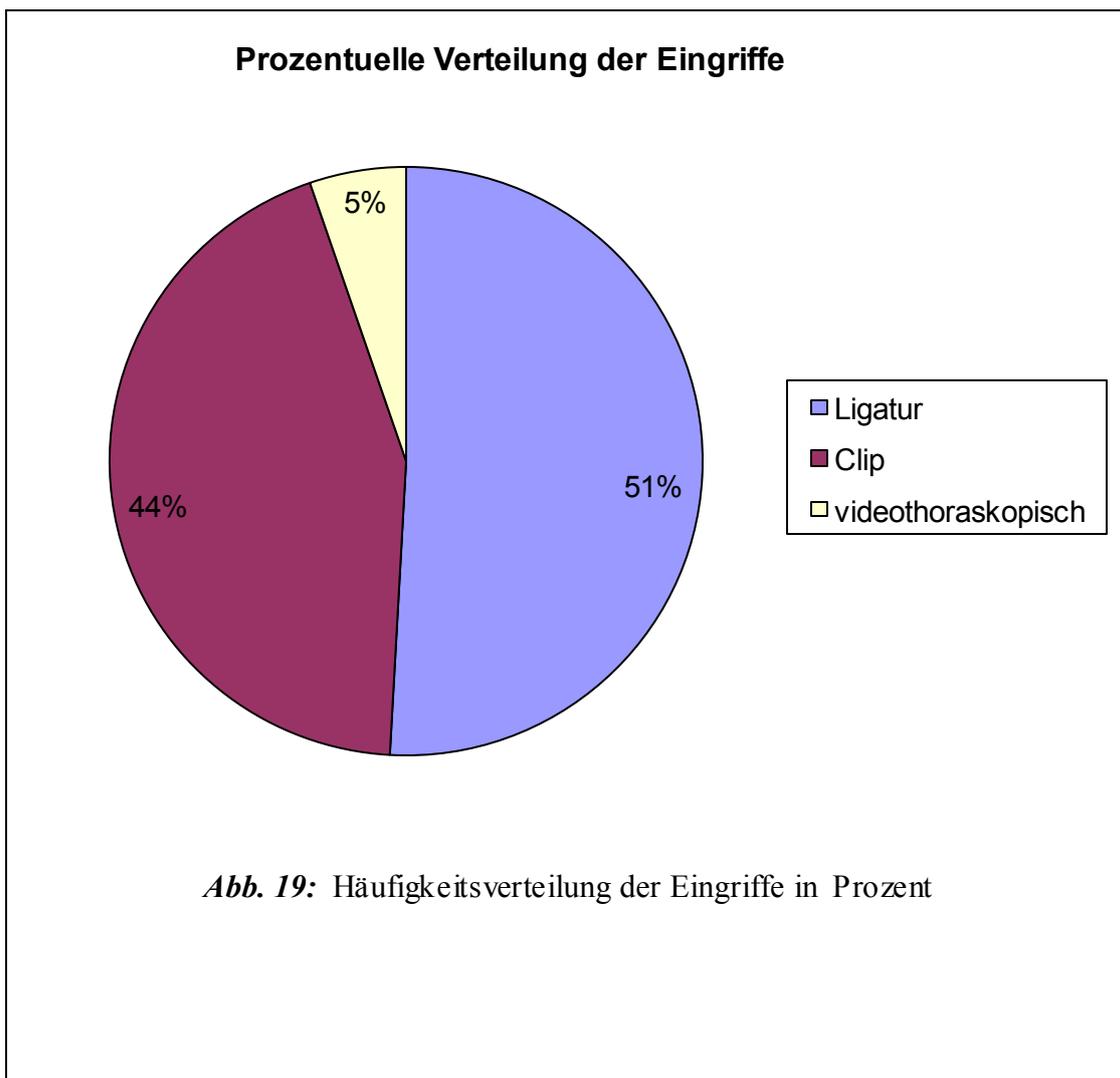
<u>Postoperative Komplikationen</u>	
<u>Art</u>	<u>Anzahl (rel.)</u>
Pneumothorax	6 (10,5 %)
Lungenblutung	1 (1,75 %)
Einseitige Stimmbandparese	1 (1,75 %)
Bradykardie	1 (1,75 %)

Tab. 5: postoperative Komplikationen

Eine psychologische oder psychiatrische Betreuung war bei keinem Kind im Verlauf der Entwicklung notwendig.

3.1.6 Eingriffe

Bei 29 Kindern wurde der persistierende Ductus botalli durch Ligatur verschlossen, bei 25 Fällen wurde ein Clip eingesetzt und 3 Kinder wurden videothorakoskopisch behandelt. In Abbildung19 wird die Häufigkeitsverteilung in Prozent angegeben.

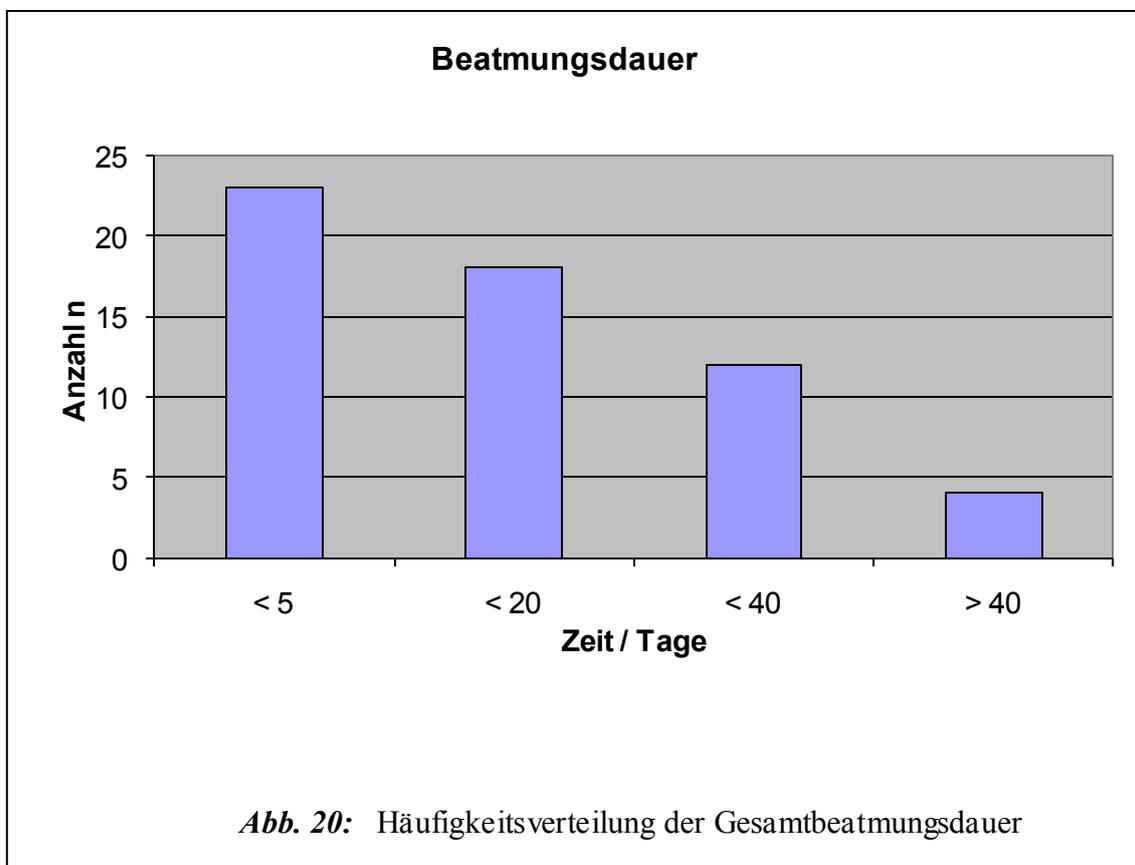


3.1.7 Intraoperative Komplikationen

Komplikationen im Rahmen der Operation traten bei 3 von 57 Kindern auf. Ein Kind erlitt einen kritischen Sättigungs- und Blutdruckabfall und verstarb im weiteren Verlauf an cardialem und pulmonalem Versagen im Rahmen der Frühgeburtlichkeit. Das andere Kind war aufgrund eines Atemnotsyndroms schwer zu beatmen und ein weiteres Kind musste in gleicher Sitzung offen ligiert werden, da ein videothorakoskopischer Eingriff nicht möglich war. Die weitere Entwicklung der beiden Kinder gestaltete sich unauffällig. Die Verschlussrate betrug in unserer Untersuchung 96 %.

3.1.8 Beatmungsdauer

Die Beatmungsdauer betrug im Durchschnitt 15 Tage (0,06 –149 Tage, Standardabweichung $\pm 22,13$). In Abbildung 20 wird die Gesamtbeatmungsdauer dargestellt.



3.1.9 Aufenthaltsdauer im Krankenhaus

Der Aufenthalt auf der Intensivstation belief sich auf minimal 1 Tag bis zu maximal 152 Tage. Dabei betrug die durchschnittliche Liegezeit der Kinder auf der Intensivstation 30 Tage (1 -152 Tage, Standardabweichung $\pm 22,07$).

Der Aufenthalt auf der Normalstation betrug im Durchschnitt 32 Tage (1 - 169 Tage, Standardabweichung ± 45). 24 von 57 Kindern waren ständig auf der Intensivstation und wurden danach auf die Normalstation anderer Krankenhäuser überwiesen.

3.2.0 Nachoperationen

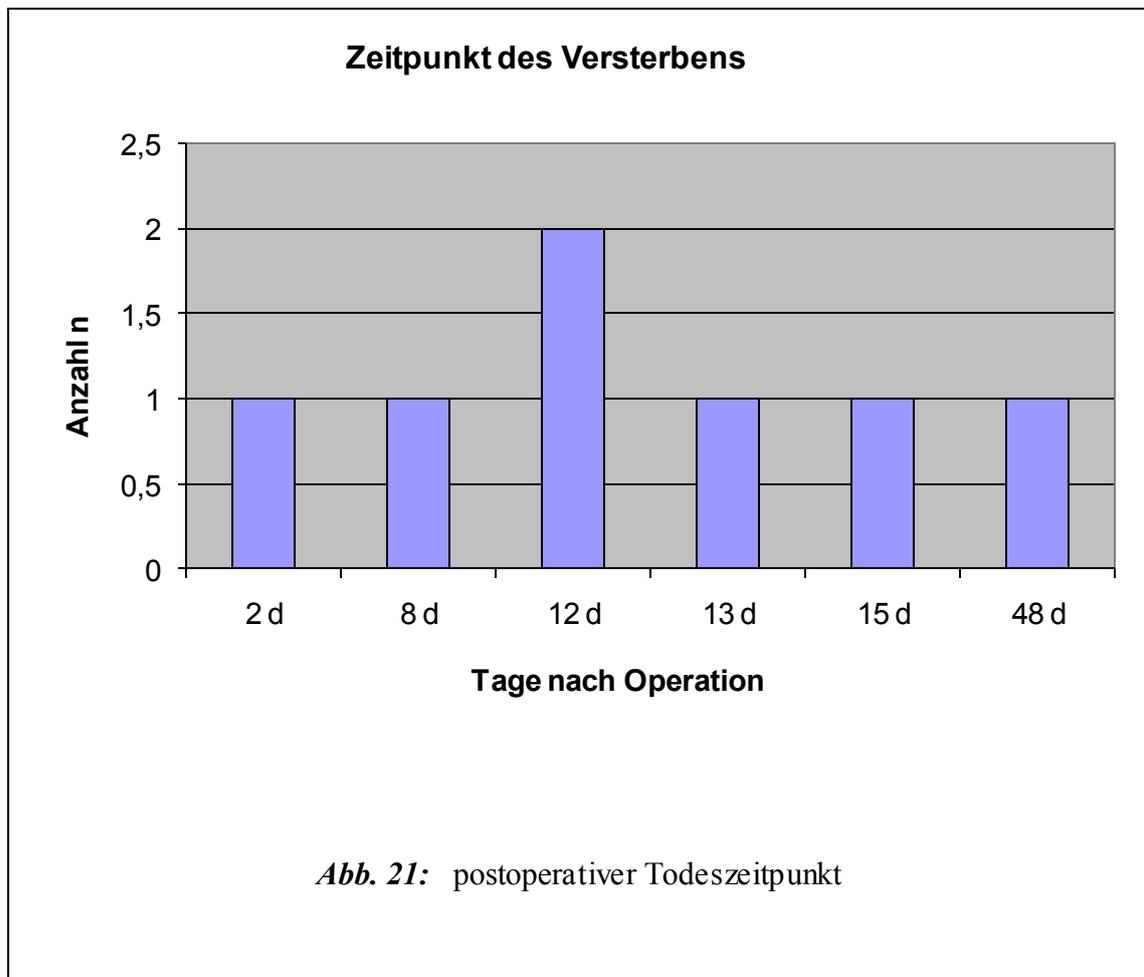
Eine Nachoperation war bei 2 von 57 Kindern notwendig. Beim ersten Kind musste in gleicher Sitzung der Ductus arteriosus offen verschlossen werden, da der Verschluss videothorakoskopisch nicht möglich war. Bei dem zweiten Kind wurde eine Wiedereröffnung des Ductus arteriosus bei der Nachuntersuchung festgestellt, so dass eine erneute Operation notwendig war.

