

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. v. Haunerschen Kinderspital  
der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

**UNTERSUCHUNG DER MIKROZIRKULATION BEI FRÜHGEBORENEN MIT  
PERSISTIERENDEM DUCTUS ARTERIOSUS**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Alexandra Françoise Schwepcke

aus

Neuss

2010

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München**

1. Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Orsolya Genzel-Boroviczény

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Andreas Schulze

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Markus Sperandio

Priv. Doz. Dr. Bruno Netzel

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Stephan Hiedl

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. hc. Reiser, FACR

Tag der mündlichen Prüfung: 02. Dezember 2010

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Frühgeburtlichkeit.....</b>	<b>2</b>
1.1.1	Definitionen der Weltgesundheitsorganisation .....	2
1.1.2	Epidemiologie.....	2
1.1.3	Komplikationen .....	4
<b>1.2</b>	<b>Ductus arteriosus .....</b>	<b>7</b>
1.2.1	Physiologische Grundlagen .....	7
1.2.2	Ductusverschluss.....	8
1.2.3	Persistierender Ductus arteriosus.....	10
1.2.4	Wiedereröffnung des Ductus arteriosus .....	12
1.2.5	Klinische Auswirkungen des Persistierenden Ductus Arteriosus .....	12
1.2.6	Diagnostik.....	14
1.2.7	Beurteilung des Persistierenden Ductus Arteriosus.....	16
1.2.8	Management des Persistierenden Ductus Arteriosus.....	17
1.2.9	Medikamentöse Therapie des Persistierenden Ductus Arteriosus.....	17
1.2.10	Ductusligatur .....	19
<b>1.3</b>	<b>Mikrozirkulation.....</b>	<b>21</b>
1.3.1	Definition.....	21
1.3.2	Regulierung der Mikrozirkulation.....	23
1.3.3	Mikrozirkulatorische Dysfunktion .....	24
1.3.4	Diagnostische Möglichkeiten .....	25
1.3.5	Intravitalmikroskopie .....	26
1.3.6	Mikrozirkulation und Neonatologie .....	28
<b>1.4</b>	<b>Fragestellungen.....</b>	<b>30</b>
<b>2</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>31</b>
<b>2.1</b>	<b>Patientenkollektiv .....</b>	<b>31</b>
2.1.1	Rekrutierung.....	31
2.1.2	Einverständniserklärung.....	31
<b>2.2</b>	<b>Studiendesign .....</b>	<b>32</b>
2.2.1	Gruppeneinteilung .....	32
2.2.2	Analysierte Messzeitpunkte.....	33
2.2.3	Klinische Daten.....	35
2.2.4	Echokardiographie .....	35

---

2.2.5	Echoscopes.....	36
<b>2.3</b>	<b>Untersuchung der Mikrozirkulation .....</b>	<b>37</b>
2.3.1	Funktionsprinzip des Mikroskops.....	37
2.3.2	Versuchsaufbau.....	38
2.3.3	Durchführung der Messungen .....	39
2.3.4	Videoaufnahmen.....	41
2.3.5	Direkte Digitalisierung mittels PC.....	42
<b>2.4</b>	<b>Auswertung der Daten .....</b>	<b>43</b>
2.4.1	Hardware Konfiguration.....	43
2.4.2	Software Konfiguration .....	43
2.4.3	Kalibrierung unter Berücksichtigung verschiedener Bildformate .....	44
2.4.4	Auswertung .....	44
2.4.5	Parameter.....	46
2.4.6	Statistische Auswertung.....	47
<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>48</b>
<b>3.1</b>	<b>Patientenkollektiv .....</b>	<b>48</b>
<b>3.2</b>	<b>Klinische Daten .....</b>	<b>50</b>
3.2.1	sPDA Gruppe .....	50
3.2.2	Non-sPDA Gruppe und Kontrollgruppe.....	51
3.2.3	sPDA vs. non-sPDA .....	51
<b>3.3</b>	<b>Mikrozirkulations Ergebnisse .....</b>	<b>53</b>
3.3.1	Erhebung der Daten .....	53
3.3.2	Mikrozirkulation sPDA Gruppe.....	53
3.3.3	Mikrozirkulation non-sPDA und Kontrollgruppe.....	55
3.3.4	Vergleich der Mikrozirkulation von sPDA und non-sPDA Gruppe.....	57
<b>3.4</b>	<b>Auswirkungen der medikamentösen Therapie auf die Mikrozirkulation.....</b>	<b>61</b>
<b>3.5</b>	<b>Echoscree.....</b>	<b>64</b>
3.5.1	Korrelation von Echoscree und Mikrozirkulation .....	64
3.5.1.1	Rechts-zu-Links Vergleich .....	65
3.5.1.2	Vergleich der Echoscree.....	66
3.5.2	Vergleich der Echoscree der Therapierten Kinder mit der Kontrollgruppe.....	68
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>70</b>
<b>4.1</b>	<b>Studiendesign .....</b>	<b>70</b>
<b>4.2</b>	<b>Methodik .....</b>	<b>72</b>



---

4.2.1	Messungen .....	72
4.2.2	Auswertung .....	72
<b>4.3</b>	<b>Hämodynamisch signifikanter Ductus? .....</b>	<b>74</b>
<b>4.4</b>	<b>Veränderungen der Mikrozirkulation .....</b>	<b>76</b>
4.4.1	Findet sich eine veränderte Mikrozirkulation bei Frühgeborenen mit hämodynamisch signifikantem PDA im Vergleich zu Frühgeborenen ohne PDA? .....	76
4.4.1.1	Reduktion der funktionellen Gefäßdichte .....	76
4.4.1.2	Verschiebung der Durchmesser-Verteilung hin zu kleineren Gefäßen .....	79
4.4.1.3	Reduktion der Vessel Coverage .....	81
4.4.2	Stimmen die erhobenen mikrozirkulatorischen Befunde mit den etablierten Diagnosekriterien eines hämodynamisch wirksamen PDA überein? .....	83
4.4.3	Finden sich Unterschiede in der Mikrozirkulation zwischen dem präduktalen, rechten und dem postduktalen, linken Arm? .....	84
4.4.4	Korreliert eine Veränderung der Mikrozirkulation mit der hämodynamischen Relevanz des Ductus arteriosus? .....	86
4.4.5	Welche mikrozirkulatorischen Veränderungen lassen sich unter medikamentöser Therapie eines hämodynamisch wirksamen PDA erheben? .....	87
4.4.6	Wann normalisiert sich die Mikrozirkulation nach medikamentösem bzw. chirurgischem Ductusverschluss? .....	89
<b>4.5</b>	<b>Ausblick .....</b>	<b>91</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>93</b>
<b>6</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>96</b>
6.1	Abkürzungsverzeichnis .....	96
6.2	Klinische Daten .....	98
6.2.1	Geburtsdaten SPDA, non-SPDA Gruppe und Kontrollgruppe .....	98
6.2.2	Klinische Daten .....	100
6.2.2.1	SPDA Gruppe .....	100
6.2.2.2	non-SPDA und Kontrollgruppe .....	102
6.3	Infoblätter .....	104
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>112</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>122</b>
<b>9</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>123</b>

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: A. Fetales Herz vor Geburt. B. Nach Geburt;.....	8
Abbildung 2: Anatomische Darstellung der Gefäßanatomie und Flussverhältnisse bei einem Gesunden im Vergleich zu den Flussverhältnissen beim Vorliegen eines PDA;.....	10
Abbildung 3: Abhängigkeit des spontanen Ductusverschlusses von Gestationsalter & Geburtsgewicht;.....	11
Abbildung 4: Pathophysiologische Folgen eines hämodynamisch signifikanten Ductus arteriosus;.....	14
Abbildung 5: Echokardiographische PDA Darstellung;.....	15
Abbildung 6: Schematische Darstellung der Mikrozirkulation; .....	22
Abbildung 7: Metabolische Theorie der Regulierung der mikrozirkulatorischen Durchblutung; .....	24
Abbildung 8: Schematische Darstellung der OPS-Imaging Technik; .....	28
Abbildung 9: Studiendesign;.....	34
Abbildung 10: Echokardiographische Kriterien des hämodynamisch signifikanten Ductus arteriosus;.....	36
Abbildung 11: links: Funktionsprinzip der SDF Imaging Technik; .....	38
Abbildung 12: direkte Digitalisierung der Mikrozirkulationsaufnahmen; .....	39
Abbildung 13: Halterung für das Mikroskop; .....	40
Abbildung 14: Untersuchung der Mikrozirkulation an Frühgeborenen;.....	41
Abbildung 15: MAS Auswertung der Mikrozirkulation;.....	45
Abbildung 16: Mikrozirkulation in der Haut eines Frühgeborenen; .....	46
Abbildung 17: Vergleich der Functional Vessel Density zwischen dem rechten und linken Arm (sPDA Gruppe); .	54
Abbildung 18: Vergleich der Functional Vessel Density zwischen dem rechten und linken Arm (non-sPDA und der Kontrollgruppe); .....	56
Abbildung 19: Functional Vessel Density vor und nach Therapie in der sPDA Gruppe im Vergleich zum 3/4_LT und 7/8_LT in der non-sPDA Gruppe;.....	58
Abbildung 20: Durchmesserverteilung Vergleich sPDA Gruppe Vor_Therapie mit non-sPDA Gruppe am 3/4 Lt.	59
Abbildung 21: Durchmesserverteilung Vergleich sPDA Gruppe Nach_Therapie mit non-sPDA Gruppe am 3/4 Lt	59
Abbildung 22: Mikrozirkulatorisches Bild der sPDA Gruppe am linken Arm Vor_Therapie;.....	60
Abbildung 23: Mikrozirkulatorisches Bild der non-sPDA Gruppe am linken Arm am 3/4_LT;.....	60
Abbildung 24: Zeitachse;.....	61
Abbildung 25: Veränderung des Anteils an kleinen Gefäßen nach Beginn der medikamentösen Therapie; .....	63
Abbildung 26: Veränderung des Anteils an großen Gefäßen nach Beginn der medikamentösen Therapie; .....	63
Abbildung 27: Lineare Regressionsanalyse ( $p=0,003$ ) der FVD in Relation zu den echokardiographischen Ergebnissen am linken Arm;.....	66
Abbildung 28: Darstellung der Vessel Coverage in Abhängigkeit von den Echoscores; .....	67
Abbildung 29: Vergleich der FVD zwischen erfolgreich medikamentös therapierten Kindern und der Kontrollgruppe am 21_LT;.....	69

---

## TABELLENVERZEICHNIS

<i>Tabelle 1: Komplikationen der Frühgeburtlichkeit bei VLBW Kindern;</i> .....	6
<i>Tabelle 2: Indomethacin Dosierungen bei i.v. Gabe;</i> .....	19
<i>Tabelle 3: Ibuprofen Dosierungen bei i.v. Gabe;</i> .....	19
<i>Tabelle 4: Charakteristika der sPDA, non-sPDA und der Kontrollgruppe zum Geburtszeitpunkt im Vergleich; ...</i>	48
<i>Tabelle 5: Blutdruckwerte der sPDA und non-sPDA Gruppe vor und nach Therapie im Vergleich;</i> .....	51
<i>Tabelle 6: Mikrozirkulatorische Ergebnisse der sPDA Gruppe;</i> .....	53
<i>Tabelle 7: Mikrozirkulatorische Ergebnisse der non-sPDA Gruppe und der Kontrollgruppe;</i> .....	55
<i>Tabelle 8: Mikrozirkulatorische Ergebnisse der sPDA Gruppe im Vergleich mit der non-sPDA Gruppe;</i> .....	57
<i>Tabelle 9: Mikrozirkulatorische Ergebnisse der sPDA Gruppe in den ersten 120 Stunden nach Beginn der medikamentösen Therapie;</i> .....	62
<i>Tabelle 10: Mikrozirkulatorische Ergebnisse für die verschiedenen Echoscoring;</i> .....	65
<i>Tabelle 11: Mikrozirkulatorische Ergebnisse des Vergleichs der FVD zwischen erfolgreich medikamentös therapierten Kindern und der Kontrollgruppe am 21_LT; .....</i>	68
<i>Tabelle 12: Geburtsdaten sPDA (rot), und non-sPDA Gruppe (Grün); .....</i>	98
<i>Tabelle 13: Geburtsdaten Kontrollgruppe 21_LT; .....</i>	99
<i>Tabelle 14: Klinische Daten der sPDA Gruppe zu den Messzeitpunkten;</i> .....	101
<i>Tabelle 15: Klinische Daten der non-sPDA Gruppe und der Kontrollgruppe zu den Messzeitpunkten; .....</i>	103



# 1 EINLEITUNG

*„Ulrike Huber musste in diesem Jahr nicht bis Weihnachten warten. Das Geschenk kam ein paar Tage früher. „Herzlichen Glückwunsch Felix zu Deinen 2039 Gramm- 21.12.2006“ steht auf dem handgeschriebenen Zettel mit einer Zeichnung, mit Nemo, dem Fisch. Der Brief ist mit Klebeband an einer der vielen Gerätschaften befestigt, damit Felix, ihr Sohn, leben kann. Ein Monitor, Wärmelampen, Gestelle für Infusionsflaschen, hauchfeine Schläuche- zwischen all dem technischen Zubehör ist der Brief mit der krummen Filzstift-Schrift das einzige, was nach Leben aussieht. Bis auf Felix natürlich, der in hellgelber Frotteewäsche am Brustkorb seines Vaters schläft und dabei so leicht aussieht und so klein, als würde er schweben. Als Felix im September auf die Welt kam, wog er 435 Gramm. Inzwischen ist klar, dass er es überlebt, dass er es schaffen wird.“ [...]*

Süddeutsche Zeitung Nr. 296, Weihnachten, 23./24./25./26. Dezember 2006, S. 296, Namen geändert

*„Die Windel verdeckt ihren halben Körper und der Kugelschreiber, der im Brutkasten liegt, ist nur wenig kürzer als sie. Bei ihrer Geburt war Amilia Taylor so klein, wie bisher kaum ein Mensch zur Welt gekommen ist: Das Mädchen wog bei ihrer Geburt am 24. Oktober nur 284 Gramm und war 24 Zentimeter groß - nicht viel länger als ein Stift und nicht viel schwerer als ein Päckchen Butter.“ [...]*

Süddeutsche Zeitung Nr.44, 22.Februar 2007, Panorama

*„...Kinder, die nicht mehr als 5 Tafeln Schokolade wiegen...“*

Zitat ARD, 04.09.2007

## 1.1 FRÜHGEBURTlichkeit

### 1.1.1 DEFINITIONEN DER WELTGESUNDHEITSORGANISATION

- **Frühgeburt:** Gestationsalter von unter 37 Schwangerschaftswochen (<259 Tage)
- **Extreme Frühgeburt:** Gestationsalter von unter 32 Schwangerschaftswochen
- **Niedriges Geburtsgewicht / Low Birth Weight (LBW):** <2500g
- **Sehr niedriges Geburtsgewicht / Very Low Birth Weight (VLBW):** <1500g
- **Extrem niedriges Geburtsgewicht / Extremely Low Birth Weight (ELBW):** <1000g

### 1.1.2 EPIDEMIOLOGIE

In den Vereinigten Staaten kommen bis zu 12,5% aller Neugeborenen vor der 37. Schwangerschaftswoche (SSW) auf die Welt und gelten somit als Frühgeborene.<sup>36</sup> Dies entspricht etwa 500.000 Frühgeborenen pro Jahr. 1,5% der Kinder haben ein Geburtsgewicht von unter 1500 Gramm, 0,7% sogar nur ein Geburtsgewicht von unter 1000g.

Beeindruckend ist insbesondere der Anstieg der Frühgeburtlichkeitsraten weltweit. Seit 1990 hat in den USA der Prozentsatz an Frühgeburten um 18% zugenommen. Der Anstieg ist mit 16% vor allem in der Gruppe von Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 32 - 37 SSW zu verzeichnen. Hingegen stieg der Anteil von extrem frühgeborenen Kindern in den letzten 10 Jahren nur um zwei Prozent an.<sup>62</sup>

Ursächlich für die angestiegenen Frühgeburtlichkeitsraten ist insbesondere der hohe Anteil an Mehrlingsschwangerschaften, welche per se ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt darstellen.<sup>61</sup> Für 40% der Mehrlingsschwangerschaften sind wiederum Techniken der Reproduktionsmedizin verantwortlich.<sup>103</sup>

Die neonatologische Intensiv-Versorgung konnte in den letzten 20 Jahren entscheidende Fortschritte erzielen. So lag Mitte der 60er Jahre die Mortalitätsrate für Kinder mit extrem niedrigem Geburtsgewicht (ELBW: Extreme low birth weight,  $\leq 1000\text{g}$ ) noch bei ca. 95%.<sup>103</sup> Heutzutage können bis zu 85% aller Frühgeborenen mit einem geringen Geburtsgewicht (VLBW: very low birth weight:  $\leq 1500\text{g}$ ) nach Hause entlassen werden.<sup>36</sup>

Entscheidende Fortschritte wurden Anfang der 90er durch konsequente pränatale Kortikosteroidgaben an Mütter mit einem erhöhten Risiko für eine Frühgeburt, sowie durch die Möglichkeit der Surfactant

Therapie bei Frühgeborenen erreicht. Durch die pränatalen Steroidgaben konnte das Überleben Frühgeborener verbessert und das Risiko für ein Atemnotsyndrom (RDS: Respiratory Distress Syndrome), Gehirnblutungen (IVH: Intraventricular Hemorrhage) und folglich die Mortalität gesenkt werden. Auch die Gabe von Surfactant postnatal konnte das Überleben verbessern und das Risiko für einen Pneumothorax senken.

Heutzutage überleben  $\geq 50\%$  aller Kinder mit einem Gestationsalter von 24 Schwangerschaftswochen.<sup>60</sup> Als Grenze zur Lebensfähigkeit wird ein Gestationsalter zwischen der 23.- 25. Schwangerschaftswoche oder ein Geburtsgewicht von unter 500 Gramm angegeben.<sup>139</sup>

Die niedrigen Mortalitätsraten werden jedoch durch hohe Morbiditätsraten überschattet. Beeinträchtigt werden Langzeitergebnisse insbesondere durch schwere Gehirnblutungen (Grad III oder höher), Frühgeborenen-Retinopathien (ROP) sowie Bronchopulmonale Dysplasien. Die Morbiditätsrate konnte trotz der Einführung neuer gynäkologischer und neonatologischer Konzepte in den 90er Jahren nicht signifikant gesenkt werden.<sup>45</sup> So bleibt die Rate von Mortalität- und schwerer Morbidität insbesondere bei Kindern mit einem Geburtsgewicht von unter 600g hoch.<sup>81</sup> Frühgeborene, die an der Grenze der Lebensfähigkeit geboren werden, haben das höchste Risiko für Langzeitfolgen der Frühgeburtlichkeit. Jedoch ist noch immer unklar, wie viele dieser Kinder tatsächlich bei der Erstversorgung wiederbelebt und intensivmedizinisch versorgt werden.<sup>144</sup>

Kinder der 23. - 24. Schwangerschaftswoche hatten zu 20% schwere und zu 20 - 30% mittelschwere Behinderungen. Im Gegenzug bedeutet dies, dass 50% dieser Kinder ohne Behinderung überlebten.<sup>103</sup> Die Epicure Studie zeigt, dass von den Kindern, bei denen im Alter von 30 Monaten eine schwere körperliche Behinderung diagnostiziert wurde, im Alter von 6 Jahren noch 86% an einer mittel- bis schweren Behinderung litten.<sup>153</sup> Jungen hatten in dieser Studie ein höheres Risiko für ein schlechtes neurologisches Langzeitergebnis.

Extreme Frühgeburtlichkeit ist folglich noch immer ein großer Risikofaktor für spätere Probleme in der Feinmotorik, sowie für Schwierigkeiten im sozialen Umfeld.<sup>154</sup>

Somit verbleiben nach den großen Erfolgen in der Erstversorgung Frühgeborener noch die großen Herausforderungen in der Prävention von Langzeitauswirkungen der Frühgeburtlichkeit.

### 1.1.3 KOMPLIKATIONEN

Nach angeborenen Anomalien steht die Frühgeburtlichkeit an zweiter Stelle der Statistik für Kindersterblichkeit. Somit ist sie für einen Großteil der neonatalen und kindlichen Morbidität verantwortlich. Grund dafür ist das hohe Risiko Frühgeborener an Komplikationen zu erkranken, die aus der anatomischen oder auch funktionellen Unreife resultieren.

Die folgende Arbeit beschäftigt sich mit den Auswirkungen des persistierenden Ductus arteriosus auf die Mikrozirkulation extrem frühgeborener Kinder. Darüber hinaus ist die Kenntnis der verschiedenen Komplikationen im Frühgeborenenalter wichtig zum Verständnis der Gesamtproblematik des persistierenden Ductus arteriosus. Die am häufigsten zu Morbidität und Mortalität beitragenden Komplikationen werden im Folgenden kurz erläutert:

- **Respiratorische Probleme:** darunter fallen das **Akute Atemnotsyndrom (Respiratory Distress Syndrom, RDS)**, welches durch einen Surfactantmangel hervorgerufen wird, und die **Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)**,<sup>10</sup> eine chronischen Lungenerkrankung mit Sauerstoffbedarf über die errechnete 36. SSW hinaus
- **Gehirnblutungen (Intracranial Hemorrhage ICH):** auf Grund der besonderen reifeabhängigen Anatomie der germinalen Matrix besteht ein erhöhtes Risiko für Gehirnblutungen; Kinder mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht (VLBW) erleiden in bis zu 30% der Fälle eine Gehirnblutung, in 11% sogar höheren Grades (ICH III mit Parenchymeinblutungen);<sup>81</sup> **Periventriculäre Leukomalazien (PVL)** mit schweren neurologischen Folgen, wie einer spastischen Zerebralparese, können die Folge sein; Aber auch ohne Gehirnblutung kann es bei Frühgeborenen z.B. im Rahmen einer Infektion zur PVL kommen.
- **Kardiovaskuläre Problematik:** häufig leiden Frühgeborene unmittelbar postnatal an einer schwerwiegenden **systemischen Hypotension**;<sup>121, 130</sup> im Verlauf spielt insbesondere das **Persistieren des Ductus Arteriosus (PDA)** eine entscheidende Rolle, das zentrale Thema dieser Arbeit.
- **Nekrotisierende Enterokolitis:** intestinale Nekrose ungeklärter Ätiologie; diese betrifft ca. 2-10% aller Frühgeborenen und beinhaltet ein hohes Risiko der Langzeitmorbidität; Hauptrisikofaktoren sind Perfusionsstörungen der Darmwand durch hypovolämischen Schock, Infektion, PDA und Hypotension.<sup>156</sup>
- **Infektionen:** insbesondere im Rahmen eines Amnioninfektionssyndroms prä- oder perinatal erworbene Infektionen, aber auch die Late Onset Sepsis, definiert als Sepsis nach dem 3. Lebenstag, tragen zur Morbidität von Frühgeborenen bei; eine Studie des Neonatal Research



Network zeigt, dass ca. 21% aller Frühgeborenen von einer oder auch mehreren Episoden einer Late Onset Sepsis mit positiver Blutkultur betroffen sind.<sup>129</sup>

- **Hypothermie:** ein rapider Temperaturverlust entsteht durch die im Vergleich zum Volumen sehr große Körperoberfläche und durch das Unvermögen ausreichend Wärme zu produzieren; dies führt zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität;<sup>74</sup>
- **Hypoglykämien:** aufgrund der erniedrigten Glykogenreserven und einer eingeschränkten Gluconeogenese ist die Möglichkeit zur Glucoseproduktion vermindert;<sup>90</sup>
- **Frühgeborenenretinopathie (Retinopathy of Prematurity ROP):** in der noch nicht vollständig vaskularisierten Retina der Frühgeborenen kommt es als Folge einer Hypoxie nach Beendigung der Überdruckbeatmung zur Gefäßproliferation;<sup>4</sup>

Tabelle 1 stellt die wichtigsten Komplikationen von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm nach Kurzzeit- und Langzeitauswirkungen in Bezug auf die verschiedenen Organsysteme übersichtlich dar.

<b>Organsystem</b>	<b>Kurzzeitauswirkungen</b>	<b>Langzeitauswirkungen</b>
<b>Pulmonal</b>	Akutes Atemnotsyndrom (Respiratory Distress Syndrom) Luftleck am Tubus Bronchopulmonale Dysplasie Frühgeborenen-Apnoen	Bronchopulmonale Dysplasie Hyperreagibles Bronchialsystem Asthma bronchiale
<b>Gastrointestinal</b>	Hyperbilirubinämie Nahrungsmittelunverträglichkeit Nekrotisierende Enterokolitis Gedeihstörung	Gedeihstörung Kurzdarmsyndrom Cholestase
<b>Immunologisch</b>	Nosokomiale Infektionen Immundefizienz Perinatale Infektionen	RSV-Infektionen Bronchiolitis
<b>ZNS</b>	Intraventrikuläre Gehirnblutungen Periventrikuläre Leukomalazie Hydrozephalus	Zerebralparese Hydrozephalus Zerebrale Atrophien Entwicklungsverzögerung Hörverlust
<b>Ophthalmologisch</b>	Retinopathia prematurorum	Blindheit Retinale Ablösungen Myopie Strabismus
<b>Kardiovaskulär</b>	Hypotension Persistierender Ductus arteriosus Pulmonale Hypertonie	Pulmonale Hypertonie Hypertonie im Erwachsenenalter
<b>Renal</b>	Wasser-/ Elektrolytverschiebungen Verschiebungen in Säure/Base Haushalt	Hypertonie im Erwachsenenalter
<b>Hämatologisch</b>	Iatrogene Anämie Bedarf an Bluttransfusionen Frühgeborenenanämie	
<b>Endokrin</b>	Hypoglykämie Vorübergehend niedrige Thyroxin Spiegel Cortisolinsuffizienz	Beeinträchtigte Glucose Regulation Erhöhte Insulinresistenz

**Tabelle 1: Komplikationen der Frühgeburtlichkeit bei VLBW Kindern;** <sup>36</sup>

## 1.2 DUCTUS ARTERIOSUS

### 1.2.1 PHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN

Der Ductus arteriosus stellt als Verbindungsgefäß zwischen der Pulmonalarterie und dem Aortenbogen pränatal die wichtigste Shuntverbindung zur Umgehung des fetalen Lungenkreislaufes dar. Nach der Geburt kommt es in der Regel innerhalb von 72 Stunden zum Verschluss des Gefäßes. Von einem Persistieren des Ductus arteriosus spricht man, wenn der Ductus postnatal eröffnet bleibt. Im Englischen steht dafür die Abkürzung PDA für Patent Ductus Arteriosus, also dem durchgängigen Ductus arteriosus, was dem Persistieren entspricht.

Im Fetus ist der rechte Ventrikel für etwa 60% des gesamten Herzzeitvolumens verantwortlich.<sup>112</sup> Beide Vorhöfe stehen noch durch das Foramen ovale in offener Verbindung zueinander. Die noch funktionslose, kollabierte Lunge bekommt nur wenig Blut zugeleitet, der Strömungswiderstand im kleinen Kreislauf ist sehr hoch. Die Plazenta hingegen stellt nur einen geringen Gefäßwiderstand dar. Hier findet die Arterialisierung des Blutes statt. Somit ist der systemische Gefäßwiderstand pränatal wesentlich geringer als der des kleinen Kreislaufs. Der Ductus arteriosus bietet durch seine Gefäßverbindung zwischen dem Pulmonalarterienstamm und der Aorta descendens die Möglichkeit, den hohen Gefäßwiderstand des Pulmonalarterienbettes der Lunge zu umgehen. Somit wird der Hauptanteil des rechtsventrikulären Outputs über den Ductus arteriosus in den systemischen Kreislauf geleitet. Dies entspricht einem Rechts-zu-Links Shunt. Durch die enorme Größe des Flussvolumens gleicht der Durchmesser des Ductus arteriosus pränatal dem der Aorta. Durch das Foramen ovale sowie den Ductus arteriosus sind die beiden Ventrikel pränatal weitgehend parallel geschaltet.

Mit dem Einsetzen der Atmung nach der Geburt führt die Belüftung der Lunge zu ihrer Entfaltung und einem Anstieg der systemischen Sauerstoffsättigung. Daraus resultiert eine pulmonale Vasodilatation und somit der Abfall des Strömungswiderstandes im kleinen Kreislauf. Parallel steigt durch das Abnabeln der Plazenta der systemische Widerstand deutlich an. Dies führt dazu, dass der pränatale Rechts-zu-Links Shunt abrupt in einen postnatalen Links-zu-Rechts Shunt wechselt. Es kommt zu einer Strömungsumkehr im Ductus arteriosus. Auch das Druckgefälle zwischen rechtem und linkem Vorhof kehrt sich um. Hierdurch wird die Klappe des Foramen ovale zugeedrückt. Des Weiteren kommt es zu einer fortschreitenden Verengung des Ductus arteriosus. Während diesen Umstellungen spricht man vom **transitorischen Kreislauf des Neugeborenen**. Etwa 2 Wochen nach Geburt ist die Umstellung abgeschlossen, d.h. Foramen ovale und Ductus arteriosus sind dicht verschlossen. Die fetale Parallelstellung beider Herzhälften ist durch eine Serienschaltung ersetzt worden.

Abbildung 1 stellt die Umstellung des fetalen Kreislaufes auf den Kreislauf des Neugeborenen dar.

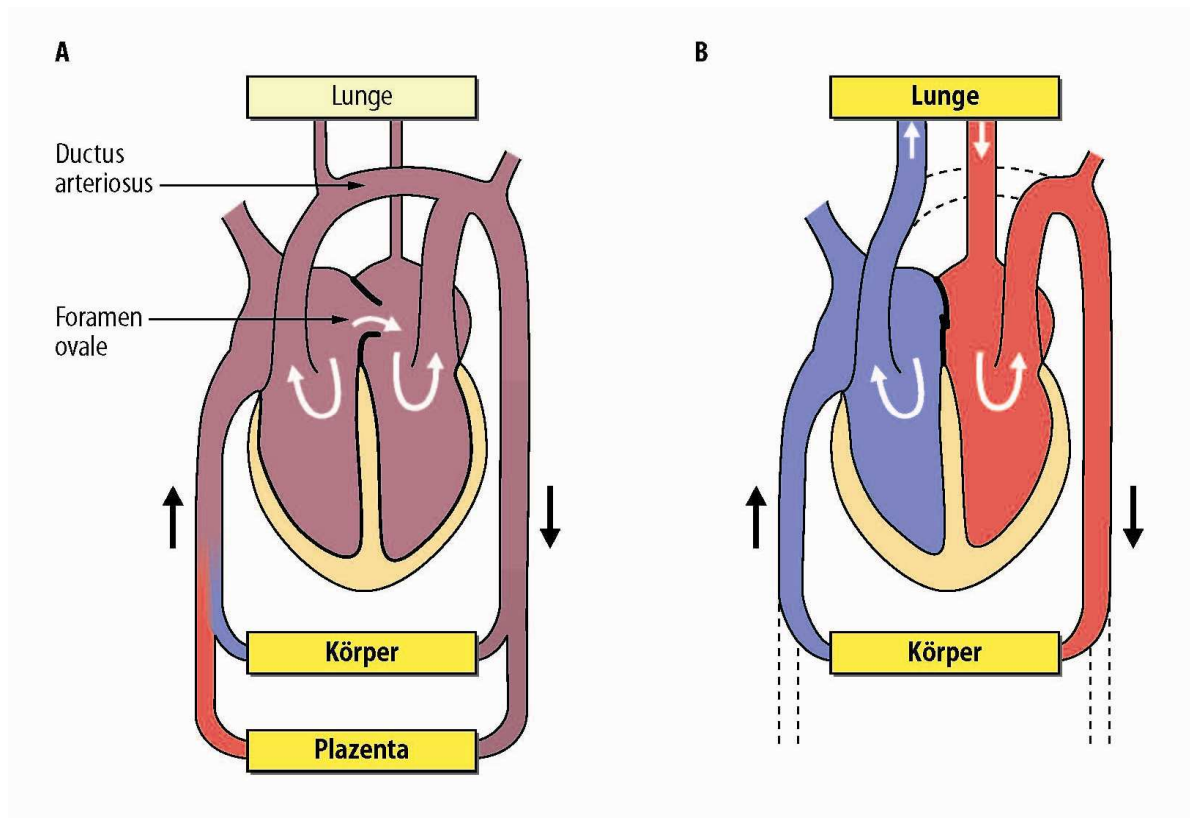


Abbildung 1: A. Fetales Herz vor Geburt. Beide Herzhälften sind einander parallel geschaltet. B. Durch die Geburt werden die beiden Herzhälften hintereinander geschaltet;<sup>118</sup>

### 1.2.2 DUCTUSVERSCHLUSS

Der Verschluss des Ductus arteriosus wird in zwei Phasen unterteilt. Zunächst erfolgt der funktionelle, anschließend der anatomische Verschluss.

Der **funktionelle Verschluss** des Ductus arteriosus ist ein aktiver Prozess, der auf Kontraktion der glatten, zirkulär angeordneten Gefäßmuskulatur des Ductus beruht.<sup>133</sup> Er wird durch das Zusammenspiel verschiedener Faktoren ausgelöst:

1. Der **Anstieg des Sauerstoffpartialdrucks** im arteriellen Blut führt zu einer Vasokonstriktion des Ductus arteriosus, ein Mechanismus, der noch nicht ganz geklärt ist. Im Tiermodell wurde gezeigt, dass der Anstieg des Sauerstoffdruckes zu einem intrazellulären Calciumanstieg und so zur Vasokonstriktion führt.<sup>89</sup> Weitere Ergebnisse in Tierversuchen zeigen, dass sauerstoffsensitive Kaliumkanäle durch die darauf folgende Depolarisierung der glatten Muskulatur für den funktionellen Verschluss eine entscheidende Rolle spielen könnten.<sup>134</sup>
2. Durch den postnatalen Widerstandsabfall im Pulmonalgefäßbett und der somit vermehrten Durchblutung der Pulmonalarterien **sinkt der Blutdruck im Lumen** des Ductus arteriosus und trägt zu dessen passiven Verschluss bei.<sup>26</sup> Für den funktionellen Verschluss des Ductus

arteriosus spielt der Vasodilatator Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) eine entscheidende Rolle. Im Tierversuch zeigte sich, dass bei Anwesenheit von PGE<sub>2</sub> der durch den postnatalen Sauerstoffanstieg ausgelöste Ductusverschluss ausbleibt.<sup>27</sup> So beruht der verspätete Ductusverschluss auf einer erhöhten Aktivierung des Prostaglandinrezeptorsubtyps EP4 und der dadurch verursachten Vasodilatation.<sup>88</sup> Im Normalfall verhindern zwei Mechanismen postnatal diese pathologische Aktivierung des Prostaglandin-Systems:

Einerseits kommt es postnatal durch den Wegfall der Plazentaproduktion von PGE<sub>2</sub> und einer erhöhten Lungen Clearance des Neugeborenen zu einem physiologischen **Abfall der PGE<sub>2</sub> Konzentration** im Blut Neugeborener.

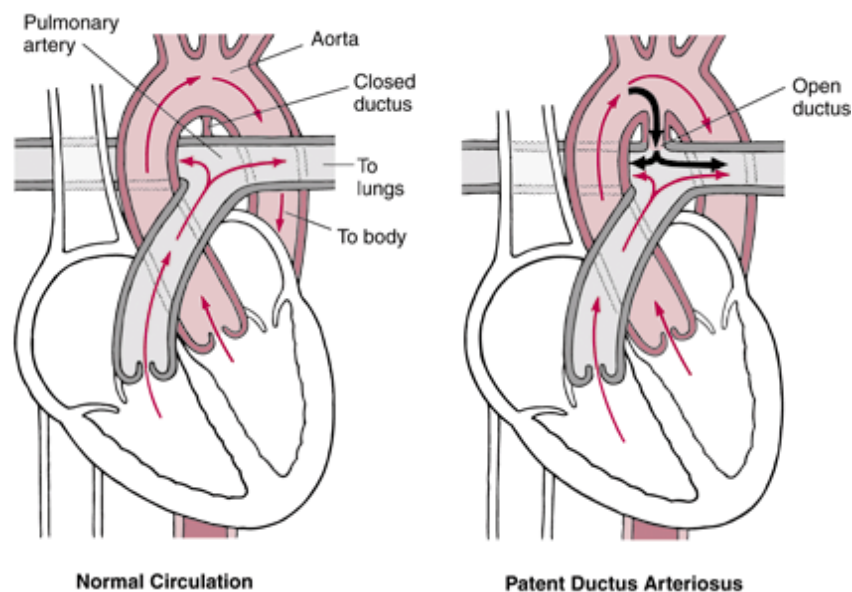
Andererseits **sinkt auch die Anzahl der für die Vasodilatation verantwortlichen PGE<sub>2</sub> Rezeptoren** in der Ductuswand. In Tierversuchen mit Knock Out Mäusen konnte nachgewiesen werden, dass gewisse Rezeptorsubtypen - insbesondere der Rezeptorsubtyp EP4- der PGE<sub>2</sub> Rezeptoren eine wesentliche Rolle beim Erkennen des postpartalen Prostaglandinabfalls und des daraus folgenden Verschlusses des Ductus arteriosus spielen.<sup>92</sup> Bei Tieren, denen dieser Rezeptor fehlte, verblieb der Ductus arteriosus postnatal geöffnet und führte letztendlich zum Tod.<sup>119</sup>

3. Ein weiterer vasodilatatorischer Faktor, der pränatal für die Durchgängigkeit des Ductus verantwortlich ist, ist eine erhöhte Stickstoffmonoxid (NO) - Konzentration im Blut. Im Gegensatz zu PGE<sub>2</sub> bleibt diese Sensitivität auch postpartal erhalten.<sup>27</sup>

Dem initialen, funktionellen Ductusverschluss folgt in den ersten Lebenstagen der **anatomische Ductusverschluss** mit der Verdickung der Neointima und dem Verlust der glatten Muskulatur der Media des Gefäßes. Die postpartale aktive Ductuskonstriktion führt zu einer Hypoperfusion der Mediawand des Muskels und somit auch zum Untergang von glatter Muskulatur. Die massive Hypoxie in der Muskulatur scheint hier den Anstoß zum anatomischen Ductusverschluss zu geben. Bei Pavianen wurde gezeigt, dass der Untergang von glatter Muskulatur beim Ductusverschluss zu einer vermehrten Produktion von Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) führt.<sup>29</sup> Dies wiederum veranlasst das anatomische Remodelling, welches dauerhaft eine Wiedereröffnung des Ductus verhindert.<sup>70</sup> Waleh et al. zeigten in weiteren Versuchen, dass auch eine, auf die Hypoxie folgende, Entzündungsreaktion für den permanenten Ductusverschluss entscheidend ist. Zweitens spekulieren sie, dass auch die Monozytenrekrutierung eine entscheidende Rolle im anatomischen Remodelling spielt.<sup>148</sup>

Nach erfolgreichem anatomischem Verschluss obliteriert der Ductus arteriosus schließlich zum Ligamentum arteriosum.

Abbildung 2 stellt die anatomischen Verhältnisse zur Veranschaulichung der postnatalen Verhältnisse dar.



**Abbildung 2: Anatomische Darstellung der Gefäßanatomie und Flussverhältnisse bei einem Gesunden im Vergleich zu den Flussverhältnissen beim Vorliegen eines PDA; <sup>1</sup> mit dem schwarzen Pfeil ist deutlich der postnatale Links-zu-Rechts Shunt eingezeichnet, der aus dem gesunkenen pulmonalen Widerstand und dem gestiegenen systemischen Widerstand resultiert;**

### 1.2.3 PERSISTIERENDER DUCTUS ARTERIOSUS

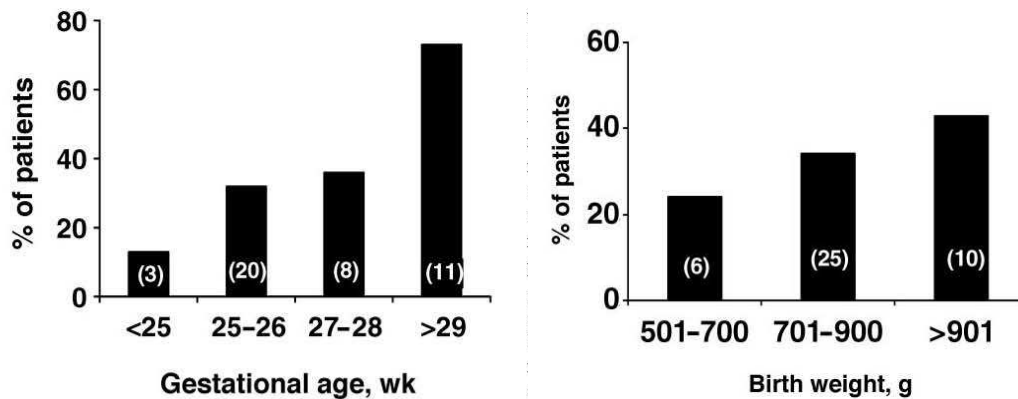
Das Persistieren des Ductus arteriosus gehört zu den häufigsten kardialen Problemen in der Neonatalzeit. Eine Durchgängigkeit des Ductus arteriosus wird bis zum Ende des dritten Lebensstages als normal angesehen. <sup>5</sup> Anschließend spricht man von einem Persistieren des Ductus arteriosus.