3.2.1 Todesfälle

Im weiteren Verlauf verstarben 7 der 57 Kinder. Tabelle 6 zeigt die Übersicht der Todesursachen und in Abbildung 21 der postoperative Todeszeitpunkt dargestellt. Abbildung 22 stellt die Kaplan-Meier-Überlebenskurve dar. Im 10-Tage-Follow-up verstarben 2 Kinder. Die beiden Kinder verstarben an den Folgen einer Laparatomie aufgrund einer nekrotisierender Enterokolitis. Im 30-Tage-Follow-Up verstarben 6 Kinder. Zwei Kinder verstarben im respiratorischen Versagen bei bronchopulmonaler Dysplasie. Ein Kind verstarb nach einer Laparatomie, die bei einer nekrotisierenden Enterokolitis durchgeführt werden musste. Ein Kind verstarb an kardiopulmonalen Versagen im Rahmen der Frühgeburtlichkeit. Ein Kind verstarb an akuten Nierenversagen.

<u>Ursachen</u>	<u>Anzahl</u>
respiratorisches Versagen	2
kardiopulmonales Versagen	1
Niereninsuffizienz	1
Folgen von nekrotisierender Enterokolitis	3

Tab. 6: Todesursachen



Kaplan-Meier-Überlebenskurve

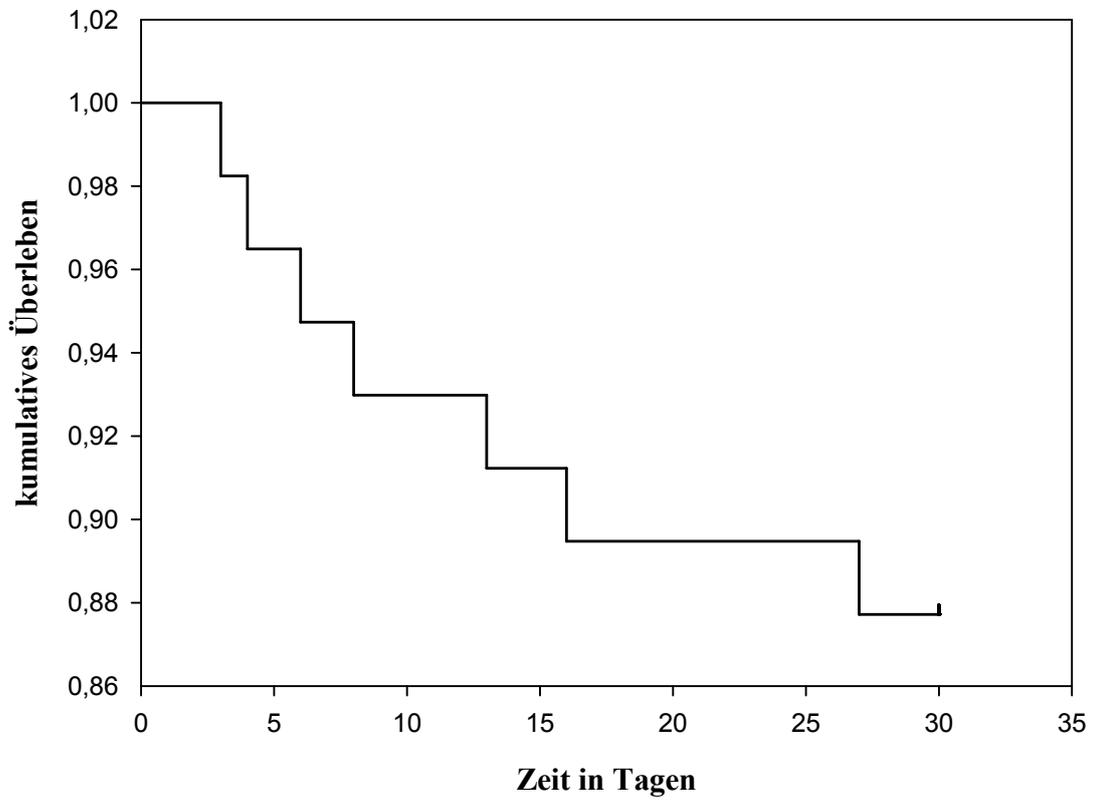
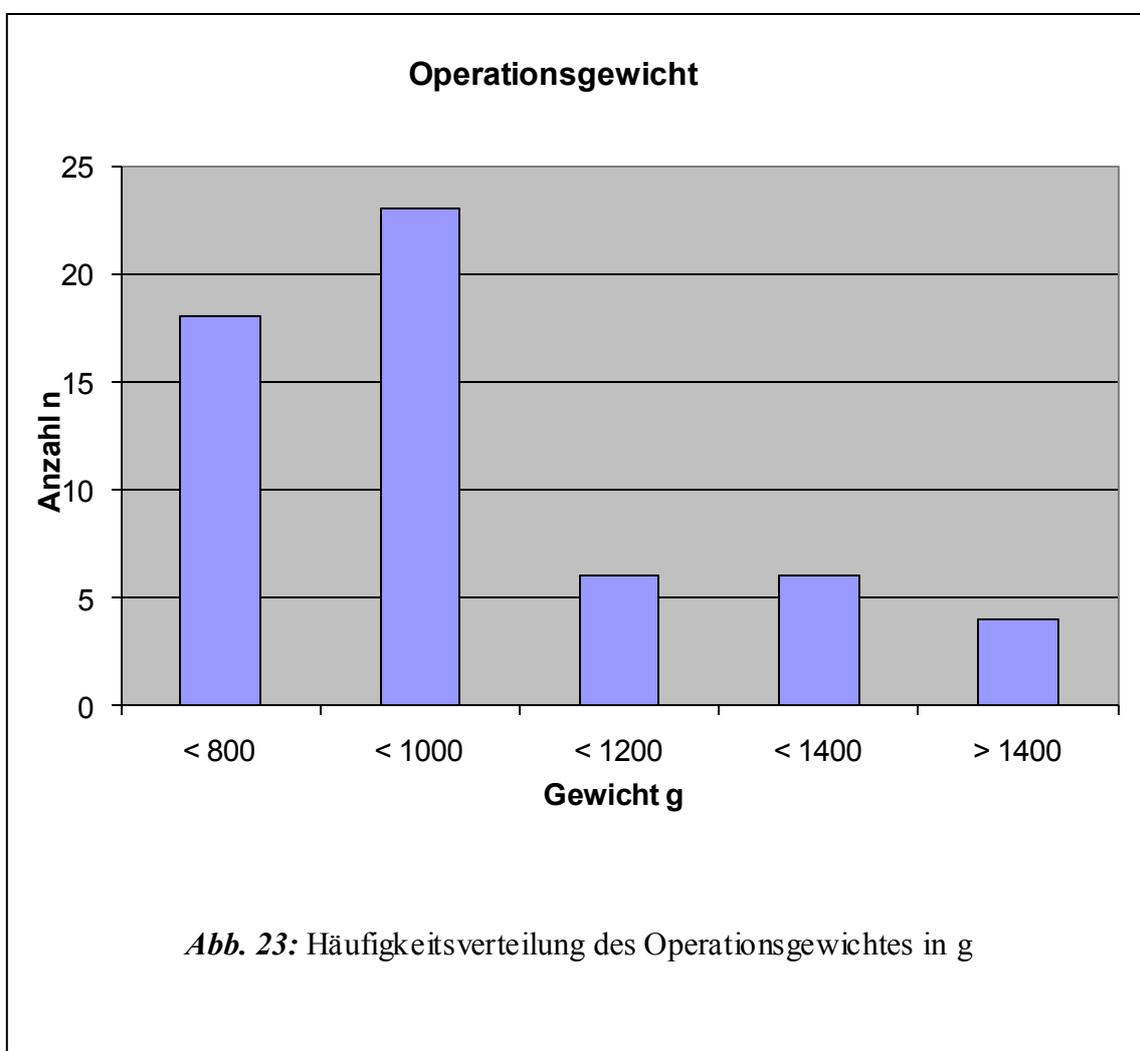
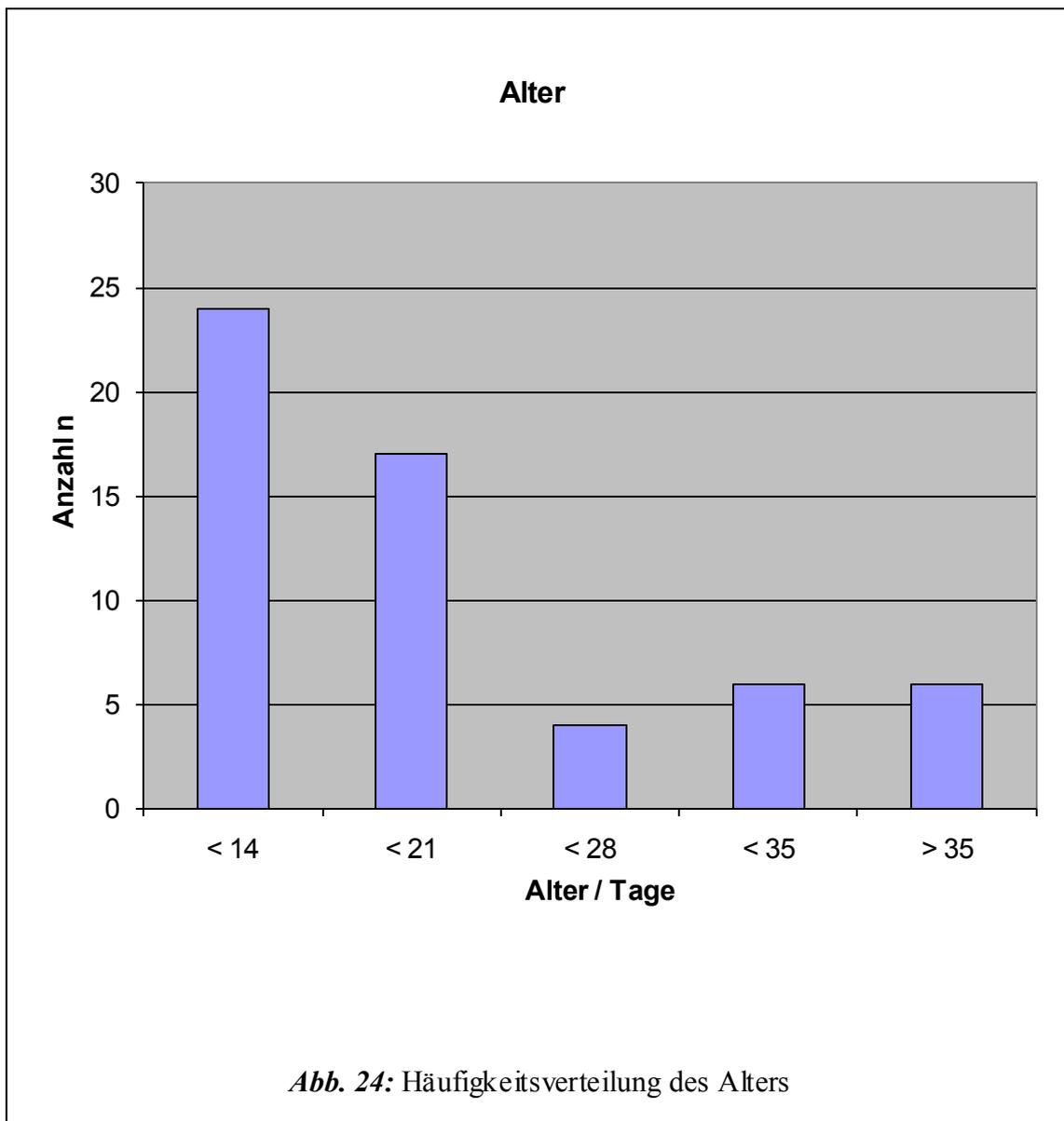


Abb. 22: Kaplan-Meier- Überlebenskurve

3.2.2. Operationsgewicht und Durchschnittsalter

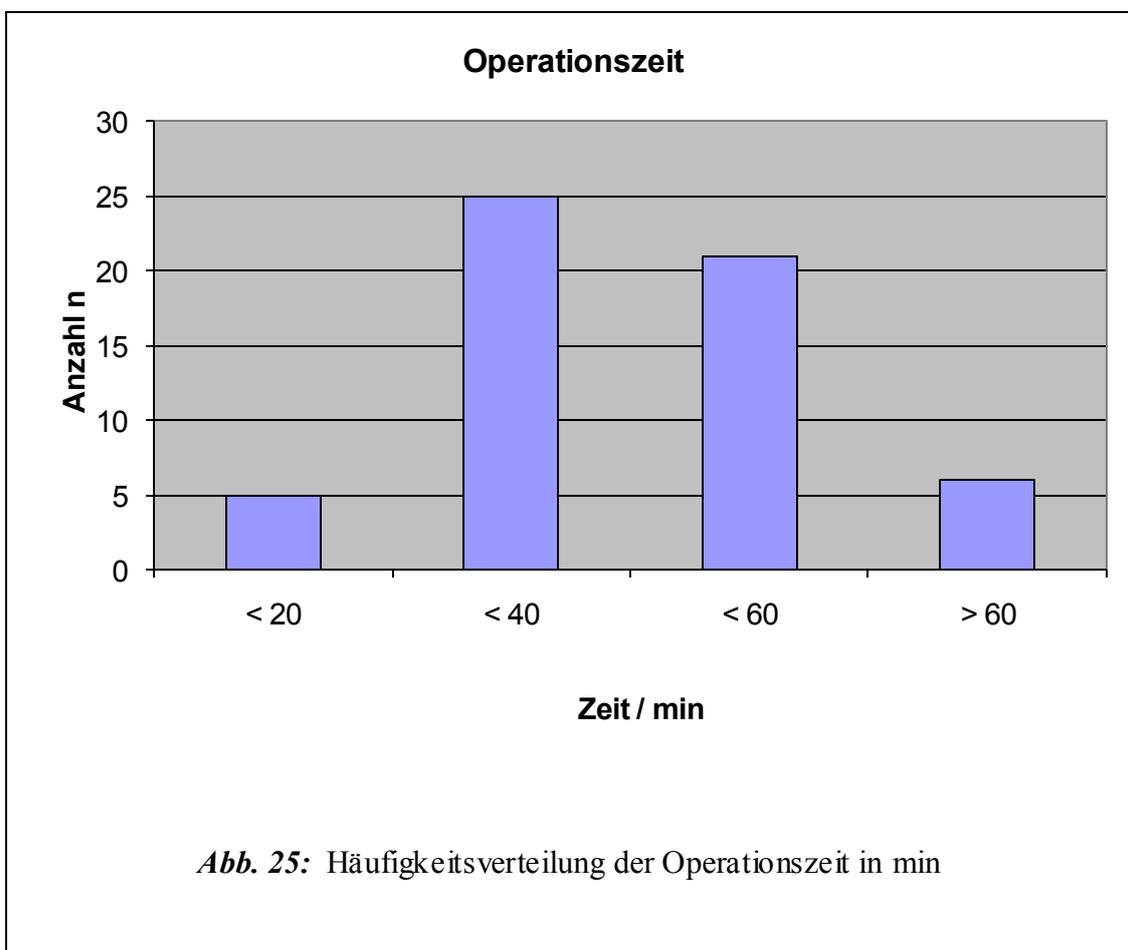
Das durchschnittliche Gewicht betrug 908 g (400 – 1550 g, Standardabweichung \pm 246) und das durchschnittliche Alter betrug 18 Tage (3,5 – 98 Tage, Standardabweichung \pm 17). In Abbildung 23 und 24 ist die Häufigkeitsverteilung von Operationsgewicht und Alter zu entnehmen.





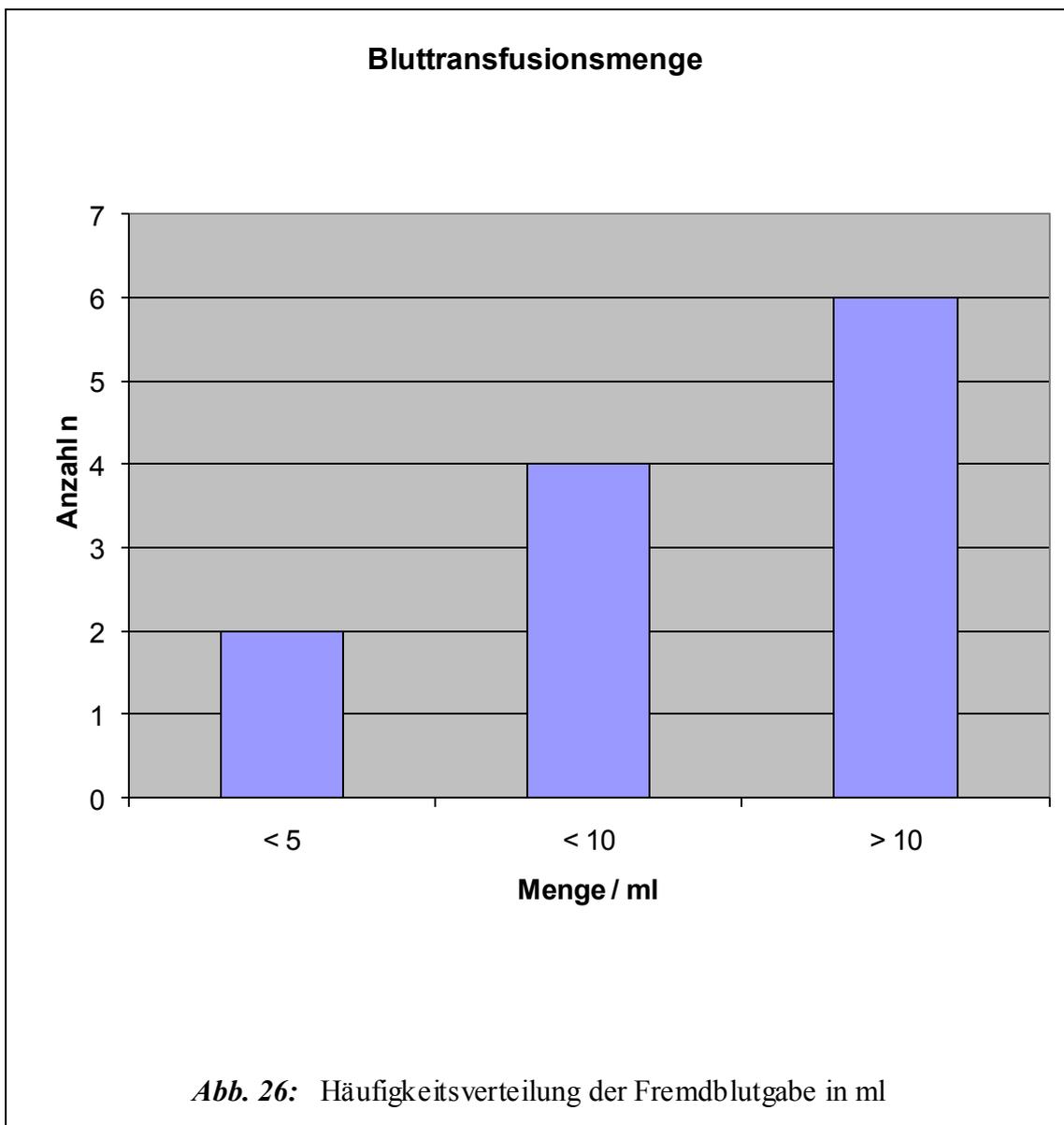
3.2.3 Operationszeit

Die Operationszeit betrug im Durchschnitt 40 min (15 – 120 min, Standardabweichung $\pm 21,22$). Abbildung 25 zeigt den Überblick über die Operationszeiten.



3.2.4 Bluttransfusionen

12 von 57 Kindern benötigten nach der Operation Bluttransfusionen. Es wurden im Mittel 13 ml (2 –50 ml, Standardabweichung ± 14) Fremdblut gegeben. Abbildung 26 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Bluttransfusionsmenge und Abbildung 27 die prozentuale Verteilung der Bluttransfusionen.



Bluttransfusionen

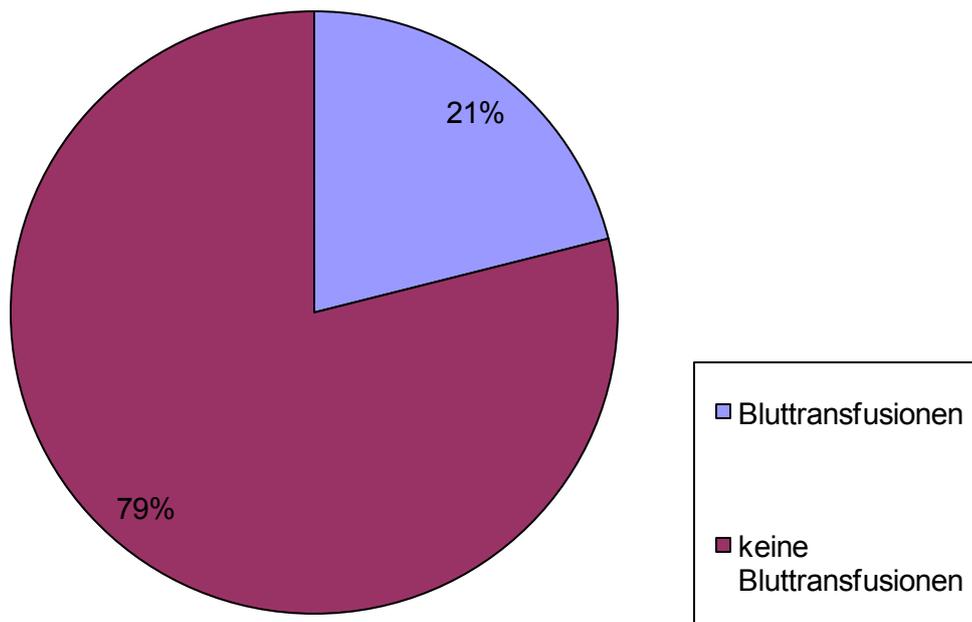


Abb. 27: prozentuelle Verteilung der Bluttransfusionen

4. DISKUSSION

In unserer Untersuchung werden die Ergebnisse des operativen Verschlusses des persistierenden Ductus arteriosus bei frühgeborenen Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g im Zeitraum 1992 bis 2004 auf der Kinderintensivstation der Herzchirurgie der Universität Münster bezüglich der Letalität, den postoperativen Komplikationen, der Morbidität und der Langzeitergebnisse mit der veröffentlichten Literatur verglichen, um die Sicherheit und Effektivität des chirurgischen PDA Verschlusses auf der Kinderintensivstation darzustellen.

4.1 Verschluss des Ductus arteriosus auf der Intensivstation

Der chirurgische Verschluss des PDA wird immer häufiger in der Kinderintensivstation statt im Operationssaal durchgeführt.

Fortschritte in der neonatalen Medizin haben zwar zu einem erhöhten Überleben von frühgeborenen und untergewichtigen Kindern geführt, die Komplikationsrate und Morbiditätsrate ist in diesem Patientenkollektiv trotzdem deutlich erhöht. Die operative Versorgung dieser schwerkranken Kinder wird, um Gefahren des Transportes und eine Verschlechterung der Kreislaufsituation zu vermeiden, auch in der Kinderintensivstation durchgeführt. Neben der Ligatur des persistierenden Ductus arteriosus werden auch vermehrt ventrikuläre Shunts bei Hydrozephalus, Laparatomien bei nekrotisierender Enterokolitis, Leistenhernien und diaphragmale Hernien in der Kinderintensivstation operiert (37, 54, 32).

In der Literatur zeigten sich Eingriffe auf der Kinderintensivstation als sicher (32, 37). In der Studie von FINER et al. und GAVILANCES et al. waren allerdings die Raten an Letalität und Morbidität in der Kinderintensivgruppe höher als in der Operationsgruppe. Die Patienten der Kinderintensivstation hatten ein geringeres Geburtsgewicht und Gestationsalter und waren zudem kreislaufinstabiler als die Operationssaalgruppe, so dass die höhere Letalität und Morbidität durch ein stärker gefährdetest Patientengut erklärt werden kann. Im Gegensatz dazu zeigen die Studien über den Verschluss des

PDA in der Kinderintensivstation im Vergleich zum Operationssaal keine Unterlegenheit bezüglich der Morbidität und Letalität (90).

Der Transport der Kinder von der Intensivstation in den Operationssaal stellt eine Belastungssituation für die Kinder und Angehörigen dar, und ist logistisch aufwendig. Kinder mit klinisch relevanten PDA sind häufig kreislaufinstabil, intubiert und beatmet. Vor einem Transport müssen die Beatmung und die Überwachungsmonitore auf mobile Einheiten gewechselt werden. Es sind mindestens drei Lagerungswechsel für die Kinder auf den Weg in den Operationssaal notwendig. Zuerst muss eine Lagerung aus dem Inkubator in einen Transportinkubator und letztendlich ein Transfer aus dem Transportinkubator auf den Operationstisch erfolgen (69, 32).