Untersuchungen bei reifen Neugeborenen zeigen, dass innerhalb von 72 Stunden der funktionelle Ductusverschluss abgeschlossen ist. Bei den meisten gesunden Frühgeborenen mit einem Gestationsalter (GA) über 30 SSW ist der Ductus arteriosus am vierten Lebenstag ebenfalls verschlossen. Allerdings verzögert bei ihnen in ca. 11% der Fälle ein Atemnotsyndrom (RDS) den Ductusverschluss. Im Gegensatz dazu erhöht sich bei Frühgeborenen mit einem GA unter 30 SSW und einem gleichzeitigen Vorliegen eines Atemnotsyndroms die Inzidenz eines persistierenden Ductus arteriosus auf bis zu 65%. <sup>25</sup> Bei Frühgeborenen mit extrem niedrigem Geburtsgewicht (ELBW) kommt es nur in 34% der Fälle zu einem spontanen, dauerhaften Ductusverschluss. <sup>75</sup>

Dies führt dazu, dass über 50% der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1000g und bis zu 70% der Kinder mit einem Gestationsalter unter 28 SSW entweder einen medikamentös induzierten oder operativen Verschluss des Ductus arteriosus benötigen. <sup>10</sup>

Die Inzidenz eines PDA nimmt mit steigendem Geburtsgewicht und Gestationsalter ab. Die Häufigkeit eines spontanen Ductusverschlusses steigt mit höherem Gestationsalter und Geburtsgewicht. <sup>75</sup>

Abbildung 3 stellt die Korrelation zwischen PDA Inzidenz und Gestationsalter / Geburtsgewicht graphisch dar.



**Abbildung 3: Abhängigkeit des spontanen Ductusverschlusses von Gestationsalter & Geburtsgewicht; die Werte in der Klammer stellen die Anzahl der jeweiligen Frühgeborenen dar;**<sup>75</sup>

Die erhöhte Inzidenz eines PDA bei frühgeborenen Kindern kann durch die Veränderung der Ansprechbarkeit auf die regulierenden Faktoren des Ductusverschlusses im Laufe der Entwicklung des Kindes erklärt werden. So hat bei Frühgeborenen der arterielle Sauerstoffanstieg einen geringeren vasokonstriktorisches Effekt als bei reifen Neugeborenen, da die Sensitivität für die vasodilatatorische Wirkung von PGE<sub>2</sub> und NO noch erhöht ist.<sup>25</sup> Wahrscheinlich ist auch auf Grund der Unreife der Muskulatur die kontraktile Kapazität des ductalen Gewebes bei Frühgeborenen im Vergleich zu reif Geborenen eingeschränkt. Ein verzögerter Ductusverschluss ist oft auch auf eine Hypoxie, eine Azidose, einen erhöhten pulmonalarteriellen Druck, eine systemische Hypotension, sowie eine lokale Prostaglandinfreisetzung zurückzuführen.<sup>5</sup>

Als Risikofaktoren für eine Persistenz des Ductus arteriosus werden extreme Frühgeburtlichkeit, die Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung, ein Atemnotsyndrom, sowie das Fehlen einer pränatalen Steroidgabe, welche wiederum die Sensitivität des Ductus auf die vasodilatatorische Wirkung von PGE<sub>2</sub> beeinflusst, angegeben.<sup>5,10</sup>

Die Studie von Schmidt et al. bietet Hinweise, dass Kinder unter Koffein Therapie seltener eine medikamentöse oder chirurgische Therapie eines PDA benötigen.<sup>117</sup> Clyman et al. konnten jedoch keinen Effekt von Koffein auf die Vasokonstriktion des Ductus arteriosus im Tiermodell nachweisen.<sup>28</sup>

### 1.2.4 WIEDERERÖFFNUNG DES DUCTUS ARTERIOSUS

Die histologischen Veränderungen im Rahmen des anatomischen Ductusverschlusses treten bei reifen Neugeborenen sehr schnell ein und verhindern dadurch eine Wiedereröffnung des Ductus arteriosus. Hingegen kann bei Frühgeborenen sowohl nach spontanem, als auch nach medikamentös induziertem Ductusverschluss eine Wiedereröffnung des Gefäßes auftreten. In einer Studie mit Indomethacin behandelten Frühgeborenen (n = 77) kam es in 21% zu einer Wiedereröffnung des Ductus. Das Risiko war umso höher, je unreifer die Kinder waren.<sup>150</sup> Solange nur ein kleines Lumen im Gefäß persistiert, unterbleibt der anatomische Verschluss, da die dünnwandige Ductuswand frühgeborener Kinder nicht den gleichen hypoxischen Zustand wie bei reifen Neugeborenen induzieren kann und somit der Anstoß zum histologischen Remodelling fehlt.

### 1.2.5 KLINISCHE AUSWIRKUNGEN DES PERSISTIERENDEN DUCTUS ARTERIOSUS

Durch die Veränderung der postnatalen Druckverhältnisse im kleinen und großen Kreislauf kommt es zu einem Links-zu-Rechts Blutfluss durch den persistierenden Ductus. Dies führt zu einer vermehrten Durchblutung des pulmonalen Gefäßbettes und einem verminderten Blutfluss im systemischen Kreislauf. Es besteht also eine Hyperperfusion der Lunge, im Gegensatz zur Hypoperfusion des systemischen Kreislaufs.

Die klinischen Auswirkungen eines Ductus arteriosus sind von dem Ausmaß des Links-zu-Rechts Shunts abhängig. Man unterscheidet systemische von pulmonalen Auswirkungen. Der hämodynamisch wirksame Ductus arteriosus zählt zu den häufigsten Problemen im postnatalen Verlauf frühgeborener Säuglinge.

1. **Systemische Hypoperfusion:** Frühgeborene mit PDA können kompensatorisch durch Erhöhung ihres Schlagvolumens und der Herzfrequenz ihr Herzzeitvolumen erhöhen und damit meist eine ausreichende zerebrale Durchblutung aufrechterhalten.<sup>124</sup> Das Absinken des diastolischen Blutdrucks durch die Auswirkungen des Links-Rechts-Shunt und lokaler Vasokonstriktion bedingt im weiteren Verlauf eine Veränderung in der Umverteilung des Blutes.

Shimada et al. zeigten, dass trotz eines erhöhten linksventrikulären Auswurfvolumens die intestinale und die renale Durchblutung bei Frühgeborenen mit einem PDA und einem gleichzeitig vorliegendem RDS erniedrigt sind.<sup>123</sup> Der daraus folgende verminderte systemische Perfusionsdruck spielt eine große Rolle bei der **renalen Dysfunktion, dem oralen Nahrungsaufbau** und der **nekrotisierenden Enterokolitis**. An frühgeborenen



Pavianen konnte nachgewiesen werden, dass bereits ein moderat hämodynamisch wirksamer Ductus die Fähigkeit der Frühgeborenen einschränkt, ihre postprandiale Darmdurchblutung zu erhöhen.<sup>86</sup>

In schweren Fällen kann es auch zu einer verminderten Gehirndurchblutung und daraus resultierenden **Gehirnschäden** kommen.<sup>10</sup> So ist das Risiko zystischer periventrikulärer Leukomalazien bei Frühgeborenen mit PDA erhöht.<sup>105</sup> Auch das Risiko einer **intrakraniellen Hämorrhagie** steigt bei Frühgeborenen mit einem hämodynamisch wirksamen Ductus.<sup>5</sup>

Das rezirkulierende Shuntvolumen stellt eine zusätzliche kardiale Belastung dar. Durch die Dilatation des linken Vorhofs und Ventrikels kommt es zunehmend zu einer **Herzinsuffizienz**.<sup>123</sup>

- 2. Pulmonale Hyperperfusion:** Ein häufiges Problem der Frühgeburtlichkeit ist eine respiratorische Insuffizienz, welche durch den, durch die Unreife bedingten, Surfactantmangel und / oder eine perinatale Pneumonie verursacht wird. Der Abfall des pulmonalen Gefäßwiderstandes nach der Geburt und der Links-zu-Rechts Shunt eines offenen Ductus arteriosus setzen das pulmonale Gefäßbett zusätzlich einem systemischen Blutdruck und somit einem erhöhten Blutfluss aus. Bei einer Persistenz des Ductus arteriosus wird die Respiration dadurch noch weiter verschlechtert. Komplikationen der vermehrten Lungendurchblutung umfassen **pulmonale Ödeme** und **Hämorrhagien**, eine verschlechterte Lungenmechanik und einen erschwerten Gasaustausch mit Hyperkapnie und Hypoxämie. Dies macht meist eine verlängerte maschinelle Beatmung der Frühgeborenen nötig. Zudem schädigt der vermehrte Blutfluss durch die Lunge das kapilläre Endothel und löst dadurch eine Entzündungsreaktion aus. Diese könnte gemeinsam mit der verlängerten Beatmungspflichtigkeit ursächlich für das erhöhte Risiko einer **Bronchopulmonalen Dysplasie (BPD)** bei Frühgeborenen mit hämodynamisch signifikantem PDA sein.<sup>10</sup>

Unbehandelt kann ein andauernder Links-zu-Rechts Shunt zu Herzinsuffizienz, pulmonaler Hypertonie und zum Tod führen.<sup>26</sup>

Abbildung 4 zeigt die klinischen Komplikationen in einer Übersicht.

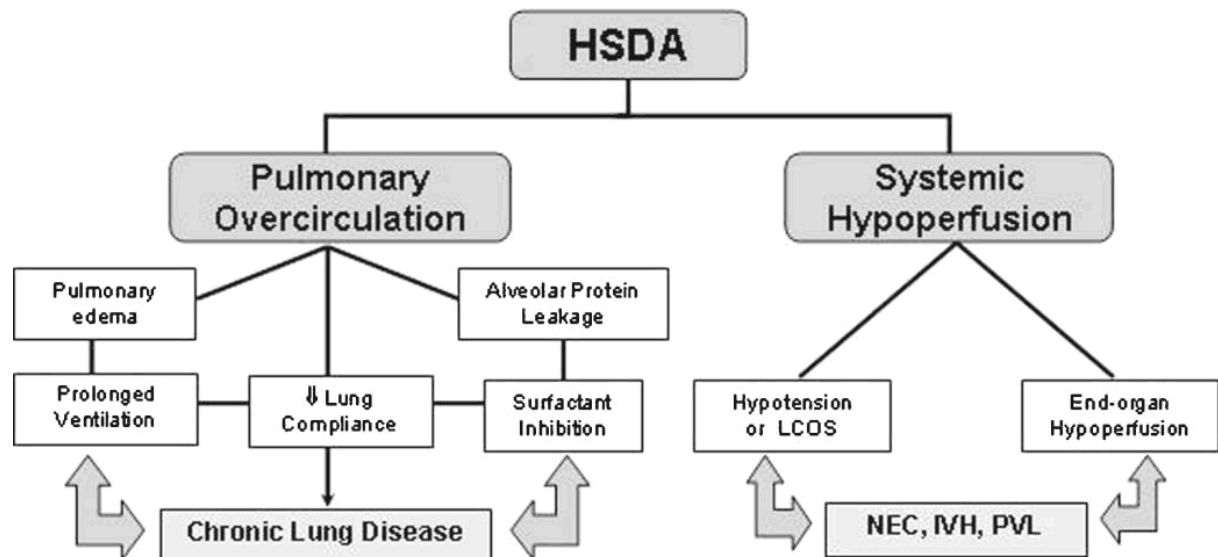


Abbildung 4: Pathophysiologische Folgen eines hämodynamisch signifikanten Ductus arteriosus (hier HSDA); NEC: nekrotisierende Enterokolitis; IVH: Gehirnblutung; PVL: Periventrikuläre Leukomalazie; LCOS: Low cardiac output syndrom, vermindertes Auswurfvermögen des Herzens;<sup>133</sup>

## 1.2.6 DIAGNOSTIK

Klinisch präsentiert sich ein großer Ductus arteriosus mit einem Links-zu-Rechts Shunt meist durch seine kardiale und respiratorische Problematik. So zeigen sich typischer Weise ab dem dritten Lebensstag klinische Zeichen eines hämodynamisch wirksamen Ductus arteriosus. Kinder, die mit Surfactant behandelt wurden, können allerdings durch den größeren Abfall des pulmonalen Gefäßwiderstandes schon früher klinisch auffällig werden. Folgende Manifestationen können auftreten:

- Systolisches Herzgeräusch, evtl. auch ein systo - diastolisches „Maschinengeräusch“
- Tachykardie mit einer Herzfrequenz von über 170 Schlägen pro Minute
- Weite Blutdruckamplitude ( $\geq 25\text{mmHg}$ ) mit z.T. auch erniedrigtem systolischem Blutdruck
- Hyperdynamisches Präkordium
- Hepatomegalie
- Verschlechterung der respiratorischen Situation (erhöhter Sauerstoffbedarf und erhöhter mittlerer alveolärer Druck)

Trotz der hohen Spezifität dieser klinischen Merkmale ist ihre Sensitivität gering. So schließt die Abwesenheit klinischer Merkmale keineswegs das Vorhandensein eines großen PDA aus.<sup>5</sup>

Alagarsamy et al. zeigen, dass die klinischen Merkmale keine zuverlässige Diagnose erlauben und eine echokardiographische Untersuchung nötig ist.<sup>5</sup>

Die Pulsoximetrie als Screening Modell bietet ebenfalls keinen sicheren Hinweis auf kongenitale Herzvitien, wie einen PDA. <sup>120</sup>

Die **Echokardiographie** ist die zuverlässigste Methode, um einen PDA zu diagnostizieren. Die Kombination von zweidimensionaler Echokardiographie und Farbdoppler detektiert mit hoher Sensitivität und Spezifität einen PDA. <sup>63</sup> Folgende für die Beurteilung der Relevanz des PDA wichtigen echokardiographischen Werte können erhoben werden: <sup>5</sup>

- Durchmesser des Ductus arteriosus
- Diastolischer Fluss (Vorwärtsfluss, Nullfluss, retrograder Fluss) in der Aorta descendens, bzw. im Truncus coeliacus
- Durchmesser des linken Ventrikels und des linken Vorhofs
- Quotient aus Ductusdurchmesser im Vergleich zum Aortendurchmesser auf Höhe des Diaphragmas
- Quotient aus dem Durchmesser des linken Vorhofs und dem Durchmesser der Aortenwurzel (LA/Ao Ratio)

Als weitere Diagnostik kommt ein **Röntgenbild** des Thorax in Frage, das bei großer Relevanz des PDA eine Kardiomegalie oder eine pulmonale Stauung zeigen kann.

Indizien deuten darauf hin, dass in Zukunft N-terminales Pro BNP (Brain Natriuretic Peptide) als Marker für einen hämodynamisch signifikanten Ductus arteriosus verwendet werden kann. NT-ProBNP fällt nach erfolgreichen Ductusverschluss wieder auf Normwerte ab. <sup>96</sup>

Abbildung 5 zeigt die echokardiographische Abbildung eines PDA aus der kurzen parasternalen Achse, welche zur Vermessung des Ductusdurchmessers verwendet wird.



**Abbildung 5: Echokardiographische PDA Darstellung: Sicht aus der kurzen parasternalen Achse auf einen großen PDA mit Farbdoppler. Bild einer echokardiographischen Untersuchung der sPDA Gruppe;**

### 1.2.7 BEURTEILUNG DES PERSISTIERENDEN DUCTUS ARTERIOSUS

Nach der Diagnose eines PDA müssen seine klinischen Auswirkungen eingeschätzt werden, um über mögliche Therapieoptionen entscheiden zu können.

Für diesen Zweck unterscheidet man einen **häodynamisch signifikanten PDA (sPDA)**, mit seinen potentiell gefährlichen Komplikationen und Spätfolgen, von einem **häodynamisch nicht signifikanten PDA (non-sPDA)**, mit geringen systemischen Auswirkungen und großer Wahrscheinlichkeit eines spontanen Ductusverschlusses. Insbesondere bei letzterem müssen Vorteile einer Behandlung gegenüber ihrer Nebenwirkungen abgewogen werden.

Entscheidend sind einerseits der klinische Zustand des Kindes, andererseits echokardiographische Kriterien.<sup>21</sup> Die Definitionen der echokardiographischen Einschätzung der häodynamischen Relevanz variieren allerdings in der Literatur. So gilt in verschiedenen Studien<sup>5, 123</sup> ein Ductus als häodynamisch signifikant bei einem/einer:

- Ductusdurchmesser von  $\geq 1,5$  mm bzw. 2 mm
- LA(Left Atrium)/Ao (Aortenwurzel) Ratio von  $\geq 1,4$  bzw. 1,3
- Diastolischen Rückwärtsfluss in der Aorta descendens, bzw. im Truncus coeliacus

Bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von  $< 1000$ g gilt ein Durchmesser von über 1,5 mm an der engsten Stelle des offenen Ductus arteriosus in den ersten 18 - 32 Lebensstunden als ein prädiktiver Hinweis auf die häodynamische Wirksamkeit.<sup>72</sup> Die Beurteilung der häodynamischen Signifikanz entscheidet über die Einleitung einer Therapie.

Als weiteren Parameter für die Beurteilung der häodynamischen Signifikanz eines Ductus arteriosus schlagen El-Khuffash et al. die Relation des Flusses in der A. coeliaca in Relation zum Linksventrikulären Output (CAF/LVO) vor. Weitere Studien zur Validierung dieses Parameters stehen allerdings noch aus.<sup>37</sup>

### 1.2.8 MANAGEMENT DES PERSISTIERENDEN DUCTUS ARTERIOSUS

Parallel zur Evaluation und Behandlung des persistierenden Ductus arteriosus sollten die folgenden unterstützenden Maßnahmen ergriffen werden: <sup>133</sup>

- Eine an die Körpertemperatur angepasste Umgebungstemperatur zur Minimierung der Anforderungen an den linksventrikulären Auswurf;
- Ein höherer Positiv End-Expiratorischer Druck (PEEP) um den Gasaustausch bei Kindern mit eingeschränkter Respiration zu verbessern;
- Ein Hämatokrit zwischen 35 - 40% um evtl. den pulmonalen Gefäßwiderstand zu erhöhen und den Links-zu-Rechts Shunt zu reduzieren;
- Eine moderate Flüssigkeitsrestriktion zur Senkung des Risikos eines pulmonalen Ödems;
- Vorsicht bei der enteralen Nahrungszufuhr auf Grund des erhöhten Risikos einer nekrotisierenden Enterokolitis;

### 1.2.9 MEDIKAMENTÖSE THERAPIE DES PERSISTIERENDEN DUCTUS ARTERIOSUS

Bei Frühgeborenen resultiert die Persistenz des Ductus arteriosus unter anderem aus einer Veränderung im Prostaglandin Metabolismus. Seit Mitte der 70er Jahre ist daher der Hauptpfeiler der Behandlung die Inhibition der Prostaglandin Ausschüttung durch **Indomethacin**. <sup>58</sup> Indomethacin gehört zur Gruppe der Nicht Steroidalen Antirheumatika (NSAR) und hemmt nicht selektiv die Cyclooxygenasen COX-1 und COX-2, welche wiederum die Synthese der Prostaglandine aus der Arachidonsäure katalysieren. Zur Therapie des persistierenden Ductus arteriosus wird Indomethacin intravenös verabreicht.

Die Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften AWMF empfehlen initial eine Dosierung von 0,2 mg/kg KG, die weiteren Dosierungen hängen vom Lebensalter ab. Tabelle 2 (S. 19) stellt die genauen Dosierungen zu den verschiedenen Therapiezeitpunkten dar.

Unterschiedliche Empfehlungen existieren über die Applikationsdauer von Indomethacin. Während ältere Studien eine kontinuierliche Gabe über 6 Stunden favorisieren, sprechen neuere Studien für die Bolus Gabe über 30 Minuten. Die Frage, ob eine Applikationsdauer von über 6 Stunden im Vergleich zu einer über 30 Minuten weniger Nebenwirkungen bei gleichem Effekt verursacht, ist noch nicht abschließend geklärt. <sup>46</sup> Hingegen weist die Studie von de Vries darauf hin, dass eine kontinuierliche

Indomethacin Gabe über 6 Stunden weniger Effekt als eine Bolusgabe hat.<sup>31</sup> Untersuchungen der Cochrane Collaboration können noch keine definitive Antwort auf diese Frage geben.<sup>51</sup> Dosierung und Therapiedauer werden deshalb in verschiedenen Zentren unterschiedlich gehandhabt werden.<sup>7</sup>

Während der Indomethacin Therapie ist auf eine exakte Bilanzierung des Wasserhaushalts zu achten. Beim ausbleibenden Verschluss des offenen Ductus arteriosus oder nach Wiedereröffnen eines vorübergehend verschlossenen Ductus arteriosus kann auch ein zweiter Behandlungsversuch mit Indomethacin durchgeführt werden. Die Erfolgsquote sinkt allerdings bei erneuten Behandlungen.<sup>50</sup>

Laut der Cochrane Collaboration führt die Indomethacin Therapie in den meisten Fällen zum Verschluss des Ductus. Bei bis zu 35% der untersuchten Patienten kommt es aber zu einer Wiedereröffnung. Eine längere Therapie mit Indomethacin verringert das Risiko der Wiedereröffnung nur wenig, erhöht aber die Inzidenz von Bronchopulmonalen Dysplasien und reduziert intrakranielle Hämorrhagien deutlich.<sup>57</sup>

Metaanalysen zeigen, dass die prophylaktische Indomethacin Gabe vor dem zweiten Lebensstag möglicherweise die Effizienz des pharmakologischen Ductusverschlusses steigert und die Notwendigkeit einer operativen Ligatur senkt. Frühere Studien zeigen zudem eine sinkende Inzidenz von frühen, schweren Lungenblutungen und schweren Gehirnblutungen<sup>28, 43, 44</sup> Andere Studien belegen aber, dass eine Indomethacin Prophylaxe keine Auswirkungen auf das Überleben und das Langzeit-Outcome hat. Somit wird mittlerweile von einer prophylaktischen Indomethacin Therapie abgeraten.<sup>116</sup>

Nebenwirkungen der Indomethacintherapie sind unter anderem:

- Vorübergehende Nierenfunktionsstörungen und verminderte Urinausscheidung
- Verminderung der zerebralen, renalen und intestinalen Durchblutung<sup>98</sup>
- Veränderung der Thrombozytenfunktion

Nierenfunktionsstörungen sind vorübergehend und bilden sich nach der Initialdosis, oder nach Absetzen des Medikamentes zurück. Bezüglich der verminderten intestinalen Durchblutung wurde ein gehäuftes Auftreten von Darmperforationen bei Indomethacingabe und postnataler Steroidgabe beobachtet.<sup>26</sup> Eine Metaanalyse der Cochrane Collaboration hat jedoch trotz der gefürchteten zerebralen Minderdurchblutung keine erhöhte Inzidenz von periventrikulären Leukomalazien nachgewiesen.<sup>43</sup>

Kontraindikationen für eine Indomethacin Therapie sind eine deutlich beeinträchtigte Nierenfunktion, eine aktive Blutung, sowie eine nekrotisierende Enterokolitis.

Seit einigen Jahren wird auch die Möglichkeit des medikamentösen Ductusverschlusses mittels **Ibuprofen** Gabe, einem anderen Cyclooxygenase Inhibitor, angewandt.<sup>49</sup> Van Overmeire zeigt in seiner Studie, dass bei der Therapie des symptomatischen Ductus arteriosus am dritten Lebensstag der

gleiche medikamentöse Erfolg erzielt werden kann wie bei einer Indomethacin Therapie.<sup>143</sup> Im Vergleich zu dieser ist aber eine signifikant niedrigere Anzahl an renalen Dysfunktionen zu beobachten. Zudem scheint Ibuprofen die mesenteriale, renale und zerebrale Funktion weniger zu beeinflussen.<sup>99, 102</sup> Weitere Studien stützen Hinweise auf ein günstigeres Nebenwirkungsprofil von Ibuprofen bei gleicher therapeutischer Wirkung.<sup>53, 135</sup> Es konnte jedoch kein protektiver Effekt hinsichtlich des Auftretens von Gehirnblutungen nachgewiesen werden.<sup>8</sup> Von einer prophylaktischen Ibuprofen-Gabe rät die Cochrane Collaboration ab.<sup>122</sup>

Tabelle 2 und Tabelle 3 stellen die Standarddosierungen von Indomethacin und Ibuprofen dar.

Indomethacin	Erste Dosis	Zweite Dosis	Dritte Dosis
Alter bei Gabe der ersten Dosis	(mg/kg KG)	(mg/kg KG)	(mg/kg KG)
Unter 48 Stunden	0,2	0,1	0,1
3.– 8. Lebenstag	0,2	0,2	0,2
Ab 8. Lebenstag	0,2	0,25	0,25

**Tabelle 2: Indomethacin Dosierungen bei i.v. Gabe;<sup>24</sup>**

Ibuprofen	Initialdosis	24h nach Initialdosis	48h nach Initialdosis
	(mg/kg KG)	(mg/kg KG)	(mg/kg KG)
Unabhängig vom Lebensalter	10	5	5

**Tabelle 3: Ibuprofen Dosierungen bei i.v. Gabe;<sup>24</sup>**

### 1.2.10 DUCTUSLIGATUR

Bei Versagen aller medikamentösen Therapien ist die operative Ductusligatur die letzte Option zur Therapie eines fehlenden Ductusverschlusses. Dadurch wird die langfristige neonatale Morbidität verringert und die globale Pumpfunktion verbessert.<sup>94</sup> Allerdings kann die Ductusligatur selbst zum Verursacher kindlicher Morbidität werden. Zu den Komplikationen zählen Pneumothorax, Chylothorax, Infektionen und Stimmbandlähmungen. Des Weiteren benötigen  $\geq 50\%$  der Kinder mit einem Geburtsgewicht von unter 1000g auf Grund einer schweren Hypotonie eine positiv inotrope Behandlung in der postoperativen Phase.<sup>26</sup> Eine australische Studie zeigt, dass die Mortalität bei Kindern mit weiterhin persistierendem PDA, der nicht operativ versorgt wurde, signifikant höher ist als bei Kindern ohne PDA. Der Anteil an respiratorischen Schäden, Gehirnblutungen und nekrotisierenden Enterokolitiden bei Kindern mit persistierendem Ductus arteriosus unterscheidet sich jedoch nicht von Kindern, die operativ versorgt wurden.<sup>18</sup> Damit ist grundsätzlich der Nutzen einer Ductusligatur durch die damit verbundenen Risiken in Frage gestellt. Die Studie von Kabra et al. zeigt weitere mögliche Risiken der Ductusligatur auf: eine erhöhte Inzidenz an neurologischen

Beeinträchtigungen und ein erhöhtes Risiko für Bronchopulmonale Dysplasien und Frühgeborenenretinopathien.<sup>69</sup> Zusätzliche Studien müssen klären, welches Patientenkollektiv von einer operativen Ligatur des Ductus arteriosus profitiert und welche Kinder am besten unbehandelt bleiben, wenn eine medikamentöse Therapie versagt hat.<sup>26</sup>



## 1.3 MIKROZIRKULATION

### 1.3.1 DEFINITION

Eine intakte Mikrozirkulation ist die Hauptvoraussetzung für eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Gewebes und somit wichtig für die Organfunktion. Die Mikrozirkulation spielt sich in den kleinsten Blutgefäßen des Gefäßsystems ( $<100\mu\text{m}$ ) ab<sup>145</sup> und umfasst den Gasaustausch mit dem Gewebe. Es ist die Aufgabe der Mikrozirkulation, Gewebezellen mit Sauerstoff und Nährstoffen zu versorgen, eine adäquate immunologische Funktion aufrecht zu erhalten, aber auch Medikamente zu ihren Zielorganen zu transportieren.<sup>65</sup>

Zur Mikrozirkulation zählt man Arteriolen, Kapillaren und Venolen<sup>65</sup>, wobei die Blutkapillaren der funktionell wichtigste Abschnitt des Gefäßsystems sind, da hier der Sauerstoffaustausch erfolgt. Sie haben einen Durchmesser von ca.  $6 - 12\mu\text{m}$  (bzw.  $5 - 9\mu\text{m}$ ), ihre Wand besteht nur aus sehr dünnen Endothelzellen und deren Basallamina. Die Kapillaren einer Region anastomosieren vielfältig und bilden dreidimensionale Netze, die in enge räumliche Beziehung zu den zu versorgenden Zellen treten. Ihre Gesamtlänge beträgt Zehntausende von Kilometern. Die Mikrozirkulation stellt somit die größte endotheliale Oberfläche des Körpers ( $>0,5\text{ km}^2$ ) dar und zählt etwa 10 Milliarden Kapillaren.<sup>145</sup>

In dieser Arbeit werden Kapillaren als Gefäße mit einem Durchmesser  $<10\mu\text{m}$  und Arteriolen und Venolen als Gefäße mit einem Durchmesser zwischen  $10-25\mu\text{m}$  definiert.<sup>87</sup>

Normalerweise sind in einer Geweberegion nur ca. 25% der Kapillaren durchblutet. Nur bei vermehrtem Sauerstoff- und Nährstoffbedarf öffnen sich mehr und mehr Kapillaren.<sup>151</sup>

Die Mikrozirkulation beinhaltet verschiedene Zelltypen. Man findet Endothelzellen, welche die Wand der kleinsten Blutgefäße darstellen, glatte Muskelzellen, wie sie v.a. in Arteriolen vorkommen, Erythrozyten, Leukozyten und weitere Plasmabestandteile des Blutes.<sup>65</sup>

Abbildung 6 zeigt schematisch die Mikrozirkulation. Ebenfalls dargestellt ist die Oberflächenverteilung im Gefäßsystem. Man erkennt einen sprunghaften Anstieg der Oberfläche der Kapillaren im Vergleich zu den Arterien und den Venen. Dieser ist bedingt durch die Aufspaltung in immer kleinere Gefäße, die insgesamt über eine wesentlich größere Oberfläche verfügen. Dies wiederum ist eine für den Gasaustausch wichtige Voraussetzung. Parallel zum Oberflächenanstieg nimmt die Flussgeschwindigkeit im Kapillarnetz deutlich ab, was den Gas- und Nährstoffaustausch erleichtert. Dargestellt ist auch der Blutdruck in den einzelnen Gefäßabschnitten, der vom arteriellen bis zum venösen System immer weiter abfällt.

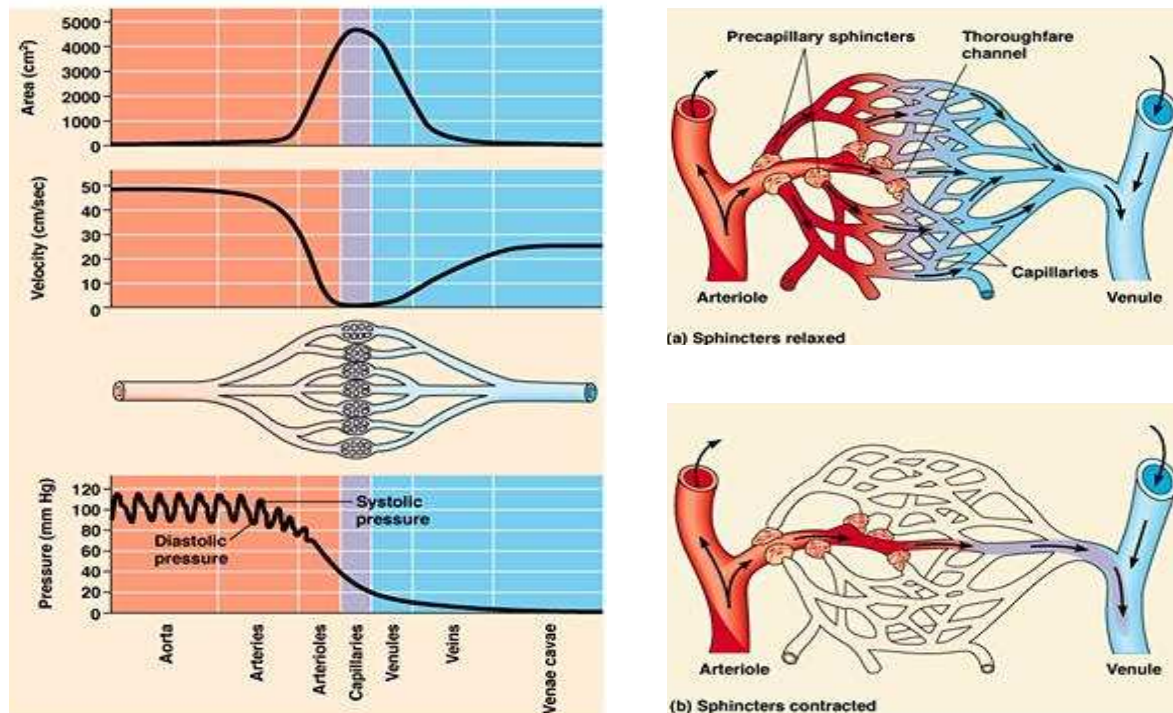


Abbildung 6: Schematische Darstellung der Mikrozirkulation;<sup>2</sup>

Weitere Charakteristika der Mikrozirkulation sind der niedrigere Sauerstoffpartialdruck und die niedrige Sauerstoffsättigung des Hämoglobins. Letztere beruht auf der Sauerstoffabgabe an das Gewebe und auf dem eigenen Sauerstoffverbrauch der Arteriolen.

Der mikrozirkulatorische Hämatokrit ist niedriger als der systemische Hämatokrit und im mikrozirkulatorischen Gefäßsystem ungleichmäßig verteilt. Die Reduktion des mikrozirkulatorischen Hämatokrits wird damit begründet, dass eine axiale Migration der Erythrozyten stattfindet, d.h. die Erythrozyten in das Zentrum des Gefäßes wandern. Die Heterogenität der mikrozirkulatorischen Hämatokrit - Werte basiert darauf, dass an den Aufzweigungspunkten der Gefäße sich die Erythrozyten unterschiedlich verteilen.<sup>107</sup> Folglich ist die Sauerstoffversorgung entlang des mikrozirkulatorischen Gefäßnetzes heterogen. Da die Diffusionsstrecke von Sauerstoff im Gewebe begrenzt ist, muss die nutritive Versorgung über ein dichtes mikrovaskuläres Netzwerk gesteuert werden. Struktur und Funktion der Mikrozirkulation variiert zwischen den einzelnen Organen erheblich.<sup>65</sup> Die suffiziente Perfusion eines Organs wird also nicht nur durch das Sauerstoffangebot bestimmt, sondern hängt ganz entscheidend von der Verteilung des Sauerstoffs innerhalb des Organs ab.

### 1.3.2 REGULIERUNG DER MIKROZIRKULATION

Die Regulationsmechanismen für die Steuerung der mikrozykulatorischen Durchblutung gliedern sich in:<sup>65</sup>

- **Myogene Mechanismen** reagieren direkt auf Stress und Beanspruchung mit Muskelkontraktion;
- **Metabolische Mechanismen** basieren auf der Konzentration von Sauerstoff  $O_2$ , Kohlenstoffdioxid  $CO_2$ , Lactat und Wasserstoffionen  $H^+$ ;
- **Neurohumorale Mechanismen** (insbesondere das autonome Nervensystem) steuern den Vasotonus größerer Gefäße;

Der Gesamtfluss der Mikrozirkulation wird durch die mittelgroßen Arteriolen bestimmt. Diese wiederum unterliegen der Steuerung durch das autonome Nervensystem. Hier findet der größte Blutdruckabfall zwischen dem arterio-venösen System statt.

Der lokale Fluss im Gewebe wird von den präkapillären Arteriolen geregelt. Im Gegensatz zu den mittelgroßen Gefäßen, werden diese kaum durch das autonome Nervensystem, sondern durch lokale vasodilatatorische Metaboliten gesteuert.<sup>142</sup>

Die metabolische Theorie geht davon aus, dass die Durchblutung auf die nutritiven Anforderungen des Parenchyms reagiert, denn sie erfordert eine Sauerstoffsättigung, die für eine ausreichende Energieversorgung des Gewebes sorgt. Nach dieser Theorie führt jeder Zustand, der mit einer erniedrigten Sauerstoffkonzentration einhergeht zu einer Vasodilatation des Gefäßsystems.

Die Endothelzellen spielen eine große Rolle bei der Vermittlung dieser lokalen Signale. So kann das Gefäßendothel einen dilatatorischen Stimulus aus dem Kapillarbett durch Zell-zu-Zell Kontakte an die größeren Arteriolen übertragen, die dann dilatieren und so den Blutfluss erhöhen.<sup>40</sup>

Auch Vasodilatoren scheinen eine zentrale Rolle in der Regelung der mikrovaskulären Perfusion zu spielen. Es wird vermutet, dass das Stickstoffmonoxid (NO) System und die induzierbare NO Synthetase bei der Autoregulation des mikrovaskulären Gefäßtonus mitwirken.<sup>19</sup> Ein weiterer wichtiger Vasodilatator ist Adenosintriphosphat ATP. Hypoxie führt zur Freisetzung von ATP und NO aus Erythrozyten und so zu einem vasodilatatorischen Stimulus. Jagger et al. konnten hier eine lineare Beziehung zwischen dem Oxygenierungsgrad und der ATP Freisetzung feststellen.<sup>68</sup> Die Rolle der Erythrozyten scheint somit über die des Sauerstoffträgers hinaus zu gehen. Das Hämoglobin der Erythrozyten dient auch als Oxygenierungssensor und ermöglicht den Erythrozyten, durch die Freisetzung vorher genannter Vasodilatoren ATP und NO den mikrozykulatorischen Blutfluss zu regulieren.<sup>108</sup>

Abbildung 7 stellt die metabolische Regulierung schematisch dar.

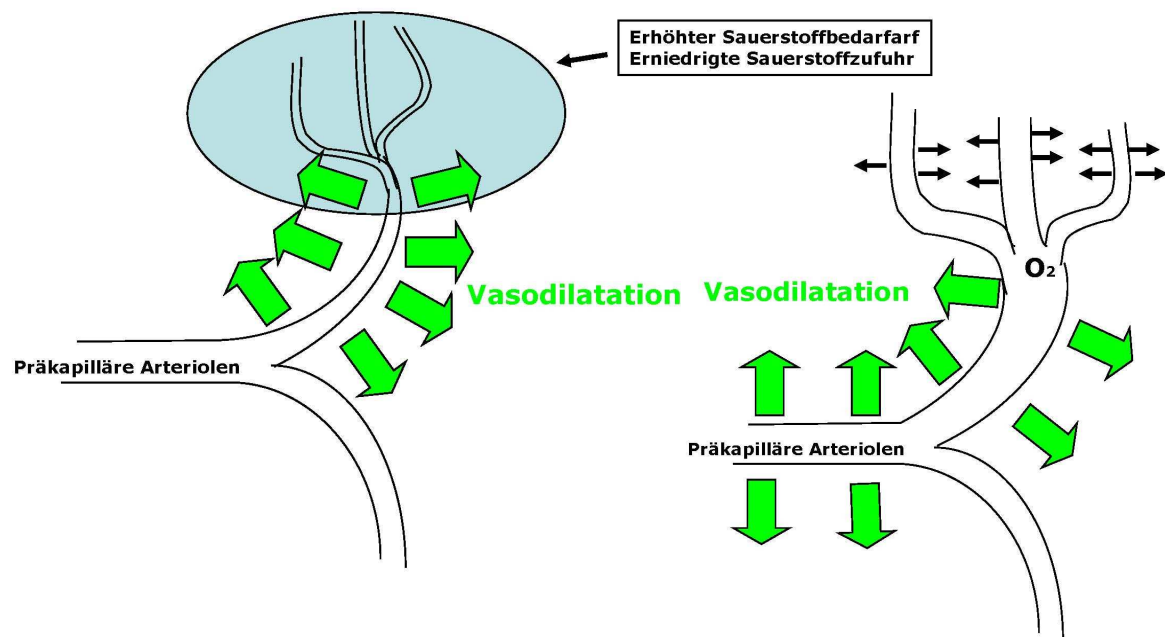


Abbildung 7: Metabolische Theorie der Regulierung der mikrozirkulatorischen Durchblutung;

### 1.3.3 MIKROZIRKULATORISCHE DYSFUNKTION

In den letzten Jahren hat sich das Monitoring bei schwer kranken Patienten auf makrozirkulatorische Parameter konzentriert. So lag das Augenmerk auf Werten wie dem mittleren arteriellen Blutdruck, Herzindex, Sauerstoffverbrauch- und Angebot. Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, dass insbesondere mikrozirkulatorische Parameter für die Verschlechterung von Zell- und Organfunktionen verantwortlich sind und eine intakte Mikrozirkulation für die Gewebeversorgung und somit für die Organfunktion essentiell ist. Sowohl bei akuten Krankheitsbildern, wie Sepsis und Schock, als auch bei chronischen, wie Diabetes mellitus und peripherer Verschlusskrankheit, finden sich kennzeichnende Veränderungen der Mikrozirkulation.<sup>77, 79, 97, 152</sup>

Die Forschung der letzten Jahre konnte insbesondere bei dem Krankheitsbild der Sepsis die pathogenetische Rolle der mikrovaskulären Dysfunktion nachweisen.<sup>30, 65, 114, 146</sup> Es wurde gezeigt, dass bei Sepsis die funktionelle Kapillardichte signifikant abfällt, der Fluss in den Kapillaren nicht mehr gewährleistet ist, und eine vermehrte Heterogenität in der Perfusion von verschiedenen Geweben festzustellen ist. Die Studie von de Backer et al. zeigt, dass die Mikrozirkulation bei Patienten mit schlechterem Outcome stärker eingeschränkt ist. Von Sakr et al. weisen nach, dass sich Veränderungen in der Mikrozirkulation bei Patienten, die die Sepsis überlebten, zurückbilden, somit korrelieren das Ausmaß und das Andauern der mikrovaskulären Dysfunktion mit der Prognose der Patienten. Folglich ist eine Einschränkung der Mikrozirkulation auch ein Marker für Mortalität: Sie verbessert sich schnell bei Überlebenden und bleibt eingeschränkt bei Patienten, die nicht überleben.