Auf dem Weg zum Operationssaal kann es durch Bewegung der schwerkranken Kinder zu Dislokationen des Endotrachealtubus oder zur akzidentellen Extubation mit desaströsen Folgen kommen. Auch das Auftreten von plötzlichen Komplikationen wie Kreislaufversagen oder respiratorisches Versagen ist, besonders durch Gegebenheiten wie z.B. in den Fahrstühlen oder in den Gängen zwischen Intensivstation und Operationssaal, schwer zu behandeln. Der Beatmungsstatus ist auch ohne Dislokation des Tubus häufig suboptimal. Der Verlust von venösen und arteriellen Zugängen bei Lagerungen des Kindes stellt eine zusätzliche Gefahr dar. Besonders bei dieser Patientengruppe können dadurch lebensgefährliche Situationen mit invasiven Prozeduren und schweren Komplikationen entstehen. Die Regulation der Körpertemperatur gestaltet sich bei den Kindern auf den Weg in den Operationssaal schwierig. Wärmeverluste können, trotz größter Sorgfalt, durch Lagerungen oder den Transport selbst, entstehen. Die Unterkühlung beeinflusst die Kreislaufsituation und die Gerinnung bei Kindern (66, 57, 54, 37).

Eine Studie von SHENASSA et al. zeigte, dass durch Operation auf der Kinderintensivstation eine geringere Körpertemperaturvariabilität, ein geringerer Sauerstoffbedarf und ein geringerer Beatmungsdruck resultierte, im Vergleich zu Kindern, bei denen im Operationssaal der PDA ligiert wurde. In der Studie von FINER et al. konnte ebenfalls eine höhere Körpertemperaturvariabilität in der Operationssaalgruppe nachgewiesen werden. Dadurch kann von einer geringeren Stressbelastung in der Kinderintensivstationsgruppe ausgegangen werden (90). Ebenso

traten in der Operationssaalgruppe in der Studie von SHENASSA et al. häufig Verluste von Zugängen, akzidentelle Extubationen oder Fälle von suboptimaler Beatmung auf.

Der operative Eingriff auf der Intensivstation birgt auch personelle und örtliche signifikante Vorteile. Durch dieses Vorgehen kann das Kind weiter von dem betreuenden Personal, wie z.B. der Intensivstationsschwester, dem Kinderarzt und Anästhesisten auf der Intensivstation, die mit der Krankengeschichte, Beatmungsparametern, und Zugängen vertraut sind, weiterbetreut werden. Durch diese örtliche und personelle Kontinuität wird die operative und postoperative Flüssigkeitsbilanzierung und weitere Röntgendiagnostik vereinfacht. Postoperative Schmerzen des Kindes durch Lagerung können vermieden werden und eine schnellere Analgesie bei Bedarf ist möglich. Die chirurgischen Interventionen können fast unabhängig von der Operationssaalbelegung durchgeführt werden und somit treten keine Verzögerungen der Therapie auf. Besonders für Kinder, die zu instabil für einen Transport oder zum Beispiel an der extrakorporalen Membranoxygenierung angeschlossen, bietet der Eingriff auf der Kinderintensivstation eine Alternative (32, 69, 59).

Durch die Vermeidung des Transportes kann Personal eingespart werden, eine Begleitung von mindestens drei Personen ist notwendig, die Lagerungszeit und die Betreuungszeit kann verkürzt werden. In der Studie von SHENASSA et al. zeigte sich hierdurch eine deutliche Kosteneffektivität (90).

Es werden auch Nachteile bei Operationen in der Kinderintensivstation gegenüber dem Operationssaal diskutiert. Die Beleuchtung des Operationsfeldes, die Zugänglichkeit zum Operationsfeld und die Betten entsprechen nicht den gewohnten Bedingungen im Operationssaal. Auch Befürchtungen über einen niedrigeren Sterilitätsgrad werden geäußert, da ein höherer Durchlauf an Personal auf der Intensivstation stattfindet und eine geringere Luftflussrate durch die Belüftungsanlagen der Intensivstation vorliegen. Die Anwendung von Narkosegasen ist in der Kinderintensivstation selten möglich (37, 57).

Die Örtlichkeit für die operativen Prozeduren kann ein separater Raum für die Operation in der Intensivstation oder eine bettseitige Prozedur sein (66).

In der Literatur werden unterschiedliche Vorgehensweisen um eine sterile Umgebung sicherzustellen aufgezeigt. Einige Autoren wie zum Beispiel COSTER et al.,

MORTIER et al. und FINNER et al. bevorzugen einen separaten Raum für Interventionen. Während zum Beispiel GALVINCES et al., LEE et al., KO et al. und EGGERT et al. bettseitige Eingriffe durchführen.

Unterschiede bezüglich der Wundinfektionsrate zeigen sich bei bettseitigen oder Operationen in einem separaten Raum in der Literatur nicht, so dass wir eine bettseitige Prozedur aufgrund des geringen logistischen Aufwandes bevorzugen.

Da die Gabe von inhalativen Narkosemitteln auf der Intensivstation selten möglich ist, wird die Ligatur des PDA mit intravenöser Morphin- und Muskelrelaxantiengabe durchgeführt. Diese Methode ist für den Eingriff ausreichend und hat sich in unserer Untersuchung und mehreren Studien als sicher und effizient gezeigt (57, 69, 32).

Zu diesem Zweck sind die Ergebnisse der Therapie der Kinderintensivstation tabellarisch in Tabelle 7 (82, 69, 52, 40, 58, 57, 46, 51, 16) und die der Therapie im Operationssaal, in Tabelle 8 (7, 70, 95, 26, 92, 97, 14, 87, 53, 60) dargestellt.

<u>Autor</u>	<u>Erscheinungsjahr</u>	<u>Gewicht</u>	<u>Alte</u>	<u>Gestationsalte</u>	<u>Anzahl</u>	<u>Mortalität</u>	<u>ARD</u>
	<u>r</u>	<u>t</u>	<u>r</u>	<u>r</u>	<u>l</u>	<u>t</u>	<u>S</u>
		<u>G</u>	<u>d</u>	<u>W</u>	<u>n</u>	<u>%</u>	<u>%</u>
Robie	1996	765	--	25	82	23	94
Mortie	1996	1007	16	27	33	6	87
r							
Koehn	2001	822	10	26	89	23	60
e							
Gould	2003	755	17	26	72	10	-/-
Lee	2006	820	23	27	21	28	77
Lee	2009	869	15	26	94	21	96
Hsiao	2009	704	15	25	56	15	83
Ko	2009	900	32	27	41	12	-/-
Cho	2010	1342	19	29	50	10	70
Eigene		908	18	27	57	12	70
Studie							

Tab. 7: Verschluss auf der Kinderintensivstation
(ARDS % = akutes Atemnotsyndrom in Prozent)

<u>Autor</u>	<u>Erscheinungsja</u> <u>hr</u>	<u>Gewich</u> <u>t</u> <u>G</u>	<u>Alte</u> <u>r</u> <u>D</u>	<u>Gestationsalt</u> <u>er</u> <u>W</u>	<u>Anza</u> <u>hl</u> <u>N</u>	<u>Letalit</u> <u>ät</u> <u>%</u>	<u>ARD</u> <u>S</u> <u>%</u>
Beitzke	1980	1490	13	30	23	10	100
Nagle	1981	1001	25	28	25	24	100
Smith	1981	1090	30	29	33	33	100
Dasmahapat ra	1986	1080	--	27	21	5	95
Singer	1986	1340	13	30	125	21	100
Storch	1986	1370	51	30	53	22	100
Cassady	1989	797	5	27	84	61	100
Satur	1991	960	19	27	122	12	90
Korbmacher	2007	978	--	28	20	25	85
Locali	2007	925	--	27	22	13	77

Tab. 8: Verschluss im Operationssaal
(ARDS % = akutes Atemnotsyndrom in Prozent)

4.2 Letalität, ARDS, Geburtsgewicht und Gestationsalter

Das Geburtsgewicht und das Gestationsalter sind unabhängige Risikofaktoren für die Letalität bei frühgeborenen Kindern (100). Das ARDS entsteht durch eine Schädigung des Alveolarepithels. Damit verbunden ist eine Steigerung der Permeabilität zwischen dem alveolären und kapillaren Raum. Ein proteinreiches Exsudat kann in die Alveolen eintreten. Hieraus resultieren Gasaustauschstörungen und eine Abnahme der Lungencompliance (77).

Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht, der Häufigkeit des PDA und des ARDS. Bei niedrigem Geburtsgewicht steigt die Häufigkeit des Auftretens von PDA und von ARDS (7). Bei unreifen Kindern spricht das muskuläre Gewebe des Ductus arteriosus schwächer auf die Prostaglandine an, die den Verschluss des Ductus arteriosus bewirken (43). Zudem wird vermutlich durch die bestehende

Hypoxämie, die bei Kindern mit geringem Geburtsgewicht besteht, das ARDS ausgelöst und dadurch die Persistenz des offenen Ductus arteriosus erhöht (7). Das Auftreten eines ARDS ist eng mit der Letalitätsrate verbunden. So beträgt die Letalitätsrate bei ARDS trotz heutiger optimaler Therapie circa 22 % (33). Dies zeigte sich auch in der Studie von LEE et al., in der innerhalb von drei Vergleichsgruppen, die Patientengruppe mit 100 % ARDS, die höchste Letalitätsrate hatte (57). Durch das ARDS werden Beatmungszeit und Sauerstoffabhängigkeit verlängert welches zu einer erhöhten Letalität und Morbidität führt (31).

In unserer Untersuchung trat das ARDS bei 70 % der Kinder bei einem durchschnittlichen Gewicht von 908 g auf. Es liegt damit deutlich unter dem durchschnittlichen Auftreten des ARDS in den Studien im Operationssaal mit 84 % und auf der Intensivstation mit 79 %.

In der Studie von KOEHNE et al. ist das Auftreten des ARDS mit 60 % niedriger. Zusätzlich ist das Geburtsgewicht mit 822 g geringer als in unserer Untersuchung. Ursächlich für das niedrigere Auftreten des ARDS bei KOEHNE et al. kann die frühe Intervention am 10. Lebenstag sein, die zu einer Verbesserung der Atemmechanik und kürzeren Beatmungszeiten führt (98).

Vergleicht man das Auftreten des ARDS in der Gruppe der Verschlüsse des PDA auf der Intensivstation mit der Gruppe der Verschlüsse des PDA im Operationssaal, so tritt das ARDS in der Operationssaalgruppe häufiger auf, obwohl die Kinder in der Intensivstationsgruppe durchschnittlich ein niedrigeres Gestationsalter und ein niedrigeres Geburtsgewicht haben. Diese Beobachtung scheint den oben genannten Zusammenhängen zu widersprechen. Es ist jedoch zu beachten, dass die Studien aus der Operationssaalgruppe teilweise aus den achtziger und neunziger Jahren stammen und Fortschritte in der Intensivmedizin und insbesondere der Therapie des ARDS, z.B. Änderung der Beatmungsprotokolle und Einsatz der Surfactant,- und Cortisontherapie, berücksichtigt werden müssen. Hierdurch konnte das Auftreten und der Schweregrad des ARDS verringert und die damit verbundene Mortalität gesenkt werden (77, 30).

Das Gestationsalter hat einen stärkeren Einfluss auf die Letalitätsrate als das Geburtsgewicht (80). Das Gestationsalter wird in „sehr frühgeburtlich“ mit einem Gestationsalter unter 28 SSW und in „extrem frühgeburtlich“ mit einem Gestationsalter unter 26 SSW eingeteilt. Bei einem Gestationsalter unter 23 SSW ist ein Überleben, so

gut wie nie der Fall (38). Das Geburtsgewicht wird in ein „sehr geringes Geburtsgewicht“ mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g und in ein „extrem geringes Geburtsgewicht“ mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g eingeteilt. Die Letalitätsrate ist bei frühgeborenen Kindern mit einem geringen Geburtsgewicht deutlicher höher als bei Kindern mit entsprechendem Gewicht für ihr Gestationsalter (63). Die meisten Kinder unserer Untersuchung waren sehr frühgeburtlich und fallen unter die Kategorie des sehr geringen bis extrem geringen Geburtsgewichtes und sind somit stark gefährdet. In unserer Studie betrug die Letalitätsrate 12 % bei einem durchschnittlichen Geburtsgewicht 908 g und einem Gestationsalter von 27 SSW. In den Studien der Kinderintensivgruppe betrug das durchschnittliche Geburtsgewicht 889 g, das durchschnittliche Gestationsalter 26,5 SSW und die durchschnittliche Letalitätsrate 16 %. In den Studien der Operationssaalgruppe betrug das durchschnittliche Geburtsgewicht 1103 g, das durchschnittliche Gestationsalter 28 SSW und die durchschnittliche Letalitätsrate 22 %. Vergleicht man die Studien des Verschlusses des PDA auf der Kinderintensivstation mit den Studien der Operationssaalgruppe, so hat das Patientenkollektiv der Kinderintensivstation, trotz des durchschnittlich geringeren Geburtsgewichtes und niedrigeren Gestationsalters, eine niedrigere Letalitätsrate als die Operationssaalgruppe. Es zeigt sich somit, dass die Patienten bei Verschluss des PDA auf der Kinderintensivstation bezüglich der Letalitätsrate nicht stärker gefährdet sind. Da die Studien aus der Operationssaalgruppe teilweise aus den achtziger und neunziger Jahren stammen müssen jedoch Fortschritte bei der Behandlung von frühgeborenen und untergewichtigen Kindern berücksichtigt werden, die die Letalitätsraten gesenkt haben. Vergleicht man aber zum Beispiel Studien neueren Datums miteinander wie z.B. von KO et al., SATUR et al. und LOCALI et al., so zeigen sich bei gleichem Gestationsalter und geringen Gewichtsunterschieden Letalitätsraten von 10 % - 13 % (51, 87, 60). Diese Daten korrelieren mit dem Ergebnis unserer Untersuchung.

In unserer Studie fällt die Letalitätsrate im Vergleich zu den Durchschnittswerten in der Kinderintensivgruppe und der Operationsgruppe deutlich niedriger aus. Ein Grund hierfür kann das niedrigere Auftreten von ARDS mit 70 % sein.

In den Studien von MORTIER et al. und DASMAHAPATRA et al. sind die Letalitätsraten niedriger (69, 26). Hier zeigt sich jedoch ein höheres Geburtsgewicht als in unserer Untersuchung.

In der Studie von CASSADY et al. zeigt sich deutlich der Zusammenhang zwischen geringen Geburtsgewicht, niedrigen Gestationsalter und Letalitätsrate. Bei einem durchschnittlichen Geburtsgewicht von 797 g eine Letalität von 61 % (14).

Es traten in allen Studien intraoperativ keine Tode auf, die durch den chirurgischen Verschluss verursacht wurden. Somit zeigt sich das der operative PDA Verschluss ein sicheres Therapieverfahren ist.

In der Studie von TOMMISKA et al. und KUSUDA et al. sind die Risikofaktoren für das Versterben von frühgeborenen Kindern Geburtsgewicht, Gestationsalter, ARDS und niedriger APGAR Score (100, 55). In der Studie von LEE et al. wurden frühgeborene Kinder, die am PDA operiert wurden in eine hohe Letalitätsgruppe und eine niedrige Letalitätsgruppe eingeteilt und bezüglich der Risikofaktoren untersucht. Hier zeigten sich als unabhängige Risikofaktoren in dieser Gruppe nur das Geburtsgewicht und der Bedarf von Therapie mit Katecholaminen (57).

Die häufigsten Todesursachen bei frühgeborenen Kindern sind ARDS und Unreife (6) (Bartels D. B., 2006). In der Studie von TOMMISKA et al. waren die häufigsten Todesursachen ARDS, NEC und IVH (100). In unserer Untersuchung waren die häufigsten Todesursachen ebenfalls NEC und ARDS.

In den Studien TAUZIN et al., VAN HAESBROUCK et al., BRATLID et al. und KAEMPF et al. wird eine konservative oder weniger aggressive Therapie des PDA empfohlen, da in diesen Studien die Letalitäts-, oder Morbiditätsrate bei konservativer Therapie scheinbar nicht höher waren als bei medikamentöser oder chirurgischer Therapie (99, 103, 9, 49). Die PDA Ligatur schien in diesen Studien mit einer erhöhten Letalitätsrate verbunden zu sein. In diesen Studien gab es jedoch keine Vergleichsgruppe, die sofort operiert wurde, sondern die Operation wurde nur bei Versagern der konservativen oder medikamentösen Therapie oder bei Kreislaufinstabilität durchgeführt, so dass die Operationsgruppe eine bereits vorselektierte Gruppe war, und die konservativen oder medikamentösen Therapieversager nicht in deren Letalitätsraten oder Morbiditätsraten aufgenommen wurden.

In der Studie von NOORI et al., O'DONOVAN et al. und KUSUDA et al. zeigte sich der PDA als Risikofaktor für die Letalität (71, 73, 55). Ein kausaler Zusammenhang zwischen chirurgischen PDA Verschluss und Letalität lässt sich aber nicht beweisen.

Vielmehr scheint der PDA Verschluss nur ein Marker für kränkere und kreislaufinstabilere Kinder zu sein (71).

Dagegen zeigte sich in der Studie von HEUCHAN et al. eine deutliche Verbesserung des klinischen Zustandes der Patienten nach Ligatur (45). Die Ligatur des PDA führt zu einer raschen Verbesserung von Lungenödemen, Verkürzung der Intensivstationsaufenthalt, schnellere Stabilisierung des Kreislaufes und Verkürzung der Beatmungszeit (46, 62). Ebenso konnte bei NOORI et al. eine erhöhte Letalität nachgewiesen werden, wenn der PDA nicht verschlossen werden konnte (71).

4.3 postoperative Komplikationen

Bei Operationen auf der Kinderintensivstation werden höhere Infektionsraten aufgrund des geringeren Sterilitätsgrad des Operationsfelds befürchtet. In unserer Untersuchung traten keine Wundinfektionen auf. In den Studien in der Kinderintensivstation werden die Wundinfektionsraten mit bis zu 4,8 % angegeben (82, 32, 16, 52). Im Vergleich dazu zeigte sich in der Operationssaalgruppe die höchste Rate an Wundinfektionen in 5 % der Fälle in der Studie von LOCALI et al. (60). Es kann gefolgert werden, dass in der Kinderintensivstation ein ausreichender Sterilitätsgrad erreicht werden kann. Diese Ergebnisse korrelieren mit unserer Untersuchung.

Die linksseitige Stimmbandparese ist eine postoperative Komplikation die durch die Verletzung des linken N. laryngeus recurrens im Rahmen der PDA Ligatur entstehen kann. Hieraus resultieren Stridor und Fütterungsprobleme. In der Studie von PEREIRA et al. wurden Kinder nach operativen PDA Verschluss des PDA bronchoskopisch untersucht, ob eine linksseitige Stimmbandlähmung vorlag. In 11 % der Fälle trat hier eine Lähmung des linken Stimmbandes auf (75). In unserer Studie könne diese Ergebnisse nicht bestätigt werden. Hier trat die Stimmbandparese nur bei einem Kind auf (2,2 %). In unserer Untersuchung fanden keine bronchoskopischen Kontrollen statt, so dass die Anzahl der Stimmbandverletzungen höher sein könnte. Relevante Stimmbandverletzungen waren in unserer Untersuchung dennoch unwahrscheinlich, da in unserer Untersuchungsgruppe keine Kinder mit Stridor oder Fütterungsproblemen zu finden waren. In den Studien der Operationssaalgruppe wird bei SATUR et al. die Stimmbandparese mit 0,8 % angegeben (87). In den Studien der Kinderintensivstation

zeigten sich in den Studien von HEUCHAN, ROBBIE und EGGERT et al. betrug das Auftreten von Stimmbandpareesen 2,4 – 4,8 % (45, 82, 27). Insgesamt können wir die Ergebnisse von PEREIRA et al. nicht bestätigen.

Der Pneumothorax kann eine Folge des Beatmungstraumas, durch Ruptur der kleinen Lungenwege bei Surfactantmangel sein oder durch eine intraoperative Verletzung entstehen (72). Ein postoperativer Pneumothorax trat in 10,5 % der operierten Kinder in unserer Untersuchung auf. In den Studien in der Operationssaalgruppe betrug die Rate bezüglich des Auftretens des Pneumothorax von 5,7 % – 38 % (87, 26). In den Studien in der Kinderintensivgruppe betrug das Auftreten des Pneumothorax 2,4 – 30 % (39, 51). Die Unterschiede sind teilweise durch das unterschiedliche Auftreten von ARDS zu erklären.

Lungenblutungen traten in unserer Untersuchung in 1,75 % der Fälle auf. Die Lungenblutung ist selten. In den Studien der Operationssaalgruppe wird die Lungenblutung nur in der Studie von BEITZKE et al. und DASMAHAPATRA et al. mit jeweils 4 % angegeben (7, 26). In den Studien der Kinderintensivstationsgruppe traten Lungenblutungen ebenfalls nur in den Studie von GOSH et al. und KOEHNE et al mit 1,1, % bis 10 % auf (39, 52).

Komplikationen wie zum Beispiel Atelektasen, Zusammenfall des rechten oberen Lungenlappens, Chylothorax, Nierenversagen und Ruptur des Ductus arteriosus traten in unserer Untersuchung postoperativ nicht auf.

Insgesamt sind Komplikationen, die mit der Operation assoziiert sind, selten. In der Literatur zeigt sich zwischen PDA Verschluss auf der Kinderintensivstation und im Operationssaal hinsichtlich der postoperativen Komplikationen keine größeren Unterschiede.

4.4 Morbidität und Langzeitergebnisse

Ein persistierender Ductus Arteriosus erhöht das Risiko für das Auftreten einer bronchopulmonalen Dysplasie, einer nekrotisierenden Enterokolitis und einer intrakraniellen Blutung (61).

Bei der bronchopulmonalen Dysplasie handelt es sich um eine Fibrosierung der Alveolen und der kleinen Atemwege mit Ausfall der Lungenfunktion, die durch den

Einstrom von Entzündungszellen entstehen (72). Die Entstehung der BPD wird durch ein niedriges Gestationsalter, lange Beatmungszeiten, respiratorischen Versagen zum Beispiel im Rahmen eines ARDS, toxischen Sauerstoffradikalen und Beatmungstraumen begünstigt (25). In unserer Untersuchung betrug die Rate der BPD 26 %. Die Ergebnisse korrelieren mit den Ergebnissen von SINGER et al. und DAMASHPATRA et al. (92, 26). Hier trat die BPD in 28 % der Fälle auf. In der Studie von LEE et al. zeigt sich besonders der Zusammenhang zwischen den Risikofaktoren. Bei einem Gestationsalter von 26 SSW, einem ARDS von 96 % und einer Beatmungsdauer von 45 Tagen trat eine BPD in 67 % der Fälle auf (57).

Durch die Ligatur des PDA kommt es zu keiner Abnahme der Inzidenz der BPD (46). In einem Tiermodellversuch konnte um Beispiel keine Verbesserung der Umbauprozesse im Rahmen der BPD nach Ligatur nachgewiesen werden (17). Die PDA Ligatur wird in einigen Studien assoziiert mit einem erhöhten Auftreten von BPD. Hier ist aber unklar, ob ein kausaler Zusammenhang besteht oder ein Risikomarker vorliegt (17). Es liegt aber eher ein Risikofaktor vor, da die Kinder, bei denen die Indikation zur Ligatur bestand, unreifer und kränker waren als die Kinder, die auf konservative oder medikamentöse Therapie ansprachen. Zudem bleibt die Frage offen, ob ohne Ligatur eine höhere Rate von BPD entsteht. In der Studie von KAEMPF et al. zeigte sich eine Zunahme an BPD und Letalität, falls ein abwartendes Procedere bei PDA durchgeführt wurde (49). Die Studie von MADAN et al. zeigte sogar das eine primäre Ligatur zu einer tendenziellen Abnahme der Häufigkeit der BPD führt (61).

Der PDA führt durch einen verringerten Blutauswurf in den Körperkreislauf zu einer Abnahme der mesenterialen Durchblutung und begünstigt somit die Entstehung einer nekrotisierenden Enterokolitis. Risikofaktoren für eine NEC sind niedriges Gestationsalter, niedriges Geburtsgewicht, Hypoxie und abnorme bakterielle Besiedlung. In der Literatur wird das Auftreten der NEC bei frühgeborenen Kindern mit geringem Geburtsgewicht mit 7 – 14 % angegeben und ist verbunden mit einer Letalitätsrate von 20 – 50 % (88). Das Auftreten der nekrotisierenden Enterokolitis betrug in den Studien der Operationsgruppe durchschnittlich 11 % (53, 70). In den Studien der Kinderintensivstationsgruppe betrug das Auftreten der NEC durchschnittlich 10,7 % (52, 58). In unserer Untersuchung und in den Studien von

SINGER et al., CASSADY et al., GOSH et al. und CHO et al. zeigen sich ähnliche Ergebnisse wie in der veröffentlichten Literatur. Die Rate an NEC betrug 8 % - 8,8 % (92, 14, 39, 16).