<sup>11, 138</sup> Eindrücklich ist auch, dass in manchen Fällen eine stark eingeschränkte Mikrozirkulation nachgewiesen werden konnte, obwohl die Labor- und Sauerstoffparameter augenscheinlich normal waren.<sup>66</sup> Während Sepsis und Schock scheinen also Veränderungen der Mikrozirkulation eine größere Rolle zu spielen als systemische hämodynamische Parameter, wobei ein heterogenes Flussmuster in der Mikrozirkulation pathognomonisch zu sein scheint.<sup>15</sup>

Dies verdeutlicht die Bedeutung des mikrozirkulatorischen Monitorings und möglicher zukünftiger Therapieoptionen, um Organdysfunktionen zu vermeiden und dadurch die Mortalität zu senken.

### 1.3.4 DIAGNOSTISCHE MÖGLICHKEITEN

Die kapilläre Füllungszeit ist ein einfacher Parameter, um die mikrozirkulatorische Funktion zu beurteilen. Allerdings ist die Aussagekraft dieses Parameters auf Grund von Subjektivität und der Beeinflussung durch äußere Faktoren deutlich eingeschränkt.

Der Lactatspiegel dient als Marker für eine anaerobe Stoffwechsellage und damit einer gestörten Sauerstoffversorgung des Gewebes. Somit kann dieser Blutparameter als Hinweis auf eine gestörte mikrovaskuläre Perfusion dienen.<sup>9</sup> Allerdings kann die Aussagekraft des Serum-Lactatspiegels insbesondere durch Leber- und Nierenfunktionsstörungen beeinträchtigt werden und nur als unspezifisches Zeichen einer Gewebhypoxie gedeutet werden.<sup>76</sup>

Moderne technologische Entwicklungen ermöglichen heute die direkte Beurteilung der Mikrozirkulation am Patienten:<sup>12, 22, 82</sup>

- **Laser-Doppler-Fluxometrie (LDF):** eine nicht-invasive Methode, bei der monochromatische Laserstrahlen in das zu untersuchende Gewebe emittiert, und dort gestreut und reflektiert werden. Bewegte Objekte (z.B. Blutzellen) führen über den Dopplereffekt proportional zur Menge und Geschwindigkeit der Erythrozyten zu einer Verschiebung der Frequenzen. Das reflektierte Signal wird dimensionslos zu einem Flux Wert verrechnet. Nachteil der LDF Technik ist die geringe Eindringtiefe des Laserlichts, die große Variabilität der erhaltenen Messwerte, sowie das Fehlen von Absolutwerten.
- **Venöse Kompressionsplethysmographie:** beruht auf der Messung der Umfangsänderung einer Extremität nach venöser Stauung und somit erhöhtem hydrostatischem mikrovaskulärem Druck; Nachteil der Methode ist die Anfälligkeit für Bewegungsartefakte, sowie die lange Untersuchungsdauer.
- **pCO<sub>2</sub>-Tonometrie:** die sublinguale, ösophageale oder gastrointestinale Messung des intramukosalen CO<sub>2</sub> Partialdruckes weist indirekt auf die Perfusion hin; ein erhöhter CO<sub>2</sub> Partialdruck spricht somit für eine verminderte Perfusion und dadurch verminderten CO<sub>2</sub>

Abtransport; Nachteil ist die Beeinflussung der Untersuchungsergebnisse durch z.B. Ernährung und Magensäureproduktion.

- **Nah-Infrarot Spektroskopie (NIRS):** kann mittels Laserlicht die Sauerstoffsättigung im Gewebe messen; Nachteil ist die hohe Variabilität der Messwerte.
- **„invasive“ Intravitalmikroskopie:** erfordert eine Fluoreszenz-Markierung und wird daher v.a. in Tierexperimenten angewandt, z.B. in der Hamster-Rückenhautkammer; Nachteil ist die Invasivität der Messmethode.
- **„nicht invasive“ Intravitalmikroskopie:** tragbare und in der Hand gehaltene Mikroskope mit der Orthogonal Polarisation Spectral (OPS) Imaging und der Sidestream Dark Field (SDF) Imaging Technik ermöglichen eine in vivo Darstellung der Mikrozirkulation an Schleimhäuten und auf Organoberflächen ohne Verwendung von Kontrastmitteln; Im Folgenden wird weiter auf diese Techniken eingegangen werden; Nachteil ist auch hier die Anfälligkeit für Bewegungs- und Druckartefakte, die zeitaufwändige Off-line Analyse, sowie die geringe Eindringtiefe.

Zur Untersuchung der Auswirkungen eines PDAs auf die Mikrozirkulation extrem Frühgeborener bieten sich die nicht-invasiven Techniken wie NIRS und LDF, sowie OPS Imaging und SDF-Imaging an. Da bei letzteren Methoden die Mikrozirkulation direkt dargestellt wird, schien die Verwendung der nicht-invasiven Intravitalmikroskopie zur Beantwortung der Fragestellung dieser Arbeit am sinnvollsten.

### 1.3.5 INTRAVITALMIKROSKOPIE

Groner et al. publizierten 1999 eine neue, nicht-invasive Methode der Intravitalmikroskopie, Orthogonal Polarization Spectral Imaging (OPS).<sup>52</sup> Hierbei wird mittels orthogonal polarisierten Lichts ein funktionelles Bild der Mikrozirkulation erzeugt.

Zunächst wird durch einen Spektralfilter und einen Polarisator linear polarisiertes Licht der Wellenlänge 548 nm erzeugt. Anschließend wird die Strahlenausrichtung des Lichtes durch einen „Beam splitter“ (englisch für Strahlteiler) um 90 Grad, also orthogonal, abgelenkt und trifft auf das zu untersuchende Gewebe. Im Gewebe kommt es zur Streuung und Depolarisation des Lichtes. Hingegen bleibt das an der Hautoberfläche reflektierte Licht polarisiert. Durch einen zweiten Polarisator wird das gestreute, depolarisierte Licht erneut polarisiert und anschließend von der Kamera aufgenommen. Der reflektierte und somit polarisierte Anteil des Lichtes wird vom Polarisator herausgefiltert. Somit entdeckt die Kamera lediglich das in der Tiefe des Gewebes gestreute, depolarisierte Licht. Da nur mehrfach gestreutes Licht vollständig depolarisiert, können die tieferen Strukturen des Gewebes



dargestellt werden. Durch die Filterung des reflektierten, polarisierten Lichtes werden Reflektionen der (Schleim)Hautoberfläche eliminiert und es wird die Sicht auf die tiefer liegende Mikrozirkulation ermöglicht.

Da Hämoglobin die Reflektion des grünen Lichtes absorbiert, wird nur die depolarisierte Reflektion der Umgebung der Gefäße von der Videokamera erfasst. Es entsteht also ein „Negativabdruck“ der Mikrozirkulation.<sup>52</sup> Es „beleuchtet“ also eine virtuelle Lichtquelle das Gewebe von innen heraus, das Licht wird von dem Hämoglobin der Erythrozyten absorbiert und stellt sich somit schwarz dar.

OPS Imaging wurde im Tiermodell im Vergleich zur Fluoreszenzmikroskopie mehrfach validiert. Groner et al. konnten an der Rückenhautkammer des Hamsters mit der OPS-Technik und Fluoreszenz-Videomikroskopie zeigen, dass Gefäßdurchmesser und funktionelle Kapillardichte mit beiden Techniken vergleichbare Ergebnisse liefern.<sup>52</sup> Diese Ergebnisse werden durch Versuche an der Leberoberfläche der Ratte<sup>91</sup>, am Pankreas der Ratte<sup>147</sup> und an der Rückenhautkammer des Hamsters gestützt.<sup>54</sup>

Im Vergleich zur konventionellen, nicht invasiven Kapillarmikroskopie des Nagelfalzes bietet OPS Imaging eine deutliche Bildverbesserung.<sup>84</sup> Dies ermöglicht die Untersuchung verschiedenster Mikrozirkulationszustände an Schleimhäuten und auf Organoberflächen.<sup>115</sup> Bei Erwachsenen wird OPS Imaging vorwiegend sublingual verwendet, da hier auf Grund der fehlenden Verhornung der Haut die besten Bilder erzielt werden können. Bei Neugeborenen können auf Grund der geringeren Verhornung auch am Arm und Ohrfläppchen gute Bilder erzielt werden.<sup>48</sup> Bauer et al. konnten zudem zeigen, dass OPS Imaging eine gute Möglichkeit bietet, die Mikrozirkulation unter hypobaren, hypoxämischen Bedingungen zu messen.<sup>13</sup> OPS Imaging konnte auch erfolgreich in der Herzchirurgie zum mikrozirkulatorischen Monitoring verwendet werden.<sup>14, 23</sup> Weitere Anwendungsbereiche finden sich insbesondere in der Intensivmedizin zum Monitoring des septischen Schocks.<sup>65</sup>

Nachteil von OPS Imaging ist, dass der Lichtleiter sowohl das reflektierte, als auch das emittierte Licht leitet. Man bezeichnet dies als Mainstream- (englisch für Hauptstrom) Technik. Diese führt zu einer Lichtstreuung, welche die Bildqualität speziell bei Kapillaren beeinträchtigt.<sup>65</sup>

Im weiteren Verlauf entwickelten daher Ince et al. eine neue Methode zur Beobachtung der Mikrozirkulation, die Sidestream Dark Field Imaging (SDF Imaging) Technik.<sup>65</sup> Hier wird ein Lichtleiter, der das reflektierte Licht zur Kamera leitet, von konzentrischen Leuchtdioden umgeben. Somit wird grünes Licht einer Wellenlänge von 530 nm seitlich (Sidestream) projiziert, und das reflektierte Licht in einem eigenen Lichtleiter zurückgeführt, was wiederum die Lichtstreuung reduziert. Somit konnte eine Verbesserung der Bildqualität erreicht werden. Im Kapitel 2.3.1 auf S. 37 wird noch weiter auf die technischen Details der SDF Imaging Technik eingegangen.<sup>64</sup>

Mittels OPS Imaging und SDF Imaging ist es nun möglich, die regionale Durchblutung durch direkte, nicht-invasive Visualisierung zu beobachten.<sup>125</sup>

Abbildung 8 stellt das Funktionsprinzip der OPS Technik dar.

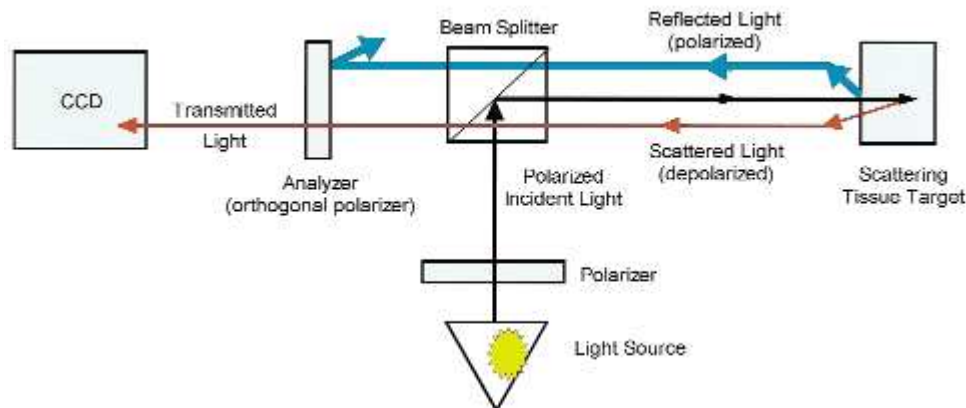


Abbildung 8: Schematische Darstellung der OPS-Imaging Technik;<sup>52</sup>

### 1.3.6 MIKROZIRKULATION UND NEONATOLOGIE

Die Haut eines Neugeborenen wird durch einen dichten subepidermalen Plexus versorgt, welcher nur wenige regionale Unterschiede zeigt. In den ersten Lebenstagen zeigt sich ein ungeordnetes, horizontal angelegtes, kapilläres Netzwerk, das sich in den oberflächlichen Schichten der Haut befindet. Bereits in den ersten Lebenswochen beginnt der Umbau in ein vertikal verlaufendes Gefäßnetz wie man es auch beim Erwachsenen vorfindet. Man nennt diese Gefäßschlingen Papillary Loops.<sup>48, 101, 113</sup>

Die horizontale Anordnung des Gefäßnetzes und die dünne Hautschicht ermöglichen bei Neugeborenen und Frühgeborenen die Verwendung der OPS / SDF Technik an vielen Stellen der Hautoberfläche - im Gegensatz zu Erwachsenen, wo diese überwiegend sublingual verwendet werden muss. Lediglich die Behaarung der Haut stört die in vivo Beobachtung der Mikrozirkulation bei Neugeborenen.

Bei Neugeborenen ist das Herzzeitvolumen im Vergleich zur Masse wesentlich höher als bei Erwachsenen. Aufgrund des bereits in Ruhe sehr hohen Herzzeitvolumens ist die kardiale Reserve für eine weitere Erhöhung des Blutflusses unter Stress eingeschränkt. Makrozirkulatorische Parameter wie der linksventrikuläre Output korrelieren daher nicht mit dem arteriellen Blutdruck Neugeborener.<sup>38</sup>

Unter Ruhebedingungen wird die Haut Neugeborener im Verhältnis zu ihrem Sauerstoffbedarf stark durchblutet und unter Stressbedingungen stellt sie das Schockorgan des Neugeborenen dar. Somit ist die Untersuchung der Mikrozirkulation der Haut bei Neugeborenen und Frühgeborenen von großem Interesse und könnte mikrozirkulatorisch bedingte, pathophysiologische Mechanismen neonataler Komplikationen aufdecken.



Untersuchungen bei Frühgeborenen in den ersten 30 Lebenstagen zeigen, dass die Gewebepfusion mittels OPS Imaging zuverlässig dargestellt werden kann.<sup>48, 78</sup>

Auch Krankheitsgeschehen können mittels OPS und SDF Imaging bei Neu- und Frühgeborenen beobachtet werden. Genzel-Boroviczény et al. weisen in ihrer OPS Studie einen positiven Effekt von Bluttransfusionen auf die Mikrozirkulation und Gewebepfusion frühgeborener anämischer Kinder nach.<sup>45</sup> In einer weiteren Studie zeigen sich mikrozirkulatorische Veränderungen bei septischen Frühgeborenen bereits vor dem Anstieg laborchemischer Infektionsparameter.<sup>149</sup> Eine weitere Studie demonstriert, dass die Mikrozirkulation bei reifen Neugeborenen bereits bei geringen CRP Werten verändert ist.<sup>6, 59</sup>

OPS und SDF Imaging bieten also eine validierte, nicht-invasive und vielversprechende Methode, Krankheiten in der Neonatologie auch auf mikrozirkulatorischer Ebene untersuchen zu können.

## 1.4 FRAGESTELLUNGEN

Der hämodynamisch wirksame Ductus arteriosus zählt zu den häufigsten Problemen im postnatalen Verlauf frühgeborener Säuglinge. Bekannt sind als Folgen der Persistenz des Ductus arteriosus die pulmonale Hyperperfusion und die systemische Hypoperfusion.

Von der Makrohämodynamik zur Mikrohämodynamik wächst das Interesse an mikrozirkulatorischen Parametern. So scheinen Veränderungen der Mikrozirkulation eine entscheidende Rolle für verschiedenste pathophysiologische Veränderungen zu spielen, z.B. beim Gasaustausch, der Blutgerinnung sowie in der metabolischen und immunologischen Homöostase. Das mikrozirkulatorische Szenario wird nicht notwendigerweise durch makrozirkulatorische Parameter ausgedrückt.<sup>32, 39, 114</sup> Die Auswirkungen eines Ductus arteriosus auf die Mikrozirkulation des Frühgeborenen sind derzeit noch wenig bekannt. Diese sind jedoch von großem Interesse für die Einschätzung der klinischen Auswirkungen eines Ductus arteriosus.

Die Verwendung von SDF-Imaging erlaubt die nicht-invasive Beurteilung der Mikrozirkulation extrem Frühgeborener. Erkennen und Diagnostizieren von mikrozirkulatorischer Dysfunktion, die durch einen PDA ausgelöst wird, könnten hierbei in Zukunft von großer Bedeutung für eine frühzeitige Intervention sein. Mit den folgenden Fragestellungen sollen nun die Auswirkungen eines PDA auf die Mikrozirkulation extrem Frühgeborener untersucht werden:

1. Findet sich eine veränderte Mikrozirkulation bei Frühgeborenen mit hämodynamisch signifikantem Ductus arteriosus im Vergleich zu Frühgeborenen ohne PDA (verschlossen, bzw. nicht hämodynamisch signifikant)?
2. Stimmen die erhobenen mikrozirkulatorischen Befunde mit den etablierten Diagnosekriterien eines hämodynamisch wirksamen PDA überein?
3. Finden sich Unterschiede in der Mikrozirkulation zwischen dem präduktalen, rechten und dem postduktalen, linken Arm?
4. Korreliert eine Veränderung der Mikrozirkulation mit der hämodynamischen Relevanz des Ductus arteriosus?
5. Welche mikrozirkulatorischen Veränderungen lassen sich unter medikamentöser Therapie eines persistierenden hämodynamisch wirksamen Ductus arteriosus erheben?
6. Wann normalisiert sich die Mikrozirkulation nach medikamentösem bzw. chirurgischem Ductusverschluss?

## **2 MATERIAL UND METHODEN**

### **2.1 PATIENTENKOLLEKTIV**

#### **2.1.1 REKRUTIERUNG**

Die Studiengruppe umfasst Frühgeborene der neonatologischen Intensivstation der 1. Universitätsfrauenklinik München im Zeitraum von Januar 2006 bis Dezember 2007.

Messungen erfolgten entweder ab dem dritten Lebenstag und / oder in der dritten Lebenswoche. Einschlusskriterien für Frühgeborene mit Messungen am dritten Lebenstag waren ein Gestationsalter von weniger als 32 SSW und ein Geburtsgewicht unter 1250g. Ausschlusskriterien waren erhöhte Infektionsparameter, Sepsis, schwere kongenitale oder erworbene Erkrankungen, sowie fehlende elterliche Zustimmung. Für die Gruppe der älteren Frühgeborenen waren bei gleich bleibenden Ausschlusskriterien ein Gestationsalter von weniger als 33 SSW und ein Geburtsgewicht unter 2000 g gefordert.

Die Studie wurde vor Beginn von der Ethikkommission der Ludwigs-Maximilians-Universität München genehmigt.

#### **2.1.2 EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG**

Die Eltern der Patienten wurden von einem der zuständigen Stationsärzte ausführlich aufgeklärt. Für diesen Zweck wurden zwei Informationsbroschüren erstellt (siehe Anhang 6.2, S. 98), die ausführlich den wissenschaftlichen Hintergrund der Studie, sowie deren praktische Durchführung darstellen. Voraussetzung für die Studienteilnahme war die schriftliche Einwilligung von Mutter und Vater. Interessierte Eltern konnten bei Messungen jederzeit anwesend sein.

## 2.2 STUDIENDESIGN

### 2.2.1 GRUPPENEINTEILUNG

Es handelt sich um eine prospektive, kontrollierte Beobachtungsstudie mit Blindung des Untersuchers hinsichtlich der echokardiographischen Ergebnisse.

Um mögliche Effekte eines PDA auf die Mikrozirkulation Frühgeborener zu untersuchen und die damit verbundenen Fragestellungen zu klären, wurden die am dritten Lebenstag in die Studie eingeschlossenen Patienten nach echokardiographischen Kriterien in zwei Gruppen unterteilt:

- Frühgeborene im Alter von 3 Lebenstagen mit hämodynamisch signifikantem Ductus arteriosus (**sPDA Gruppe**)
- Frühgeborene im Alter von 3 Lebenstagen mit verschlossenem Ductus arteriosus / bzw. mit nicht hämodynamisch signifikantem Ductus arteriosus (**non-sPDA Gruppe**)

Echokardiographische Untersuchungen erfolgten durch von der Studie unabhängige Kinderkardiologen. Die Entscheidung für eine Therapie war von der Studie unabhängig und wurde von den zuständigen Neonatologen gefällt.

Die Parameter der Mikrozirkulation sowie die klinischen Daten wurden in der **sPDA (significant patent ductus arteriosus) Gruppe** vor Beginn der medikamentösen Therapie bis Beendigung der Therapie nach Ductusverschluss alle 24 Stunden erhoben. Somit erfolgten in der sPDA Gruppe mindestens 5 mikrozirkulatorische Untersuchungen.

Zum Vergleich wurden die Parameter der **non-sPDA (non significant patent ductus arteriosus) Gruppe** vom dritten oder vierten Lebenstag bis zum siebten oder achten Lebenstag im Rahmen von 5 Messungen alle 24 Stunden untersucht.

Der Untersucher war hinsichtlich der echokardiographischen Ergebnisse geblindet. Der Studienleiter benachrichtigte den Untersucher, ab welchem Zeitpunkt die Messungen gestoppt werden konnten.

Um die Frage zu beantworten, ob sich Unterschiede in der Mikrozirkulation zwischen dem präduktalen, rechten und dem postduktalen, linken Arm finden, wurde eine weitere **Kontrollgruppe** eingeführt. Diese Kontrollgruppe umfasste ältere Frühgeborene in der dritten Lebenswoche nach echokardiographisch nachgewiesenen Verschluss des PDAs. Zu diesem Zeitpunkt konnte von einem definitiven, anatomischen Verschluss des Ductus arteriosus ausgegangen werden. Die Parameter der **Kontrollgruppe (CG)** wurden einmalig in der dritten Lebenswoche erhoben.

## 2.2.2 ANALYSIERTE MESSZEITPUNKTE

Durch das vom echokardiographischen Befund und der medikamentösen Therapie abhängige Studiendesign wurden in der sPDA Gruppe unterschiedlich viele Messungen erhoben (minimal 5 Messungen). Um die erhobenen Daten dennoch mit der non-sPDA Gruppe und der Kontrollgruppe vergleichen zu können, wurden die unten aufgeführten Messzeitpunkte für die Analyse im Gruppenvergleich ausgewählt.

Weitere mikrozirkulatorische Ergebnisse der sPDA Gruppe und der non-sPDA Gruppe wurden für die Untersuchung des Schweregrades des PDAs und des Einflusses der medikamentösen Therapie auf die Mikrozirkulation verwendet.

### 1. sPDA Gruppe (Vier zur Analyse ausgewählte Messzeitpunkte):

- **Vor\_Therapie** bezeichnet die Mikrozirkulationsuntersuchung unmittelbar vor Indomethacin / Ibuprofen Gabe
- **Nach\_24h** beschreibt die Untersuchung 24 Stunden nach Beginn der medikamentösen Therapie
- **Nach\_Verschluss** bezieht sich auf die Messung unmittelbar nach echokardiographisch beurteiltem Ductusverschluss / nicht hämodynamisch wirksamen Ductus
- **Nach\_Therapie** entspricht der letzten Mikrozirkulationsuntersuchung nach Ductusverschluss / nicht hämodynamisch wirksamen Ductus und keiner weiteren Therapieindikation

### 2. non-sPDA Gruppe (Zwei zur Analyse ausgewählte Messzeitpunkte):

- **3/4\_LT**: beschreibt die erste Mikrozirkulationsuntersuchung am 3. / 4. Lebenstag
- **7/8\_LT**: beschreibt die letzte Mikrozirkulationsuntersuchung am 7. / 8. Lebenstag

### 3. Kontrollgruppe (Ein zur Analyse ausgewählter Messzeitpunkt):

**21\_LT**: beschreibt die erste Mikrozirkulationsuntersuchung am 21. Lebenstag

Abbildung 9 stellt graphisch die Unterteilung der Frühgeborenen in sPDA, non-sPDA Gruppe und Kontrollgruppe und die jeweiligen Messzeitpunkte dar.

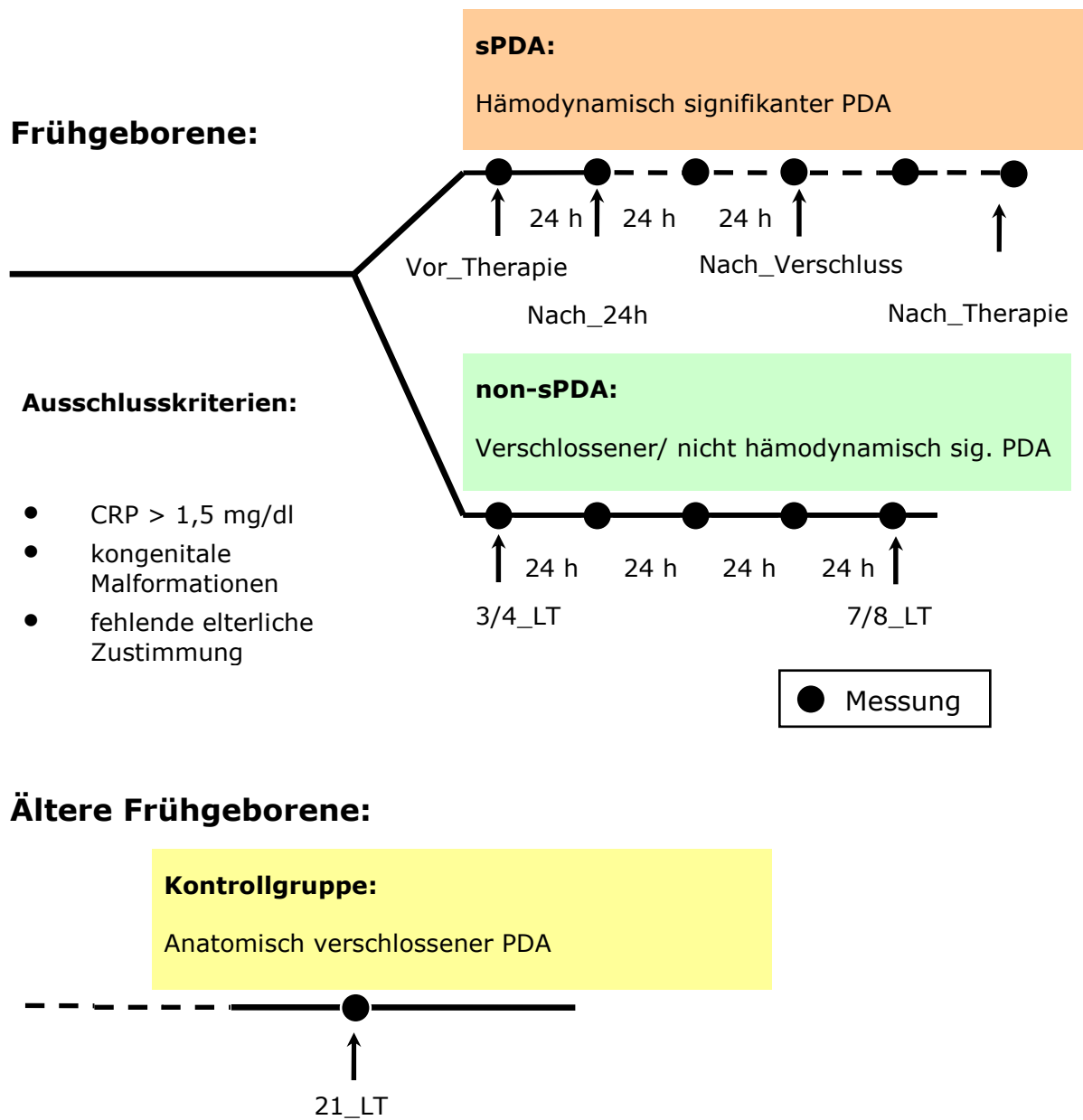


Abbildung 9: Studiendesign;

### **2.2.3 KLINISCHE DATEN**

Zu jedem Messzeitpunkt wurden zusätzlich zu den Mikrozirkulations - Untersuchungen definierte klinische Parameter erhoben. Es wurden drei periphere Blutdruckmessungen durchgeführt, sowie Herzfrequenz, Sättigung, Atemfrequenz aufgezeichnet. Des Weiteren wurden die Körpertemperatur des Kindes, sowie Inkubatortemperatur und Inkubatorfeuchte zum Zeitpunkt der Messungen vermerkt.

Hinsichtlich der Respiration wurde die Beatmungsform, der Sauerstoffbedarf (FiO<sub>2</sub>) während der Messung, der maximale Sauerstoffbedarf der letzten 24 Stunden, der Mittlere Alveoläre Druck (MAD), der positiv endexpiratorische Druck (PEEP), Inspiration / Expirationszeit, sowie die Beatmungsfrequenz aufgezeichnet.

Zusätzlich wurde der Monitor - Verlauf der Vitalparameter Herzfrequenz, Blutdruck und Sauerstoffsättigung zum Zeitpunkt der Messung, sowie im Zeitraum der 24 Stunden vor Messung analysiert. Die Anzahl an Bradykardien in den letzten 24 Stunden wurde aus dem Pflegebericht übernommen.

Weitere klinische Daten, wie Flüssigkeitseinfuhr, -ausfuhr, Medikamentengaben, Laborparameter, Blutgasanalysen und echokardiographische Befunde, etc. wurden retrospektiv analysiert.

### **2.2.4 ECHOKARDIOGRAPHIE**

Alle Frühgeborenen wurden während ihres stationären Aufenthaltes von Kardiologen des Dr. von Haunerschen Kinderspitals echokardiographisch untersucht. Die Indikation zur echokardiographischen Untersuchung wurde von den behandelnden Neonatologen gestellt. Es wurde das Sonographiegerät Hewlett Packard Image Point (Palo Alto, California, 8MHz) verwendet. Die Kardiologen und deren Empfehlungen bezüglich der Therapieindikation waren so von der Studie unabhängig.

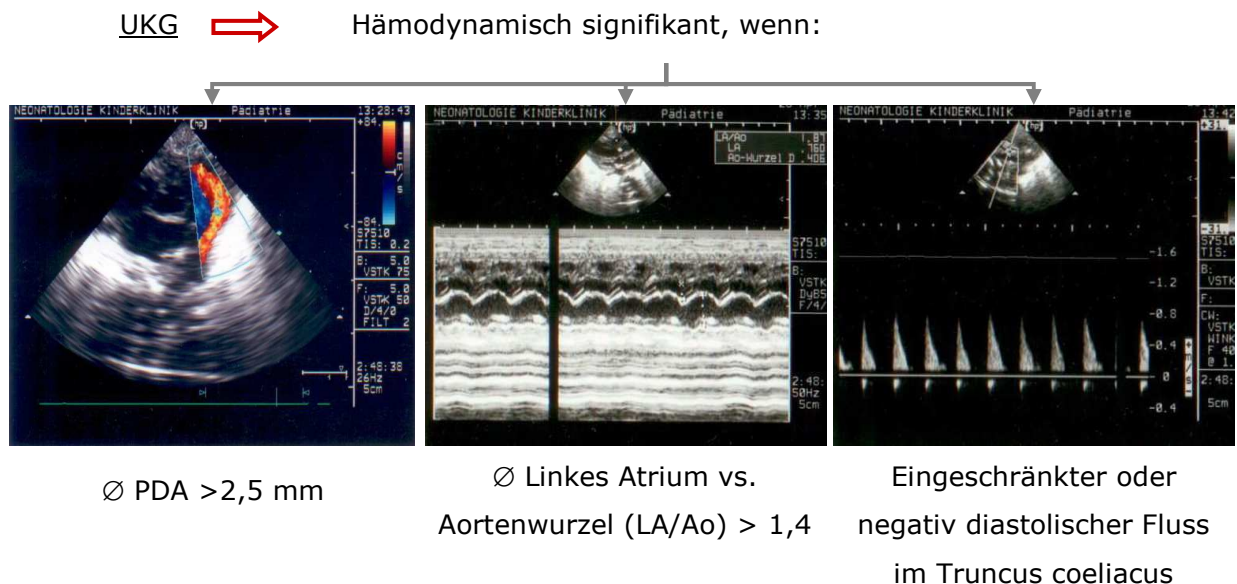
### 2.2.5 ECHOSCORES

Die Echokardiographie Befunde wurden entsprechend ihrer hämodynamischen Relevanz in vier Schweregrade eingeteilt:

- **Echoscoring 0: kein PDA** echokardiographisch darstellbar;
- **Echoscoring 1: nicht hämodynamisch signifikanter PDA;** Ductusdurchmesser  $<2,5\text{mm}$ ; LA/Ao Ratio  $<1,4$ ; positiv enddiastolischer Fluss im Truncus coeliacus;
- **Echoscoring 2: mäßig hämodynamisch signifikanter PDA;** Ductusdurchmesser  $>2,5\text{mm}$ ; LA/Ao  $\geq 1,4$ ; und /oder eingeschränkter enddiastolischer Fluss im Truncus coeliacus;
- **Echoscoring 3: hämodynamisch signifikanter PDA;** Ductusdurchmesser  $>2,5\text{mm}$ ; LA/Ao  $\geq 1,4$ ; Nullfluss / negativ enddiastolischer Fluss im Truncus coeliacus;

Die Befunde der Mikrozirkulation wurden anschließend in Relation zu den Echoscoringen gesetzt. Dies ermöglicht, die möglichen Veränderungen der Mikrozirkulation mit der hämodynamischen Relevanz des Ductus arteriosus in Relation zu setzen.

Abbildung 10 illustriert die echokardiographischen Kriterien der hämodynamischen Relevanz des Ductus arteriosus.



**Abbildung 10: Echokardiographische Kriterien des hämodynamisch signifikanten Ductus arteriosus; Bilder aus echokardiographischen Untersuchungen von Kindern der sPDA Gruppe;**



## 2.3        **UNTERSUCHUNG DER MIKROZIRKULATION**

### 2.3.1      **FUNKTIONSPRINZIP DES MIKROSKOPS**

Die Mikrozirkulation wurde nicht invasiv mittels eines „MicroScan“ Mikroskops mit einer 5-fachen Vergrößerung untersucht. Das „MicroScan“ Mikroskop der Firma Microvision Medical ist ein tragbares Video-Mikroskop, welches in Echtzeit Bilder der Mikrozirkulation in vivo liefert. Das Mikroskop ist in Abbildung 12 auf S. 39 dargestellt.

Das „MicroScan“ Mikroskop verwendet die Sidestream Dark Field (SDF) Imaging Technik zur Darstellung des Kapillarnetzes der Haut.<sup>16, 65</sup> Mittels der Absorption und Reflektion von Licht ermöglicht SDF Imaging eine nicht - invasive Datenerhebung. SDF Imaging ist eine Weiterentwicklung der Orthogonal Polarisation Spektral (OPS) Imaging Technik mit entscheidend verbesserter Bilddarstellung. Im Kapitel 1.3.5 auf S. 26 wurde bereits die Entwicklung von SDF Imaging beschrieben.

Die SDF Imaging Technik beruht auf Leuchtdioden, welche grünes Licht mit einer Wellenlänge von 530 nm aussenden. Es durchdringt die Haut und trifft auf das oberflächliche Kapillarnetz. Zur Bilddarstellung kommt es, weil Licht dieser Wellenlänge von dem Hämoglobin der Erythrozyten absorbiert aber von anderen Strukturen reflektiert wird. Reflektiertes Licht wird durch das Mikroskop wieder aufgefangen. Eine Linse mit 5-facher Vergrößerung projiziert das Licht auf eine Videokamera. Das durch die Erythrozyten absorbierte Licht ist auf der Videosequenz schwarz, jenes durch die Reflektion hingegen als weiß dargestellt. Somit werden nur durchblutete Gefäße des Kapillarnetzes abgebildet - ein funktionelles Bild entsteht.<sup>3</sup> Der untersuchte Ausschnitt stellt eine Fläche 0,94 mm x 0,75 mm in vivo dar.

Abbildung 11 zeigt das Funktionsprinzip der SDF Imaging Technik.

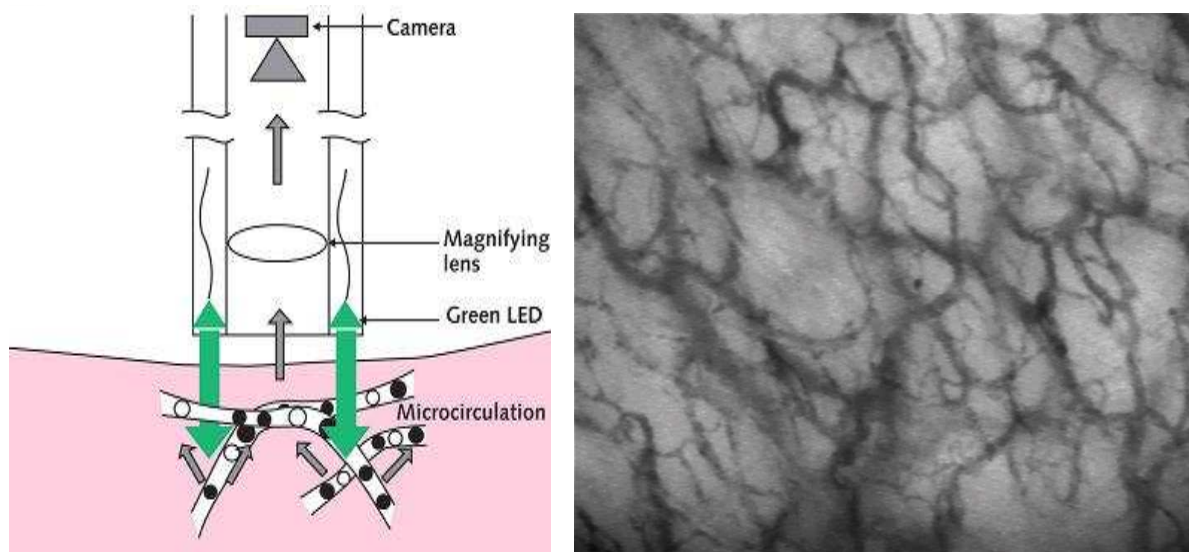


Abbildung 11: links: Funktionsprinzip der SDF Imaging Technik <sup>65</sup>; Abbildung des Mikroskops (MicroScan Imaging Unit) und des LED Lichts; rechts: transdermales Bild der Mikrozirkulation bei einem Frühgeborenen;

### 2.3.2 VERSUCHSAUFBAU

Das MicroScan Video Mikroskop System besteht aus folgenden Bestandteilen:

- MicroScan Imaging Unit: das eigentliche Mikroskop
- MicroScan Battery Unit: die Stromversorgung für das Mikroskop
- MicroScan Schutzkappen: Einwegkappen zur Gewährleistung der Sterilität und zum Schutz der Optik
- Verbindungskabel

Die MicroScan Imaging Unit ist per Kabel mit einem Bildschirm oder Notebook – Computer zur Aufzeichnung verbunden. Die Mikrozirkulation wird während der Messung durch das Mikroskop abgeleitet und als Video aufgezeichnet. Messungen können nicht durch eine externe Stromversorgung, sondern nur durch Batterie betrieben werden. Aus Sterilitätsgründen und zum Schutz der MicroScan Imaging Unit werden sterile Schutzkappen verwendet.

In der folgenden Abbildung 12 erkennt man das Mikroskop sowie den Versuchsaufbau mit einem Notebook - Computer, der MicroScan Imaging und Battery Unit, sowie einem ADVC Adapter zur analog-digitalen Videokonvertierung (siehe 2.3.5 auf S. 42).



**Abbildung 12: direkte Digitalisierung der Mikrozirkulationsaufnahmen;**

### 2.3.3 DURCHFÜHRUNG DER MESSUNGEN

Messungen wurden täglich um die gleiche Uhrzeit durchgeführt, um vergleichbare Beobachtungseinheiten von ca. 24 Stunden zu schaffen. Der Untersucher war hinsichtlich der echokardiographischen Ergebnisse geblendet. Der Studienleiter benachrichtigte den Untersucher, ab welchem Zeitpunkt die Messungen gestoppt werden konnten.

Vor jeder Messung wurde das Mikroskop mittels Alkohol desinfiziert. Die Linse wurde davon ausgenommen, um die Optik nicht zu beschädigen. Sterile Schutzkappen wurden verwendet.

Lanugo-Behaarung, Hautfalten und Käseschmiere, sowie Druck- und Bewegungsartefakte mindern die Bildqualität. Um diese Störfaktoren möglichst zu beseitigen, wurden die Messungen am rechten und linken oberen Innenarm nahe der Axilla durchgeführt. Als Orientierungspunkt galt das obere Ende der Vorwölbung des *M. biceps brachii*. Diese Stelle hat den Vorteil, dass hier generell die Lanugo-Behaarung am geringsten ist und Druckartefakte am besten ersichtlich und kontrollierbar sind. Zudem ist die Zugänglichkeit sowohl in Bauch- als auch in Rückenlage gewährleistet. Generell wurden die Aufnahmen in Rückenlage erstellt. Nur bei schlechtem Allgemeinzustand aufgrund respiratorischer oder gastrointestinaler Probleme, wurde in Bauchlage gemessen.

Um Druck- und Bewegungsartefakte zu mindern, wurde eine Halterung entwickelt. Mittels eines Saugnapfes konnte diese innerhalb des Inkubators befestigt werden, um Eigenbewegungen wie Zittern der Hände durch das Gewicht des Mikroskops zu vermindern. Auch die Halterung wurde vor jeder Messung sorgfältig desinfiziert. Neun Patienten wurden auf diese Weise untersucht. Allerdings waren Gewicht und Größe der Halterung für eine Anwendung im Inkubator an sehr kleinen Patienten nur bedingt geeignet. Mit ausreichender Messerfahrung konnten jedoch anschließend auch qualitativ gute Bilder ohne Halterung durch Abstützen oder Hinlegen des Mikroskops bzw. erhalten werden.

Abbildung 13 zeigt die Halterung für das Mikroskop.



**Abbildung 13: Halterung für das Mikroskop;**

Eine Messung dauerte pro Arm circa 15 Minuten. Allerdings erforderten Bradykardien, Apnoen, sowie Abfälle der Sauerstoffsättigung häufig eine Unterbrechung der Messungen. Um temperaturbedingte Veränderungen der Mikrozirkulation zwischen dem rechten und linken Arm zu vermeiden, wurde von der jeweiligen Inkubator-Seite aus gemessen.

Die beste Bildqualität wurde erzielt, wenn das Mikroskop parallel zur Haut und praktisch ohne Berührung derselben, aufgesetzt war. Um die Reflektion der teils sehr trockenen Haut zu mindern, wurde ein angewärmter Tropfen sterilen Wassers zwischen steriler Kappe und Haut verwendet. Dies ermöglichte, mit weniger Druck zu arbeiten, da die Kappe fast nicht mehr aufgesetzt werden musste. Außerdem wurden Artefakte wie Epithelabschilferungen vermindert.

Druckartefakte zeigen sich unmittelbar durch eine Veränderung der Hintergrundhelligkeit im Bildschirm. Bei erhöhtem Druck steigt die Reflektion der das Licht nicht absorbierenden Strukturen. Somit konnten Druckartefakte unter der Messung unmittelbar behoben werden.

Alle Messungen wurden parallel entweder auf Video aufgezeichnet oder direkt digitalisiert und elektronisch gespeichert.

Abbildung 14 zeigt die Untersuchung der Mikrozirkulation bei Frühgeborenen.



**Abbildung 14: Untersuchung der Mikrozirkulation an Frühgeborenen;**

### 2.3.4 VIDEOAUFNAHMEN

Die Messungen an den ersten 14 Patienten der Studie wurden mittels eines NTSC Video Recorders (Sanyo: Video Cassette Recorder GVR-5955) für die spätere Auswertung auf S-VHS Videokassetten aufgezeichnet.

NTSC (**National Television Systems Committee**) bezeichnet einen amerikanischen Videostandard, welche 30 Vollbilder pro Sekunde aufzeichnet. Im Vergleich dazu zeichnet die europäische **Phase-Alternating-Line** PAL Technik 25 Bilder pro Sekunde auf. Diese werden allerdings halbbildweise übertragen, d.h. es wird erst ein Bild mit allen ungeraden und dann ein Bild mit allen geraden Zeilen übertragen, was eine Halbbildfrequenz von 50 Hz ergibt, das sogenannte Zeilensprungverfahren. Dadurch erhält man bei geringer Datenrate des Fernsehsignals ein flimmerarmes Bild.

Während der Messungen wurden die Aufzeichnungszeitpunkte genau dokumentiert, um eine exakte Zuordnung der Videoaufnahmen zu ermöglichen. So war es insbesondere wichtig, zu notieren,



welcher Arm zu welchem Messzeitpunkt untersucht wurde. Auch Auffälligkeiten beim Kind, wie z.B. Sättigungsabfälle, wurden mit genauer Zeitangabe notiert, um Störfaktoren später erkennen zu können. Anschließend wurden definierte Sequenzen von ca.15s auf den Videoaufnahmen ausgewählt und per Computer (Hp Intel Pentium 4, 2,3GHz, 256MB RAM, Microsoft Windows 98) digitalisiert. Zur Digitalisierung verwendet wurde die Capiscope Software. Die Daten wurden im **Dcs. und Mve. Format** gespeichert.

### 2.3.5 DIREKTE DIGITALISIERUNG MITTELS PC

Aufgrund der Verfügbarkeit einer neuen Software wurden ab Patient 15 die Messungen direkt mittels PC digitalisiert und aufgezeichnet (Fujitsu Siemens Lifebook, 1,66GHz, 1,99GB RAM, Microsoft Windows Professional). Ab diesem Jahr war die „Microvision Analysis Software“ auf den Markt, welche die direkte Digitalisierung ermöglichte.

Mit dieser Methode wurden die Messungen mittels „Canopus“ (Canopus ADVC-110 Advanced DV Converter), einer analog-digitalen Videokonvertierung, direkt im PAL Format digitalisiert (siehe auch 2.3.4, S. 41) und auf dem PC mittels der „Microvision Analysis Software“ im **Audio Video Interleaved (AVI)** Format gespeichert. Dieses ist ein von Microsoft definiertes Video-Containerformat. Die Komprimierung der Videosequenzen erfolgte durch einen „Lossless“ Kompressionsalgorithmus und führte dadurch zu keiner Beeinträchtigung der Bildqualität. Aufgrund des enormen Speicherplatzes, den die Videoaufnahmen benötigten, wurden ab diesem Zeitpunkt die Videoaufnahmen nicht mehr kontinuierlich während des gesamten Messzeitraumes aufgenommen, sondern in Sequenzen von ca. 15-30 s.

Die Messungen wurden dadurch technisch insgesamt etwas schwieriger, da jede Videoaufnahme erneut gestartet werden musste, ohne das Bild zu verwackeln. Allerdings wurde dies durch den Zugewinn in der Bildqualität durch die direkte Digitalisierung mehr als wett gemacht.

## 2.4 AUSWERTUNG DER DATEN

### 2.4.1 HARDWARE KONFIGURATION

Zur Auswertung wurde ein PC mit Intel Pentium Prozessor mit 2,99GHz und 1GB RAM verwendet. Als Systemvoraussetzung zur Benutzung der Microvision Analysis Software wird ein Intel Pentium Prozessor mit 3GHz sowie 512 MB RAM angegeben.

### 2.4.2 SOFTWARE KONFIGURATION

Als Software zur Auswertung wurde die Microvision Analysis Software (MAS) verwendet. Die Software bietet eine halbautomatische Auswertungsmethode für mikrozirkulatorische Videoaufnahmen. So werden per Pattern Recognition (Mustererkennung) Algorithmus die funktionelle Gefäßdichte (Functional Vessel Density), die Verteilung der Durchmesser der Gefäße, Geschwindigkeit und Qualität des Gefäßflusses ermittelt. Die Grundeinstellung dieses Programms übernimmt der Untersucher.

Zunächst wird angegeben, wie viele Pixel auf dem Bildausschnitt einem Mikrometer auf einem Mikrometerlineal entsprechen (Kalibrierung 2.4.3, S. 44). Anschließend werden verschiedene Gefäßklassen anhand der Gefäßdurchmesser konfiguriert.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Gefäßdurchmesser folgendermaßen definiert:

- 0-10 $\mu$ m: **Small** (mit Gelb kodiert)
- 10-20 $\mu$ m: **Medium** (mit Blau kodiert)
- 20-100 $\mu$ m: **Large** (mit Rot kodiert)
- >100 $\mu$ m: **Very Large** (mit Türkis kodiert)

Das „Averaging Tool“ stellt die Anzahl der „Reference Frames“ ein. Unter dem Averaging Tool versteht man eine Funktion des Programms, welche eine spätere Videosequenz von ca. 10s also ca. 250 Bildsequenzen auf ein Bild mitteln kann. Dies erleichtert die spätere Auswertung, da so automatisch die maximale Anzahl an Gefäßen ermittelt wird. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die maximale Anzahl an Reference Frames auf 1000 festgelegt, so dass auch bei längeren Videosequenzen der gesamte Datensatz gemittelt werden konnte.

Microvision Analysis Software benötigt das Bildformat Avi. Die Bildaufnahmen, die zuvor im Dcs. und Mve. Format gespeichert waren, wurden unkomprimiert in ein Avi Format umgewandelt.

### 2.4.3 KALIBRIERUNG UNTER BERÜCKSICHTIGUNG VERSCHIEDENER BILDFORMATE

Da die Videoaufnahmen im NTSC-Format und die direkt digitalisierten Aufnahmen im PAL-System aufgenommen wurden, wurde der gleiche Bildausschnitt in verschiedenen Auflösungen gespeichert (NTSC Format: 720x640; PAL Format: 720x576). Die unterschiedlichen Aufnahmemethoden konnten durch zwei unterschiedliche Kalibrierungen und Auswertungseinstellungen vergleichbar gemacht werden. Anhand eines Mikrometerlineals wurde manuell für die verschiedenen Aufnahmetechniken im Auswertungsprogramm eingestellt, wie viele Pixel auf einem Bildausschnitt einem Mikrometer entsprechen. (Direkte Digitalisierung: vertikal: 1,45 $\mu$ m/Pixel; horizontal: 1,33 $\mu$ m/Pixel, Indirekte Digitalisierung: vertikal: 1,58 $\mu$ m/Pixel horizontal: 1,32 $\mu$ m/Pixel)

Dadurch konnten Fehler in der Auswertung vermieden, sowie eine Vergleichbarkeit der Datensätze sichergestellt werden.

### 2.4.4 AUSWERTUNG

Nach Evaluation verschiedener Auswertungs-Möglichkeiten, wurde für die Auswertung dieser Studie das Microvision Programm verwendet. Die Mikrozirkulations-Videos der Patienten wurden randomisierten Zahlen zugeordnet, so dass die Auswertung durch den Untersucher ohne Kenntnis des Patienten erfolgte (Verblindung). Die Entblindung erfolgte nach der Erhebung der mikrozirkulatorischen Daten. Um interindividuelle Variabilität zu vermeiden, wurden alle analysierten Sequenzen von einem Untersucher ausgewertet. Die intraindividuelle Variabilität wurde durch mehrmaliges Üben an einzelnen Sequenzen vor Auswertungsbeginn gesenkt.

Definierte Avi-Videosequenzen wurden in das MAS Programm eingelesen. Zunächst stabilisiert das Programm die ausgewählte Videosequenz. Bewegungsartefakte werden so minimiert. Anschließend analysiert das Programm automatisch den gemittelten Bildausschnitt (siehe 2.4.2 auf S. 43). Das Programm erkennt hierzu die auf dem Bildausschnitt sichtbaren Gefäße, und markiert diese mit Linien, die je nach Gefäßdurchmesser unterschiedliche Farben haben. Aus der Gesamtlänge dieser automatisch erkannten Linien berechnet es dann die vorläufige Gefäßdichte und weitere mikrozirkulatorische Parameter. Der Untersucher korrigiert im Anschluss manuell Artefakte oder andere Fehler des Programms. Zuletzt erhält der Untersucher die errechneten Daten in einem „microcirculatory report“. Abbildung 15 stellt die MAS-Auswertung und den „microcirculatory report“ dar.



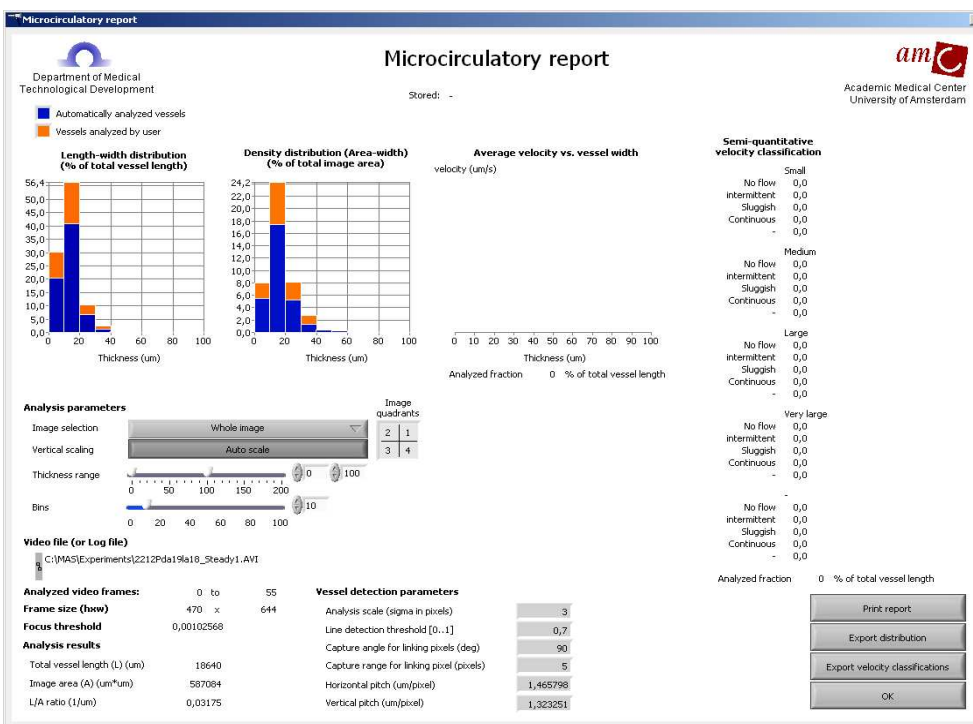
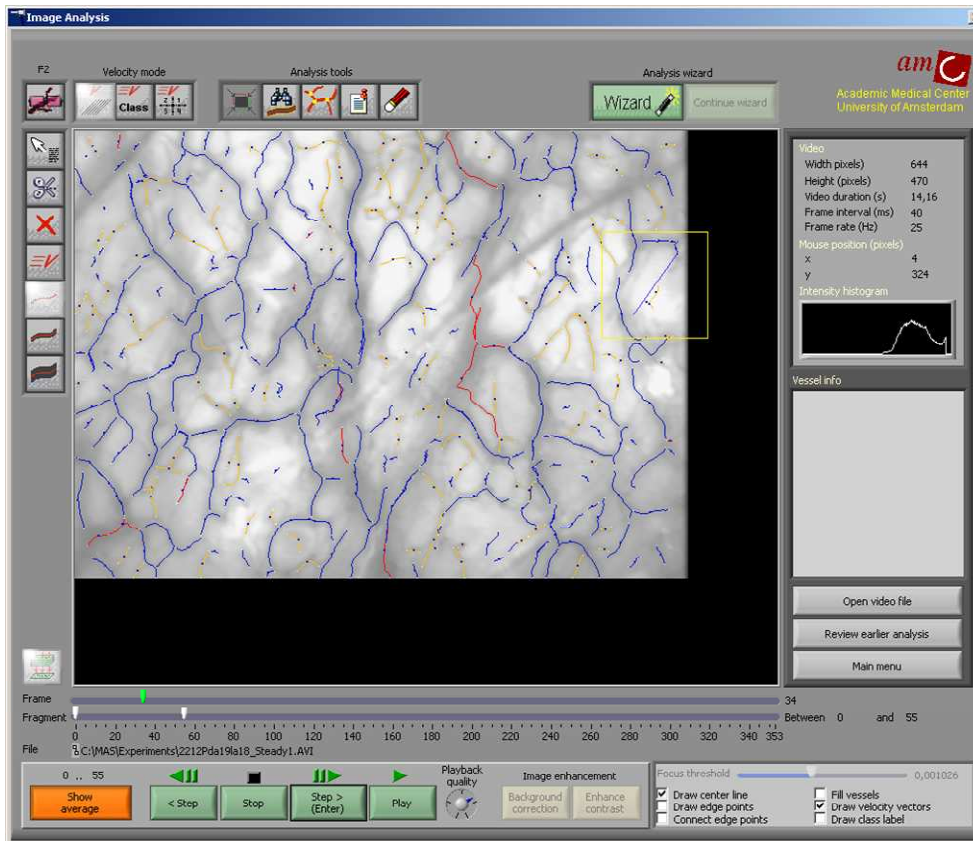


Abbildung 15: MAS Auswertung der Mikrozirkulation; das obere Bild stellt einen mikrozirkulatorischen Bildausschnitt mit einer Markierung der Gefäße dar; aus dieser Markierung wird automatisiert die funktionelle Gefäßdichte, die Durchmesserverteilung und die Vessel Coverage berechnet; der Untersucher erhält den im unteren Bild dargestellten Bericht;

### 2.4.5 PARAMETER

Es wurden 5 Parameter zur Beschreibung der Mikrozirkulation bestimmt:

1. **Functional Vessel Density (FVD):** Die funktionelle Gefäßdichte entspricht der Gesamtlänge  $L$  des Gefäßnetzes in cm pro Fläche  $A$  des Bildausschnitts in  $\text{cm}^2$ , also der  $L/A$  Ratio.
2. **Diameter Distribution:** beschreibt den Anteil eines Gefäßdurchmessers an der Gesamtlänge  $L$  des Gefäßnetzes und unterteilt das Gefäßnetz somit in verschiedene Gefäßsegmente:
  - a. **Dia S:** Anteil der Small vessels (0-10  $\mu\text{m}$ ) an der Gesamtgefäßlänge  $L$  in %
  - b. **Dia M:** Anteil der Medium vessels (10-20  $\mu\text{m}$ ) an der Gesamtgefäßlänge  $L$  in %
  - c. **Dia L:** Anteil der Large vessels (20-100  $\mu\text{m}$ ) an der Gesamtgefäßlänge  $L$  in %
3. **Vessel Coverage (VC):** entspricht dem Anteil der Fläche des Bildausschnitts  $A$ , welcher von Gefäßen bedeckt wird, in %; somit kombiniert die VC die Information der funktionellen Gefäßdichte und der Durchmesser-Verteilung pro Bildausschnitt  $A$ ;

Die bestimmten Parameter sind folglich in ihrer Gesamtheit zu beurteilen und können durch ihre überlappenden Aussagen eine genaue Beschreibung des Gefäßstatus der kleinsten Hautgefäße widerspiegeln. Abbildung 16 zeigt ein typisches Bild der Mikrozirkulation in der Haut bei Frühgeborenen.

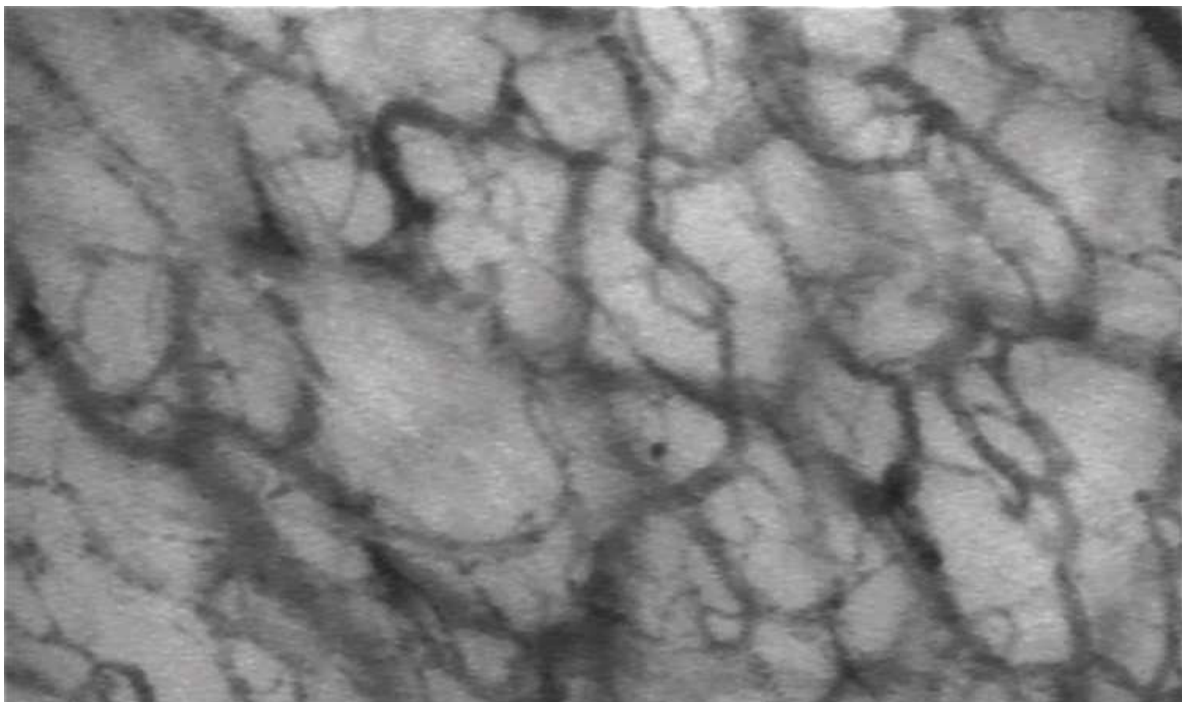


Abbildung 16: Mikrozirkulation in der Haut eines Frühgeborenen, dargestellt mittels SDF Imaging;

### 2.4.6 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die statistische Auswertung wurde mit dem Statistikprogramm GraphPad Prism, Version 4.0. durchgeführt. Wenn nicht anders vermerkt, sind die Ergebnisse als Mittelwert mit 95% Konfidenzintervall angegeben. Pro Messung wurden je Arm drei Videosequenzen ausgewertet, und der Mittelwert der Messung statistisch verwertet. Folgende statistische Tests wurden verwendet:

- Column Statistics: Deskriptive Statistik zur Ermittlung von Mittelwerten, Median, sowie Konfidenzintervallen der verschiedenen Messdaten
- Normality Test: statistischer Test zur Beurteilung der Normalverteilung einer Studienpopulation
- Unpaired t-test: statistischer Test zum Vergleich zweier normalverteilter, ungepaarter Studienpopulationen
- Paired t-test: statistischer Test zum Vergleich zweier normalverteilter, gepaarter Studienpopulationen
- One - way Anova: statistischer Test zum Vergleich von drei oder mehr normalverteilten ungepaarten Studienpopulationen
- Repeated one - way Anova: statistischer Test zum Vergleich von drei oder mehr gepaarten, sowie normalverteilten Studienpopulationen
- Post test for linear trend: statistischer Test zur Beurteilung eines möglichen linearen Zusammenhangs zwischen drei oder mehr Studienpopulationen

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 PATIENTENKOLLEKTIV

Für die Studie wurden 40 Frühgeborene für die Untersuchungen der Mikrozirkulation rekrutiert und die Ergebnisse von 39 Frühgeborenen statistisch verwertet. Ein Frühgeborenes verstarb im Laufe der Untersuchungen an einer Enterokokkensepsis und wurde von der Auswertung ausgeschlossen. Alle Patienten wurden während des gesamten Studienzeitraumes intensivmedizinisch betreut. Die Daten eines Kindes, welches trotz hämodynamisch relevantem Ductus nicht medikamentös behandelt wurde, wurden lediglich in die Echoscree Analyse mit eingeschlossen. In der sPDA Gruppe fehlen an 2 Zeitpunkten mikrozirkulatorische Daten von 2 Kindern auf Grund technischer Probleme.

15 Frühgeborene (8 Jungen, 7 Mädchen) wurden in die **sPDA Gruppe**, 12 Frühgeborene (6 Jungen, 6 Mädchen) in die **non-sPDA Gruppe** und 12 Frühgeborene in die **Kontrollgruppe** (6 Jungen, 6 Mädchen) eingeteilt. Unter der gesamten Studienpopulation befinden sich sieben Zwillingspaare. Einteilungskriterien und analysierte Messzeitpunkte wurden unter 2.2 auf S. 32 und 2.2.2.auf S. 33 beschrieben.

Tabelle 4 stellt die Daten der Erstversorgung für die 3 verschiedenen Gruppen dar. Im Anhang unter 6.2 auf S. 98 finden sich die einzelnen Geburtsdaten der eingeschlossenen Frühgeborenen.

	sPDA (n=15)	non-sPDA (n=12)	Kontrollgruppe (n=12)
Geburtsgewicht (g)	785 [685-884] *	940 [828-1053] *	1256 [1029-1482]**
Gestationsalter (SSW)	26,5 [25,0-27,1] *	27,9 [26,9-28,9] *	29,6 [28,2-30,9]**
APGAR min 1	4,8 [3,2-6,4]	6,7 [4,9-8,3]	6,3 [4,5-8,1]
min 2	5,8 [4,0-7,5]	7,2 [5,4-9,0]	6,5 [4,5-8,4]
min 5	7,2 [5,5-8,9]	8,8 [7,9-9,7]	8,7 [7,7-9,7]
min 10	7,9 [6,6-9,3]	9,2 [8,5-9,9]	9,1 [8,3-9,8]
Nabelschnur PH	7,30 [7,23-7,36]	7,32 [7,28-7,36]	7,29 [7,21-7,36]
Tracheale Intubation (%)	71,4*	25*	41,6
Surfactant- Gabe (%)	64,3*	25*	33,3
Pränatale Celestan-Gabe (%)	71,4	83,3	91,6
Alter der Mutter (Jahre)	31 [27-34]	32 [29-35]	33 [31-35]

**Tabelle 4: Charakteristika der sPDA, der non-sPDA und der Kontrollgruppe zum Geburtszeitpunkt im Vergleich; signifikante Unterschiede zwischen den Populationen sind fett und mit \* dargestellt (unpaired t-test, \*<0,05; \*\*=p<0,005;\*\*\*=p<0,0005, mean, 95% CI)**

Das mittlere Gestationsalter der Kinder der sPDA Gruppe ist mit 26,5 SSW signifikant niedriger als das der non-sPDA Gruppe mit 27,9 SSW ( $p=0,011$ ) und das der Kontrollgruppe mit 29,6 SSW ( $p=0,006$ ). Auch das mittlere Geburtsgewicht von 785g der sPDA Gruppe ist signifikant niedriger als dies der non-sPDA Gruppe mit 940g ( $p=0,033$ ) und dies der Kontrollgruppe mit 1256g ( $p=0,0014$ ). In der sPDA Gruppe wurden signifikant mehr Kinder intubiert (I: 71%) und mit Surfactant behandelt (S: 64%) als in der non-sPDA Gruppe (I: 25%, S: 25%) ( $p_{\text{Intubation}}= 0,017$ ,  $p_{\text{Surfactant}} = 0,047$ ). Somit waren die Frühgeborenen der sPDA Gruppe in einem deutlich schlechteren gesundheitlichen Zustand.

Die APGAR Werte der untersuchten Gruppen, der Nabelschnur PH, die Anzahl pränataler Celestangaben, sowie das Alter der Mütter bei Entbindung der Kinder unterscheiden sich jedoch nicht signifikant.

## 3.2 KLINISCHE DATEN

### 3.2.1 sPDA GRUPPE

Kinder der sPDA Gruppe wurden ab dem dritten Lebenstag alle 24 Stunden mikrozirkulatorisch bis zum gesicherten Ductusverschluss (bzw. bis zum nachweislich nicht hämodynamisch signifikanten Ductus) untersucht. Die klinischen und mikrozirkulatorischen Daten wurden hinsichtlich definierter Messzeitpunkte (siehe 2.2.2, S. 33) ausgewertet, eine tabellarische Übersicht aller ausgewerteter Daten findet sich in Tabelle 14 im Anhang auf S. 101.

Von den 15 in die sPDA Gruppe eingeschlossenen Frühgeborenen wurden 12 medikamentös mit Indomethacin und zwei mit Ibuprofen behandelt. 1 Frühgeborenes wurde auf Grund seines guten Allgemeinzustandes und seines höheren Gestationsalters (31,7 SSW) und Geburtsgewichts (1690g) nicht therapiert. Da trotz eines hämodynamisch wirksamen Ductus arteriosus keine Therapie erfolgt war, wurden die mikrozirkulatorischen Ergebnisse nur für die Echoscree Analyse verwendet. Messergebnisse eines weiteren Frühgeborenen wurden für die Messungen Nach\_Verschluss und Nach\_Therapie ausgeschlossen, da es im Verlauf zu keinem Verschluss des PDA kam. Weitere fehlende Messwerte beruhen auf Zurückziehen der Elterneinwilligung und technischen Problemen.

Die Messung Vor\_Therapie erfolgte im Median am 4. LT. Der hohe Mittelwert von 6 Lebenstagen beruht darauf, dass 2 Frühgeborene erst im Verlauf einen hämodynamisch signifikanten Ductus entwickelten, und deren Messung zu einem späteren Zeitpunkt erfolgte. Die Messung Nach\_Verschluss fand unmittelbar nach Verschluss des Ductus im Median am 8. LT statt, die Messung Nach\_Therapie im Median am 12 Lebenstag nach Beendigung der medikamentösen Therapie.

Vor\_Therapie fand sich bei 58,3% der Kinder ein systolisches Herzgeräusch, Nach\_Therapie bei 36,4%.

Gewicht und mittleres Lebensalter, sowie weitere Messdaten wie Blutdruck, Herzfrequenz, Beatmungsparameter, Einfuhr, Ausfuhr, Körpertemperatur, Laborergebnisse und Blutgasanalysen zu diesen Messzeitpunkten sind in Tabelle 14 im Anhang auf S. 101 ausführlich dargestellt.

### 3.2.2 NON-SPDA GRUPPE UND KONTROLLGRUPPE

Die Non-sPDA Gruppe bestand aus 12 Frühgeborenen mit verschlossenem Ductus, bzw. echokardiographisch nachgewiesenem nicht hämodynamisch wirksamen PDA. An insgesamt 5 Tagen wurden die Kinder in der non-sPDA Gruppe mikrozirkulatorisch untersucht.

Die Kontrollgruppe diente dazu, um eine mögliche Differenz in der Mikrozirkulation im rechten und linken Arm an etwas älteren Frühgeborenen nach anatomischem Ductusverschluss zu überprüfen. Von den 12 Frühgeborenen der Kontrollgruppe hatten alle Kinder einen echokardiographisch gesicherten Ductusverschluss.

In 2.2.2 auf S. 33 wurden die Messzeitpunkte 3/4\_LT, 7/8\_LT und 21\_LT entsprechend erläutert.

Die erste Messung 3/4\_LT in der non-sPDA Gruppe wurde im Mittel am 4. Lebenstag durchgeführt, die letzte Messung 7/8\_LT erfolgte im Mittel am 8. Lebenstag. Weitere klinische Parameter können Tabelle 15 im Anhang auf S. 103 entnommen werden.

### 3.2.3 SPDA VS. NON-SPDA

Der Vergleich der klinischen Daten der sPDA Gruppe Vor\_Therapie und Nach\_Therapie mit den klinischen Daten der non-sPDA Gruppe am 3/4\_LT und 7/8\_LT ist im Folgenden dargestellt.

Vor\_Therapie war der diastolische Blutdruck in der sPDA Gruppe signifikant niedriger als in der non-sPDA Gruppe ( $p=0,033$ ). Zugleich war die Amplitude signifikant höher als in der non-sPDA Gruppe ( $p=0,040$ ). Nach\_Therapie fand sich kein Unterschied mehr in den Blutdruckwerten zwischen den beiden Gruppen. Die erhobenen Blutdruckwerte sind in Tabelle 5 dargestellt.

	sPDA Vor_Therapie		non-sPDA 3/4_LT	sPDA: Messung Nach_Therapie		non-sPDA: 7/8_LT
<b>Blutdruck zur Messung:</b>						
<b>Systolisch</b>	52 [49-56]	n.s.	53 [48-57]	56 [53-63]	n.s.	61 [55-67]
<b>Diastolisch</b>	<b>30 [27-32]</b>	*	<b>35 [30-40]</b>	32 [29-38]	n.s.	36 [31-41]
<b>MAD</b>	38 [36-40]	n.s.	41 [37-45]	41 [37-47]	n.s.	45 [40-50]
<b>Amplitude</b>	<b>23 [19-25]</b>	*	<b>18 [14-22]</b>	24 [22-27]	n.s.	24 [20-29]

**Tabelle 5: Blutdruckwerte der sPDA und non-sPDA Gruppe vor und nach Therapie im Vergleich (unpaired t-test)**

Vor\_Therapie war die Herzfrequenz in der sPDA Gruppe signifikant höher als in der non-sPDA Gruppe am 3/4\_LT (unpaired t-test,  $p=0,039$ ). So hatten in der sPDA Gruppe 84,6% eine



Herzfrequenz von über 150 Schlägen pro Minute, in der non-sPDA Gruppe hingegen nur 58,3%. Nach\_Therapie fand sich kein signifikanter Unterschied mehr zwischen beiden Gruppen.

Vor\_Therapie war die Beatmungsform zwischen beiden Gruppen signifikant unterschiedlich (Whitney-u Test:  $p=0,036$ ). So wurden in der non-sPDA Gruppe nur 25,0% der Kinder tracheal beatmet, in der sPDA Gruppe hingegen 69,3%. Es fand sich jedoch kein Unterschied in den Beatmungsparametern ( $FiO_2$ , maximaler Sauerstoffbedarf, PEEP, MAD, Beatmungsfrequenz, Inspirations- zu Expirationsverhältnis) zwischen beiden Gruppen.

Nach\_Verschluss und Nach\_Therapie fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Beatmungsform und Beatmungsparametern ( $FiO_2$ , maximaler Sauerstoffbedarf, PEEP, MAD, Beatmungsfrequenz, sowie Inspirations- zu Expirationsverhältnis) zwischen beiden Gruppen (Whitney u-test).

Vor\_Therapie unterschieden sich die analysierten Laborparameter (Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten, CRP, Thrombozyten und Bilirubin gesamt) nicht signifikant zwischen beiden Gruppen (unpaired t-test). Nach\_Therapie war der Hämoglobingehalt im Blut in der sPDA Gruppe mit 11,9 g/dl signifikant niedriger als in der non-sPDA Gruppe mit 14,3 g/dl ( $p=0,04$ ).

Vor\_Therapie war der Kohlenstoffdioxid Partialdruck im Blut ( $pCO_2$ ) signifikant höher in der sPDA Gruppe (46,1mmHg) als in der non-sPDA Gruppe (38,6mmHg) ( $p=0,026$ ). Es fand sich kein signifikanter Unterschied im pH, Base Excess, im Bicarbonat und Lactat Spiegel. Nach\_Therapie (sPDA & non-sPDA) fand sich kein Unterschied in der Blutgasanalyse für oben genannte Parameter.

Vor\_Therapie unterschieden sich Einfuhr und Diurese nicht signifikant. Nach\_Verschluss fiel bei der sPDA Gruppe im Vergleich zum 7/8\_LT der non-sPDA Gruppe eine signifikant niedrigere Diurese auf. (sPDA: 3,3 ml/kg\*h; non-sPDA 4,7 ml/kg\*h) ( $p=0,013$ ). Nach\_Therapie war erneut kein Unterschied in der Einfuhr und Diurese zwischen beiden Gruppen zu erkennen.

Vor\_Therapie hatte die sPDA Gruppe signifikant mehr Kinder mit einem Herzgeräusch als die non-sPDA Gruppe (sPDA: 58,3% vs. non-sPDA: 16,6%) (unpaired t test,  $p=0,036$ ). Nach\_Therapie fand sich kein Unterschied mehr in der Prävalenz eines Herzgeräusches.

Weitere klinische Kriterien wie Sauerstoffsättigung, Bradykardien, Inkubortemperatur, Körpertemperatur, Inkubatorfeuchte und kapilläre Füllungszeit unterschieden sich zu keinem Messzeitpunkt zwischen den beobachteten Gruppen.



### 3.3 MIKROZIRKULATIONS ERGEBNISSE

#### 3.3.1 ERHEBUNG DER DATEN

Insgesamt wurden im Rahmen der Studie 200 Messungen (188 für sPDA und non-sPDA, 12 für Kontrollgruppe) durchgeführt. Pro Arm wurden 3 Sequenzen ausgewertet und 1200 Videosequenzen (randomisiert und geblindet) analysiert.

#### 3.3.2 MIKROZIRKULATION SPDA GRUPPE

Tabelle 6 stellt die Ergebnisse zur Mikrozykulation der sPDA Gruppe für den linken und rechten Arm dar.

Mikrozirkulations-Ergebnisse sPDA Gruppe

		Vor_Therapie	Nach_24h	Nach_Verschluss	Nach_Therapie	
Functional Vessel Density (1/cm)	Linker Arm	260 [245-274]	249 [230-267]	239 [222-255]	270 [252-286]	
	Rechter Arm	240 [222-257]	233 [214-252]	240 [219-262]	234 [222-255]	
Vessel Diameter (%)	Small (<10 $\mu\text{m}$ )	Linker Arm	42,7 [36,4-49,1]	<b>38,5 [28,0-48,9]</b>	33,0 [21,0-45,0]	38,8 [28,8-48,8]
		Rechter Arm	39,5 [32,4-46,6]	<b>30,6 [23,1-38,2]</b>	31,2 [19,8-42,5]	30,7 [17,5-44,0]
	Medium (10-20 $\mu\text{m}$ )	Linker Arm	51,2 [46,2-56,3]	<b>55,4 [46,0-60,9]</b>	56,8 [48,7-65,0]	53,8 [45,7-62,0]
		Rechter Arm	52,5 [47,6-57,4]	<b>59,0 [54,0-64,0]</b>	57,2 [50,0-64,4]	58,4 [48,9-68,0]
	Large (>20 $\mu\text{m}$ )	Linker Arm	6,1 [4,4-7,7]	<b>8,1 [4,8-11,5]</b>	10,2 [5,6-14,9]	7,4 [5,1-9,6]
		Rechter Arm	8,1 [5,0-11,0]	<b>10,4 [7,1-13,7]</b>	11,5 [6,8-16,3]	10,8[6,3-15,4]
Vessel Coverage (%)	Linker Arm	30,4 [27,9-33,0]	30,7 [27,1-34,2]	31,2 [27,2-35,1]	32,6 [29,3-35,8]	
	Rechter Arm	29,4 [26,3-32,5]	31,0 [27,2-34,8]	32,2 [28,0-36,4]	31,5 [28,3-34,7]	

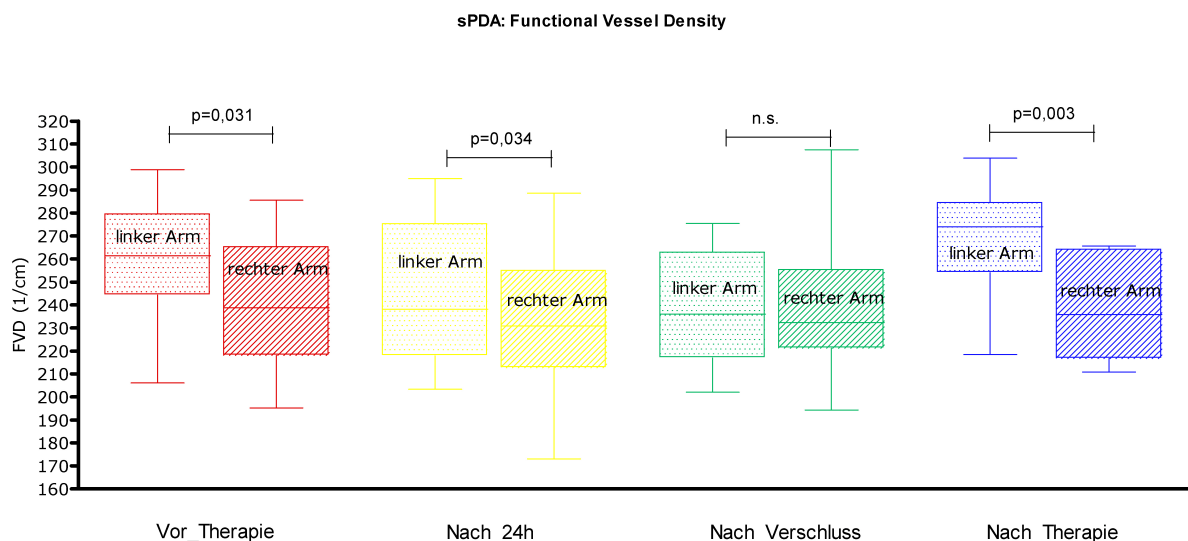
Tabelle 6: Mikrozykulatorische Ergebnisse (Mittelwerte, 95%CI) der sPDA Gruppe. Der paired t-test wurde für den Vergleich des linken und rechten Arms verwendet, signifikante Ergebnisse fett gekennzeichnet. Der Repeated Measures Test wurde für den Vergleich der Daten über die 4 Messzeitpunkte hinweg verwendet, signifikante Ergebnisse wurden rot markiert.

Vor\_Therapie ist die funktionelle Gefäßdichte am rechten Arm signifikant niedriger als am linken Arm (paired t-test:  $p=0,031$ ). Auch Nach\_24h ist die funktionelle Gefäßdichte am rechten Arm immer noch signifikant niedriger als am linken Arm (paired t-test,  $p=0,034$ ). Nach\_Verschluss findet sich kein signifikanter Unterschied in der funktionellen Gefäßdichte zwischen dem rechten und linken

Arm. Nach\_Therapie zeigt sich erneut eine signifikant niedrigere funktionelle Gefäßdichte am rechten Arm (paired t-test:  $p=0,003$ ). Diese Zusammenhänge sind in Abbildung 17 graphisch dargestellt.

Die Gefäßdurchmesserverteilung zeigt Vor\_Therapie, Nach\_Verschluss und Nach\_Therapie keine signifikanten Unterschiede zwischen dem rechten und linken Arm. Nach\_24h zeigt sich jedoch am rechten Arm ein signifikant niedrigerer Anteil an kleinen Gefäßen (paired t-test,  $p=0,017$ ) und höherer Anteil an großen Gefäßen (paired t-test,  $p=0,017$ ) im Vergleich zum linken Arm.