In der Studie von CASSADY et al. zeigte sich durch eine frühe Ligatur des PDA eine Abnahme der NEC (14). In den hier aufgeführten Studien kann, dies nicht eindeutig bestätigt werden. In der Studie von NAGLE et al. wird bei einer späten PDA Ligatur am 25. Lebenstag eine hohe Rate an NEC von 36 % angegeben (70). Aber unserer Untersuchung mit einer Ligatur am durchschnittlich 18. Lebenstag hat ähnliche Ergebnisse wie in der Studie CASSADY et al. (7. Lebenstag).

Die intraventrikuläre Blutung entsteht durch Veränderungen des zerebralen Blutflusses in den unreifen Gefäßen der Keimmatrix, welche zu Einrissen und Blutungen führt. Risikofaktoren für eine IVH sind unter anderem niedriges Gestationsalter und Geburtsgewicht, ARDS, Hypoxämie und Pneumothorax. Die IVH ist ein Prädiktor für eine ungünstige neurologische Entwicklung. In der Literatur wird das Auftreten der IVH bei frühgeborenen Kindern mit einem geringen Geburtsgewicht mit 20 % bis 25 % angegeben (65). In den Studien der Kinderintensivstation beträgt die Rate an IVH 2,4 % bis 49 % (51, 82). In der Operationssaalgruppe betrug die IVH durchschnittlich 24,6 % (73, 60). Die höheren Ergebnisse in der Operationssaalgruppe korrelieren mit den Ergebnissen in der Literatur der achtziger und neunziger Jahre. Hier wurde die durchschnittliche Rate an IVH mit 40 % bis 50 % angegeben (4). Die Ergebnisse in unserer Untersuchung fiel die Rate an IVH mit 35 % höher aus als in der Literatur angegeben. Ursächlich hierfür kann das niedrige durchschnittliche Gestationsalter von 27 SSW und das Geburtsgewicht unter 1500 g verbunden mit dem Auftreten von ARDS mit 70 % in unserer Untersuchung sein.

Insgesamt hängt das Risiko für das Auftreten von Morbiditäten wie z.B. BPD, NEC und IVH von Faktoren der Frühgeburtlichkeit ab und nicht vom Ort der Ligatur. Unsere Ergebnisse korrelieren mit den Ergebnissen von Studien mit ähnlichem Patientenkollektiv. Lediglich bei der IVH zeige sich eine erhöhte Rate im Vergleich zur veröffentlichten Literatur. Der Einfluss des PDA auf die Morbidität wird zudem kontrovers besprochen. In der Studie von BROOKS et al. ergaben sich Hinweise darauf,

dass die Morbiditätsrate unabhängig vom Auftreten eines PDAs ist, sondern lediglich durch frühgeburtliche Faktoren beeinflusst wird (11). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der Studie von LEE et al. (57).

Langzeitergebnisse über Kinder mit chirurgischen PDA Verschluss werden in nur wenigen Studien angegeben. Allgemein sind frühgeborene und untergewichtige Kinder durch Entwicklungsstörungen und Behinderungen gefährdet. Es können zerebrale Paralysen, eingeschränkte kognitive Fähigkeiten, geringere Intelligenzquotienten, Verhaltensauffälligkeiten und schwere Seh,- oder Hörbehinderungen auftreten.

Die zerebrale Paralyse entsteht durch Schädigung der Capsula interna zu Beispiel durch eine Leukomalazie, eine IVH oder einen Hydrozephalus. In der Literatur wird das Auftreten der zerebralen Paralyse mit 8 – 10 % bei Kindern mit geringem Geburtsgewicht angegeben. Bei gleichzeitig frühgeborenen Kindern ist die Rate sogar höher. Mit abnehmender Gewichtsklasse nimmt die Häufigkeit der zerebralen Paralyse zu (63). In unserer Untersuchung hatten 15 % Kindern eine zerebrale Paralyse. Die häufigste Ursache für die zerebrale Paralyse war eine Hirnblutung. In der Studie von KORBMACHER et al. trat eine zerebrale Paralyse bei 32 % der Kinder auf (53). In der Studie von HEUCHAN et al. trat eine zerebrale Paralyse bei 23 % der Kinder auf (45). Die höheren Ergebnisse bei HEUCHAN et al. im Vergleich zu unserer Untersuchung kann an dem niedrigeren durchschnittlichen Geburtsgewicht von 840 g und dem niedrigeren Gestationsalter von durchschnittlich 26 SSW liegen. Bei KORBMACHER et al. sind das Gestationsalter und das Geburtsgewicht zwar höher als in unserer Untersuchung, aber die IVH trat mit 40 % häufiger auf als in unserer Untersuchung.

Seh,- und Hörbehinderungen werden in der Literatur als selten beschrieben (63). Abgesehen von unserer Untersuchung wird nur in der Studie von HEUCHAN et al. eine Sehbehinderung mit 32 % und eine Hörbehinderung mit 6,2 % angegeben (45). In unserer Untersuchung traten Sehbehinderungen in 4,4 % und Hörbehinderungen in 2,2 % der Fälle auf. Insgesamt traten die Komplikationen in unserer Untersuchung ebenfalls selten auf.

Die körperliche und geistige Entwicklung bei frühgeborenen und untergewichtigen Kindern ist verzögert (63). In unserer Untersuchung kann dies bestätigt werden. Bei 56 % der Kinder zeigte sich eine körperliche Entwicklungsverzögerung und bei 40 % der

Kinder eine geistige Entwicklungsverzögerung. Vergleichbare Ergebnisse bei Kindern mit chirurgischen PDA-Verschluss liegen in der veröffentlichten Literatur nicht vor.

Im Schulalter treten bei den frühgeborenen Kindern häufiger Erziehungsschwierigkeiten, psychologische Probleme oder Verhaltensauffälligkeiten auf (63). In der Studie von BHUTTA et al. zeigte sich, dass frühgeborene Kinder zu 19 % - 22% eine spezielle schulische Betreuung benötigten (8).

In unserer Untersuchung waren bei den Kindern keine psychologischen Nachbetreuungen notwendig. In der Sprachförderschule waren nur 7 % der Kinder. 31 % der Kinder gehen auf eine Grundschule. Jeweils 7 % der Kinder gehen auf eine Realschule oder ein Gymnasium. Bei 6 % der Kinder lag eine schwere geistige Behinderung durch eine Hirnblutung vor, so dass ein Besuch auf eine Schule für geistige behinderte Kinder notwendig war. In unserer Untersuchung zeigte sich eine geringere Rate an Kindern mit spezieller schulischer Betreuung und eine psychologische Nachbetreuung war nicht notwendig. Bei Kindern ohne schwere geistige Behinderung ist nach PDA Verschluss eine normale schulische Laufbahn möglich. Vergleichbare Ergebnisse bei Kinder mit chirurgischen PDA Verschluss und der schulischen Laufbahn liegen in der veröffentlichten Literatur nicht vor.

Insgesamt ist unsere Ergebnis von einer Morbiditätsrate von 31,1 % angesichts der Unreife der Kinder akzeptabel. HEUCHAN et al. hatte ähnliche Ergebnisse mit einer Morbiditätsrate von 32 % (45). Bei KORBMACHER et al. fiel diese mit 62 % höher aus (53). In den letzten größeren Studien über frühgeborene und untergewichtige Kinder wie der EPICure Studie und der Studie von RAPP et al. zeigen sich ähnliche Ergebnisse bezüglich der Morbiditätsrate von 34 % bis 35,7 % (106, 80).

Unsere Untersuchung zeigt, dass der chirurgische Verschluss des PDA auf der Kinderintensivstation sicher und effektiv ist. Es traten keine intraoperativen Todesfälle oder Wundinfektionen auf. Lediglich bei zwei Kindern traten intraoperativ Komplikationen auf, die therapiert werden konnten.

Die Letalität betrug in unserer Untersuchung 12 %. Die Todesfälle waren nicht die Folge des operativen Eingriffes, sondern der Frühgeburtlichkeit der Kinder geschuldet. Die häufigste Todesursache war die nekrotisierende Enterokolitis. Unsere Ergebnisse sind mit Studien mit ähnlicher Patientenpopulation vereinbar. Die PDA Ligatur senkt die Letalitätsrate frühgeborener und untergewichtiger Kinder.

Das Auftreten von BPD, NEC und IVH ist eine Folge der Unreife der Kinder. Hauptrisikofaktoren sind Geburtsgewicht, Gestationsalter und ARDS. Die PDA Ligatur führt zu keiner Erhöhung der Morbiditätsraten. Vielmehr ist die PDA Ligatur ein Marker für ein kränkeres und stärker gefährdetes Patientenkollektiv.

Die Langzeitergebnisse mit einer Morbidität von 31,1 % sind unter dem Gesichtspunkt der extremen Frühgeburtlichkeit der Patientengruppe akzeptabel. Die Morbiditätsrate ist nicht Folge des chirurgischen Verschluss des PDA, sondern aufgrund des niedrigen Geburtsgewichtes und der Unreife der Kinder.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die Ergebnisse unserer Untersuchung zeigen, dass der Verschluss auf der Kinderintensivstation sicher und effektiv ist. Kein Kind verstarb intraoperativ. Es traten nur bei 3 Kindern Komplikationen während der Operation auf. Wundinfektionen wurden postoperativ nicht beobachtet.

Kein Kind verstarb an den Folgen der Operation. Die Letalität betrug 12 %, da sieben Kinder an den Folgen der Frühgeburtlichkeit verstarben. Die häufigste Ursache war mit 3 Fällen die nekrotisierende Enterokolitis.

Die Langzeitergebnisse mit einer Morbidität von 31,1 % sind unter dem Gesichtspunkt der extremen Frühgeburtlichkeit der Patientengruppe akzeptabel. Die Morbiditätsrate ist nicht assoziiert mit dem chirurgischen Verschluss des PDA, sondern mit dem niedrigen Geburtsgewicht und der Unreife der Kinder.

In der Gruppe der frühgeborenen Kinder mit einem Geburtsgewicht von unter 1500 g ist der chirurgische Verschluss des Ductus arteriosus der medikamentösen Therapie, aufgrund der schlechten Ansprechraten und der Risiken der Nebenwirkungen, zu bevorzugen.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Allen MD, Sahn DJ., Goldberg SJ (1978) New Serial Contrast Technique for Assessment of Left to Right Shunting Patent Ductus. *Am J Card* 41: 288-294
2. Alverson DC, Eldridge MW, Johnson JD (1983) Effect of patent ductus arteriosus on left ventricular output in premature infants. *J Pediatr* 102: 754 – 757
3. Alwi M, Kang ML, Samion H, Latiff HA, Kandavel G, Zambahari R (1999) Transcatheter occlusion of native persistent ductus arteriosus using conventional Gianturco coils. *Am J Cardiol* 79: 1430 – 1432
4. Ballabh, P (2012) Intraventricular Hemorrhage on Preterm Infants: Mechanism of Disease. *Pediatr Res* 67 (1): 1 - 8
5. Barst RJ, Gersony WM (1998) The Pharmacological Treatment of Patent Ductus Arteriosus. *Drugs* 38: 249 – 266
6. Bartels DB., Kreienbrock L, Dammann O, Wenzlaff P, Poets CF (2006) Population based study on the outcome of small for gestational age newborns. *Arch Dis Child Neonatal Ed* 90: 53 – 59
7. Beitzke A, Rigler B, Müller WD, Metzler W, Schober P (1980) Duktusligatur beim idiopathischen Atemnotsyndrom des Frühgeborenen. *Helv Paediat Acta* 35: 459 – 470
8. Bhutta AT, Cleaves MA, Casey PH (2002) Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were preterm. *JAMA* 108: 728 - 737
9. Bratlid B, Farstad T (2009) Treatment of patent ductus arteriosus in premature infants. *The Journal of the Norwegian Medical Association* 129: 1455 - 1458
10. Brezinka C, Gittenberger-de Groot AC, Wladimiroff JW (1993) The fetal ductus arteriosus, a review. *Zentralbl Gynakol* 115: 423-432
11. Brooks JM, Travadi JN, Patole SK, Doherty DA, Simmer K (2005) Is surgical ligation of patent ductus arteriosus necessary? The Western Australian experience of conservative management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 90: 235 - 239