Die funktionelle Gefäßdichte verändert sich an beiden Armen über den Beobachtungszeitraum nicht signifikant. Es zeigen sich jedoch hoch signifikante Veränderungen in der Durchmesser- und Verteilung. So nimmt sowohl am linken (Repeated Measures test,  $p=0,004$ ) als auch am rechten Arm (Repeated Measures Test,  $p<0,0001$ ) der Anteil an kleinen Gefäßen signifikant ab. Im Gegenzug nimmt der Anteil an großen Gefäßen sowohl am linken (Repeated measures test,  $p=0,003$ ), als auch am rechten Arm (Repeated measures test,  $p=0,003$ ) hoch signifikant zu.



**Abbildung 17: Vergleich der Functional Vessel Density zwischen dem rechten und linken Arm in der sPDA Gruppe (Box and Whiskers Plot mit Median, erste/dritte Quartile, Minimum, Maximum)**

### 3.3.3 MIKROZIRKULATION NON-SPDA UND KONTROLLGRUPPE

Tabelle 7 stellt die Daten zur Mikrozirkulation in der non-sPDA und der Kontrollgruppe am 3/4\_LT, am 7/8\_LT, sowie am 21\_LT dar.

Mikrozirkulations-Ergebnisse non-sPDA und Kontrollgruppe

		3/4_LT	7/8_LT	21_LTs
Functional Vessel Density (1/cm)	Linker Arm	295 [277-313]	273 [252-293]	251 [243-260]
	Rechter Arm	269 [256-283]	252 [230-274]	251 [240-262]
Vessel Diameter (%)	Small ( $<10\ \mu\text{m}$ )	Linker Arm	30,4 [22,8-38,0]	32,3 [25,1-39,4]
		Rechter Arm	24,8 [15,7-33,9]	30,3 [24,1-36,4]
	Medium (10-20 $\mu\text{m}$ )	Linker Arm	57,5 [53,8-61,2]	57,3 [53,3-61,3]
		Rechter Arm	61,1 [56,0-66,2]	59,1 [55,1-63,0]
	Large ( $>20\ \mu\text{m}$ )	Linker Arm	12,1 [6,7-17,5]	10,4 [6,1-14,7]
		Rechter Arm	14,1 [8,4-19,8]	10,7 [7,8-13,6]
Vessel Coverage (%)	Linker Arm	39,8 [34,9-44,7]	35,3 [32,6-38,0]	35,1 [32,7-37,5]
	Rechter Arm	38,1 [34,4-41,7]	33,7 [29,8-37,7]	34,1 [32,9-35,2]

Tabelle 7: Mikrozirkulatorische Ergebnisse (Mittelwerte, 95%CI) der non-sPDA Gruppe und der Kontrollgruppe. Der paired t-test wurde für den Vergleich des linken und rechten Arms (signifikante Ergebnisse fett dargestellt) und für den Vergleich zwischen dem 3/4\_LT mit dem 7/8\_LT verwendet (signifikante Ergebnisse rot markiert)

Die funktionelle Gefäßdichte ist in der non-sPDA Gruppe sowohl am 3/4\_LT (paired t-test,  $p=0,002$ ) als auch am 7/8\_LT (paired t-test,  $p=0,018$ ) im rechten Arm signifikant niedriger als im linken Arm (siehe Abbildung 18). Zudem zeigt sich am 3/4\_LT ein signifikant niedrigerer Anteil an kleineren Gefäßen im rechten Arm im Vergleich zum linken Arm (paired t-test,  $p=0,038$ ).

Im Vergleich zwischen dem 3/4\_LT und dem 7/8\_LT zeigt sich an keinem der Arme ein signifikanter Unterschied in der funktionellen Gefäßdichte, wohingegen die Vessel Coverage signifikant an beiden Armen abnimmt (paired t-test, Links:  $p=0,021$ , Rechts:  $p=0,036$ ).

In der Kontrollgruppe findet sich am 21\_LT kein signifikanter Unterschied in der Mikrozirkulation zwischen beiden Armen (siehe Abbildung 18).

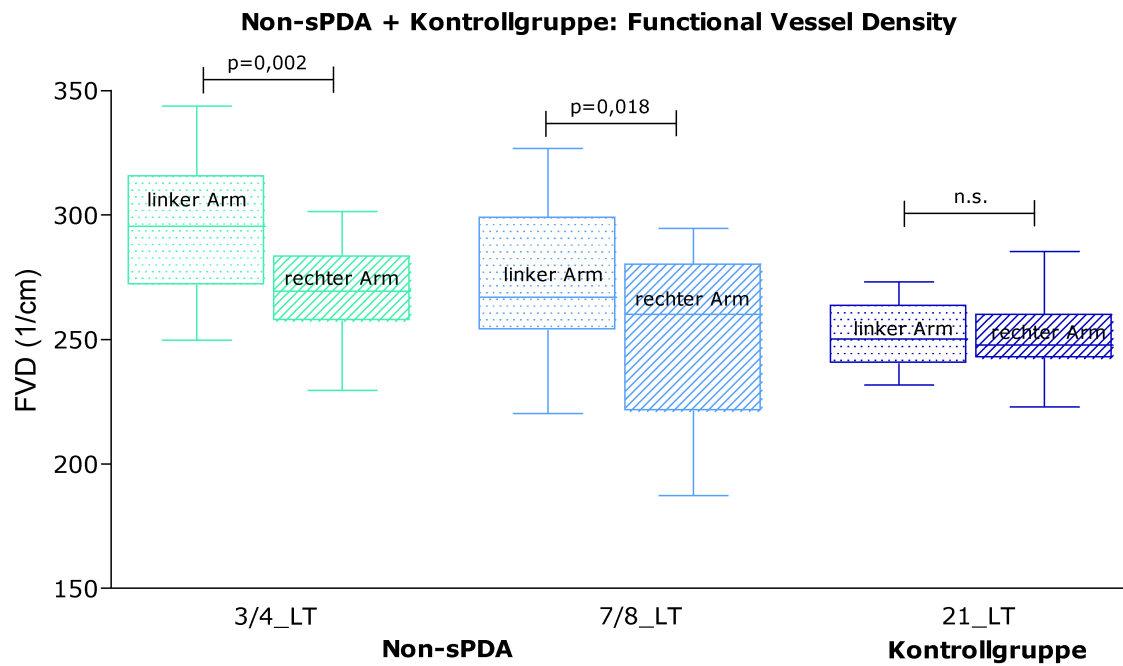


Abbildung 18: Vergleich der Functional Vessel Density zwischen dem rechten und linken Arm in der non-sPDA und der Kontrollgruppe (Box and Whiskers Plot mit Median, erste/dritte Quartile, Minimum, Maximum)

### 3.3.4 VERGLEICH DER MIKROZIRKULATION VON SPDA UND NON-SPDA GRUPPE

Mikrozirkulations-Ergebnisse sPDA und non-sPDA Gruppe im Vergleich

		sPDA		Non-sPDA		sPDA		Non-sPDA	
		Vor_Therapie		3/4_LT		Nach_Therapie		7/8_LT	
Functional Vessel Density (1/cm)	Linker Arm	260 [245-274]	**	295 [277-313]		270 [252-286]	n.s	273 [252-293]	
	Rechter Arm	240 [222-257]	**	269 [256-283]		234 [222-255]	n.s	252 [230-274]	
Vessel Diameter (%)	Small (<10 $\mu\text{m}$ )	Linker Arm	42,7 [36,4-49,1]	*	30,4 [22,8-38,0]		38,8 [28,8-48,8]	n.s	32,3 [25,1-39,4]
		Rechter Arm	39,5 [32,4-46,6]	*	24,8 [15,7-33,9]		30,7 [17,5-44,0]	n.s	30,3 [24,1-36,4]
	Medium (10-20 $\mu\text{m}$ )	Linker Arm	51,2 [46,2-56,3]	*	57,5 [53,8-61,2]		53,8 [45,7-62,0]	n.s	57,3 [53,3-61,3]
		Rechter Arm	52,5 [47,6-57,4]	*	61,1 [56,0-66,2]		58,4 [48,9-68,0]	n.s	59,1 [55,1-63,0]
	Large (>20 $\mu\text{m}$ )	Linker Arm	6,1 [4,4-7,7]	*	12,1 [6,7-17,5]		7,4 [5,1-9,6]	n.s	10,4 [6,1-14,7]
		Rechter Arm	8,1 [5,0-11,0]	*	14,1 [8,4-19,8]		10,8 [6,3-15,4]	n.s	10,7 [7,8-13,6]
Vessel Coverage (%)	Linker Arm	30,4 [27,9-33,0]	**	39,8 [34,9-44,7]		32,6 [29,3-35,8]	n.s	35,3 [32,6-38,0]	
	Rechter Arm	29,4 [26,3-32,5]	***	38,1 [34,4-41,7]		31,5 [28,3-34,7]	n.s	33,7 [29,8-37,7]	

**Tabelle 8: Mikrozirkulatorische Ergebnisse (Mittelwerte, 95%CI) der sPDA Gruppe im Vergleich mit der non-sPDA Gruppe; Der unpaired t-test wurde für den Vergleich zwischen den Gruppen verwendet, signifikante Ergebnisse wurden mit rot und \* (\*= $p<0,05$ ; \*\*= $p<0,005$ ; \*\*\*= $p<0,0005$ ; n.s.: nicht signifikant) markiert.**

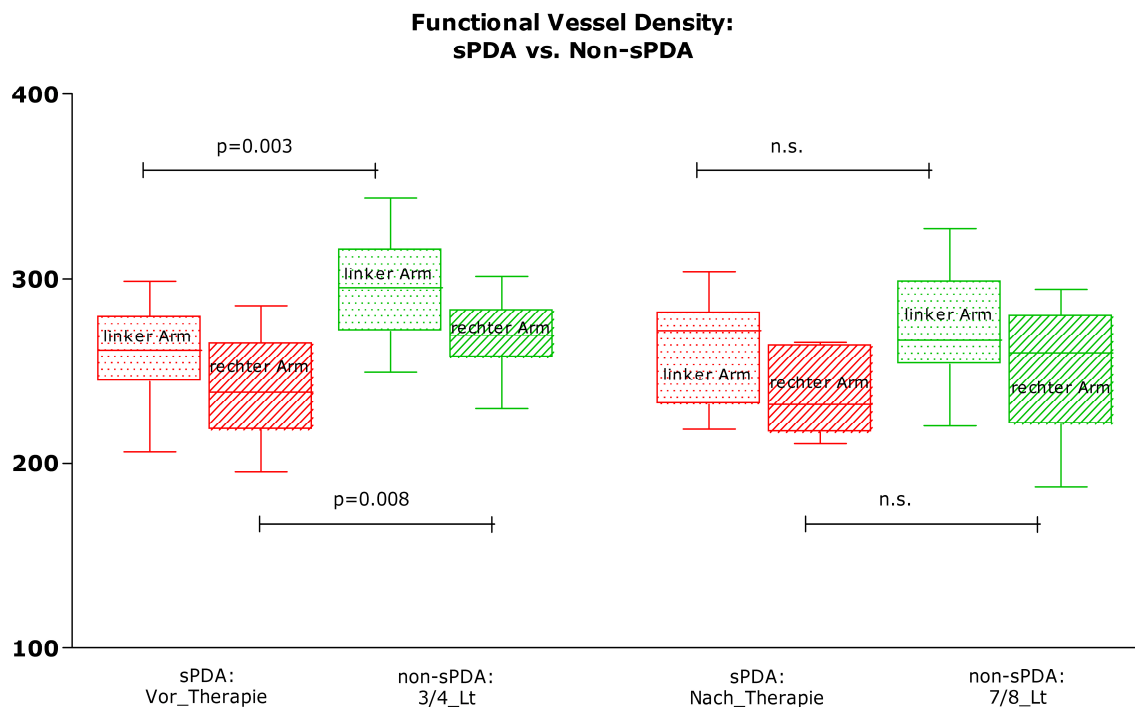
Wie in Tabelle 8 für beide Gruppen dargestellt, ist die funktionelle Gefäßdichte in der sPDA Gruppe Vor\_Therapie signifikant niedriger als am 3/4\_LT in der non-sPDA Gruppe. Dies ist sowohl für den linken, postduktalen Arm (unpaired t-test:  $p=0,003$ ) als auch den rechten, präduktalen Arm (unpaired t-test:  $p=0,008$ ) der Fall, siehe auch Abbildung 19. Unterstützt wird dies durch den Parameter Vessel Coverage, welcher zusätzlich die Durchmesserverteilung berücksichtigt. Vor\_Therapie ist die Vessel Coverage in der sPDA Gruppe sowohl am linken, postduktalen (unpaired t-test,  $p=0,002$ ) als auch am rechten, präduktalen Arm (unpaired t-test,  $p=0,0005$ ) signifikant niedriger als in der non-sPDA Gruppe.

Die Verteilung der Durchmesser in der sPDA Gruppe ist Vor\_Therapie signifikant verschieden von jener in der non-sPDA Gruppe. Der Anteil der kleinen Gefäße mit einem Durchmesser  $<10\mu\text{m}$  an der Gesamtlänge des Gefäßnetzes (siehe Abbildung 20) in der sPDA Gruppe ist ebenfalls signifikant

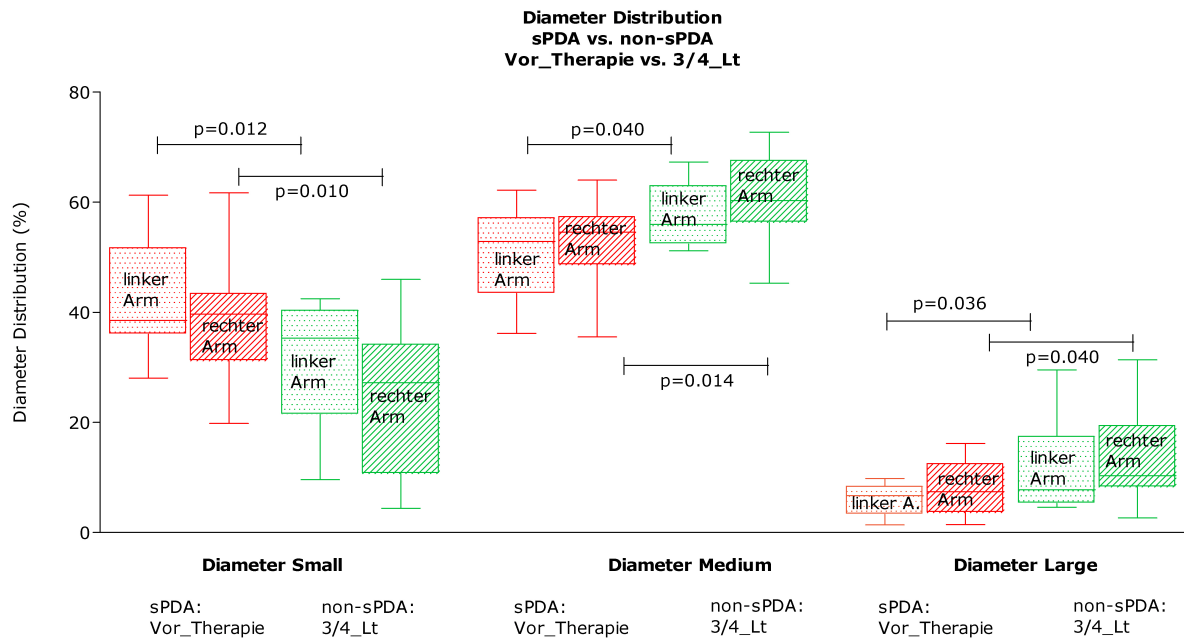
höher als in der non-sPDA Gruppe. Dies gilt für den linken, postduktalen Arm (unpaired t-test,  $p=0,012$ ) wie für den rechten, präduktalen Arm (unpaired t-test,  $p=0,010$ ).

Dagegen ist der Anteil an mittleren und großen Gefäßen in der sPDA Gruppe signifikant reduziert. Diese Veränderung gilt für den linken (unpaired t-test, Dia M:  $p=0,040$ , Dia L:  $p=0,040$ ) und den rechten Arm (unpaired t-test, Dia M:  $p=0,014$ , Dia L:  $p=0,040$ ).

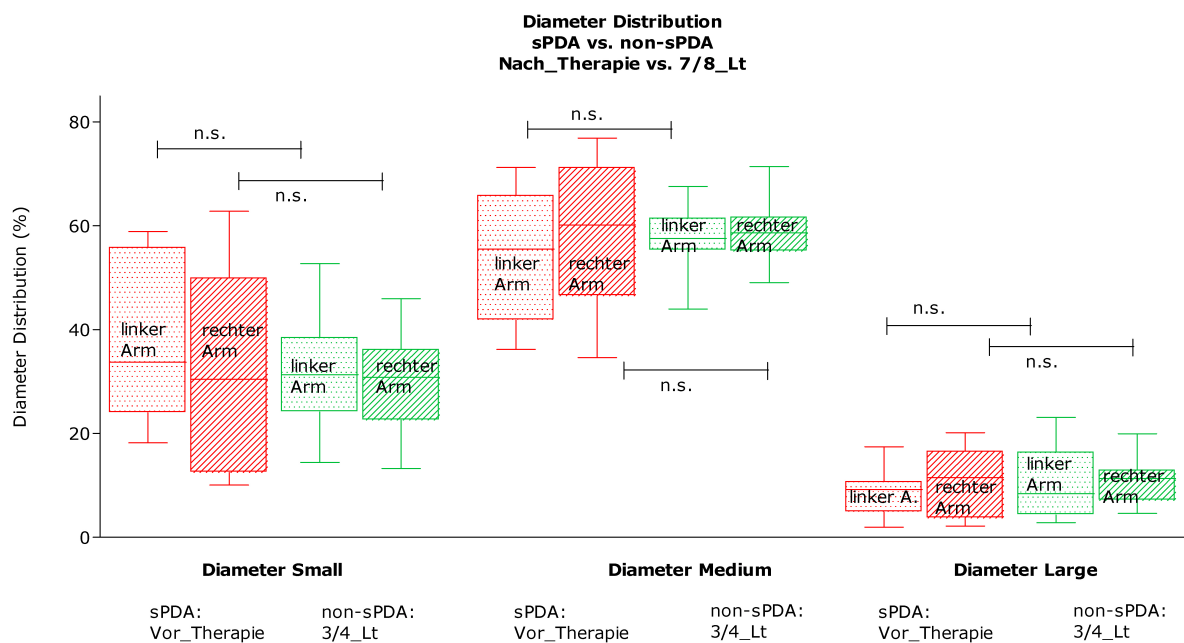
Nach\_Therapie zeigen beide Arme keinen signifikanten Unterschied für die funktionelle Gefäßdichte zwischen sPDA und non-sPDA Gruppe am 7/8\_LT. Ferner gibt es zwischen beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied zwischen der Vessel Coverage und der Gefäßdurchmesserverteilung an beiden Armen (siehe Abbildung 19 und Abbildung 21).



**Abbildung 19: Functional Vessel Density vor und nach Therapie in der sPDA Gruppe (rot dargestellt) im Vergleich zum 3/4\_LT und 7/8\_LT in der non-sPDA Gruppe (grün dargestellt).** Es zeigt sich vor Therapie eine signifikant niedrigere FVD in der sPDA Gruppe an beiden Armen, nach Therapie findet sich kein Unterschied.

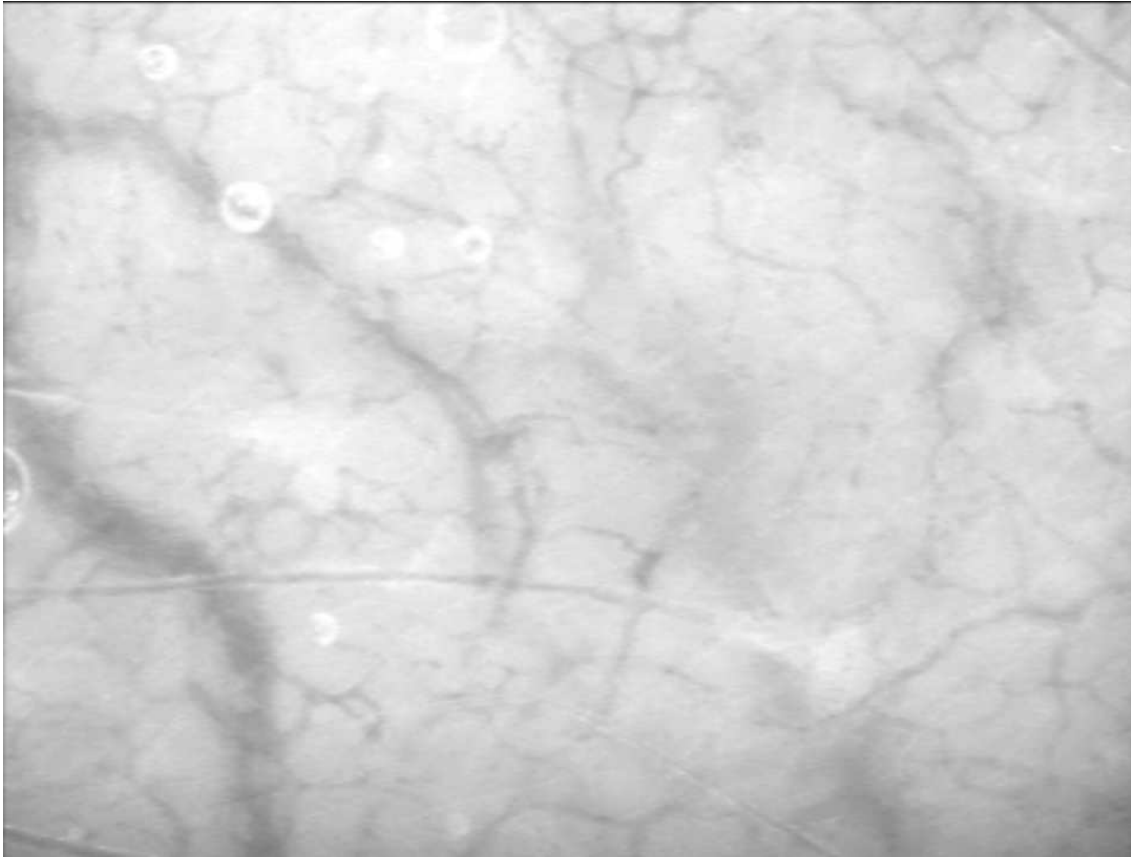


**Abbildung 20: Durchmesserverteilung im Vergleich sPDA Gruppe Vor\_Therapie mit non-sPDA Gruppe am 3/4 Lt. Es zeigen sich ein signifikant höherer Anteil an kleinen Gefäßen in der sPDA Gruppe und ein signifikant niedrigerer Anteil an mittleren und großen Gefäßen sowohl prä- als postduktal.**

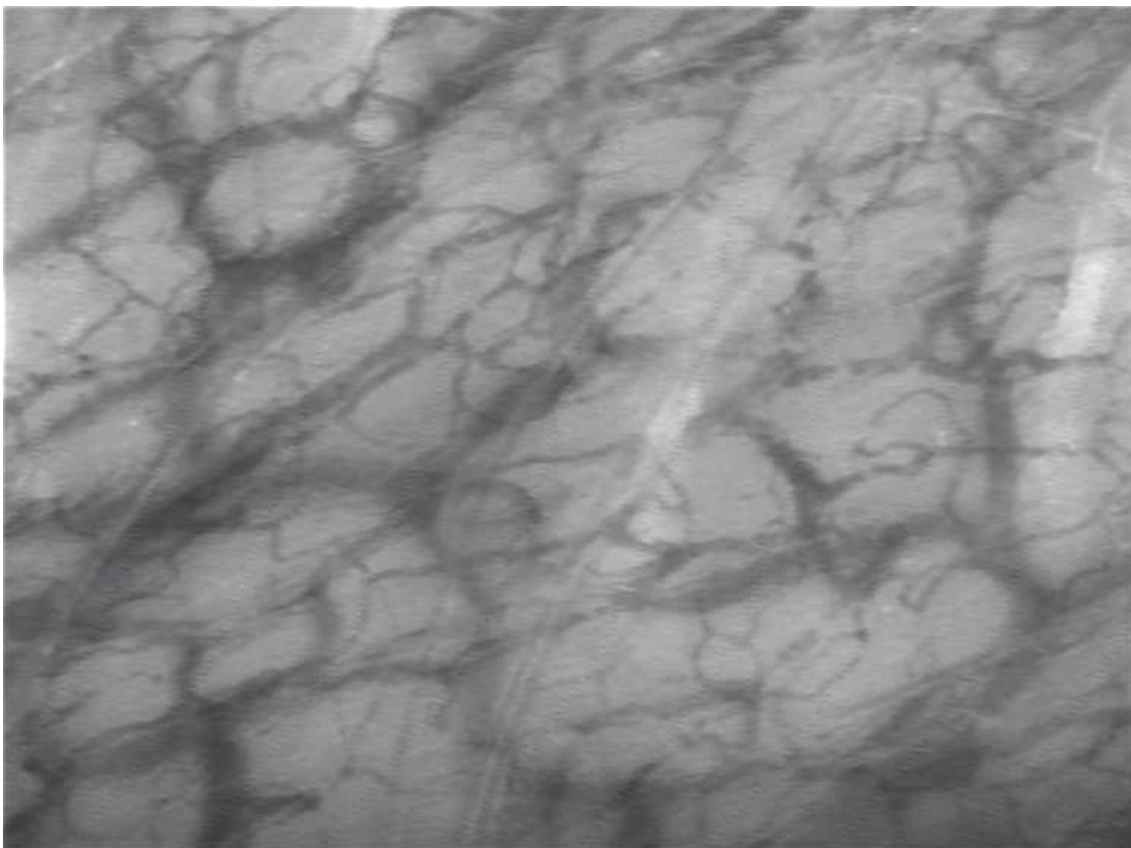


**Abbildung 21: Durchmesserverteilung im Vergleich sPDA Gruppe Nach\_Therapie mit non-sPDA Gruppe am 3/4 Lt. Es zeigen sich ein signifikant höherer Anteil an kleinen Gefäßen in der sPDA Gruppe und ein signifikant niedrigerer Anteil an mittleren und großen Gefäßen sowohl prä- als postduktal.**

Die Abbildung 22 und Abbildung 23 stellen typische mikrozirkulatorische Bilder der sPDA Vor\_Therapie und der non-sPDA Gruppe am 3/4\_Lt dar.



**Abbildung 22: Mikrozirkulatorisches Bild der sPDA Gruppe am linken Arm Vor\_Therapie**



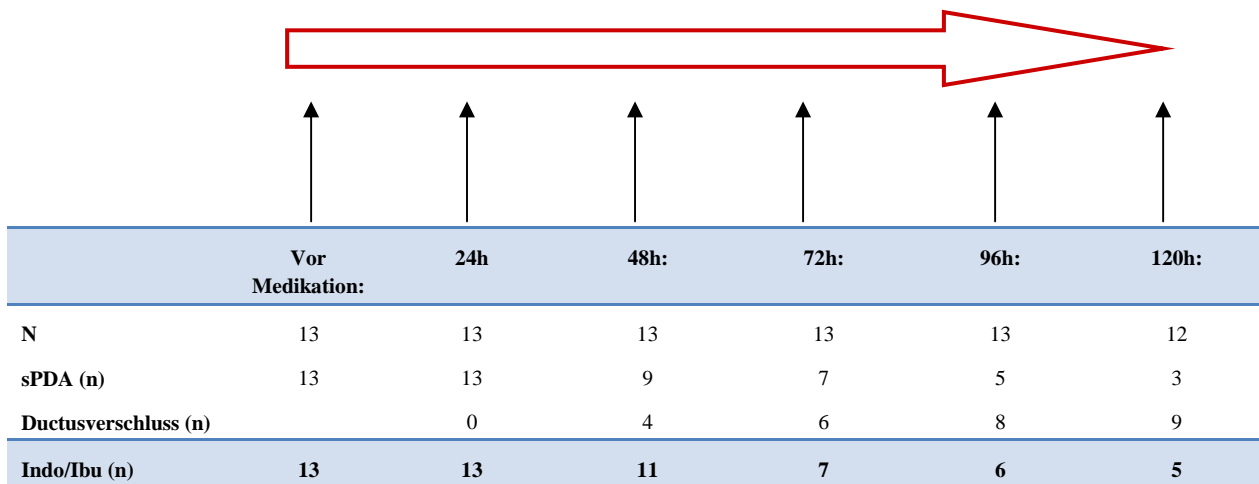
**Abbildung 23: Mikrozirkulatorisches Bild der non-sPDA Gruppe am linken Arm am 3/4\_LT**



### 3.4 AUSWIRKUNGEN DER MEDIKAMENTÖSEN THERAPIE AUF DIE MIKROZIRKULATION

Zur Darstellung der Veränderungen der Mikrozirkulation nach Therapiebeginn wurden die Daten der sPDA Gruppe längs einer Zeitachse von 120 Stunden nach der ersten Indomethacin bzw. Ibuprofengabe betrachtet.

Die Zeitachse (Abbildung 24) stellt die Messzeitpunkte in den ersten 120 Stunden nach Therapiebeginn in der sPDA Gruppe dar. Aus ihr ist die Anzahl der Kinder ersichtlich, die zum Messzeitpunkt noch einen hämodynamisch wirksamen Ductus hatten, und bei denen sich der Ductus unter medikamentöser Therapie bereits verschlossen hatte.



**Abbildung 24: Die Zeitachse stellt dar, wie viele Kinder nach Behandlungsbeginn noch einen signifikanten Ductus arteriosus hatten**

120 Stunden nach Therapiebeginn hatten noch 3 Kinder einen hämodynamisch signifikanten PDA. Bei zwei Kindern konnte im weiteren Verlauf der Ductus medikamentös verschlossen werden, eines benötigte eine Ductusligatur. Bei einem weiteren Kind kam es nach Abschluss der mikrozykulatorischen Messungen zu einer Wiedereröffnung des Ductus und auch hier im weiteren Verlauf zur operativen Ligatur.

Tabelle 9 zeigt die Entwicklung der mikrozykulatorischen Parameter nach Beginn der medikamentösen Therapie.

Mikrozirkulations-Ergebnisse der sPDA Gruppe nach Beginn der medikamentösen Therapie

		Vor Medikation	24h	48h	72h	96h	120h	
Functiona l Vessel Density (1/cm)	Linker Arm	260 [245-274]	249 [230-267]	237 [225-250]	239 [223-254]	235 [223-248]	246 [227-266]	
	Rechter Arm	240 [222-257]	233 [214-252]	238 [218-258]	246 [228-264]	234 [220-245]	238 [225-251]	
Vessel Diameter (%)	Small ( $<10\ \mu\text{m}$ )	Linker Arm	42,7 [36,4-49,1]	38,5 [28,0-48,9]	30 [21,2-38,7]	28,9 [20-37,7]	32,6 [23,8-41,5]	27,1 [17,6-36,7]
		Rechter Arm	39,5 [32,4-46,6]	30,6 [23,1-38,2]	30,3 [21,3-39,3]	32,7 [22,0-43,4]	29,2 [21,5-36,8]	30,8 [20,8-40,8]
	Medium (10- 20 $\mu\text{m}$ )	Linker Arm	51,2 [46,2-56,3]	55,4 [46,0-60,9]	58,8 [52,7-65]	59,4 [54,4-64,4]	57,6 [51,3-63,8]	60,2 [54,0-66,4]
		Rechter Arm	52,5 [47,6-57,4]	59,0 [54,0-64,0]	57,8 [51,8-63,8]	56,0 [49,3-62,7]	60,1 [55,4-64,8]	57,4 [51,0-63,9]
	Large ( $>20\mu\text{m}$ )	Linker Arm	6,1 [4,4-7,7]	8,1 [4,8-11,5]	11,2 [7,7-14,8]	11,7 [7,3-16,2]	9,8 [6,4-13,2]	12,7 [7,7-17,7]
		Rechter Arm	8,1 [5,0-11,0]	10,4 [7,1-13,7]	11,9 [7,7-16,1]	11,3 [6,5-16,1]	10,8 [7,0-14,5]	11,8 [6,6-16,9]
Vessel Coverage (%)	Linker Arm	30,4 [27,9-33,0]	30,7 [27,1-34,2]	31,9 [28,6-35,2]	32,6 [28,8-36,3]	30,6 [27,8-33,3]	33,8 [31,6-35,9]	
	Rechter Arm	29,4 [26,3-32,5]	31,0 [27,2-34,8]	32,2 [29,0-35,4]	32,5 [29,1-36,0]	31,5 [28,1-34,9]	32,0 [28,6-35,3]	

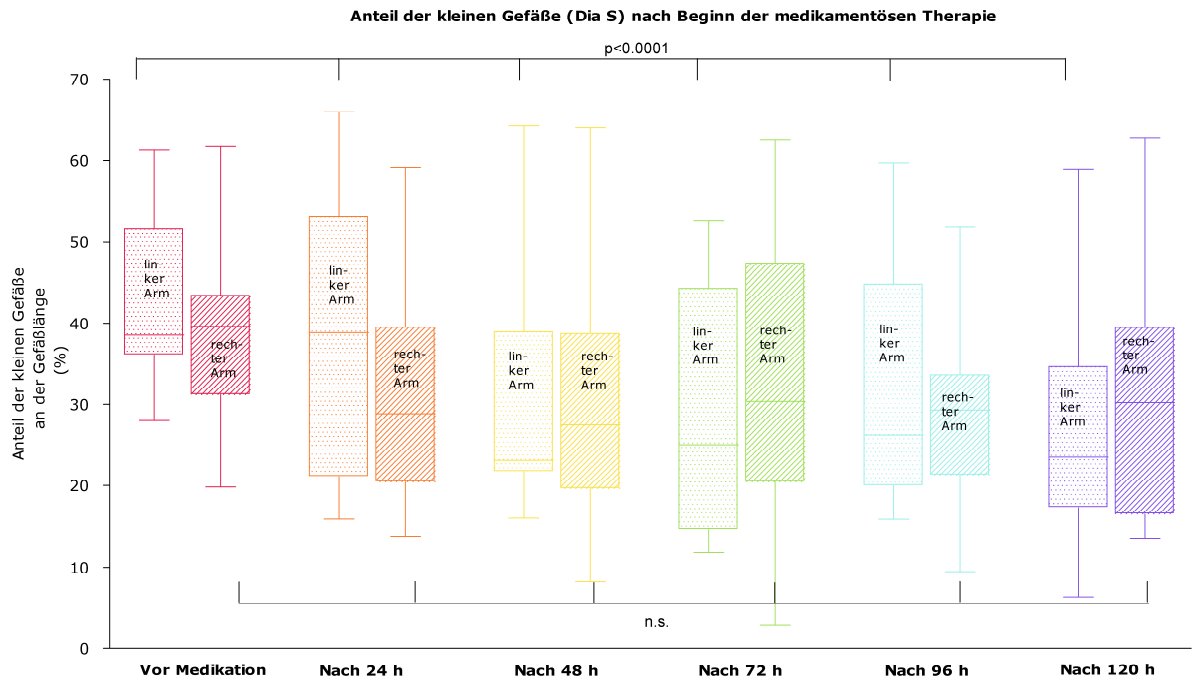
Tabelle 9: Mikrozirkulatorische Ergebnisse (Mittelwerte, 95%CI) der sPDA Gruppe in den ersten 120 Stunden nach Beginn der medikamentösen Therapie. Der Repeated measures test wurde für den Vergleich zwischen den Messzeitpunkten verwendet, signifikante Ergebnisse wurden mit rot markiert.

In den 120 Stunden nach Therapiebeginn verändern sich weder die funktionelle Gefäßdichte noch die Vessel Coverage am linken und am rechten Arm signifikant.

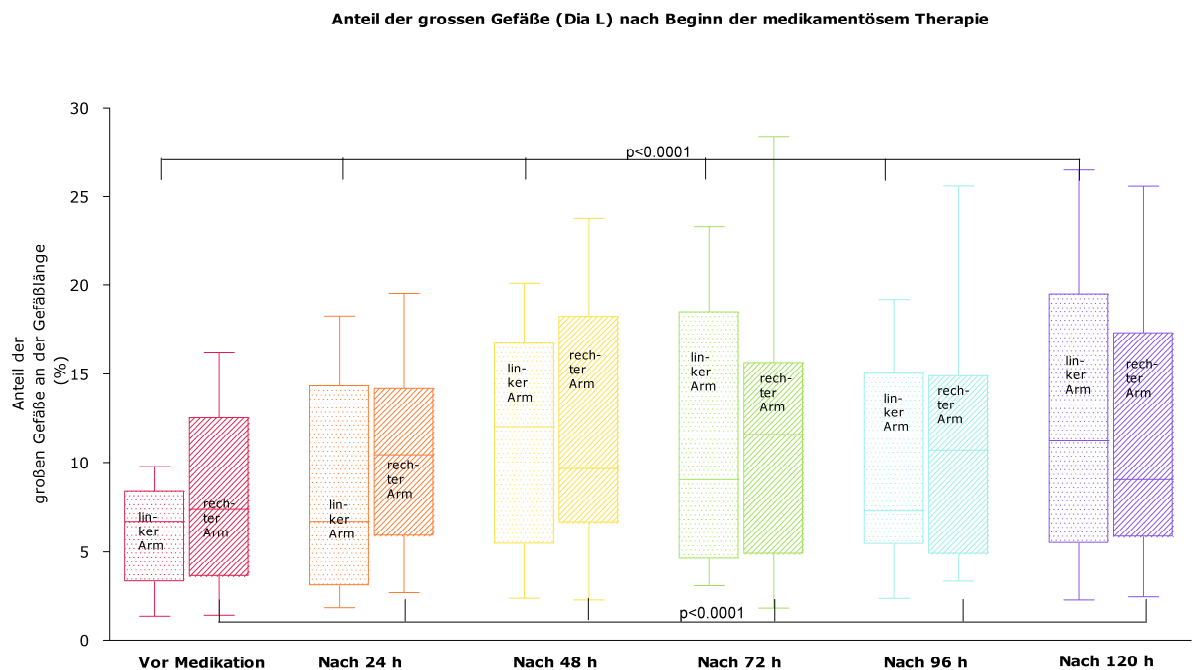
Es zeigen sich jedoch hoch signifikante Veränderungen in der Gefäßdurchmesserverteilung.

So nimmt der Prozentsatz an kleinen Gefäßen (Dia S) am linken Arm hoch signifikant ab (Repeated measures test,  $p < 0,0001$ ), während der Prozentsatz an großen Gefäßen (Dia L) hoch signifikant zunimmt (Repeated measures test,  $p < 0,0001$ ). Am rechten Arm zeigt sich ebenfalls eine hoch signifikante Zunahme der großen Gefäße (Repeated measures test,  $p < 0,0001$ ), jedoch kein Unterschied bei den kleinen Gefäßen. Sowohl am rechten als auch am linken Arm findet sich kein Unterschied im Anteil der mittleren Gefäße (Dia M).

Abbildung 25 und Abbildung 26 stellen die Durchmesser- und Vessel Coverage-Verteilung nach Beginn der medikamentösen Therapie graphisch dar.



**Abbildung 25: Veränderung des Anteils an kleinen Gefäßen nach Beginn der medikamentösen Therapie. Es zeigt sich eine hoch signifikante Abnahme der kleinen Gefäße am linken Arm über den Beobachtungszeitraum.**



**Abbildung 26: Veränderung des Anteils an großen Gefäßen nach Beginn der medikamentösen Therapie. Es zeigt sich eine hoch signifikante Zunahme der großen Gefäße an beiden Armen.**

## 3.5 ECHOSCORE

### 3.5.1 KORRELATION VON ECHOSCORES UND MIKROZIRKULATION

Die mikrozirkulatorischen Parameter der non-sPDA und sPDA Gruppen wurden unabhängig vom Lebenstag und von den Patienten nur in Abhängigkeit der echokardiographischen Untersuchungen betrachtet.

Nach jeder echokardiographischen Untersuchung wurde die Signifikanz des Ductus in „**nicht hämodynamisch relevant**“ (Echoscoring 1), „**mäßig hämodynamisch relevant**“ (Echoscoring 2), und „**stark hämodynamisch relevant**“ (Echoscoring 3), bzw. **verschlossener Ductus (Echoscoring 0)** eingeteilt (siehe auch 2.2.5 auf S. 36). Die an diesem Tag erhobenen mikrozirkulatorischen Parameter wurden der jeweiligen Gruppe zugeteilt. Lebenstag und Patienten wurden somit nicht berücksichtigt, da die Zuteilung allein auf den echokardiographischen Scores basiert. Dies bedeutet, dass für ein Kind mehrere Echoscoring erhoben wurden (insbesondere bei sPDA Kindern), wenn mehrmals eine echokardiographische Untersuchung stattfand.

Um mögliche Verfälschungen durch eine veränderte Mikrozirkulation bei Kindern nach medikamentöser Therapie eines Ductus arteriosus zu vermeiden, wurden Kinder nach erfolgreicher Therapie nicht mehr in die Echoscoring Analyse mit einbezogen. Dies bedeutet, dass unter einem Echoscoring von 0 und 1 keine Kinder mit eingeschlossen wurden, die zuvor einen hämodynamisch relevanten Ductus hatten. Im Weiteren wird diese Gruppe an erfolgreich therapierten Kindern mit der Kontrollgruppe verglichen, um die Fragestellung zu beantworten, ob Kinder nach erfolgreicher medikamentöser Therapie gleiche mikrozirkulatorische Merkmale wie Kinder ohne PDA besitzen.

Alle 15 Kinder der sPDA Gruppe (somit auch das Kind mit sPDA, welches nicht therapiert wurde) sowie alle 12 Kinder der non-sPDA Gruppe wurden eingeschlossen. Die größere Anzahl an Messwerten bei den Echoscoring ist bedingt durch die mehrmaligen echokardiographischen Untersuchungen bei diversen Kindern, und daher auch erfolgten mikrozirkulatorischen Untersuchungen.

Aufgrund ihrer bereits diskutierten Konstanz (siehe 3.2 auf S. 50) wurden die klinischen Parameter nicht erneut nach diesen Kriterien untersucht.

Die Übersicht der mikrozirkulatorischen Parameter in Relation zu den Echoscoring ist in Tabelle 10 dargestellt.

## Mikrozirkulations-Ergebnisse Echoscore

		Echoscore 0 (n=7)	Echoscore 1 (n=5)	Echoscore 2 (n=15)	Echoscore 3 (n=7)	One- way Anova	
Functional Vessel Density (1/cm)	Linker Arm	<b>303 [273-333]</b>	268 [256-279]	244 [227-260]	262 [241-282]	***	
	Rechter Arm	<b>269 [245-293]</b>	244 [214-275]	232 [221-243]	249 [225-273]	*	
Vessel Diameter (%)	Small ( $<10\ \mu\text{m}$ )	Linker Arm	<b>24,8 [13,0-36,6]</b>	43,6 [25,8-61,4]	33,1 [24,3-41,9]	46,7 [37,6-55,9]	*
		Rechter Arm	<b>17,9 [6,7-29,0]</b>	37,5 [14,6-60,4]	28,3 [19,7-36,9]	42,1 [34,4-49,9]	*
	Medium ( $10\text{-}20\ \mu\text{m}$ )	Linker Arm	60,2 [54,7-65,8]	49,1 [35,1-63,2]	56,2 [50,9-61,6]	48,8 [41,1-56,6]	n.s.
		Rechter Arm	64,3 [57,7-71,0]	53,8 [38,6-69,0]	59,3 [53,1-65,4]	52,7 [46,3-59,1]	n.s.
	Large ( $>20\ \mu\text{m}$ )	Linker Arm	15,0 [6,2-23,9]	7,2 [0,3-14,2]	10,7 [6,3-15,0]	4,4 [2,3-6,5]	n.s.
		Rechter Arm	<b>17,8 [9,5-26,1]</b>	<b>8,7 [0,7-18,1]</b>	<b>12,5 [8,9-16,0]</b>	<b>5,2 [2,9-7,5]</b>	**
Vessel Coverage (%)	Linker Arm	<b>43,3 [35,7-50,8]</b>	<b>31,7 [25,5-37,9]</b>	<b>31,6 [29,0-34,1]</b>	<b>29,2 [26,6-31,8]</b>	***	
	Rechter Arm	<b>40,7 [36,1-45,2]</b>	<b>30,8 [21,1-40,6]</b>	<b>32,0 [29,0-35,0]</b>	<b>28,9 [26,3-31,5]</b>	**	

**Tabelle 10: Mikrozirkulatorische Ergebnisse (Mittelwerte, 95%CI) für die verschiedenen Echoscores. Für den Vergleich der Echoscores wurde eine One-way Anova verwendet, signifikante Ergebnisse wurden mit rot und \* (\*p<0,05; \*\*=p<0,005;\*\*\*=p<0,0005; n.s: nicht signifikant) markiert. Für den Vergleich des linken und rechten Armes wurde der paired t-test verwendet, signifikante Ergebnisse sind fett gekennzeichnet.**

### 3.5.1.1 Rechts-zu-Links Vergleich

Bei einem **Echoscore von 0** ist die funktionelle Gefäßdichte am rechten, präduktalen Arm signifikant niedriger als im linken postduktalen Arm (paired t-test: p=0,009). Die Vessel Coverage unterscheidet sich nicht signifikant zwischen linkem und rechtem Arm. Die Durchmesservertellung im rechts-links Vergleich zeigt, dass der Prozentsatz an kleinen Gefäßen im linken Arm höher ist als im rechten Arm (paired t-test, p=0,048). Die Gefäßverteilung der mittleren und großen Gefäße unterscheidet sich jedoch nicht signifikant zwischen beiden Armen.

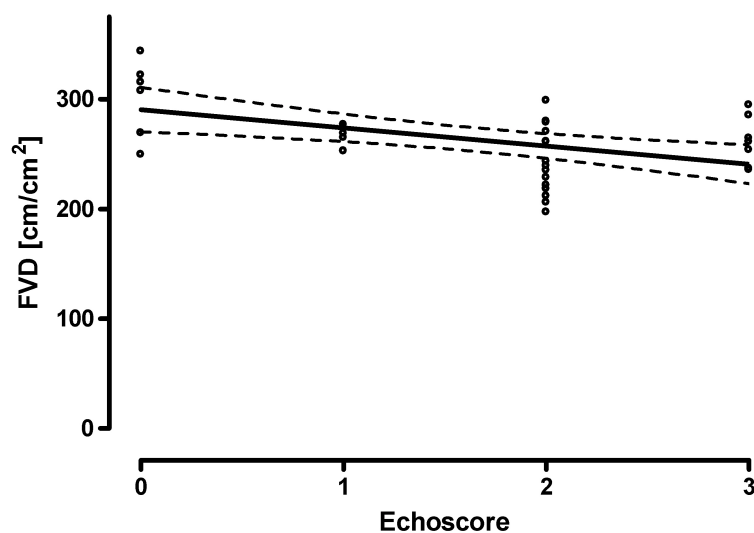
Bei einem **Echoscore von 1** kann kein signifikanter Unterschied zwischen den Armen bezüglich der mikrozirkulatorischen Parameter festgestellt werden. Dennoch wird eine Tendenz sichtbar, dass die funktionelle Gefäßdichte am linken Arm höher ist als am rechten (paired t-test, p=0,063).

Bei einem **Echoscore von 2 und 3** zeigen sich erneut keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Armen.

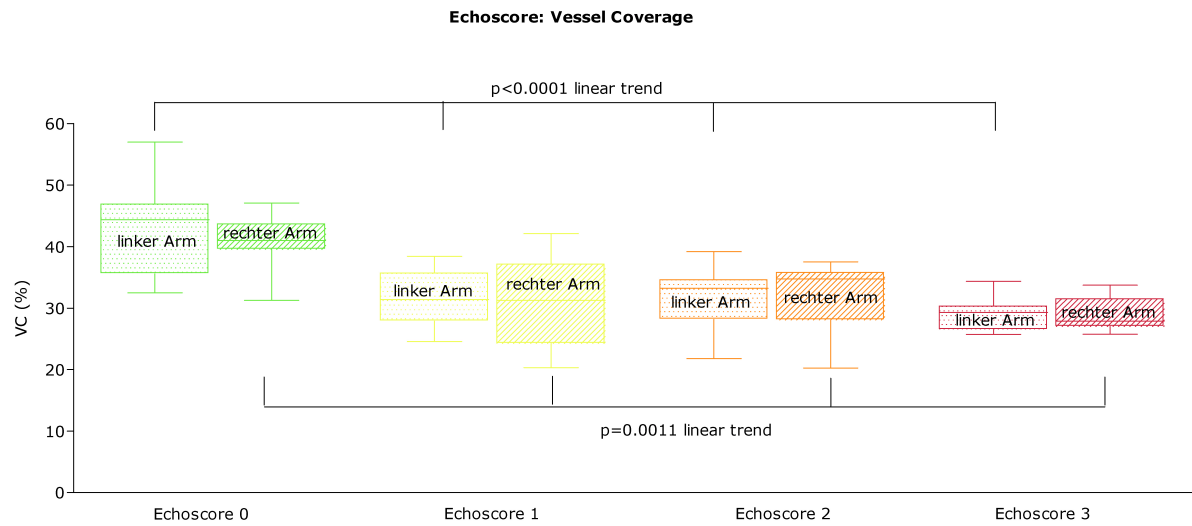
### 3.5.1.2 Vergleich der Echoscotes

Beim **linken Arm** sowie **beim rechten Arm** unterscheidet sich die funktionelle Gefäßdichte jeweils hoch signifikant zwischen den verschiedenen Echoscotes (One-way Anova, links  $p < 0,0007$ , rechts  $p = 0,016$ ). Sie nimmt mit einem ansteigenden Echoscote linear ab (Post test for linear trend:  $p = 0,003$ , siehe Abbildung 27). Der größte Abfall ist zwischen Echoscote 0 und 1 zu beobachten. Gleiches gilt für die Vessel Coverage, auch sie nimmt an beiden Armen hoch signifikant bei höheren Echoscotes ab (One-way Anova, links  $p < 0,0001$ , rechts  $p = 0,001$ )- mit einem linearen Abfall der Vessel Coverage bei höherem Echoscote (Post test for linear trend: links  $p < 0,0001$ , rechts  $p = 0,0005$ ), siehe auch Abbildung 28.

Bei der Gefäßlängen Durchmesser-Verteilung fällt an beiden Armen ein signifikanter Unterschied im Prozentsatz der kleinen Gefäße zwischen den einzelnen Echoscotes auf (Links  $p = 0,0261$ ; Rechts:  $p = 0,015$ ). Der Anteil an kleinen Gefäßen (Dia S) nimmt mit höherem Echoscote linear zu (Post test for linear trend: links:  $p = 0,0262$ , rechts:  $p = 0,017$ ). Der Anteil der mittleren Gefäße an der Gefäßlänge (Dia M) ist hingegen nicht signifikant verändert. Jener der großen Gefäße nimmt hingegen signifikant ab, jedoch erreicht diese Veränderung nur am rechten Arm in der One-way Anova statistische Signifikanz (links:  $p = 0,056$ , rechts:  $p = 0,008$ ).



**Abbildung 27: Lineare Regressionsanalyse ( $p = 0,003$ ) der FVD in Relation zu den echokardiographischen Ergebnissen am linken Arm. Echoscote 0: kein PDA, Echoscote 1: PDA ohne hämodynamische Relevanz, Echoscote 2: PDA mit mäßiger hämodynamischer Relevanz, Echoscote 3: PDA mit starker hämodynamischer Relevanz.**



**Abbildung 28:** Darstellung der Vessel Coverage in Abhängigkeit von den Echoscree. Echoscree 0: kein PDA, Echoscree 1: PDA ohne hämodynamische Relevanz, Echoscree 2: PDA mit mäßiger hämodynamischer Relevanz, Echoscree 3: PDA mit starker hämodynamischer Relevanz. Es zeigt sich an beiden Armen eine signifikante Abnahme der Vessel Coverage mit zunehmendem Echoscree

### 3.5.2 VERGLEICH DER ECHOSCORES DER THERAPIERTEN KINDER MIT DER KONTROLLGRUPPE

Um zu untersuchen, ob Kinder nach erfolgreicher medikamentöser Therapie die gleichen mikrozirkulatorischen Merkmale wie Kinder ohne PDA besitzen, wurden die mikrozirkulatorischen Parameter erfolgreich therapierter Kinder mit jenen der Kontrollgruppe am 21. Lebenstag verglichen, siehe Tabelle 11.

Mikrozirkulations-Ergebnisse nach Therapie im Vergleich zur Kontrollgruppe

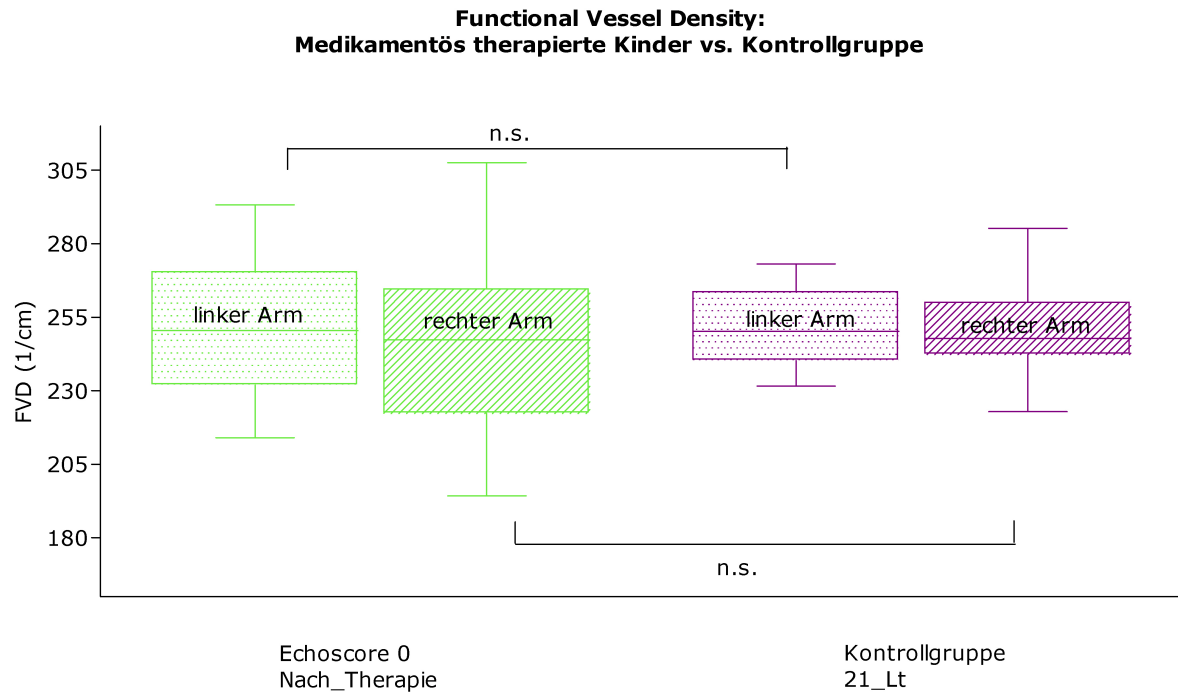
			Echoscoring Nach Therapie	Kontrollgruppe 21_LTs
Functional Vessel Density (1/cm)		Linker Arm	251 [238-264]	251 [243-260]
		Rechter Arm	247 [230-264]	251 [240-262]
Vessel Diameter (%)	Small ( $<10\ \mu\text{m}$ )	Linker Arm	31,2 [22,2-40,1]	24,7 [19,2-30,3]
		Rechter Arm	33,5 [22,8-44,1]	25,0 [21,1-28,9]
	Medium ( $10\text{-}20\ \mu\text{m}$ )	Linker Arm	59,5 [52,9-66,1]	62,6 [59,4-65,8]
		Rechter Arm	57,7 [49,9-65,5]	64,6 [62,3-66,9]
	Large ( $>20\ \mu\text{m}$ )	Linker Arm	9,4 [6,4-12,3]	12,7 [9,1-16,2]
		Rechter Arm	8,8 [5,5-12,1]	10,4 [7,6-13,3]
Vessel Coverage (%)		Linker Arm	32,8 [29,4-36,1]	35,1 [32,7-37,5]
		Rechter Arm	31,7 [28,2-35,2]	34,1 [32,9-35,2]

Tabelle 11: Mikrozirkulatorische Ergebnisse (Mittelwerte, 95%CI) des Vergleichs der FVD zwischen erfolgreich medikamentös therapierten Kindern und der Kontrollgruppe am 21\_LT

Vergleicht man die mikrozirkulatorischen Parameter am linken und rechten Arm zwischen beiden Gruppen mittels eines ungepaarten t-tests, so finden sich keine signifikanten Unterschiede. Zudem findet sich bei einem Echoscoring von 0 nach Therapie kein Unterschied in der Mikrozirkulation zwischen dem rechten und linken Arm (siehe Abbildung 29).

Das heißt, dass sich nach echokardiographisch bestätigtem Verschluss (Echoscoring 0) die Mikrozirkulation von erfolgreich therapierten Kindern nicht signifikant von jener von Kindern im Lebensalter von 3 Wochen mit definitivem Ductusverschluss unterscheidet. Es findet sich zweitens kein Unterschied in der Mikrozirkulation zwischen dem rechten und linken Arm.





**Abbildung 29: Vergleich der FVD zwischen erfolgreich medikamentös therapierten Kindern und der Kontrollgruppe am 21\_LT. Es findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.**

## 4 DISKUSSION

Ziel der Studie war die Untersuchung der Auswirkungen eines persistierenden Ductus arteriosus auf die Mikrozirkulation extrem frühgeborener Kinder. Mikrozirkulatorische Parameter wurden vor, während, und nach medikamentöser Therapie erhoben und in direkten Vergleich mit Kindern ohne persistierenden Ductus arteriosus gesetzt. Des Weiteren wurden die Auswirkungen auf die Mikrozirkulation in Abhängigkeit von der Schwere des persistierenden Ductus arteriosus untersucht. Hier zeigten sich wesentliche Unterschiede zwischen gesunden Kindern und Kindern mit PDA: Frühgeborene, die an einem hämodynamisch wirksamen PDA litten, zeigten eine erniedrigte funktionelle Gefäßdichte und Vessel Coverage mit einem zugleich erhöhten Anteil an kleinen und einem reduzierten Anteil an mittleren und großen Gefäßen. Die Veränderung dieser Parameter korrelierte mit dem Schweregrad des Ductus arteriosus. Nach Beginn der medikamentösen Therapie zeigten sich eine Zunahme der großen Gefäße, sowie eine Reduktion der kleinen Gefäße, was auf eine Normalisierung der Mikrozirkulation hindeutet.

Im Folgenden werden diese Ergebnisse unserer Untersuchungen kritisch diskutiert.

### 4.1 STUDIENDESIGN

Als Studiendesign wurde eine prospektive, kontrollierte Beobachtungsstudie mit Blindung des Untersuchers gewählt. Für jede Untergruppe wurden die Messzeitpunkte im Voraus festgelegt. Die Unterteilung der Frühgeborenen in die Untergruppen sPDA, non-sPDA und Kontrollgruppe erfolgte nach allgemein gültigen Echokriterien, die Therapieentscheidung war von der Studie unabhängig.

Kritisch zu hinterfragen ist die unterschiedlich festgelegte Anzahl an Messzeitpunkten in den Untergruppen. Während in der non-sPDA Gruppe fünf und in der Kontrollgruppe ein Messzeitpunkt festgesetzt wurde, hing bei der sPDA Gruppe die Beobachtungsdauer vom echokardiographischen Befund ab. Die Anzahl der Messzeitpunkte zwischen der sPDA und der non-sPDA Gruppe unterschied sich jedoch nicht. Die erste Messung erfolgte bei beiden Gruppen im Median am 4. Lebenstag. Die letzte Messung der non-sPDA Gruppe entsprach im Median dem Tag des erfolgreichen Ductusverschlusses, nämlich dem 8. Lebenstag. Klinische und mikrozirkulatorische Ergebnisse der 21 Tage alten Kontrollgruppe wurden wegen des unterschiedlichen Lebensalters nicht in direkten Vergleich mit der sPDA und der non-sPDA Gruppe gestellt. Ziel der Kontrollgruppe war der

Vergleich der Mikrozirkulation zwischen linkem und rechtem Arm nach anatomischem, echokardiographisch festgestelltem Ductusverschluss.

Auf Grund der strengen Einschlusskriterien und des großen Zeitaufwands, den die Methode mit sich bringt, erwies sich die Rekrutierung der Probanden als sehr schwierig. In 2 Jahren wurden 40 Patienten rekrutiert und im Rahmen der Studie untersucht. Eine Ausweitung der Studie mit mehr Probanden zur Erhöhung der statistischen Qualität war durch die zeitliche Einschränkung leider nicht möglich.

## 4.2 METHODIK

### 4.2.1 MESSUNGEN

Für die Messungen wurde ein MicroScan Mikroskop mit Side Dark Field Imaging Technik verwendet. Das Gerät ist eine Weiterentwicklung des Vorgängermodells Cytoscan, welches die Orthogonal Polarization Spectral Imaging Technik zur Bilddarstellung benutzte. Diese Technik wurde mit Hilfe intravitaler Fluoreszenzmikroskopie am Tiermodell validiert.<sup>55, 56</sup>

De Backer et al. legten folgende 5 Voraussetzungen für die sublinguale Bildaufnahme fest: mindestens 3 Bildsequenzen pro Organ, Vermeidung von Druck-Artefakten, die richtige Fokussierung des Mikroskops sowie Kontrasteinstellung, Eliminieren von Flüssigkeiten zwischen Mikroskop und untersuchtem Gewebe, sowie eine gute Bildaufnahmequalität.<sup>33</sup> Diese Kriterien wurden in unseren transkutan durchgeführten Messungen berücksichtigt. Somit wurde eine gute Messqualität sichergestellt.

Ein möglicher Kritikpunkt an der Bildaufnahmequalität ist der Wechsel zwischen Videoaufnahmen mit indirekter Digitalisierung und Messungen mit direkter Digitalisierung am PC. Bei der Konvertierung von Videoaufnahmen in digitale Bilder muss von einem Informationsverlust ausgegangen werden. Dieser Fehler wurde jedoch minimiert, indem nur unkomprimierte Videodateien für die Auswertung verwendet wurden. Somit kann dieser Fehler vernachlässigt werden und sollte nicht für die Veränderungen in der Mikrozirkulation in unseren Messungen verantwortlich sein.<sup>33</sup>

Ein weiteres Problem des Wechsels zwischen Video und Notebook, waren die unterschiedlichen Bildformate (NTSC Videorecorder vs. PAL Digitalisierung mit Notebook). Um Fehler durch unterschiedliche Bildformate zu vermeiden,<sup>33</sup> wurden die Mikrozirkulationsbilder mittels zweier unterschiedlicher Kalibrierungen ausgewertet werden.

### 4.2.2 AUSWERTUNG

Zur Auswertung von Mikrozirkulationsbildern stehen im Wesentlichen drei verschiedene Methoden zur Auswahl: das Capiscope Programm, die Grid Methode von De Backer oder von de Boerma<sup>16</sup>, sowie die Microvision Analysis Software.

Bei der Auswertung durch das Capiscope Programm werden Gefäße manuell markiert und die resultierende funktionelle Gefäßdichte automatisiert berechnet. Zudem bietet die Capiscope Software eine manuelle Durchmesserberechnung und Flussgeschwindigkeitsberechnung an. Nachteil ist der

große Zeitaufwand sowie die Subjektivität bei der Markierung der Gefäße. Auf Grund dieser Einschränkungen wurde auf eine Verwendung verzichtet.

Die Grid Methode beruht auf einer Unterteilung des Bildausschnittes mittels horizontaler und vertikaler Linien. Die funktionelle Gefäßdichte berechnet sich durch die Anzahl der die Linien kreuzenden Gefäße in Relation zur Länge der Linien. Vorteil ist der im Vergleich zu Capiscope kürzere Zeitaufwand, sowie die niedrige inter- und intraindividuelle Variabilität.<sup>33</sup> Nachteilig ist jedoch die Ungenauigkeit der Methode, da die errechneten Größen lediglich Näherungswerte liefern. Der genaue Verlauf der Gefäße außerhalb der Schnittpunkte bleibt unberücksichtigt. Diese Methode wurde bisher bei sublingualen Bildern erwachsener Patienten mit Sepsis verwendet. Dort zeichnet sich das Gefäßbild insbesondere durch ein weniger dichtes Kapillarnetz aus, so dass die Kreuzungen übersichtlich und eindeutig auszuzählen sind. Diese Methode eignet sich allerdings nur bedingt für die Evaluation der Mikrozirkulation bei extremen Frühgeborenen, weshalb sie in dieser Arbeit ebenfalls nicht zur Anwendung kam.

Die Microvision Analysis Software ist ein automatisiertes Auswertungsprogramm, welches Gefäße selbständig markiert und die funktionelle Gefäßdichte, sowie die Durchmesserbestimmung automatisiert berechnet. Der Benutzer hat die Möglichkeit zur Korrektur der automatisierten Auswahl durch das Löschen von fälschlich markierten Artefakten und zur Markierung nicht erfasster Gefäße. Das Programm kann zusätzlich die Flussgeschwindigkeit der Erythrozyten berechnen, sowie die Qualitätsbestimmung nach Boerma durchführen. Auf Grund der Objektivität der Messung, der Genauigkeit der Resultate und der vereinfachten Auswertung, wurde die MAS Analyse verwendet.

Ausgewertet wurden in unserer Studie die funktionelle Gefäßdichte, die Vessel Coverage und die Gefäßdurchmesserverteilung. Die Qualität des Flusses und die Flussgeschwindigkeit wurden nicht analysiert. Pro Bildsequenz dauerte die Auswertung zwischen 15-30 min.

Die Auswertung weiterer mikrozirkulatorischer Parameter erschien aus den folgenden Gründen nicht sinnvoll: Auf die Auswertung der Qualität des Flusses und somit des Microcirculatory Flow Indexes (MFI) wurde in unserer Studie verzichtet, da nahezu alle analysierten Bildausschnitte einen kontinuierlichen Fluss zeigten. Des Weiteren stellte sich bei der retrospektiven Analyse die Beurteilung der Qualität des Flusses als äußerst schwierig heraus. Die Ätiologie der Veränderungen der Qualität des Flusses wäre nicht sicher zuzuordnen gewesen. Denn neben einer beeinträchtigten Mikrozirkulation können auch versehentlich verursachte Druckartefakte die Qualität des Flusses bei extrem Frühgeborenen beeinträchtigen.

Die Geschwindigkeit des Flusses in den Gefäßen wurde in verschiedenen Bildern ausgewertet. Allerdings variierte diese innerhalb der einzelnen Gefäßgrößen enorm. Daher hätte nur eine Auswertung von ca. 50% der Flußgeschwindigkeiten verlässliche Werte ergeben. Auf Grund der daraus resultierenden Ungenauigkeit wurde deswegen in dieser Arbeit auf die Bestimmung der Flussgeschwindigkeit verzichtet.

### 4.3 HÄMODYNAMISCH SIGNIFIKANTER DUCTUS?

Die Echokardiographie bietet eine einfache Methode die Durchgängigkeit des Ductus arteriosus zu untersuchen. Trotzdem bleibt die Einschätzung, ob ein Ductus arteriosus potentiell gefährlich und somit hämodynamisch relevant ist, schwierig. Problematisch ist auch der Begriff der hämodynamischen Signifikanz. Manchmal wird ein großer Links zu Rechts Shunt aus Furcht vor möglichen Komplikationen wie z.B. Gehirnblutungen und respiratorischer Insuffizienz bereits als hämodynamisch relevant beurteilt. Andere ziehen erst erste Zeichen einer Herzinsuffizienz für diese Einschätzung heran.<sup>126, 155</sup> Die objektive Entscheidung basiert allerdings auf festen echokardiographischen Kriterien. Diese kann frühestens am dritten Lebenstag getroffen werden. So sind eine erhöhte LA/Ao Ratio von über 1,4 bzw. 1,5, sowie ein Ductusdurchmesser von größer als 1,4 mm hinweisend auf eine hämodynamische Signifikanz.<sup>5, 123</sup> Weiteren Aufschluss kann eine Dopplermessung geben. Es gibt daher keinen einzelnen Parameter für die Messung der hämodynamischen Relevanz des Ductus arteriosus. Die Beurteilung muss klinische und echokardiographische Kriterien mit einbeziehen.

Als weitere Möglichkeiten zur Beurteilung der hämodynamischen Relevanz werden derzeit Studien zum Verhältnis des Flusses des Truncus coeliacus (CAF) zum links ventrikulären Auswurf (LVO), oder auch NT-Pro B Natriuretisches Peptid (NTpBNP) als Frühmarker für die zukünftige Diagnostik überprüft.<sup>37, 38</sup>

In dieser Studie wurde die echokardiographische Beurteilung der hämodynamischen Relevanz durch Kinderkardiologen mit den in Kapitel 2.2.3 auf S. 35 beschriebenen echokardiographischen Kriterien durchgeführt. Die Therapieentscheidung wurde jedoch stets gemeinsam mit den Neonatologen unter Berücksichtigung des klinischen Zustands des Kindes getroffen. Entscheidend für die Zuordnung in non-sPDA und sPDA Gruppe war letztendlich die Notwendigkeit einer medikamentösen oder operativen Therapie.

Betrachtet man retrospektiv die non-sPDA Gruppe so hatten nur 7 von 12 Kindern (58,6%) keinen echokardiographisch diagnostizierten PDA. Die restlichen Kinder hatten laut Kardiologen einen echokardiographisch nicht hämodynamisch relevanten Ductus (Echoscoring 1), der nicht therapiert wurde. Während Kinder mit Echoscoring 1 zur Sicherung der Diagnose noch zumindest ein weiteres Mal echokardiographisch untersucht wurden, wurden Kinder ohne PDA nur bei klinischer Auffälligkeit während des Beobachtungszeitraumes nochmals echokardiographisch untersucht. Zumindest 2 Kinder (zuvor Echoscoring 0) hatten demnach im weiteren Verlauf einen nicht hämodynamisch signifikanten Ductus, was einer Wiedereröffnung des Ductus entspricht. Somit muss die Zusammensetzung der non-sPDA Gruppe kritisch hinterfragt werden, da insbesondere auf Grund des extremen Patientenkollektivs das Risiko einer Ductuswiedereröffnung und möglicher hämodynamischer Signifikanz nicht ausgeschlossen werden kann. Dies könnte unter anderem die

Rechts-Links Unterschiede in der non-sPDA Gruppe erklären. Es stellt sich auch die Frage, ob am dritten Lebenstag extrem frühgeborener Kinder ein langfristiger Ductusverschluss postuliert werden kann. Vielleicht sollten in Zukunft in jedem Fall weitere echokardiographische Untersuchungen bei Frühgeborenen auch ohne PDA in Erwägung gezogen werden. In dieser Studie ist die Unterteilung in sPDA und non-sPDA Gruppe nicht alleine eine echokardiographische, sondern vor allem auch eine therapiebasierte Entscheidung.

Um gesicherte Erkenntnisse über die Mikrozirkulation von Frühgeborenen ohne PDA zu erhalten wurde deshalb eine weitere Kontrollgruppe von drei Wochen alten ehemaligen Frühgeborenen eingeführt. Alle Kinder der Kontrollgruppe wurden zuvor echokardiographisch untersucht. In der dritten Lebenswoche ist davon auszugehen, dass bereits ein definitiver Ductusverschluss eingetreten ist. Dies ermöglichte, mikrozykulatorische Daten, die sicher unabhängig von einer Persistenz des Ductus arteriosus sind, zu erhalten.

## 4.4 VERÄNDERUNGEN DER MIKROZIRKULATION

### 4.4.1 FINDET SICH EINE VERÄNDERTE MIKROZIRKULATION BEI FRÜHGEBORENEN MIT HÄMODYNAMISCH SIGNIFIKANTEM PDA IM VERGLEICH ZU FRÜHGEBORENEN OHNE PDA?

#### 4.4.1.1 Reduktion der funktionellen Gefäßdichte

Sowohl prä- als auch postduktal zeigt sich vor medikamentöser Therapie eine verringerte funktionelle Gefäßdichte bei Kindern mit hämodynamisch signifikantem Ductus arteriosus im Vergleich zu Kindern ohne / bzw. mit nicht hämodynamisch signifikantem Ductus arteriosus (siehe 3.3.4 auf S. 57). Nach erfolgreicher Therapie verschwindet der Unterschied in der funktionellen Gefäßdichte zwischen beiden Gruppen.

Die Relevanz des Parameters „**funktionelle Gefäßdichte**“ konnte in verschiedenen Studien nachgewiesen werden. So zeigten Kerger et al., dass eine ausreichende funktionelle Kapillardichte der entscheidende Faktor zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden beim hämorrhagischen Schock ist.<sup>71</sup> Nolte et al. konnten zuvor nachweisen, dass die funktionelle Gefäßdichte als Maß für Gewebeoxygenierung dient. In ihrer Studie zeigten sie zudem die Untersucherunabhängigkeit dieses Parameters.<sup>93</sup>

Die funktionelle Gefäßdichte kann durch viele interagierende Faktoren beeinflusst werden. Zunächst müssen neben der Persistenz des Ductus arteriosus als Ursache für die verringerte funktionelle Gefäßdichte in der sPDA Gruppe auch weitere klinische Parameter in Erwägung gezogen werden:

- Unterschiede im Gestationsalter könnten einen Einfluss auf die Entwicklung der Mikrozirkulation in utero und auch postpartal haben. Es kann vermutet werden, dass sich mit zunehmendem Reifegrad auch die Struktur der Mikrozirkulation verändert. In dieser Studie hatten die Kinder der sPDA Gruppe ein signifikant niedrigeres Gestationsalter als in der non-sPDA Gruppe. Dies beeinflusst möglicherweise die Ergebnisse. Die Reifung der Mikrozirkulation mit unterschiedlichem Gestationsalter ist bisher noch nicht genügend erforscht.
- Stark et al. konnten mittels Laser-Doppler-Fluorimetrie geschlechtsspezifische Unterschiede in der Mikrozirkulation nach. Jungen hatten in den ersten Lebensstunden einen höheren Fluss in der Mikrozirkulation als Mädchen.<sup>128</sup> In der sPDA und non-sPDA Gruppe findet sich jedoch eine gleiche Verteilung der Geschlechter, so dass die beobachteten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hiermit nicht erklärt werden können.



- Respiratorische Parameter wie MAD und PEEP können durch eine Erhöhung des intrathorakalen Drucks hämodynamische Effekte z.B. eine Verringerung des linksventrikulären Auswurfs verursachen und dadurch möglicherweise die Mikrozirkulation beeinflussen.<sup>83</sup> In der sPDA Gruppe benötigte ein höherer Anteil an Frühgeborenen eine tracheale Beatmung als in der non-sPDA Gruppe. Dies wiederum könnte die hämodynamischen Variablen und somit die mikrozirkulatorischen Ergebnisse beeinflussen. Dagegen spricht, dass sich trotz unterschiedlicher Beatmungsform zu den verschiedenen Messzeitpunkten keine Unterschiede in den Beatmungsparametern zwischen beiden Gruppen fanden. So fand sich zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied im mittleren alveolären Druck (MAD), was gegen die Theorie eines höheren intrathorakalen Druckes in der sPDA Gruppe und einer dadurch verursachten erniedrigten funktionellen Gefäßdichte spricht. Bei vergleichbarem MAD und bei einer Abhängigkeit der Mikrozirkulation von diesem Parameter hätte man eine vergleichbare funktionelle Gefäßdichte erwartet. Des Weiteren können Unterschiede in der Beatmungsform nicht die Unterschiede in der Mikrozirkulation zwischen dem linken und dem rechten Arm erklären.
- Hämatologische Parameter wie der Hämoglobingehalt und der Hämatokrit könnten die Ergebnisse beeinflusst haben. Genzel-Boroviczény et al. konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen steigendem Hämoglobingehalt und einem Anstieg der funktionellen Gefäßdichte nachweisen<sup>45</sup>. In dieser Studie unterschieden sich jedoch Hämatokrit und Hämoglobingehalt vor Therapiebeginn nicht zwischen beiden Gruppen, so dass dies auch keine Erklärungsgrundlage für die erniedrigte funktionelle Gefäßdichte in der sPDA Gruppe bietet.
- Hämodynamische Parameter wie z.B. der Blutdruck könnten ebenfalls Unterschiede in der Mikrozirkulation bewirken. Vor Therapie war der diastolische Blutdruck in der sPDA Gruppe signifikant niedriger und die Blutdruckamplitude signifikant höher, beim systolischen Blutdruck und dem mittleren arteriellen Druck fand sich jedoch kein Unterschied. In anderen Studien konnte bisher kein Einfluss des Blutdrucks auf die Mikrozirkulation nachgewiesen werden. De Backer et al. gehen sogar von einer Unabhängigkeit der Mikrozirkulation von dem Blutdruck aus.<sup>30</sup> Des Weiteren sind die Unterschiede im Blutdruck wiederum auf die Präsenz eines hämodynamisch wirksamen Ductus arteriosus zurück zu führen.
- Ein erhöhter pCO<sub>2</sub> in der Blutgasanalyse der sPDA Gruppe vor Therapie bietet in unserer Studie keine Erklärung für die Reduktion der funktionellen Gefäßdichte in der sPDA Gruppe. Denn Hyperkapnie führt zu einer Vasodilatation, folglich hätte man eine erhöhte funktionelle Gefäßdichte erwartet.<sup>136</sup> Vermutlich sind die erhöhten pCO<sub>2</sub> Werte auf eine schlechtere respiratorische Situation bei hämodynamisch wirksamem Ductus zurück zu führen.

- Zwischen den Frühgeborenen beider Gruppen findet sich kein Unterschied in Körper- und Inkubator temperatur. Somit kann eine verbesserte Mikrozirkulation durch eine höhere Inkubator temperatur in der non-sPDA Gruppe ausgeschlossen werden.<sup>47</sup>

Folglich ist es höchst wahrscheinlich, dass die Unterschiede in der funktionellen Gefäßdichte zwischen der sPDA und der non-sPDA Gruppe auf die Präsenz eines hämodynamisch signifikanten Ductus arteriosus zurückzuführen sind.

Ein hämodynamisch wirksamer PDA führt zu einer Hyperperfusion der Lunge, sowie zu einer Hypoperfusion der Peripherie. Der diastolische Blutdruck ist bei einem großen Links-Rechts-Shunt erniedrigt. Es kommt zu einer diastolischen Flussumkehr des Blutes (auch „Ductal Steal“ genannt). Im schlimmsten Fall führt dies zu einem diastolischen Rückfluss des Blutes von der Aorta zurück in den Ductus arteriosus und in die Pulmonalarterien. Große Shunts können bis zu 50% des Auswurfsvolumens zurück fließen lassen.<sup>104</sup> Spach et al. untersuchten die pulsatile aorto-pulmonale Druckflusskurve bei Patienten mit einem persistierendem Ductus arteriosus: Bei einem großen Links-zu-Rechts Shunt ist das Volumen des Vorwärtsflusses in der Aorta zu gleichen Teilen in einen Vorwärts- und Rückwärtsfluss aufgeteilt, und somit der Fluss zu den unteren Extremitäten reduziert.<sup>127</sup> Dies resultiert wiederum in einer relativen Minderperfusion aller systemischen Arterien einschließlich der Gehirn- und Darmversorgung.<sup>126</sup> Assoziationen eines PDA mit nekrotisierender Enterokolitis, bronchopulmonaler Dysplasie, Gehirnblutungen, sowie Frühgeborenenretinopathie werden auf diese Veränderungen der Hämodynamik zurückgeführt. Ito konnte hier den Einfluss mikrozirkulatorischer Dysfunktion auf die Pathogenese der experimentell verursachten nekrotisierenden Enterokolitis bei Ratten nachweisen.<sup>67</sup> Ursächlich dafür könnte die, durch einen diastolischen Rückfluss des Blutes in den Ductus verursachte, Hypoperfusion der Peripherie sein und das daraus resultierende verminderte Blutvolumen. Es ist bekannt, dass der linke Ventrikel sein Herzminutenvolumen bei einem großen Links-zu-Rechts Shunt signifikant erhöhen kann. Reicht dies nicht aus, kann zusätzlich der Blutfluss signifikant umdirigiert werden.<sup>127</sup> Diese Umverteilung des Blutflusses erfolgt sogar bei kleinen Shunts. Zunächst wird die Haut-, Knochen- und Skelettmuskeldurchblutung reduziert, gefolgt von der Gastrointestinal- und Nierendurchblutung. Der Blutfluss dieser Organe reduziert sich auf Grund einer Kombination von erniedrigtem Perfusionsdruck (wegen des niedrigen diastolischen Drucks) mit lokalisierter Vasokonstriktion, welche man wiederum in einer erniedrigten Gefäßdichte darstellen kann.

Eine systemische Hypoperfusion durch den „Ductal Steal“ Effekt in der sPDA Gruppe ist also höchst wahrscheinlich. Der daraus entstehende Volumenmangel in der Peripherie bietet eine Erklärungsgrundlage für die Reduktion der funktionellen Gefäßdichte bei Frühgeborenen mit hämodynamisch signifikantem PDA.

#### 4.4.1.2 Verschiebung der Durchmesser-Verteilung hin zu kleineren Gefäßen

In der sPDA Gruppe findet sich sowohl prä- als auch postduktal ein signifikant höherer Prozentsatz an kleinen Gefäßen, während der Anteil an mittleren und großen Gefäßen im Vergleich zur non-sPDA Gruppe erniedrigt ist.

Die kleinen Gefäße sind verantwortlich für den Sauerstoffaustausch und somit eine der Hauptaufgaben der Mikrozirkulation. Störungen der Mikrozirkulation in den kleinen Gefäßen sind bei besonders schweren Krankheitsfällen beschrieben. De Backer et al. zeigten einen signifikanten Abfall der kleinen Gefäße (hier als Gefäße mit einem Durchmesser von  $<20\mu\text{m}$  definiert) bei Patienten mit schwerer Sepsis.<sup>30</sup> Somit stellt sich die Frage wieso in unserer sPDA Gruppe der Anteil an kleinen Gefäßen im Vergleich zur non-sPDA Gruppe sogar erhöht ist.

Wie in 4.4.1.1 dargestellt, führt ein hämodynamisch wirksamer Ductus arteriosus zu einer Minderperfusion der Peripherie und somit einer erniedrigten funktionellen Gefäßdichte. Wir postulieren, dass die Hypoperfusion in der sPDA Gruppe zu einer Vasokonstriktion der mittleren und größeren Gefäße führt, um eine ausreichende Füllung der kleinen Gefäße zu gewährleisten. Es zeigt sich ein höherer Prozentsatz an kleineren Gefäßen in der sPDA Gruppe, der in Relation zur erniedrigten Gefäßdichte gerade noch die Integrität der kleinen Gefäße und somit die wichtigsten Aufgaben der Mikrozirkulation ermöglicht. So ergibt sich durch einen höheren Prozentsatz an kleinen Gefäßen bei reduzierter funktioneller Gefäßdichte eine mit der non-sPDA Gruppe vergleichbare Kapillarlänge der kleinen Gefäße.