12. Burke RP, Jacobs J, Cheng W, Trento A, Fontana JP (1999) Video Assisted Thoroscopic surgery for Patent Ductus Arteriosus in Low Birth Weight Neonates and Infants. *Pediatrics* 104: 227 – 229
13. Cambier PA, Kirby WC, Wortham DC, Moore JW (1992) Percutaneous closure of the small(<2,5 mm) patent ductus arteriosus using coil. *Am J Cardiol* 69: 815-816
14. Cassady G, Grouse DT, Kirklin JW, Strange MJ, Joiner CH, Godoy G, Odrezin GT, Cuuter GR, Kirklin JK, Pacifico AD, Collin MV, Lell WA, Satterwhite C, Philips, JB (1989) A randomised controlled trail of very early prophylactic ligation of the ductus arteriosus in babies who weighed 1000 g or less at birth. *N Engl J Med* 320: 1511 – 1516
15. Cassel, DE (1977) *The Ductus Arteriosus*. C.C. Thomas, Springfield, Illinois.
16. Cho J, Yoon YH, Kim TK, Kim KH, Lim HK, Jun YH, Hong YJ, Baek WK (2010) Patent Ductus Arteriosus Closure in Prematurities Weighing Less than 1 Kg by Subaxillary Mini-thoracotomy. *J Korean Med Sci* 25: 24-27
17. Chorne N, Leonard C, Piecuch R, Clyman RI (2007) Patent Ductus Arteriosus and Its Treatment as Risk Factors for Neonatal and Neurodevelopmental Morbidity. *Pediatrics* 119: 1165 - 1174
18. Clyman RI, Heymann MA (1981) Pharmacology of the ductus arteriosus. *Pediatr Clin North Am* 28: 77 –93
19. Clyman, RI (1987) Ductus arteriosus: current theories of prenatal and postnatal regulations. *Semin Perinatol* 11: 64 -67
20. Clyman RI (1980) Ontogeny of the ductus arteriosus response to prostaglandins and inhibitors of their syntheses. *Semin Perinatol* 4: 115 – 124.
21. Clymann RI, Mauray F, Roman C, Heyman MA, Payne B (1983) Effect of gestational age on ductus arteriosus response to circulating prostaglandin E2. *The Journal of Pediatrics* 102: 907 –911
22. Coceani F, White E, Bodach E, Olley PM (1979) Age dependent changes in the response of the lamb ductus arteriosus to oxygen and ibuprofen. *Can Journal of Physiology and Pharmacology* 57: 825

23. Coeani F, Olley PM (1980) Role of prostaglandins, prostacyclin, and thromboxanes in the control of prenatal patency and postnatal closure of the ductus arteriosus. *Semin Perinatol* 4: 109 –113
24. Congdon, ED (1922) Transformation of the aortic arch system in during the development of the human embryo. *Contrib Embr Carnegie Instit Washington* 14: 47 –110
25. Coster DD, Gorton ME, Grooters RK, Thieman KC, Schneider RF, Soltanzadeh H (1989) Surgical Closure of the Patent Ductus Arteriosus in the Neonatal Intensive Care Unit. *Ann Thorac Surg* 48: 386 – 389
26. Dasmahapatra HK, Sethia B, Pollock CS (1986) Surgical closure of PDA in infants before 30 weeks gestation. *J Cardiovasc Surg* 27: 675 –678
27. Eggert LD, Jung AJ, McGough EJ, Ruttenberg HD (1982) Surgical Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants Fourty- Year Experience with Ligation in the Newborn Intensive Care Unit. *Pediatric Cardiology* 2: 15 - 18
28. Ellison RC, Peckmann GJ, Lang P (1983) Evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 71: 364 – 372
29. Engelhardt B, Elliot S, Hazinski TA (1986) Short and longterm effects of furosemide on lung function in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 109: 1034 - 1039
30. Engle, WA (2008) Surfactant - Replacement Therapy for Respiratory Distress in the Preterm and Term Neonate. *Pediatrics* 121: 419 - 432.
31. Feitosa Porto, AM (2011) Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorder in late preterm infants: randomised clinical trial. *BMJ* 342:d1696doi:10.1136/bmj.d1696
32. Finer NN, Woo BC, Hayashi A, Hayes B (1993) Neonatal Surgery: Intensive Care Unit Versus Operating Room. *Journal of Pediatric Surgery* 28: 645 - 649
33. Flori HL, Glidden DV, Rutherford GW, Mathay MA (2005) Pediatric acute lung injury: Prospective evaluation of risk factors associated with mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 171: 995 - 1001
34. Forbes T., Evans MG (1996) Optimal Elective Management of Patent Ductus Arteriosus in the Older Child. *Journal of Pediatric Surgery* 31: 765-767

35. Friedman WF, Prinz M.P, Kirkpatrick SE, Hoskins EJ (1983) The vasoactivity of the fetal lamb ductus arteriosus studied in utero. *Ped Res* 17: 332 – 337
36. Friedman WF, Hirschklau MJ, Printz MP, Pitlicj PT, Kirkpatrick SE (1976) Pharmacologic closure of the PDA in the preamture infant. *The New England Journal of Medicine* 295: 526 – 529
37. Gavilances AWD., Heinemann E, Herpers MJHM, Blanco CE (1997) Use of neonatal intensive care unit as a safe place for neonatal surgery. *Arch Dis Child* 76: 51 - 53
38. Genzel- Boroviczeny O, Friese K (2006) Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit. *Deutsches Ärzteblatt* 103: 28-29
39. Gosh PK, Lubliner J, Mogilner M, Yakirevich V, Vidne BA (1986) Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants. *Texas Heart Institute Journal* 13: 163 – 168
40. Gould DS, Montenegro LM, Gaynor JW, Lacy SP, Ittenbach R, Stephens P, Steven JM, Spray TL, Nicolson SC (2003) A Comparison of On – Site and Off – Site Patent Ductus Arteriosus Ligation in Premature Infants. *Pediatrics* (2003) 112: 1298 – 1301
41. Grifka RG (2004) Transcatheter Closure of the Patent Ductus Arteriosus. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 61: 554-570
42. Gross GW, Hubbard JP (1939) Surgical ligation of patent ductus arteriosus. *J Am Med Ass* 112: 723 - 731
43. Hamrick SEG., Hansmann G (2010) Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant *Pediatrics* 125: 1020-1030
44. Häusler HJ, Kinzel P, Schneider P, Meister EM (199) Echokardiographische Diagnostik des persistierenden Ductus arteriosus (PDA). *Kinderärztl Prax* 58: 159-166
45. Heuchan AM, Hunter L, Young D (2012) Outcomes following the surgical ligation of the patent ductus arteriosus in premature infants in Scotland. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 97: 39 - 44
46. Hsio CC, Wung JT, Tsao LY, Chang WC (2009) Early or Late Surgical Ligation of Medical Refractory Patent Ductus Arteriosus. *J Formos Med Assoc* 108: 72 - 77

47. Ivey HH, Kattwinkel J, Park TS, Krovetz LJ (1979) Failure of indomethacin to close persistent ductus arteriosus in infants weighing under 1000 grams. *British Heart Journal* 41: 204-307
48. Jacobs JP, Giroud JM, Quintessenza JA, Morell VO, Botero LM, van Gelder HM, Badwhar V, Burke RP (2003) The Modern Approach to Patent Ductus Arteriosus Treatment: Complementary Roles of Video – Assisted Thoracoscopic Surgery and Interventional Cardiology Coil Occlusion. *Ann Thorac Surg* 76: 1421-1428
49. Kaempf JW, Wu YX, Kaempf AJ, Kaempf AM, Wang L, Grunkemeier G (2012) What happens when the patent ductus arteriosus is treated less aggressively in very low birth infants? *J Perinatol* 32: 344 - 348
50. Keady S, Grosso A (2005) Ibuprofen in the management of neonatal Patent Ductus Arteriosus. *Intensive and Critical Care Nursing* 21: 56 – 58
51. Ko YC, Chang CI, Chiu IS, Chen YS, Huang SC, Hsieh WS (2009) Surgical Ligation of Patent Ductus Arteriosus in Very-low-birth-weight Premature Infants in the Neonatal Intensive Care Unit. *J Formos Med* 108: 69–71
52. Koehne PS, Bein G, Alexi-Meskishvili V, Wenig Y, Bühner C, Obladen M (2001) Patent ductus arteriosus in very low birthweight infants. *J Perinat Med* 29: 327 – 334
53. Korbmacher B, Lemburg S, Zimmermann N, Stannigel H, Godehardt E, Heusch A, Schipke JD, Gams E (2004) Management of the persistent ductus arteriosus in infants of very low birth weight: early and long-term results. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 3: 460-464
54. Küster A, Jouviet P, Bonnet D, Flandin C, Lenclein R, Hubert P, Jan D (2003) Feasibility of Surgery for Patent Ductus Arteriosus of Premature Babies in a Neonatal Intensive Care Unit. *Eur J Pediatr Surg* 13: 294 - 297
55. Kusuda S, Fujimura M, Sakuma I, Aotani H, Kabe K, Itani Y, Ichiba H, Matsunami K, Nishida H (2006) Morbidity and Mortality of Infants With Very Low Birth Weight in Japan: Center Variation. *Pediatrics* 118: 1130 - 1138
56. Lebowitz EA, Novick JS, Rudolph AM (1972) Development of myocardial sympathetic innervation of the fetal lamb. *Pediatr Res* (1972) 6: 887 –893

57. Lee GY, Sohn YB, Kim MJ, Jeon GW, Shim JW, Chang YS, Huh J, Kang IS, Yang JH, Jun TG, Park PW, Park WS, Lee JH (2008) Outcome Following Surgical Closure of Patent Ductus Arteriosus in Very Low Birth Weight Infants in Neonatal Intensive Care Unit. *Yonsei Med J* 49: 265 - 271
58. Lee LCL, Tillett A, Tulloh R, Yates R, Kelsall W (2006) Outcome following patent ductus arteriosus ligation in premature infants: a retrospective cohort analyses. *BMC Pediatrics* 6:15 doi:10.1186/1471-2431-6-15
59. Lin YC, Hunag HR, Lien R, Yang PH, Su WS, Chung HT, Chen TJ, Liu WH (2010) Management of patent ductus arteriosus in term or near - term neonates with respiratory distress. *Pediatr Neonatol* 50: 160 - 165
60. Locali RL, Matsuoka PK, Gabriel EA, Júnior AB, La Rotta CA, Catani R, de Camargo Carvalho AC, Buffolo E (2008) Patent Ductus Arteriosus Treatment in the Premature Newborn: Clinical and Surgical Analysis. *Arq Bras Cardiol* 90: 316-319
61. Madan JC, Kendrick D, Hagadorn JI, Franz III ID (2009) Patent Ductus Arteriosus Therapy: Impact on Neonatal and 18-Month Outcome. *Pediatrics* 123: 674 - 681
62. Margaryan R, Arcieri L, Murzi B (2009) Surgical closure of PDA in low - weight premature infants. *J. Matern Fetal Neonatal Med* 22: 81 - 84
63. Marlow N (2004) Neurocognitive outcome after very preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 89: 224 - 228
64. Mavroudis C, Backer CL, Gevitz M (1994) Forty Six Years of Patent Ductus Arteriosus Division at Children's Memorial Hospital of Chicago Standarts for Comparison. *Annals of Surgery* 220: 402 - 410
65. McCrea HJ, Ment LR (2008) The Diagnosis, Management and Postnatal Prevention of Intraventricular Hemorrhage in the Preterm Neonate. *Clin Perinatol* 35: 777 - vii. doi:10.1016/j.clp.2008.07.014.
66. McKee M (2004') Operating on Critically Ill Neonates: The OR or the NICU. *Seminars in Perinatology* 28: 234 - 239
67. Moore JW, Levi DS, Moore SD, Schneider DJ, Berdjis F (200). Interventional Treatment of Patent Ductus Arteriosus in 2004. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 64: 91-101

68. Morris PJ, Malt RA (1994) Oxford Textbook of Surgery Volume 2. Oxford University Press
69. Mortier E, Ongenaë M, Vermassen F, Van Aken J, De Roose J, Van Haesebrouck P, Vandeviere B (1996) Operative Closure of Patent Ductus Arteriosus in the Neonatal Intensive Care Unit. *Acta chir belg* 96: 266 - 268
70. Nagle MG, Peyton MD, Harrison LH, Elkins RC (1981) Ligation of Patent Ductus Arteriosus in Very Low Birth Weight Infants. *The American Journal of Surgery* 142: 681 - 686
71. Noori S, McCoy M, Friedlich P, Bright B, Gottipati V, Seri I, Sekar K (2009) Failure of Ductus Arteriosus Closure Is Associated With Increased Mortality in Preterm Infants. *Pediatrics* 123: 138 - 144
72. Northway WH (1990) Bronchopulmonary dysplasia: then and now. *Archive of Disease in Childhood* 65: 1076 - 1081
73. O'Donovan DJ, Baetiong A, Adams K, O'Brian Smith E, Adams JM, Weisman LE (2003) Necrotizing Enterocolitis and Gastrointestinal Complications After Indomethacin Therapy and Surgical Ligation in Premature Infants With Patent Ductus Arteriosus. *Journal of Perinatology* 23: 286 - 290
74. Panagopoulos G, Tatoes CJ, Aberdeen E, Waterston DJ, Bonham-Carter RE (1971) Patent ductus arteriosus in infants and children. *Thorax* 26: 137 - 144
75. Pereira KD, Webb BD, Blakely ML, Cox Jr. CS, Lally KP (2006) Sequelae of recurrent laryngeal nerve injury after patent ductus arteriosus ligation. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*
doi:10.1016/j.ijporl.2006.05.001.
76. Porstmann W, Wierny L, Warnke H (1967) Der Verschluss des Ductus arteriosus persistens ohne Thorakotomie. 1. Mitteilung. *Thoraxchirurgie* 15: 199 - 203
77. Prabhakaran P (2010) Acute respiratory Distress Syndrom. *Indian Pediatrics*. 2010 47: 861 - 868
78. Qiang S, Zewei Z, Xiongkai Z, Jianhua L, Ru L, Jiagen Y, Zili C (2003) Transaxillary minithoracotomy in intrathoracic surgery for 316 infants and children. *Chin Med J* 116: 1008 - 1010