Vermutlich ist also das Eröffnen der kleinen Gefäße als Reaktion auf den durch den hämodynamisch wirksamen Ductus ausgelösten Volumenmangel (durch die Hypoperfusion in der Peripherie) zu sehen. Das Eröffnen der kleinen Gefäße kann die Gewebeoxygenierung und die metabolische Versorgung sicherstellen. Die Gewebeoxygenierung wird von einem komplexen Mechanismus von sich öffnenden und schließenden präkapillären Sphinktern reguliert. Diesen Mechanismus nennt man Vasomotion.<sup>106</sup> Sie scheint somit eine entscheidende Rolle für die optimale Blutverteilung im Gefäßbett zu spielen, indem sie Gefäßwiderstände aufhebt und dadurch eine funktionelle Rekrutierung zuvor inaktiver Netzwerke ermöglicht.

Rossi et al. konnten bei Erwachsenen eine hoch signifikante Erhöhung des Blutflusses auf Grund vasomotorischer Veränderungen nach post-ischämischen Ereignissen nachweisen.<sup>110, 111</sup> Ursino et al. wiesen nach, dass eine Stimulierung der Vasomotorik eine 40-60% Erhöhung des Blutflusses zur Folge haben kann.<sup>141</sup> Dies kann durch eine funktionelle Rekrutierung von zuvor inaktiven Mikrozirkulationsbereichen erklärt werden. Somit wurden bereits mehrfach Mechanismen nachgewiesen, die, wie in dieser Studie beobachtet, zu einer funktionellen Antwort auf hämodynamische Ereignisse führen.

Anstatt einer funktionellen Reaktion auf die Hypoperfusion in der Peripherie könnte man aber auch eine Veränderung der Gefäßdurchmesser durch einen erniedrigten intrakapillären Druck durch Volumenmangel vermuten. Jedoch konnte ein solcher Mechanismus in Studien bisher nicht nachgewiesen werden. Man geht bisher davon aus, dass der Gefäßdurchmesser vom intrakapillären Druck unabhängig ist.<sup>85</sup> Dies bedeutet, dass Kapillaren nicht ihren Durchmesser als Antwort auf einen höheren Gefäßdruck vergrößern können. Sie können aber bei einem zu niedrigen Gefäßdruck kollabieren. Ein adäquater intrakapillärer Gefäßdruck und ein ausreichendes Blutvolumen ist somit Voraussetzung für die Durchgängigkeit der kleinen Gefäße. Folglich kann man sich die Umverteilung der Gefäßdurchmesser in der sPDA Gruppe so erklären, dass nur durch die Vasokonstriktion größerer Gefäße ein ausreichender Kapillardruck in den kleinen Gefäßen und somit deren Integrität gewährleistet werden konnte.

Somit lässt die Veränderung der Durchmesser-Verteilung folgende Hypothese zu: Eine mögliche Reaktion auf die Hypovolämie könnte die Vasokonstriktion größerer Gefäße sein. Diese Veränderungen in der Gefäßdurchmesser-Verteilung könnten als funktionelle Reaktion der Vasomotorik auf eine drohende Gewebehypoxie und einer Rekrutierung kleinerer Gefäße auf Kosten der Gefäße mit größeren Durchmessern gedeutet werden. Durch diese Veränderung des Blutflusses im Gefäßbett kann ein ausreichender intrakapillärer Gefäßdruck gewährleistet und ein Kollabieren der Kapillaren verhindert werden. Die Hypoperfusion wäre somit durch die im Vergleich vermehrte Durchblutung von kleinen Gefäßen ausgeglichen. Eine ausreichende Sauerstoffversorgung wäre somit gewährleistet.

Die Aufrechterhaltung der Gewebeoxygenierung kann wiederum auf eine frühe medikamentöse Therapie des Ductus arteriosus im Studienkollektiv zurückgeführt werden. In der Regel erfolgte die erste Indomethacin Therapie bereits am dritten Lebenstag. Interessant wären weitere Untersuchungen an Kindern unmittelbar vor einer Ductusligatur, um zu beobachten, ob bei noch größerer hämodynamischer Relevanz des Ductus weiterhin die Gesamtlänge an kleinen Gefäßen aufrecht erhalten werden kann.

Die Hypothese, dass ein hämodynamisch signifikanter Ductus arteriosus die Mikrozirkulation Frühgeborener beeinflusst, wird durch die Beobachtungen weiterer Studien unterstützt.

De Felice et al konnten mittels eines Reflektions-Spectrophotometers einen signifikanten Unterschied in der Hautdurchblutung zwischen sPDA und non-sPDA Kindern nachweisen.<sup>34</sup> In ihrer Studie zeigten sie, dass sPDA Kinder eine erniedrigte Hautdurchblutung an der Stirn (präduktal) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe hatten. An der Fußsohle (postduktal) konnten sie keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen darstellen. Dies begründen sie durch eine organspezifische Umverteilung der Durchblutung bei Kindern mit sPDA.

Underwood et al. konnten mit Hilfe von Near-Infra-Red-Spectroscopy (NIRS) nachweisen, dass Kinder mit einem hämodynamisch signifikanten Ductus arteriosus in der Niere und dem Musculus deltoideus eine erniedrigte Sauerstoffsättigung aufweisen.<sup>140</sup> Nach Therapie mit Indomethacin stiegen die Sättigungswerte wieder an.

Lemmers et al. zeigten, dass Kinder mit hämodynamisch wirksamen Ductus arteriosus eine verringerte zerebrale Oxygenierung und eine erhöhte zerebrale Sauerstoffextraktion nachweisen. Unter Therapie mit Indomethacin nahm die zerebrale Oxygenierung nicht weiter ab.<sup>80</sup>

Somit werden die hier diskutierten Ergebnisse von anderen Studien gestützt.

#### 4.4.1.3 Reduktion der Vessel Coverage

Die in der sPDA Gruppe **reduzierte Vessel Coverage** ergibt sich einerseits durch eine erniedrigte funktionelle Gefäßdichte, andererseits durch einen deutlich erniedrigten Prozentsatz an großen Gefäßen.

Der Parameter Vessel Coverage wurde im Rahmen dieser Studie erstmalig entwickelt. Es handelt sich um einen virtuellen Parameter, der aus der automatisch bestimmten Flächenberechnung im MAS Programm manuell errechnet werden kann. Dafür müssen lediglich 3 Parameter (Area S, also der Flächenanteil, die von den kleinen Gefäßen bedeckt wird, sowie Area M (Flächenanteil der mittleren Gefäße) und Area L (Flächenanteil der großen Gefäße)) addiert werden. Die Flächenbestimmung Area S / M / L erfolgt automatisiert durch das MAS Programm, und wird aus der Grauabdeckung eines Bildausschnitts berechnet. Vorteil dieses Parameters ist die Einfachheit, die Aussagekraft und die Untersucherunabhängigkeit. Denn die Vessel Coverage wird durch die „Grauwertbestimmung“ im Bildausschnitt berechnet, so dass sie komplett automatisiert erfolgt und auch nicht manuell durch den Untersucher beeinflusst werden kann. Zudem wird der Parameter nur wenig durch Artefakte beeinflusst, da diese meist viel geringere Auswirkungen auf die Flächenabdeckung eines Bildausschnitts durch Gefäße haben, als auf die Gesamtgefäßlänge (die wiederum artifiziell durch Artefakte und Untersucher beeinflusst werden kann).

Durch die Kombination der Parameter funktionelle Gefäßdichte und Gefäßdurchmesserverteilung könnte die Vessel Coverage also in Zukunft als einfach zu evaluierender Parameter einen Gesamtüberblick über den momentanen Zustand der Mikrozirkulation geben. Bisher wurde der Parameter der Vessel Coverage nur in dieser Arbeit verwendet und somit nur durch diese Daten validiert. Es zeigt sich jedoch, dass die Vessel Coverage in allen Ergebnissen dieser Studie mit den bereits validierten Parametern, wie die funktionelle Gefäßdichte und die Gefäßdurchmesserverteilung übereinstimmt. Durch die Kombination verschiedener Aussagen, könnte dieser Parameter für

zukünftige Studien sehr wichtig sein. So bietet die Vessel Coverage -als äußerst objektiver und untersucherunabhängiger Parameter- einen schnellen Überblick über die aktuelle Mikrozirkulationssituation. Desto niedriger die Vessel Coverage, umso eingeschränkter ist demnach die mikrozirkulatorische Versorgung des Gewebes. Im klinischen Alltag könnte eine Vessel Coverage, die automatisiert bestimmt wird und einfach zu verstehen ist, in Zukunft Ärzten die Möglichkeit geben, auch mikrozirkulatorische Parameter in die Beurteilung eines hämodynamisch wirksamen PDA mit einzubeziehen, ohne dazu multiple mikrozirkulatorische Parameter zu beachten.

Eine weitere Evaluierung dieses einfachen und äußerst aussagekräftigen Parameters sollte also in Zukunft bei weiteren mikrozirkulatorischen Fragestellungen in Betracht gezogen werden.

#### **4.4.2 STIMMEN DIE ERHOBENEN MIKROZIRKULATORISCHEN BEFUNDE MIT DEN ETABLIERTEN DIAGNOSEKRITERIEN EINES HÄMODYNAMISCH WIRKSAMEN PDA ÜBEREIN?**

Wie erörtert, beruht die Gruppeneinteilung sPDA und non-sPDA auf der durch Kinderkardiologen durchgeführten echokardiographischen Untersuchung der Frühgeborenen.

Die mikrozykulatorischen Befunde der sPDA Gruppe unterscheiden sich signifikant von denen der non-sPDA Gruppe. Somit stimmen die erhobenen mikrozykulatorischen Befunde mit den jeweiligen echokardiographischen Befunden überein. Die Therapieentscheidung kann also auf mikrozykulatorischer Ebene nachvollzogen werden.

Unsere Ergebnisse zeigen zum ersten Mal die Konsequenzen eines hämodynamisch signifikanten PDAs auf der Mikrozykulationsebene. Die hier gewonnenen Erkenntnisse könnten in Zukunft dazu beitragen, den Pathomechanismus klinischer Komplikationen und die Mortalität dieses Krankheitsbildes zu klären. Noori et al. veröffentlichten Befunde, die eine signifikant höhere Mortalität von Frühgeborenen mit persistierendem Ductus arteriosus (bis 8-fach erhöhtes Risiko) aufzeigten.<sup>95</sup> Die häufigste Todesursache war ein Multiorganversagen, welches die Hypothese eines erniedrigten systemischen Blutflusses und folglich eingeschränkter Organfunktion und Gewebsschäden unterstützt. In deren Studie hatten Kinder mit einem mittel- bis großen PDA eine höhere Mortalität als Kinder ohne PDA.

Die in der aktuellen Untersuchung gewonnenen Erkenntnisse unterstützen die These, indem sie die Veränderungen der Mikrozykulation belegen.

#### 4.4.3 FINDEN SICH UNTERSCHIEDE IN DER MIKROZIRKULATION ZWISCHEN DEM PRÄDUKTALEN, RECHTEN UND DEM POSTDUKTALEN, LINKEN ARM?

In den Ergebnissen dieser Arbeit findet sich in der sPDA Gruppe vor Therapie eine signifikant höhere funktionelle Gefäßdichte postduktal (linker Arm) im Vergleich zu präduktal (rechter Arm). Nach Ductusverschluss findet sich kein Unterschied mehr zwischen dem linken und rechten Arm. Nach Beendigung der Therapie ist die funktionelle Gefäßdichte erneut postduktal höher als präduktal.

Auch in der Messung am 3/4\_LT und am 7/8\_LT der non-sPDA Gruppe findet sich postduktal eine signifikant höhere funktionelle Gefäßdichte. In der Kontrollgruppe findet sich am 21\_LT kein Unterschied zwischen prä- und postduktal.

Der Ductus arteriosus mündet distal des Abgangs der linken Arteria Subclavia, somit sind anatomisch gesehen sowohl der linke als auch der rechte Arm präduktale Gefäße.<sup>132</sup> Allerdings liegt die Mündung der linken A. subclavia sehr viel näher am Ductus arteriosus. Beim Vorliegen eines persistierenden Ductus arteriosus ist der Fluss präduktal akzeleriert, während der postduktale Fluss bis zu einem gewissen Grad retrograd ist. Es bleibt spekulativ, ob dieser retrograde Fluss Volumen von der rechten A. subclavia abzieht („Steal phenomenon“) und so ursächlich für die erniedrigte funktionelle Gefäßdichte präduktal ist. Der Rückwärtsfluss im Isthmusbereich könnte wiederum den gegenteiligen Effekt bewirken und vermehrt Volumen in die linke, postduktale A. subclavia schaffen.

Für diese Hypothese sprechen auch Studien, die zeigen, dass ein schwerwiegender hämodynamisch signifikanter Ductus einen retrograden, diastolischen Fluss in der Gehirndurchblutung, und somit auch in präduktalen Gefäßen, auslösen kann.<sup>73</sup> Ist ein zerebraler diastolischer Rückfluss vorhanden, so kann man auch einen retrograden Fluss in der rechten A. subclavia postulieren.

Als weitere Erklärungshypothese könnte auch eine reaktive Hyperperfusion des linken, postduktalen Arms dienen. Nach ihr könnte postduktal zuvor durch eine Minderperfusion auf Grund eines retrograden Flusses in der linken A. subclavia eine reaktive Hyperperfusion bei einem hämodynamisch wirksamen PDA ausgelöst worden sein. Eine reaktive Hyperämie ist definiert als eine über den Ruhezustand hinaus gesteigerte Perfusion nach einer Zeit reduzierten Blutflusses. Eine Hyperämie ist oft mit einer Akkumulation vasodilatatorischer Metabolite assoziiert, welcher ein anaerober Mechanismus während einer Gewebhypoxie produziert.<sup>137</sup>

Vermutlich ist eine Kombination dieser beiden Mechanismen für die Diskrepanz in der funktionellen Gefäßdichte zwischen präduktal und postduktal zu sehen, jedoch muss dieser Mechanismus in weiteren Studien geklärt werden. In Zukunft sollte jedoch bei neonatologischen Studien der Einfluss von präduktal und postduktalen Messorten berücksichtigt werden.

Bisher konnte nur in einer weiteren Studie ein Hinweis auf einen Unterschied in prä- und postduktaler Mikrozirkulation gezeigt werden. De Felice<sup>34</sup> fand mittels Reflektions-Spectrophotometrie bei



Frühgeborenen mit hämodynamisch signifikantem Ductus präduktal eine reduzierte Hautdurchblutung im Vergleich zur Kontrollgruppe. Postduktal zeigte sich kein Unterschied zwischen der Ductus- und der Kontrollgruppe. De Felice postulierte als Erklärung eine subklinische Vasokonstriktion präduktal auf Grund einer systemischen Hypoperfusion.<sup>41</sup>

Geht man von einer durch einen persistierenden Ductus arteriosus bedingten Ursache aus, so ist zu fragen, wieso sich auch in der non-sPDA Gruppe Unterschiede zwischen rechtem und linkem Arm, sowie nach Beendigung der Therapie in der sPDA Gruppe finden?

Zur Beantwortung helfen die 3 Wochen alte Kontrollgruppe und Kinder mit einem Echoscoring von 0 nach medikamentöser Therapie. Zu diesen Gruppen gehören ausschließlich Kinder nach definitivem Ductusverschluss. Bei ihnen kann kein Rechts-zu-Links Unterschied festgestellt werden und damit ist bei Kindern nach definitivem Ductusverschluss kein Unterschied in der prä- und postduktalen Mikrozirkulation vorhanden.

Wir vermuten, dass die Rechts-zu-Links Differenz in der non-sPDA Gruppe durch die Gruppenzusammensetzung zu erklären ist. Zu der non-sPDA Gruppe zählen außer Kindern mit verschlossenem Ductus auch Frühgeborene mit einem nicht hämodynamisch relevanten Ductus (mit einem Echoscoring von 1). Somit könnten die Veränderungen in der Mikrozirkulation prä- und postduktal zwar deutlich geringer als in der sPDA Gruppe ausfallen, aber für einen Unterschied in der Mikrozirkulation zwischen dem rechten und linken Arm ausreichen.

Diese Vermutung wird durch die hohe Inzidenz eines persistierenden Ductus arteriosus bei Frühgeborenen gestützt. Es ist wahrscheinlich, dass sich bei einigen Kindern in der non-sPDA Gruppe der Ductus während der Studie wieder eröffnet hat. Klinisch wurde dies nicht erfasst, da nicht bei allen Kindern echokardiographische Kontrolluntersuchungen durchgeführt wurden.

Schwieriger zu erklären ist der erneut aufgetretene Rechts-zu-Links Unterschied in der sPDA Gruppe nach Beendigung der medikamentösen Therapie. Auch hier kann vermutet werden, dass es nach dem Verschluss des Ductus arteriosus (Messzeitpunkt: Nach\_Verschluss), an dem kein Unterschied zwischen der Mikrozirkulation prä- und postduktal nachgewiesen werden konnte, bei einem Teil der Patienten zu einer Wiedereröffnung des Ductus arteriosus kam. Dieser wurde zwar echokardiographisch nicht erfasst, könnte aber zu einer Veränderung der Mikrozirkulation (Messzeitpunkt: Nach\_Therapie) geführt haben.

Eine ganz andere Erklärungshypothese könnte eine intrauterine Ursache der Rechts-zu-Links Differenz zugrunde legen. So fällt in unserer Studie auf, dass in den ersten Lebenstagen sowohl in der non-sPDA als auch in der sPDA Gruppe die funktionelle Gefäßdichte präduktal im Vergleich zu postduktal erniedrigt ist. Möglicherweise ist dieses ja auch physiologisch durch eine interuterin veränderte Hämodynamik verursacht. Für diese Hypothese spricht, dass sich mit zunehmendem Lebensalter kein Unterschied in der Mikrozirkulation zwischen beiden Armen findet. Dagegen spricht

jedoch wiederum, dass unmittelbar Nach\_Verschluss in der sPDA Gruppe kein Rechts-zu-Links Unterschied nachweisbar ist, dieser aber wiederum Nach\_Therapie erneut auftritt. Dies lässt weiterhin einen PDA als Ursache für die Unterschiede in der Mikrozirkulation zwischen prä- und postduktal vermuten.

#### **4.4.4 KORRELIERT EINE VERÄNDERUNG DER MIKROZIRKULATION MIT DER HÄMODYNAMISCHEN RELEVANZ DES DUCTUS ARTERIOSUS?**

Hierzu wurden im Kapitel 3.5 auf S. 64 die verschiedenen Ergebnisse der Untersuchung hinsichtlich der hämodynamischen Relevanz dargestellt.

Die funktionelle Gefäßdichte am postduktalen linken Arm nimmt mit zunehmendem Echocore (stärkere hämodynamische Auswirkungen des PDA) linear ab ( $p < 0,0007$ ). Präduktal findet sich auch eine signifikante Veränderung in der Gefäßdichte mit steigendem Echocore ( $p = 0,0156$ ), jedoch kein linearer Trend. Auf S. 76 wurde die Hypothese erhoben, dass die reduzierte funktionelle Gefäßdichte durch einen „ductal steal“ mit nachfolgender Hypoperfusion der Peripherie verursacht wird. Nach dieser These sollte die funktionelle Gefäßdichte bei einem Echocore von 3 am geringsten sein, was postduktal durch die mit einem steigenden Echocore linear abnehmende funktionelle Gefäßdichte klar bestätigt worden ist. Präduktale Abweichungen von einem linearen Trend lassen zwei Hypothesen zu: einerseits könnte der Ductal steal im rechten präduktalen Arm weniger ausgeprägt sein, andererseits könnte durch die geringe Fallzahl ein linearer Trend verborgen bleiben. Letztere Vermutung wird durch bei höheren Echocores linear abnehmende Vessel Coverage unterstützt.

Im sPDA zu non-sPDA Vergleich zeigt sich, dass beim Vorhandensein eines Ductus der Prozentsatz an kleinen Gefäßen erhöht und jener an großen Gefäßen erniedrigt ist. In der Analyse der Echocores findet man, dass der Prozentsatz an kleinen Gefäßen mit dem Schweregrad des Ductus linear ansteigt und zwar prä- und postduktal. Zugleich nimmt der Anteil an mittleren und größeren Gefäßen mit höherem Echocore signifikant ab, was erneut die Hypothese stützt, dass ein hämodynamisch wirksamer Ductus arteriosus zu einer Vasokonstriktion der großen Gefäße und einer Rekrutierung der kleinen Gefäße führt. Diese Veränderungen korrelieren klar mit der hämodynamischen Relevanz des Ductus.

Nach erfolgreicher Therapie unterscheidet sich die Mikrozirkulation von erfolgreich therapierten Kindern nicht von Werten am 21\_LT der Kontrollgruppe.

**Fazit:**

Mit der hämodynamischen Relevanz des Ductus korrelierende mikrozirkulatorische Veränderungen wurden gefunden, die jedoch auch von klinischen Parametern wie Lebensalter und Hämoglobinkonzentration beeinflusst werden. Vergleicht man allerdings strukturgleiche Gruppen, so können die Mikrozirkulationsparameter direkt mit dem Schweregrad eines hämodynamisch signifikanten Ductus arteriosus korreliert werden.

#### **4.4.5 WELCHE MIKROZIRKULATORISCHEN VERÄNDERUNGEN LASSEN SICH UNTER MEDIKAMENTÖSER THERAPIE EINES HÄMODYNAMISCH WIRKSAMEN PDA ERHEBEN?**

Die medikamentöse Therapie des Ductus arteriosus wird mit verschiedensten Nebenwirkungsprofilen in Verbindung gebracht. So besteht unter Indomethacin Gabe die Gefahr eines reduzierten zerebralen Blutflusses, eines verringerten zerebralen Blutvolumens, einer Oligurie bis hin zu einer vorübergehenden Niereninsuffizienz, nekrotisierender Enterokolitiden, isolierter Darmperforationen, sowie gastrointestinaler Blutungen.<sup>20, 42, 109, 122, 131</sup> Ibuprofen scheint ein geringeres Nebenwirkungsprofil wie eine kontinuierliche low-dose Indomethacin Gabe zu haben.<sup>53</sup>

12 von 15 Kindern mit sPDA wurden in unserer Studie mit einer kontinuierlichen low-dose Indomethacin Infusion über 6 Stunden behandelt, zwei Frühgeborene mit Ibuprofen, ein Kind erhielt keine medikamentöse Therapie. Nur eines der zwei mit Ibuprofen behandelten Kinder konnte auch nach Therapiebeginn weiter untersucht werden. Auf Grund der geringen Anzahl an Kindern, die mit Ibuprofen behandelt wurden, konnten die Therapieeffekte der verschiedenen Medikamente nicht voneinander getrennt werden, sondern werden insgesamt als medikamentöse Therapie zusammen gefasst.

In den 120 Stunden nach Therapiebeginn findet sowohl prä-, als auch postduktal keine signifikante Veränderung der funktionellen Gefäßdichte statt. Auch die Vessel Coverage verändert sich nicht signifikant (siehe S. 61).

Bei der Gefäßdurchmesser-Verteilung sieht man jedoch eine hoch signifikante, lineare Verschiebung hin zu größeren Durchmessern nach Beginn der medikamentösen Therapie. So nimmt der Anteil an kleinen Gefäßen am linken, postduktalen Arm im Zeitverlauf linear ab (LA:  $p < 0,0001$ , RA: n.s.), und der Anteil an großen Gefäßen linear zu (LA und RA:  $p < 0,0001$ ).

Man kann vermuten, dass die hämodynamische Relevanz umso grösser ist, je höher der Anteil an kleinen Gefäßen ist. Dafür sprechen auch die Ergebnisse der Echoscores. Die medikamentöse

Therapie scheint also durch eine Verringerung der hämodynamischen Relevanz des Ductus arteriosus einen Einfluss auf die Vasokonstriktion der größeren Gefäße zu haben: je besser die Perfusion in der Peripherie, und je geringer der Einfluss des Ductus, desto mehr Volumen gelangt in die peripheren Gefäße. Dies führt wiederum zu einer erneuten Vasodilatation der großen Gefäße.

Wenn die These zutrifft, dass die funktionelle Gefäßdichte von der Relevanz des Ductus abhängt (siehe 4.4.1 auf S. 76), würde man zusätzlich zu den Veränderungen in der Durchmesser- und Verteilung eine Zunahme der funktionellen Gefäßdichte unter Therapie erwarten. Hingegen fällt die funktionelle Gefäßdichte unter medikamentöser Therapie (Zeitachsendarstellung) in den ersten 48h nach Therapie sogar ab, bis sie sich im Laufe der nächsten Tage wieder erholt.

Die Frage, warum die funktionelle Gefäßdichte nach Beginn der medikamentösen Therapie nicht zunimmt, wie bisher angenommen, sondern sogar zunächst abnimmt, um schließlich erst nach Absetzen der Therapie vergleichbare Werte zu gesunden Kindern anzunehmen, bleibt unbeantwortet.

Wie bereits erläutert, beinhaltet das Nebenwirkungsprofil von Indomethacin auch die zerebrale Minderdurchblutung, sowie renale Dysfunktion, gastrointestinale Perforationen etc. Die Ätiologie dieser Nebenwirkungen ist noch nicht gänzlich geklärt, z.B. könnten alle Nebenwirkungen auch auf eine Beeinträchtigung der Mikrozirkulation zurückzuführen sein. Es bleibt spekulativ, ob eine verbesserte Hämodynamik durch medikamentöse Therapie des Ductus sich deshalb nicht zeigt, weil die Medikation einen direkten Einfluss auf die Mikrozirkulation hat. Man könnte vermuten, dass mögliche positive Effekte auf die funktionelle Gefäßdichte durch das Nebenwirkungsprofil der COX-Inhibitoren kaschiert werden und der Effekt der Medikation sich nur in der Veränderung der Durchmesser- und Verteilung zeigen kann.

Für diese Vorstellung spricht, dass sich medikamentöse Nebenwirkungen auch direkt in der Studie nachweisen lassen. Es fällt auf, dass unter medikamentöser Therapie (Zeitpunkt Nach\_Verschluss) die Diurese in der sPDA Gruppe signifikant niedriger ist als in der non-sPDA Gruppe (siehe Anhang). Die verringerte Diurese könnte also zu Einlagerungen und daraus resultierenden Beeinflussungen der Mikrozirkulation geführt haben. Es kann aber auch vermutet werden, dass Störungen der Mikrozirkulation die verminderte Diurese ausgelöst haben.

Die renale Dysfunktion bei Kindern unter Indomethacin Therapie bildet sich gewöhnlich nach Absetzen der Medikation rasch zurück. Dies zeigt sich auch in unseren Ergebnissen (siehe S. 51): Nach\_Therapie findet sich kein Unterschied mehr in der Diurese zwischen beiden Gruppen. Auch in der Mikrozirkulation findet sich nach Absetzen der Therapie kein Unterschied mehr zwischen beiden Gruppen. Somit könnte der erneute Anstieg der FVD zum Nach\_Therapie in der sPDA Gruppe auch durch ein Absetzen der Medikation zu erklären sein.

Vergleichbare Ergebnisse belegen auch andere Studien. Edwards et al., sowie Patel et al.<sup>35, 100</sup> konnten mittels NIRS nachweisen, dass Indomethacin den zerebralen Blutfluss, das zerebrale Blutvolumen, sowie die zerebrale Sauerstoffsättigung reduziert und somit die Mikrozirkulation beeinflusst.

Underwood et al.<sup>140</sup> zeigten zwar einen signifikanten Anstieg der peripheren Sauerstoffsättigung nach Indomethacin Therapie eines hämodynamisch relevanten Ductus arteriosus, konnten jedoch keinen Unterschied in der zerebralen Sauerstoffsättigung zwischen beiden Gruppen feststellen. Sie postulieren daher, dass jeder Anstieg im zerebralen Blutvolumen ausgelöst durch den erfolgreichen Ductusverschluss von Nebenwirkungen der Indomethacin Therapie überschattet wird.

Somit kann man auch in unserer Studie postulieren, dass eine Erholung der funktionellen Gefäßdichte durch die medikamentöse Therapie kaschiert wird. Lagen allerdings mikrozirkulatorische Veränderungen bereits vor Therapie vor, so können diese nicht allein durch die Therapie erklärt werden. Veränderungen in der Durchmesser-Verteilung unter Therapie weisen wiederum auf positive Effekte der medikamentösen Ductus-Therapie hin.

#### **4.4.6 WANN NORMALISIERT SICH DIE MIKROZIRKULATION NACH MEDIKAMENTÖSEM BZW. CHIRURGISCHEM DUCTUSVERSCHLUSS?**

Nach Therapie findet sich weder am linken noch am rechten Arm ein signifikanter Unterschied zwischen sPDA und non-sPDA Gruppe. Beim Vergleich erfolgreich therapierter Kinder mit einem Echocore von 0, ohne nachweisbaren Ductus arteriosus in der Echokardiographie, mit der Kontrollgruppe am 21\_LT findet sich ebenfalls kein Unterschied in den mikrozirkulatorischen Parametern in beiden Gruppen (siehe S. 67). Somit sind die vorher postulierten durch einen hämodynamisch wirksamen Ductus arteriosus ausgelösten mikrozirkulatorischen Veränderungen nach Therapie nicht mehr nachweisbar. Dies stützt die These, dass diese Veränderungen tatsächlich durch den Ductus hervorgerufen wurden.

Da die funktionelle Gefäßdichte unter Therapie zuerst abnimmt, sich aber im Verlauf wieder erholt, ist es schwierig, den genauen Zeitpunkt der „Erholung“ festzustellen. Direkt nach Verschluss finden sich noch Unterschiede in der funktionellen Gefäßdichte, diese sind jedoch nach Absetzen der Therapie nicht mehr zu erkennen. Die Veränderungen der Gefäßdurchmesser-Verteilung scheinen hingegen schneller als die Erholung der funktionellen Gefäßdichte einzusetzen. Man findet bereits unter Therapie einen Abfall des Prozentsatzes an kleinen Gefäßen und einen direkt damit einhergehenden Anstieg der großen Gefäße.

Eine weitere Problematik bei der Bestimmung der „Erholung“ mikrozirkulatorischer Parameter ergibt sich aus der Veränderung in den klinischen Parametern. So ist die funktionelle Gefäßdichte abhängig

von den Hämoglobin-Werten der Frühgeborenen.<sup>45</sup> Folglich kann ein physiologischer Hämoglobin Abfall über den Beobachtungszeitraum eine Reduktion der funktionellen Gefäßdichte bewirken. Dies wiederum kann positive Therapie Effekte, wie einen möglichen Anstieg der funktionellen Gefäßdichte nach medikamentöser Therapie, verdecken.

Es findet sich bei der sPDA Gruppe kein wesentlicher Anstieg der funktionellen Gefäßdichte vor und nach Therapie. Parallel findet sich allerdings ein signifikanter Abfall des Hb-Gehalts im Blut derselben Gruppe. Bereits in einer früheren Studie konnten Genzel-Boroviczény et al. aufzeigen, dass die funktionelle Gefäßdichte in den ersten 4 Lebenswochen signifikant abnimmt.<sup>48</sup> Diese Veränderungen in der funktionellen Gefäßdichte laufen parallel zu einer Abnahme des Hämatokrits und der Inkubortemperatur. Der Hämoglobingehalt des Blutes nimmt mit steigendem Lebensalter ab und parallel dazu auch die funktionelle Gefäßdichte. Ein weiterer möglicher Mechanismus für den Abfall in der funktionellen Gefäßdichte könnte auch der abnehmende pulmonalvaskuläre Druck in den ersten Lebenstagen sein. Das relativ erniedrigte periphere Blutvolumen könnte demnach eine Konstriktion der Mikrozirkulation auslösen, was sich wiederum in einer erniedrigten funktionellen Gefäßdichte widerspiegeln würde.

Man kann also vermuten, dass in der sPDA Gruppe physiologische Mechanismen, wie der Hämoglobin-Abfall in den ersten Lebenswochen oder die Abnahme des pulmonalvaskulären Drucks, einen insgesamt positiven Effekt der medikamentösen Therapie auf die funktionelle Gefäßdichte kaschieren.

Um die Erholung der Mikrozirkulation bei Frühgeborenen nach Therapie eines persistierenden Ductus arteriosus nachweisen zu können, ist eine Vielzahl weiterer klinischer Parameter zu beachten, die sich physiologisch auf die Mikrozirkulation im ersten Lebensmonat auswirken. Daher lassen sich zum Zeitpunkt nur grobe Aussagen bezüglich einer Erholung der Mikrozirkulation treffen. So erholt sich die Verschiebung der Durchmessererteilung unter Therapie bereits in den ersten Stunden, die funktionelle Gefäßdichte allerdings erst nach Absetzen der medikamentösen Therapie. Zuletzt ist kein Unterschied in der Mikrozirkulation zwischen therapierten und gesunden Frühgeborenen festzustellen.

Zusätzlich wäre auch eine erneute Untersuchung von ehemaligen Ductuskindern im Schulkindalter interessant, um langfristige Auswirkungen von kardialer Problematik und medikamentöser Therapie auf die Mikrozirkulation zu ergründen. Bei Laser-Doppler-Fluorimetrie-Untersuchungen von Schulkindern zeigte sich, dass die Frühgeburtlichkeit auch langfristige Veränderungen in der Mikrozirkulation bewirkt. Es findet sich bei ehemaligen Frühgeborenen eine im Vergleich zu gesunden Kindern erniedrigte kapilläre Dichte.<sup>17</sup>

## 4.5 AUSBLICK

Studien über die Effekte eines persistierenden Ductus arteriosus konzentrierten sich bisher hauptsächlich auf Auswirkungen im Gehirn, Makrozirkulation und Oxygenierung. Nur De Felice konnte bisher die Auswirkungen eines PDA auf die Hautdurchblutung und eine präduktal verminderte Hautdurchblutung im Vergleich zu postduktal nachweisen<sup>34</sup>.

Die hier vorgestellten Ergebnisse zeigen zum ersten Mal die Konsequenzen eines hämodynamisch signifikanten PDAs auf der Mikrozirkulationsebene. Die Daten könnten in Zukunft dazu beitragen, den Pathomechanismus klinischer Komplikationen und die Mortalität dieses Krankheitsbildes zu klären. Die hier beschriebenen Ergebnisse zeigen auch, dass sogar ein nicht hämodynamisch relevanter Ductus arteriosus die Mikrozirkulation Frühgeborener beeinflusst.

Unsere Messungen konzentrierten sich auf die Hautdurchblutung Frühgeborener. Bei ihnen gibt es leider noch keine Möglichkeit, die Mikrozirkulation in den zentralen Organen (Gehirn, Darm, Lunge) darzustellen, die von einem hämodynamisch wirksamen Ductus am meisten betroffen sind. Somit können keine Aussage über die Sauerstoffversorgung in den in den zentralen Organen getroffen werden.

Allerdings gibt es Einschränkungen in der Bewertung der Ergebnisse unserer Studie, denn die Mikrozirkulation Frühgeborener wird von verschiedensten Faktoren, wie dem Hämoglobingehalt, der Inkubortemperatur und dem Reifegrad der Neugeborenen beeinflusst. Zusätzlich ist die Abnahme der funktionellen Gefäßdichte mit zunehmendem Lebensalter, schwer von Effekten durch den Ductusverschluss zu trennen.<sup>78</sup> Des Weiteren wurden mehr Kinder in der sPDA Gruppe tracheal beatmet, was durch die Erhöhung des intrathorakalen Druckes auch einen Effekt auf die Ergebnisse haben könnte. Keiner dieser Effekte kann aber die Unterschiede in der Mikrozirkulation zwischen dem prä- und postduktalen Arm erklären. Diese können nur durch einen persistierenden Ductus arteriosus verursacht werden.

In unserer Studie wurde die neu entwickelte Side Dark Field Imaging Technik und die neue, halbautomatisierte Auswertungssoftware Microvision Analysis Software zum ersten Mal zur Untersuchung Frühgeborener verwendet. Die Bildqualität war deutlich besser als im Vorgängermodell mit Orthogonal Polarization Spectral Imaging Technologie. Die Auswertungssoftware ermöglichte außerdem zum ersten Mal die Beurteilung aller Gefäßdurchmesser in einem Bildausschnitt bei pädiatrischen Patienten. Die Möglichkeit der einfachen Handhabung des Mikroskops sowie der halbautomatisierten Auswertung eröffnet spannende Möglichkeiten in der Untersuchung der Mikrozirkulation speziell bei Frühgeborenen.

Unsere signifikant unterschiedlichen Ergebnisse zwischen dem präduktalen und postduktalen Arm sollten in Zukunft dem Messort der Mikrozirkulation in PDA Studien mehr Bedeutung beimessen. Unsere Daten zeigen auch, dass sich die Gewebedurchblutung zeitnah und äußerst schnell dem systemischen Fluss anpasst. Die Untersuchung der Mikrozirkulation gewinnt folglich immer größere Bedeutung.



## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Mit einer Inzidenz von bis zu 50% zählt der hämodynamisch signifikante persistierende Ductus arteriosus zu den häufigsten Komplikationen im postnatalen Verlauf extrem frühgeborener Säuglinge. Einerseits erhöht die systemische Hypoperfusion das Risiko nekrotisierender Enterokolitiden, intraventrikulärer Gehirnblutungen sowie periventrikulärer Leukomalazien. Andererseits führt die pulmonale Hyperperfusion zu einem vermehrten Auftreten von Bronchopulmonalen Dysplasien. Das rezirkulierende Shuntvolumen resultiert in einer erhöhten kardialen Belastung bis hin zur Herzinsuffizienz.

Um mögliche Auswirkungen eines hämodynamisch wirksamen Ductus arteriosus auf die Mikrozirkulation in der Peripherie zu verstehen, wurden 40 Frühgeborene mittels nicht-invasiver Intravitalmikroskopie (SDF Imaging, MicroScan Microscope, 5 x Vergrößerung) in einer prospektiven, kontrollierten Beobachtungsstudie untersucht. Gemessen wurde sowohl am präduktalen, rechten sowie am postduktalen, linken Arm. Der Untersucher war gegenüber den echokardiographischen Ergebnissen geblindet, die Auswertung der mikrozirkulatorischen Bilder erfolgte randomisiert mittels der Microvision Analysis Software (MAS).

15 Frühgeborene mit hämodynamisch signifikantem Ductus (**sPDA Gruppe**: GA: 26,5 SSW; GG: 785 g) wurden mit einer Gruppe von 12 Frühgeborenen mit verschlossenem Ductus, bzw. nicht hämodynamisch signifikantem Ductus (**non-sPDA Gruppe**: GA: 27,9 SSW; GG: 940g) verglichen. Die Messungen der sPDA Gruppe starteten vor medikamentöser Therapie (Median: 4.LT) und wurden alle 24 Stunden bis nach Absetzen der Therapie (Median: 12.LT) wiederholt. Zum Vergleich wurde die non-sPDA Gruppe insgesamt zu 5 verschiedenen Zeitpunkten mikrozirkulatorisch untersucht (Median: 4.-8.LT). Eine Kontrollgruppe von 12 Frühgeborenen (**Kontrollgruppe**: GA: 29,6 SSW, GG: 1256g) wurde nach definitivem Ductusverschluss am 21. Lebenstag einmalig mikrozirkulatorisch untersucht.

Vor Therapie unterscheiden sich mikrozirkulatorische Parameter der sPDA Gruppe und der non-sPDA Gruppe hoch signifikant. Die funktionelle Gefäßdichte und die Vessel Coverage sind in der sPDA Gruppe sowohl präduktal (rechts) als auch postduktal (links) signifikant erniedrigt. Des Weiteren ist der Prozentsatz an kleinen Gefäßen mit einem Durchmesser von  $<10\mu\text{m}$  in der sPDA Gruppe signifikant höher bei einem zugleich erniedrigten Anteil an mittleren und großen Gefäßen. Somit ergibt sich eine Verschiebung der Gefäßdurchmesserverteilung weg von mittleren und großen hin zu kleinen Gefäßen. Nach Therapieende findet sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich mikrozirkulatorischer Parameter. Die Mikrozirkulation bei Kindern nach Ductusverschluss durch medikamentöse Therapie unterscheidet sich zudem nicht signifikant von Kindern der Kontrollgruppe am 21\_LT. Somit lassen sich Effekte eines hämodynamisch signifikanten

PDA's auf die Mikrozirkulation nachweisen. Ursächlich für die reduzierte Gefäßdicke ist hierbei vermutlich eine Hypoperfusion der Peripherie durch den PDA. Um die Funktionalität und eine ausreichende Durchblutung der kleinen Gefäße zu gewährleisten, wird vermutlich eine Vasokonstriktion der größeren Gefäße ausgelöst. Nach Therapie zeigen sich keine Unterschiede mehr zwischen beiden Gruppen.

Vergleicht man den präduktalen mit dem postduktalen Arm, so finden sich in der sPDA als auch in der non-sPDA Gruppe signifikante Unterschiede. In beiden Gruppen ist am dritten Lebenstag die funktionelle Gefäßdicke präduktal signifikant niedriger als postduktal. Der Rechts-zu-Links Unterschied in der sPDA Gruppe verschwindet jedoch nach Ductusverschluss. Am 21\_LT findet sich in der Kontrollgruppe ebenfalls kein Rechts-zu-Links Unterschied in der Mikrozirkulation. Vermutlich ist der Recht-zu-Links Unterschied ebenfalls durch eine präduktal ausgeprägtere Vasokonstriktion zu erklären. Befunde in der non-sPDA Gruppe sind nach dieser Theorie ebenfalls durch einen hämodynamisch weniger relevanten PDA ausgelöst.