79. Radtke MD, Wolfgang AK (1998) Current therapy of the patent ductus arteriosus. *Current Opinion in Cardiology* 13: 59-65
80. Rapp M, Thyen U, Müller-Steinhardt K, Kohl M (2005) Morbidität und Mortalität extrem frühgeborener Kinder in Schleswig-Holstein. *Z. Geburtsh Neonatol* 209: 135 - 143
81. Rashkind W, Cuaso C (1979) Transcatheter closure of patent ductus arteriosus. *Pediatr Cardiol* 1: 3-7
82. Robie DK, Waltrip T, Garcia-Prats JA, Pokorny WJ, Jaksic T (1996) Is Surgical Ligation of a Patent Ductus Arteriosus the preferred Initial Approach for The Neonate With Extremely Low Birth weight ? *Journal of Pediatric Surgery* 31: 1134 - 1137
83. Rudolph AM, Mayer FE, Nadas AS, Gross RE (1958) Patent ductus arteriosus: a clinical and hemodynamic study of patient in the first year of life. *Pediatrics* 22: 892 – 904 .
84. Rudolph AM, Scarpelli EM, Golinko RJ, Gootmann N (1964) Hemodynamic basis for clinical manifestations of patent ductus arteriosus. *Am Heart J* 68: 447 - 458
85. Rudolph AM (1974) *Congenital diseases of the heart: clinical – physiologic considerations in diagnosis and management.* Chicago: Year book medical.
86. Rudolph AM (1970) The changes of circulation after birth: their importance in congenital heart disease. *Circulation* 41: 343 - 359
87. Satur RM, Walker RM, Walker DR, Dickinson DF (1991) Day case ligation of patent ductus arteriosus in preterm infants: a 10 year review. *Archives of Disease in Childhood* 66: 477 - 480
88. Schnabl KL, Van Aede JE, Thomson ABR., Clanidin MT (2008) Necrotizing enterocolitis: A multifactorial disease without cure. *World J Gastroenterol* 14: 2142 - 2161
89. Schneider DJ, Moore JW (2006) Patent Ductus arteriosus. *Circulation* 114: 1873 -1882
90. Shenassa H, Koravangattu S, Duncan W, Tyrrell M, Bharadwaj B (1986). Surgical ligation of patent ductus arteriosus in a neonatal intensive care setting is safe and cost effective. *Can J Cardiol* 2: 353 - 355

91. Silvermann LH, Lewis AE, Heyman MA, Rudolph AM (1974) Echocardiographic assessment of ductus arteriosus shunt in premature infant. *Circulation* 50: 821 – 825 .
92. Singer H, Deeg KH, Richter K, Bundscherer FJ, Rein, JG (1986) Operative Behandlung des offenen Ductus arteriosus Botalli beim Frühgeborenen. *Monatsschr Kinderheilkd* 134: 480 – 484
93. Skinner J (2001) Diagnosis of patent ductus arteriosus. *Semin Neonatol* 6: 49-61
94. Slomp J, Gittenberger de Groot AC, Glukhova MA, van Munsteren JC, Kockx MM, Schwartz SM, Kotliansky VE (1997) Differentiation, Dedifferentiation, and Apoptosis of Smooth Muscle Cells During the Development of the Human Ductus Arteriosus. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 17: 1003 – 1009
95. Smith DRS., Cook DH, Izukawa T, Trusler GA, Swyer PR, Rowe RD (1981) Surgical management of patent ductus arteriosus in newborn infants of low birthweights. *Archives of Disease in Childhood* 56: 436 – 439 .
96. Sorensen KE, Kristensen BO, Hansen OK (1991) Frequency of occurrence of residual ductal flow after surgical ligation by color flow mapping. *Am J Cardiol* 67: 653-654
97. Storch HH, Saggau W, Graf K, Ulmer H, Schmitz W (1986) Indikationen zur Ligatur des Ductus arteriosus Botalli persistens beim Frühgeborenen. *Langenbecks Archiv für Chirurgie* 369: 355 – 359
98. Szymankiewicz M, Hodgeman JE, Siassi B, Gadzinowski J (2004) Mechanics of Breathing after Surgical Ligation of Patent Ductus arteriosus in Newborns with Respiratory Distress Syndrom. *Biol Neonate* 85: 32 - 36
99. Tauzin L, Joubert C, Noel AC, Bouissou A, Moulies ME (2011) Effect of persistent patent ductus arteriosus on mortality and morbidity in very low-birthweight infants. *Foundation Acta Paediatrica* 101: 419 - 423
100. Tommiska V, Heinonen K, Ikonen S, Kero P, Pokela ML, Renlund M, Virtanen M, Fellman V (2001) A National Short-Term Follow-Up Study of Extremely Low Birth Weight Infants Born in Finland in 1996–1997. *Pediatrics* 107: 1 - 9
101. Tran Pham J, Carlos MA (2002) Current Treatment Strategies of

- Symptomatic Patent Ductus Arteriosus. *J Pediatr Health Care* 16: 306 –312 .
102. Valentík P, Omeje IC, Poruban R, Šagát M, Nosál M (2007) Surgical closure of patent ductus arteriosus in pre-term babies. *Images Paediatr Cardiol* 31: 27 - 36
103. Vanhaesebrouck S, Zonneberg I, Vandervoort P, Bruneel E, Van Hoestenbergh MR, Theysken C (2007) Conservative treatment for patent ductus arteriosus in the preterm. *Arch Dis Child Fetal Neonatol* Ed 92: 244 - 247
104. Villa E, Vanden Eynden F, Le Bret E, Folliguet T, Laborde F (2003) Paediatric video-assisted thorascopic clipping of patent ductus arteriosus : experience in more than 700 cases. *European Journal of Cardio – thoracic Surgery* 25: 387 – 393.
105. Wierny L, Plass R, Porstmann W (1986) Transluminal closure of PDA Longterm Results of 208 Cases Treated Without. *Cardiovasc Intervent Radiol* 9: 279 –285
106. Wood NS, Costeloe K, Gibson AT, Hennessy EM, Marlow N, Wilkinson AR (2003) The EPICure study: growth and associated problems in children born at 25 weeks of gestational age or less. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 88: 492-500
107. Wyllie J (2003) Treatment of the patent ductus arteriosus. *Semin Neonatol* 8: 425 - 432.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt allen, die mir an der Entstehung dieser Arbeit behilflich waren:

Herrn Prof. Dr. med. A. Hoffmeier für die kompetente Betreuung und sein wissenschaftliches Engagement.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Ao	= Aorta
ARDS	= akutes Atemnotsyndrom
AscAo	= Aorta ascendens
BPD	= bronchopulmonale Dysplasie
cn	= flüssigkeitgefüllte Hohlräume
Coil	= Gianturco Coil
DA	= Ductus arteriosus
DD	= offener Ductus arteriosus
DesAo	= Aorta descendens
g	= Gramm
i	= Intima
ICR	= intercostaler Raum
iel	= interne Lamina elastica
i.v.	= intravenös
IVC	= Vena cava inferior
IVH	= intrazerebrale Blutung
LA	= linker Vorhof
LV	= linker Ventrikel
m	= Media
mg / dl	= Milligramm pro Deziliter
mg / kg	= Milligramm pro Kilogramm
mg / kg KG	= Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht
ml	= Milliliter
ml / kg / h	= Milligramm pro Kilogramm pro Stunde
MPA	= Pulmonalarterie
N. vagus	= Nervus vagus
NEC	= nekrotisierende Enterokolitis
OP	= Operationssaal
RA	= rechter Vorhof

RPA	= rechte Pulmonalarterie
RV	= rechter Ventrikel
SSW	= Schwangerschaftswoche
SVC	= Vena cava superior
PDA	= persistierender Ductus arteriosus
PGE1	= exogenes Prostaglandine E1
PGE2	= exogenes Prostaglandine E2
PGI2	= Prostacyclin
PNA	= postnatales Alter
VATS	= Videoassisted thoracoscopic techniques
ZNS	= zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schematische Darstellung des fetalen Blutflusses	S. 1
Abb. 2: Neonataler Ductus arteriosus	S. 4
Abb. 3: Schematische Darstellung des Ductus arteriosus und der Aorta	S. 5
Abb. 4: Darstellung des Ductus Arteriosus in hoher parasternaler Sicht	S. 9
Abb. 5: Darstellung des Links Rechts Shuntes im Farbdoppler	S. 10
Abb. 6: chirurgischer Verschluss des Ductus arteriosus, anteriorer lateraler Eröffnungsschnitt	S. 17
Abb. 7: chirurgischer Verschluss des Ductus arteriosus: Weitung des Intercostalraumes	S. 17
Abb. 8: chirurgischer Verschluss des Ductus arteriosus: Durchtrennung des Ductus arteriosus	S. 17

Abb. 9: chirurgischer Verschluss des Ductus arteriosus: Einsetzung des Clips	S. 17
Abb. 10: chirurgischer Verschluss des Ductus arteriosus: Kontrolle der Position des Clips	S. 18
Abb. 11 a): Endoskopische Ansicht auf einen Ductus arteriosus	S. 19
Abb. 11 b): Endoskopisch platzierter Clip zum Ductusverschluss	S. 19
Abb.12 a): laterales Aortogramm	S. 21
Abb.12 b): Verschluss des Ductus arteriosus durch eine Gianturco embolization coil	S. 21
Abb. 13: Zeitpunkt der Diagnose des PDAs	S. 25
Abb. 14: Verteilung der körperlichen Entwicklung in Prozent	S. 28
Abb. 15: Verteilung der geistigen Entwicklung in Prozent	S. 29
Abb. 16: Verteilung gehäufter Infekte in Prozent	S. 30
Abb. 17: Verteilung der körperlichen Entwicklung in Prozent	S. 31
Abb. 18: Häufigkeitsverteilung der Schulabschlüsse in Prozent	S. 32
Abb. 19: Häufigkeitsverteilung der Eingriffe in Prozent	S. 35
Abb. 20: Häufigkeitsverteilung der Gesamtbeatmungsdauer	S. 36

Abb. 21: postoperativer Todeszeitpunkt	S. 38
Abb. 22: Kaplan-Meier- Überlebenskurve	S.39
Abb. 23: Häufigkeitsverteilung des Operationsgewichtes in g	S. 40
Abb. 24: Häufigkeitsverteilung des Alters	S. 41
Abb.25: Häufigkeitsverteilung der Operationszeit in min	S. 42
Abb. 26: Häufigkeitsverteilung der Fremdblutgabe in ml	S. 43
Abb. 27: prozentuelle Verteilung der Bluttransfusionen	S. 44

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Nebendiagnosen I	S. 26
Tab. 2: Nebendiagnosen II	S. 27
Tab. 3: geistige Behinderung	S.33
Tab. 4: körperliche Behinderungen	S.33
Tab. 5: postoperative Komplikationen	S. 34
Tab. 6: Todesursachen	S. 38
Tab.7: Verschluss auf der Kinderintensivstation	S. 48
Tab. 8: Verschluss im Operationssaal	S. 49

Fragebogen

Bitte kreuzen Sie das zutreffende Feld an bzw. ergänzen Sie die Felder

Name:		
Vorname:		
Geb.-Datum:		
Größe:		cm
Gewicht:		kg
Häufige Infekte:	Ja	Nein
War schon einmal eine psychiatrische oder psychologische Behandlung notwendig?	Ja	Nein
Schulbildung:		
Erlernter Beruf:		
Schwerwiegende Erkrankungen oder Behinderungen:		
Normale körperliche Belastung im Vergleich mit Gleichaltrigen:	Ja	Nein
Verstorben:	Ja	Wann:
		Woran:
	Nein	