Unterteilt man die hämodynamische Relevanz des PDA in 4 Schweregrade (mit einem Echocore 0 = kein PDA, bis 3 = stark hämodynamisch relevanten PDA), so kann man eine Reihe von Korrelationen in Bezug auf die Mikrozirkulation beobachten. Mit steigender hämodynamischer Relevanz fällt die funktionelle Gefäßdicke am postduktalen, linken Arm sowie am präduktalen, rechten Arm hoch signifikant ab. Auch die Vessel Coverage fällt sowohl prä- als auch postduktal mit steigendem Echocore linear ab. Prä- und postduktal steigt zugleich der Prozentsatz an kleinen Gefäßen mit größerer hämodynamischer Relevanz linear an. Der Anteil an großen Gefäßen nimmt zugleich linear ab. Somit können die oben erläuterten Effekte in direkte Korrelation zum Schweregrad des PDAs gebracht werden.

Nach Beginn der medikamentösen Therapie zeigt sich sowohl prä- als auch postduktal eine hoch signifikante Abnahme des Prozentsatzes an kleinen Gefäßen und parallel eine hoch signifikante Zunahme des Anteils an großen Gefäßen. Die funktionelle Gefäßdicke, wie auch die Vessel Coverage verändern sich jedoch in den ersten 120 Stunden nach Therapiebeginn nicht signifikant. Dies spricht für eine rasche Umverteilung und Normalisierung des Blutflusses unter medikamentöser Therapie.

**Fazit:**

*Prä- und postduktal können Auswirkungen eines hämodynamisch wirksamen Ductus arteriosus auf die Mikrozirkulation nachgewiesen werden. Die funktionelle Gefäßdichte wie auch die Vessel Coverage sind bei betroffenen Kindern reduziert, bei einer gleichzeitigen Umverteilung der Gefäßdurchmesser hin zu kleinen Gefäßen. Dieser Effekt ist präduktal ausgeprägter als postduktal. Ursächlich dafür ist vermutlich eine durch den PDA ausgelöste Hypoperfusion der Peripherie. Die Umverteilung des Blutflusses zu Gunsten kleinerer Gefäße scheint hierbei ein Kompensationsmechanismus zu sein, um die Integrität der kleinen Gefäße zu wahren. Dies ist notwendig, um die Gewebeoxygenierung und den Gewebemetabolismus aufrecht zu erhalten. Die Effekte eines hämodynamisch wirksamen Ductus lassen sich klar in Zusammenhang mit dessen Schweregrad setzen. Sie sind bereits bei hämodynamisch nicht wirksamem Ductus nachweisbar. Unter medikamentöser Therapie zeigt sich eine Umkehr der Umverteilung der Gefäßdurchmesser. Nach Therapie besteht kein Unterschied zwischen beiden Gruppen.*

*Zum ersten Mal konnten die Effekte eines hämodynamisch wirksamen PDA auf die Mikrozirkulation extrem Frühgeborener nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit, einer zeitigen, medikamentösen Therapie des Ductus arteriosus. Untersuchungen der Mikrozirkulation könnten in Zukunft zu einer verbesserten Diagnostik hämodynamisch signifikanter PDAs, und somit durch eine frühere Therapie zu einer geringeren Morbidität und Mortalität dieses Krankheitsbildes beitragen.*

## 6 ANHANG

### 6.1 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ADVC-	Analog zu Digital Videoconverter
Area L-	Area Large = Von großen Gefäßen bedeckter Anteil des Bildausschnitts
Area M-	Area Medium = Von mittleren Gefäßen bedeckter Anteil des Bildausschnitts
Area S-	Area Small = Von kleinen Gefäßen bedeckter Anteil des Bildausschnitts
AVI-	Audio Video Interleaved (Videoformat)
BPD-	Bronchopulmonale Dysplasie
CAF-	Celiac Artery Flow
DCS-	Desktop Colour Separation (Bildformat)
Dia L-	Diameter Large= Anteil der großen Gefäße
Dia M-	Diameter Medium= Anteil der mittleren Gefäße
Dia S-	Diameter Small= Anteil der kleinen Gefäße
ELBW-	Extremely low birth weight
FiO <sub>2</sub> -	Inspiratorischer Sauerstoffanteil
FVD-	Functional Vessel Density = funktionelle Gefäßdichte
GA-	Gestationsalter
HFOV-	Hochfrequenzoszillationsbeatmung
sPDA-	Hämodynamisch signifikanter persistierender Ductus arteriosus
ICH-	Intracranial Hemorrhage
IVH-	Intraventricular Hemorrhage
LDF-	Laser-Doppler-Fluxometrie
LVO-	Left Ventricular Output
MAD-	Mittlerer alveolärer Druck
MAS-	Microvision Analysis Software
NEC-	Nekrotisierende Enterokolitis

---

non-sPDA-	Nicht hämodynamisch signifikanter persistierender Ductus arteriosus
NIRS-	Near- Infra-Red- Spectroscopy
NSAR-	Nicht steroidale Antirheumatika
NTSC-	National Television Systems Committee (Videostandard)
OPS-	Orthogonal Polarization Spectral Imaging
PAL-	Phase Alternating Line (Videostandard)
PDA-	Persistierender Ductus arteriosus
PEEP-	Positiv end-expiratorischer Druck
PHT-	Pulmonale Hypertonie
PVL-	Periventrikuläre Leukomalazie
RDS-	Respiratory Distress Syndrome
RSV-	Respiratory syncytial Virus
SDF-	Side Dark Field Imaging
SSW-	Schwangerschaftswoche
UKG-	Ultraschall(Echo-)Kardiographie
VC-	Vessel Coverage = Von Gefäßen bedeckter Anteil des Bildausschnitts
VLBW-	Very low birth weight
ZNS-	Zentrales Nervensystem

## 6.2 KLINISCHE DATEN

### 6.2.1 GEBURTSDATEN SPDA, NON-SPDA GRUPPE UND KONTROLLGRUPPE

	SSW	SSW Tag	GG	Geschlecht	APGAR				NSpH
					1min	2min	5min	10min	
PDA 1	26	5	683	w	4	7	9	9	7,22
PDA 2	27	1	940	m	5	5	8	9	7,40
PDA 3	26	4	980	w	6	8	9	9	7,39
PDA 4	27	4	685	w	2	5	9	10	6,95
PDA 5	25	3	760	m	9	9	10	10	7,35
PDA 6	28	5	1096	m	6	8	9	9	7,40
PDA 7	25	2	795	w	2	2	1	4	7,39
PDA 8	25	2	800	w	1	1	5	6	7,40
PDA 9	31	5	1690	m	8	8	9	9	7,23
PDA 10	28	6	840	m	9	10	10	10	7,33
PDA 11	28	5	915	m	8	7	9	9	7,18
PDA 12	28	5	885	m	6	8	9	10	7,28
PDA 13	25	0	650	w	9	9	9	10	7,30
PDA 14	27	5	435	m	7	8	9	9	7,30
PDA 15	25	5	985	m	8	8	10	10	7,36
PDA 17	28	6	1215	m	9	7	9	10	7,34
PDA 18	28	6	570	m	3	5	4	4	7,24
PDA 19	29	4	710	w	9	10	10	10	7,29
PDA 20	26	5	1086	m	7		6	9	7,37
PDA 21	26	1	980	w	1	1	3	4	7,25
PDA 22	25	1	775	w	8	8	10	10	7,42
PDA 23	27	0	1135	w	7	8	9	9	7,31
PDA 24	26	0	760	w	8	9	10	10	7,32
PDA 25	25	0	735	m	7	6	8	8	7,33
PDA 26	29	0	1100	w	2	2	6	7	7,3
PDA 27	29	0	980	m	1	1	6	7	7,28
PDA 28	26	6	770	w	3	9	9	9	7,32

Tabelle 12: Geburtsdaten sPDA (rot), und non-sPDA Gruppe (Grün);

---

	SSW	SSW Tag	GG	Geschlecht	APGAR				NSpH
					1min	2min	5min	10min	
K1	28	5	850	W	9	9	10	10	7,29
K2	30	2	1495	M	8	7	10	10	7,15
K3	31	3	1355	M	8	9	10	10	7,23
K4	31	3	1430	M	5	5	9	9	7,00
K5	29	2	1330	M	3	3	7	10	7,36
K6	28	2	1125	M	9	7	8	8	7,31
K7	32	4	1710	M	8	8	9	9	7,40
K8	32	4	1954	M	9	10	10	10	7,39
K9	26	0	760	W	8	9	10	10	7,32
K10	29	0	1100	W	2	2	6	7	7,30
K11	29	0	980	M	1	1	6	7	7,28
K12	26	4	980	W	6	8	9	9	7,39

---

**Tabelle 13: Geburtsdaten Kontrollgruppe 21\_LT;**

## 6.2.2 KLINISCHE DATEN

### 6.2.2.1 sPDA Gruppe

#### Klinische Daten sPDA Gruppe

	Vor_Therapie (n=13)	Nach_24h (n=13)	Nach_Verschluss (n=12)	Nach_Therapie (n=11)
<b>Lebenstag (Median)</b>	6,2 (4) [3-9]	7 (5) [4-10]	11 (8) [7-15]	16(12) [8-20]
<b>Gewicht (g)</b>	768 [648-887]	776 [662-890]	826 [697-954]	904 [744-1066]
<b>Blutdruck zur Messung:</b>				
<b>Systolisch</b>	<b>52 [49-56]*</b>	52 [49-55]	55 [50-59]	<b>56 [53-63]*</b>
<b>Diastolisch</b>	<b>30 [27-32] *</b>	32 [29-34]	32 [29-34]	<b>32 [29-38]*</b>
<b>MAD</b>	<b>38 [36-40] *</b>	39 [37-42]	40 [37-42]	<b>41 [37-47]*</b>
<b>Amplitude</b>	23 [19-25]	20 [18-23]	23 [19-27]	24 [22-27]
<b>Blutdruck in 24h:</b>				
<b>Systolisch</b>	<b>52 [48-55]*</b>	53 [49-56]	56 [53-60]	<b>57 [54-62]*</b>
<b>Diastolisch</b>	<b>30 [29-32]*</b>	32 [30-34]	33 [30-36]	<b>35 [31-39]*</b>
<b>MAD</b>	<b>38 [36-41]*</b>	39 [37-42]	41 [38-44]	<b>42 [39-46]*</b>
<b>Amplitude</b>	22 [18-24 ]	21 [19-24]	23 [21-25]	22 [18-25]
<b>Herzfrequenz (%)</b>				
<b>125-150/min</b>	15,4	30,7	16,7	9,1
<b>150-175/min</b>	<b>61*</b>	<b>53*</b>	<b>66,7*</b>	<b>54,5*</b>
<b>175-200/min</b>	23,1	15,4	16,7	26,4
<b>Bradykardien in 24h</b>				
<b>Über 12</b>	23,1	23,1	25	18,2
<b>Unter 12</b>	53,8	61,5	58,3	63,6
<b>Keine</b>	23,1	15,4	63,6	18,2
<b>Sauerstoffsättigung</b>	Über 90	Über 90	Über 90	Über 90
<b>Beatmung (%)</b>				
<b>Tracheal</b>	<b>69,3*</b>	<b>69,3*</b>	<b>50*</b>	<b>36,6*</b>
<b>Pharyngeal</b>	30,7	30,7	41,6	63,4
<b>HFOV</b>	30,8	23,7	25,0	9
<b>Keine</b>	0	0	8,4	0
<b>Beatmungsparameter</b>				
<b>FiO2 (%)</b>	23 [20-26]	23 [20-27]	25[20-30]	24[21-28]
<b>FiO2 max. (%)</b>	30 [23-38]	28 [22-34]	27[21-34]	29[21-37]
<b>PEEP</b>	4,2 [3,9-4,4]	4,3 [4,0-4,6]	4,4 [4,0-4,8]	4,5 [4,1-5,0]
<b>MAD</b>	7,2 [5,8-8,5]	6,9 [5,7-8,1]	7,2 [5,9-8,7]	7,1 [5,2-9,2]



<b>Frequenz</b>	51 [39-63]	50 [41-59]	53 [43-63]	50 [40-60]
<b>I:E Zeit (s)</b>	0,34 [0,32-0,35]	0,34 [0,32-0,35]	0,37 [0,28-0,46]	0,41 [0,3-0,54]
<b>Laborparameter</b>				
<b>Hb (g/dl)</b>	<b>14,7 [12,7-16,7]*</b>	14,2 [12,4-15,9]	13,1 [10,3-15,8]	<b>11,9 [10,5-13,4]*</b>
<b>Hkt (%)</b>	<b>42,7[37,5-48,0]*</b>	41,0 [36,6-45,4]	38,2 [30,3-46,0]	<b>35,0 [31,2-38,9]*</b>
<b>Leukozyten (G/l)</b>	15,6 [7,5-23,7]	16,8 [8,7-24,9]	22,0 [11,8-32,2]	22,6 [14,3-31,0]
<b>Thrombozyten (G/l)</b>	295 [154-438]	293 [168-419]	336 [170-502]	334 [207-462]
<b>CRP (mg/dl)</b>	0,44 [0,07-0,80]	0,27 [0,07-0,47]	0,35 [0,06-0,63]	0,25 [0,06-0,54]
<b>Bilirubin ges. (mg/dl)</b>	5,2 [4,3-6,2]	5,3 [4,4-6,2]	4,6 [3,3-5,9]	5,1 [1,1-8,8]
<b>Blutgasanalyse</b>				
<b>pH</b>	7,32 [7,28-7,36]	7,31 [7,28-7,35]	7,32 [7,29-7,36]	7,34 [7,30-7,39]
<b>pCO<sub>2</sub></b>	46,1[41,0-51,3]	45,5 [39,7-51,3]	47,2 [42,6-51,8]	49,0 [42,7-55,4]
<b>BE</b>	<b>-1,5 [-3,9-0,85]*</b>	-2,9 [-5,2- -0,6]	-1,5 [-3,6-0,6]	<b>0,9 [-1,6-3,5]*</b>
<b>HCO<sub>3</sub>-</b>	<b>22,5 [20,5-24,4]*</b>	21,4 [19,6-23,1]	22,3 [20,6-24,0]	<b>25,0 [23,3-26,8]*</b>
<b>Lactat</b>	1,7 [1,4-2,0]	1,9 [1,2-2,7]	1,7 [1,2-2,1]	1,9 [1,2-2,5]
<b>Umgebung</b>				
<b>Körpertemperatur</b>	37,0 [36,8-37,2]	37,0 [36,8-37,2]	37,0 [36,8-37,2]	37,0 [36,8-37,2]
<b>Inkubortemperatur</b>	34,9 [33,9-35,9]	34,6 [33,7-35,5]	33,9 [32,7-35,1]	33,0 [32,2-34,0]
<b>Luftfeuchtigkeit</b>	75 [70-80]	74 [70-79]	70 [63-76]	68 [60-76]
<b>Flüssigkeitshaushalt</b>				
<b>Einfuhr (ml/kg*d)</b>	148 [125-171]	148 [137-164]	148 [132-162]	148 [136-159]
<b>Diurese (ml/kg*h)</b>	4,3 [2,7-5,8]	3,2 [1,8-4,4]	3,3 [2,6-4,1]	4,4 [3,8-5,0]
<b>Klinik</b>				
<b>Kapilläre Füllungszeit (s)</b>	2	2	2	2
<b>Herzgeräusch (%)</b>	58,3	63,6	45,5	36,4

**Tabelle 14: Klinische Daten der sPDA Gruppe zu den Messzeitpunkten; Vergleich zwischen Vor\_Therapie und Nach\_Therapie, signifikante Unterschiede (paired t-test) sind fett und mit \* dargestellt (mean, 95%CI).**

## 6.2.2.2 non-sPDA und Kontrollgruppe

## Klinische Daten non-sPDA und Kontrollgruppe

	non-sPDA		CG
	Messung 3/4_LT	Messung 7/8_LT	Messung 21_LT
<b>Lebenstag (Median)</b>	4 (4) [3,3-4,4]	8 (8) [6,8-9,1]	20 (20) [18-22]
<b>Gewicht (g)</b>	860 [754-966]	876 [754-998]	1518 [1170-1867]
<b>Blutdruck zur Messung:</b>			
<b>Systolisch</b>	<b>53 [48-57]*</b>	<b>61 [55-67]*</b>	70 [65-75]
<b>Diastolisch</b>	35 [30-40]	36 [31-41]	39 [35-42]
<b>MAD</b>	41 [37-45]	45 [40-50]	49 [46-53]
<b>Amplitude</b>	18 [14-22]	24 [20-29]	31 [26-35]
<b>Blutdruck in 24h:</b>			
<b>Systolisch</b>	53 [49-58]	57 [54-60]	64 [37-69]
<b>Diastolisch</b>	35 [32-39]	35 [32-38]	38 [22-41]
<b>MAD</b>	42 [39-45]*	42 [40-45]*	46 [27-50]
<b>Amplitude</b>	18 [15-20]	18 [15-22]	26 [15-29]
<b>Herzfrequenz (%)</b>			
<b>125-150/min</b>	41,6	16,6	8,4
<b>150-175/min</b>	58,3	75	91,6
<b>175-200/min</b>	0,0	8,3	0,0
<b>Bradykardien in 24h (%)</b>			
<b>Über 12</b>	33,3	8,3	0,0
<b>Unter 12</b>	58,3	91,6	83,4
<b>Keine</b>	8,0	0,0	16,6
<b>Sauerstoffsättigung</b>	Über 90%	Über 90	Über 90
<b>Beatmung (%)</b>			
<b>Tracheal</b>	25,0	8,3	0,0
<b>Pharyngeal</b>	58,3	75,0	16,6
<b>HFOV</b>	0,0	0,0	0,0
<b>Keine</b>	16,6	16,6	83,4
<b>Beatmungsparameter</b>			
<b>FiO2 (%)</b>	21,6 [20,2-23,0]	23,3 [19,0-27,6]	21
<b>FiO2 max. (%)</b>	23,9 [21,5-26,3]	26,8 [15,8-37,9]	21
<b>PEEP</b>	4,3 [4,1-4,3]	4,5 [4,2-4,9]	Nicht erhoben
<b>MAD</b>	6,1 [5,4-6,7].	6,2 [5,1-7,3]	Nicht erhoben
<b>Frequenz</b>	47[39-56]	47 [36-58]	Nicht erhoben

I:E Zeit (s)	0,34 [0,32-0,35]	0,34 [0,32-0,36]	Nicht erhoben
<b>Laborparameter</b>			
Hb (g/dl)	15,4 [13,6-17,2]	14,3 [12,4-16,1]	12,9 [11-13]
Hkt (%)	45,5 [40,2-50,8]	41,6 [35,5-47,2]	35,8 [31,7-39,8]
Leukozyten (G/l)	<b>17,1 [ 3,7-30,5]*</b>	<b>22,8 [ 6,8-38,8]*</b>	15,5 [10,5-20,5]
Thrombozyten (G/l)	<b>235 [192-277]*</b>	<b>382 [251-514,8]*</b>	524 [408-641]
CRP (mg/dl)	0,22 [0,01-0,4]	0,11 [0,01-0,13]	Unter 0,5
Bilirubin ges. (mg/dl)	5,0 [3,9-6,0]	4,1 [2,7-5,5]	Nicht gemessen
<b>Blutgasanalyse</b>			
pH	7,37 [7,33-7,40]	7,37 [7,34-7,40]	7,39 [7,37-7,42]
pCO <sub>2</sub>	38,6 [34,2-43,1]	42,6 [ 38,7-46,6]	42,9 [39,1-46,7]
BE	<b>-2,9 [-4,2- -1,5]*</b>	<b>-0,3 [-1,5-0,8]*</b>	1,7 [0,2-3,3]
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	<b>21,9 [20,8-22,9]*</b>	<b>23,7 [22,7-24,7]*</b>	25,6 [ 24,3-26,8]
Lactat	1,7 [1,2-2,2]	1,5 [1,3-1,8]	1,9 [1,4-2,3]
<b>Umgebung</b>			
Körpertemperatur	37,0 [36,8-37,2].	37,0 °C [36,8-37,2]	37,0 [36,8-37,1]
Inkubortemperatur	35,0 [34,2-35,7]*	34,0 [33,2-34,7]*	Nicht gemessen
Luftfeuchtigkeit	75,6% [71,5-80,0]*	71,7% [66,0-77,4]*	Nicht gemessen
<b>Flüssigkeitshaushalt</b>			
Einfuhr (ml/kg*d)	162,4 [136,9-187,8]	163 [150,8-175,2]	142 [132-151]
Diurese (ml/kg*h)	4,9 [3,6-6,2]	4,7 [3,8-5,4]	4,0 [3,6-4,3]
<b>Klinik</b>			
Kapilläre Füllungszeit (s)	2	2	2
Herzgeräusch (%)	16,6	25	41,6

**Tabelle 15: Klinische Daten der non-sPDA Gruppe und der Kontrollgruppe zu den Messzeitpunkten; Vergleich zwischen 3/4\_LT und 7/8\_LT, signifikante Unterschiede (paired t-test) sind fett und mit \* dargestellt (mean, 95%CI).**

## 6.3 INFOBLÄTTER

### Untersuchung der Mikrozirkulation bei Frühgeborenen mit persistierendem Ductus arteriosus

Liebe Eltern,  
wir dürfen Ihnen ganz herzlich zu Ihrem Nachwuchs gratulieren.  
Wie Sie bereits im Gespräch mit uns erfahren haben, führen wir derzeit eine Untersuchung zur Beurteilung der Auswirkungen eines persistierenden Ductus arteriosus (PDA) auf den Kreislauf von frühgeborenen Kindern durch.  
Mit diesem Informationsblatt möchten wir Ihnen weitere Informationen zur Verfügung stellen, die Sie für die Entscheidung über eine Teilnahme Ihres Kindes an dieser Studie benötigen.

#### Hintergrund:

Der Ductus arteriosus stellt als Verbindungsgefäß zwischen der Pulmonalarterie und der Aorta vor der Geburt eine wichtige Gefäßverbindung zur Umgehung des Lungenkreislaufes dar. Nach der Geburt kommt es durch verschiedene Faktoren, insbesondere durch den Anstieg des Sauerstoffgehaltes im kindlichen Blut zum Verschluss des Ductus arteriosus. Nach spätestens 96 Stunden ist bei nahezu 100% der reifgeborenen Kinder kein Blutfluß mehr über das Ductusgefäß nachweisbar. Dieser nach der Geburt normalerweise auftretende Gefäßverschluss ist bei Frühgeborenen oft verzögert oder bleibt vollständig aus. Bei einem Geburtsgewicht <1000g persistiert der Ductus arteriosus in ca. 50% der Fälle. Je nach Größe des noch offenen Ductus arteriosus kann die Funktion der Lunge und des Kreislaufs beeinträchtigt werden. Durch die Ultraschalluntersuchung des Herzens lässt sich die Größe des Ductus feststellen.  
Ab einer bestimmten Größe des Ductus muss eine medikamentöse Therapie zum Verschluss des Ductus erfolgen. Dies geschieht in der Regel durch das Medikament Indomethacin.

#### Studie:

In unserer Studie untersuchen wir die Auswirkungen der Ductusgröße und des davon abhängigen Blutflusses auf die Durchblutung der Haut (Mikrozirkulation).  
Hierbei wird eine Methode angewendet, die für Ihr Kind völlig unbedenklich ist.  
Um die möglichen Veränderungen der Hautdurchblutung sicher zu erfassen, untersuchen wir auch Frühgeborene, bei denen sich der Ductus arteriosus bereits verschlossen hat (Kontrollgruppe).

#### Methode, Ablauf und Dauer der Teilnahme:

Wir legen Ihrem Baby einen kleinen Messfühler auf die Haut. In dem Messfühler befindet sich eine Lichtquelle, die normales Licht mit einer Wellenlänge von 550 nm aussendet und daher grün leuchtet. Die Lichtquelle ist so konzipiert, dass es zu keiner Erwärmung oder anderen Auswirkungen auf die Haut kommt. Das grüne Licht ermöglicht die Darstellung von Blutgefäßen direkt unter der Haut, indem das reflektierte Licht durch eine kleine Videokamera erfasst und in einem Computer analysiert wird. Dadurch kann die Hautdurchblutung beurteilt werden. In Abbildung 1 und 2 sehen Sie unser Messgerät.  
Die Untersuchung wird ab dem dritten Lebenstag täglich bis zum Verschluss des Ductusgefäßes durchgeführt.  
Bei Frühgeborenen mit bereits verschlossenem Ductus erfolgt die Messung vom dritten bis zum siebten Lebenstag.

Die Messung ist für Ihr Kind schmerzlos, ohne Risiko und dauert ungefähr 15 bis 20 min. Sie können selbstverständlich gerne bei der Untersuchung anwesend sein. Bei einer Nichtteilnahme an der Studie entstehen Ihnen und Ihrem Kind keinerlei Nachteile.



Abb. 1: Abbildung unseres Messgerätes



Abb. 2: Messung der Hautdurchblutung bei einem frühgeborenen Kind

**Datenschutz:**

Nur die Ärzte der Studie haben im Rahmen der gesetzlichen Vorschriften Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen Sie namentlich genannt sind. Diese Personen unterliegen der Schweigepflicht und sind zur Beachtung des Datenschutzes verpflichtet. Die Weitergabe der Daten im In- und Ausland erfolgt zu statistischen und wissenschaftlichen Zwecken, und Ihr Kind wird darin nicht namentlich genannt. Die Daten werden zur Auswertung verschlüsselt (d.h. die Daten werden ohne Namensnennung mit einer Nummer versehen).

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig und Sie können jederzeit die Teilnahme Ihres Kindes ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für die weitere Behandlung, zurückziehen.

Falls Sie weitere Fragen zu dieser Studie haben, wenden Sie sich bitte an uns.

**Studienleitung:**

Prof. Dr. med. O. Genzel-Boroviczény

Leiterin der Neonatologie Maistraße

Kinderklinik und Kinderpoliklinik des Dr. v. Haunerschen Kinderspitals der LMU-München

Tel.: 089-5160-4535

Dr. med. S. Hiedl

Leitender Stationsarzt der Neonatologie Maistraße

Kinderklinik und Kinderpoliklinik des Dr. v. Haunerschen Kinderspitals der LMU-München

Tel.: 089-5160-4589

**Studiendurchführung:**

Alexandra Schwepcke

Doktorandin der Neonatologie Maistraße

Kinderklinik und Kinderpoliklinik des Dr. v. Haunerschen Kinderspitals der LMU-München

Tel.: 089-5160-4589

**Wir danken Ihnen für Ihr Interesse und wünschen Ihnen und Ihrem Kind alles Gute !**

Klinikum der Universität München  
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und  
Geburtshilfe – Innenstadt  
Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Friese

Leitung der Neonatologie:  
Prof. Dr. med. Orsolya Genzel-Boroviczeny

Klinikum der Universität München • Neonatologie  
– Innenstadt  
Maistraße 11 • D-80337 München

Kinderklinik und Poliklinik  
im  
Dr. von Haunerschen  
Kinderspital  
Direktor: Prof. Dr. med.  
Dietrich Reinhardt

 Ludwig-  
Maximilian-  
Universität  
München

#### Untersuchung der Mikrozirkulation bei Früh- und Neugeborenen

Liebe Eltern,

wir dürfen Ihnen ganz herzlich zu Ihrem Nachwuchs gratulieren.

Wie Sie bereits im Gespräch mit uns erfahren haben, führen wir derzeit Untersuchungen zur Hautdurchblutung bei Neugeborenen durch. Wir möchten Ihnen im Folgenden weitere Informationen zur Verfügung stellen, die Sie für die Entscheidung über eine Teilnahme Ihres Kindes an dieser Studie benötigen.

#### *Methode, Ablauf und Dauer der Teilnahme:*

Wir legen Ihrem Baby einen kleinen Messfühler auf die Haut. In dem Messfühler befindet sich eine Lichtquelle, die normales Licht mit einer Wellenlänge von 650 nm aussendet und daher grün leuchtet. Die Lichtquelle ist so konzipiert, dass es zu keiner Erwärmung oder anderen Auswirkungen auf die Haut kommt. Das grüne Licht ermöglicht die Darstellung von Blutgefäßen direkt unter der Haut, indem das reflektierte Licht durch eine kleine Videokamera erfasst und in einem Computer analysiert wird. Dadurch kann die Hautdurchblutung beurteilt werden. In *Abbildung 1 und 2* sehen Sie unser Messgerät.

Die Messung ist für Ihr Kind schmerzlos, ohne Risiko und dauert ungefähr 15 bis 20 min. Sie können selbstverständlich gerne bei der Untersuchung anwesend sein. Bei einer Nichtteilnahme an der Studie entstehen Ihnen und Ihrem Kind keinerlei Nachteile.







Abb. 1: Abbildung unseres Messgerätes

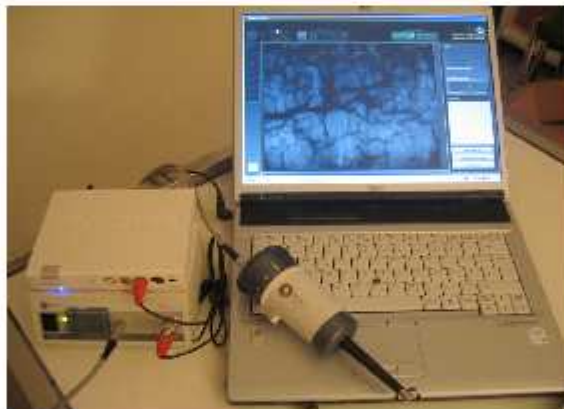


Abb. 2: Messung der Hautdurchblutung bei einem frühgeborenen Kind

Mit diesen Messungen möchten wir mehrere Fragestellungen bearbeiten:

1. Reife Neugeborene: Früherkennung von Infektionen
2. Frühgeborene:
  - a) Hautdurchblutung und Kreislauf in den ersten 3 Tagen nach Geburt.
  - b) Offener Ductus arteriosus ab dem 3. Lebenstag bis mindestens 7. Lebenstag
  - c) Hautdurchblutung vor und nach Transfusion



*Datenschutz:*

Nur die Ärzte der Studie haben im Rahmen der gesetzlichen Vorschriften Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen Sie namentlich genannt sind. Diese Personen unterliegen der Schweigepflicht und sind zur Beachtung des Datenschutzes verpflichtet. Die Weitergabe der Daten im In- und Ausland erfolgt zu statistischen und wissenschaftlichen Zwecken, und Ihr Kind wird darin nicht namentlich genannt. Die Daten werden zur Auswertung verschlüsselt (d.h. die Daten werden ohne Namensnennung mit einer Nummer versehen).

Durch die Studie wird die Behandlung Ihres Kindes nicht verändert oder beeinflusst.

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig und Sie können jederzeit die Teilnahme Ihres Kindes ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für die weitere Behandlung zurückziehen.

Falls Sie weitere Fragen zu dieser Studie haben, wenden Sie sich bitte an uns.

***Wir danken Ihnen für Ihr Interesse und wünschen Ihnen und Ihrem Kind alles Gute.***

Prof. Dr. med. O. Genzel-Boroviczény

Leiterin der Neonatologie des Perinatalzentrums des Klinikums Innenstadt -  
Maistraße

Tel.: 089-5160-4535

Dr. med. S. Hiedl

Leitender Stationsarzt Neonatologie des Perinatalzentrums des Klinikums Innenstadt -  
Maistraße

Tel.: 089-5160-458

Klinikum der Universität München  
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde  
und Geburtshilfe – Innenstadt  
Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Friese

Kinderklinik und Poliklinik im  
Dr. von Haunerschen  
Kinderspital

Direktor: Prof. Dr. med. Dietrich  
Reinhardt

**LMU**  
Ludwig-Maximilians-  
Universität  
München

Leitung der Neonatologie:  
Prof. Dr. med. Orsolya Genzel-Boroviczeny  
Klinikum der Universität München • Neonatologie  
– Innenstadt

Ihr Zeichen    Unser Zeichen    Ansprechpartner  
E-Mail [genzel@med.uni-muenchen.de](mailto:genzel@med.uni-muenchen.de)

Telefon 089-5160 4535 Telefax -4917

### Einwilligungserklärung

Name des Patienten (in Druckbuchstaben): .....

Geb. Datum: .....-.....-.....

Patient

Nr.: .....

Ich erkläre mich freiwillig bereit, dass mein Kind an der klinischen Untersuchung mit dem Titel:

**Untersuchung der Mikrozirkulation bei Früh- und Neugeborenen**

teilnimmt.

- Ich bin durch den Arzt/ die Ärztin.....in einem persönlichen Gespräch ausführlich und verständlich über die Untersuchung und den Studienablauf sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Untersuchung aufgeklärt worden.
- Ich habe darüber hinaus den Text des Informationsblattes für Eltern/Erziehungsberechtigte und diese Einwilligung gelesen und verstanden.
- Aufgetretene Fragen wurden mir vom Prüfarzt/ärztin verständlich und ausreichend beantwortet.
- Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.



- Ich habe das Recht, jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme meines Kindes an der Prüfung zurückzuziehen, ohne dass mir und meinem Kind daraus Nachteile entstehen.
- Ich bin damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Untersuchung erhobene Daten meines Kindes anonymisiert (d.h. ohne Nennung des Namens) aufgezeichnet werden, zur wissenschaftlichen Auswertung der klinischen Prüfung und zur Verwendung für weitere mit der Prüfung dieser Untersuchungen im Zusammenhang stehende wissenschaftlichen Fragenstellungen weitergegeben werden, sowie zur Überprüfung an die zuständigen Überwachungsbehörden oder an die Ethikkommission übermittelt werden.
- Ferner erkläre ich mein Einverständnis, dass die Studienleitung und vorgenannte Fachleute und Beauftragte in personenbezogene Daten meines Kindes Einsicht nehmen. Dies dient einer vollständigen Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Untersuchung. Beim Umgang mit personenbezogenen Daten werden die Grundsätze des Datenschutzrechtes beachtet.

Datum.....

Unterschrift des 1. Sorgeberechtigten.....

Unterschrift des 2. Sorgeberechtigten.....

Unterschrift des aufklärenden Studienarztes.....

## 7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Graph Normal Circulation vs. PDA. Internet File, [http://www.merck.com/media/mmhe2/figures/MMHE\\_23\\_265\\_02.gif](http://www.merck.com/media/mmhe2/figures/MMHE_23_265_02.gif). 5-9-2007. 3-9-2007.  
Ref Type: Abstract
2. Microcirculation. Internet File: <http://www.biol.andrews.edu/fb/spring/Chap.%2042-Circulation/4210.jpg>. 5-9-2007.  
Ref Type: Abstract
3. MicroVisionMedical User Manual. 2007.  
Ref Type: Data File
4. Al-Amro SA, Al-Kharfi TM, Thabit AA, Al-Mofada SM. Risk factors for acute retinopathy of prematurity. *Compr Ther* 2007; 33(2):73-77.
5. Alagarsamy S, Chhabra M, Gudavalli M, Nadroo AM, Sutija VG, Yugrakh D. Comparison of clinical criteria with echocardiographic findings in diagnosing PDA in preterm infants. *J Perinat Med* 2005; 33(2):161-164.
6. Alba-Alejandre I, Hiedl S, Genzel-Boroviczény O. Mikrozirkulatorische Veränderungen bei neonataler Infektion. Poster Wien 2006 32.Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin 18.-20.Mai 2006, Neue Messe Wien. 2007.  
Ref Type: Abstract
7. Amin SB, Handley C, Carter-Pokras O. Indomethacin use for the management of patent ductus arteriosus in preterms: a web-based survey of practice attitudes among neonatal fellowship program directors in the United States. *Pediatr Cardiol* 2007; 28(3):193-200.
8. Aranda JV, Thomas R. Systematic review: intravenous Ibuprofen in preterm newborns. *Semin Perinatol* 2006; 30(3):114-120.
9. Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent JL. Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest* 1991; 99(4):956-962.
10. Bancalari E, Claire N, Gonzalez A. Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants. *Biol Neonate* 2005; 88(3):192-201.
11. Bateman R, Walley K. Microvascular resuscitation as a therapeutic goal in severe sepsis. *Critical Care* 2005; 9(Suppl 4):S27-S32.
12. Bauer A, Bruegger D, Christ F. [Microcirculatory monitoring of sepsis]. *Anaesthesist* 2005; 54(12):1163-1175.
13. Bauer A, Demetz F, Hoepfer I, Thiel M, Chouker A, Christ F. Microvascular perfusion measured by orthogonal polarization spectral imaging is well maintained during exposure to high altitude in trained mountaineers. *Eur J Med Res* 2008; 13(12):568-575.

14. Bauer A, Kofler S, Thiel M, Eifert S, Christ F. Monitoring of the sublingual microcirculation in cardiac surgery using orthogonal polarization spectral imaging: preliminary results. *Anesthesiology* 2007; 107(6):939-945.
15. Boerma EC, Kuiper MA, Kingma WP, Egbers PH, Gerritsen RT, Ince C. Disparity between skin perfusion and sublingual microcirculatory alterations in severe sepsis and septic shock: a prospective observational study. *Intensive Care Med* 2008; 34(7):1294-1298.
16. Boerma EC, Mathura KR, van der Voort PH, Spronk PE, Ince C. Quantifying bedside-derived imaging of microcirculatory abnormalities in septic patients: a prospective validation study. *Crit Care* 2005; 9(6):R601-R606.
17. Bonamy AK, Martin H, Jorreskog G, Norman M. Lower skin capillary density, normal endothelial function and higher blood pressure in children born preterm. *J Intern Med* 2007; 262(6):635-642.
18. Brooks JM, Travadi JN, Patole SK, Doherty DA, Simmer K. Is surgical ligation of patent ductus arteriosus necessary? The Western Australian experience of conservative management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90(3):F235-F239.
19. Buwalda M, Ince C. Opening the microcirculation: can vasodilators be useful in sepsis? *Intensive Care Med* 2002; 28(9):1208-1217.
20. Cherif A, Jabnoun S, Khrouf N. Oral ibuprofen in early curative closure of patent ductus arteriosus in very premature infants. *Am J Perinatol* 2007; 24(6):339-345.
21. Chiruvolu A, Punjwani P, Ramaciotti C. Clinical and echocardiographic diagnosis of patent ductus arteriosus in premature neonates. *Early Hum Dev* 2009; 85(3):147-149.
22. Christ F, Bauer A, Brugger D. Different optical methods for clinical monitoring of the microcirculation. *Eur Surg Res* 2002; 34(1-2):145-151.
23. Christ F, Genzel-Boroviczény O, Schaudig S et al. Monitoring of the Microcirculation in Cardiac Surgery and Neonates using Orthogonal Polarization Spectral Imaging. Messmer K, editor. [24], 82-93. 2000. Basel, Karger. *Progress in Applied Microcirculation*. Messmer, K. Ref Type: Serial (Book, Monograph)
24. Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR. *Manual of Neonatal Care*. Wolters Kluwer Health, Lippincott, Williams & Wilkins 6th Edition, 2008. 2008. Ref Type: Abstract
25. Clyman RI. Mechanisms regulating the ductus arteriosus. *Biol Neonate* 2006; 89(4):330-335.
26. Clyman RI, Chorne N. Patent ductus arteriosus: evidence for and against treatment. *J Pediatr* 2007; 150(3):216-219.
27. Clyman RI, Mauray F, Roman C et al. Effects of antenatal glucocorticoid administration on ductus arteriosus of preterm lambs. *Am J Physiol* 1981; 241(3):H415-H420.
28. Clyman RI, Roman C. The effects of caffeine on the preterm sheep ductus arteriosus. *Pediatr Res* 2007; 62(2):167-169.
29. Clyman RI, Seidner SR, Kajino H et al. VEGF regulates remodeling during permanent anatomic closure of the ductus arteriosus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 282(1):R199-R206.

30. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular Blood Flow Is Altered in Patients with Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(1):98-104.
31. de Vries NK, Jagroep FK, Jaarsma AS, Elzenga NJ, Bos AF. Continuous indomethacin infusion may be less effective than bolus infusions for ductal closure in very low birth weight infants. *Am J Perinatol* 2005; 22(2):71-75.
32. De BD, Creteur J, Dubois MJ et al. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med* 2006; 34(2):403-408.
33. De BD, Hollenberg S, Boerma C et al. How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. *Crit Care* 2007; 11(5):R101.
34. De FC, Mazzieri S, Pellegrino M et al. Skin reflectance changes in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Early Hum Dev* 2004; 78(1):45-51.
35. Edwards AD, Wyatt JS, Richardson C et al. Effects of indomethacin on cerebral haemodynamics in very preterm infants. *Lancet* 1990; 335(8704):1491-1495.
36. Eichenwald EC, Stark AR. Management and outcomes of very low birth weight. *N Engl J Med* 2008; 358(16):1700-1711.
37. El-Khuffash A, Higgins M, Walsh K, Molloy EJ. Quantitative assessment of the degree of ductal steal using celiac artery blood flow to left ventricular output ratio in preterm infants. *Neonatology* 2008; 93(3):206-212.
38. El-Khuffash AF, Walsh K, Molloy EJ. Blood pressure correlates poorly with left ventricular output and celiac artery flow in preterm infants in the first 48 hours of life. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine* [1], 37-41. 2008.  
Ref Type: Abstract
39. Elbers PW, Ozdemir A, van IM, van Dongen EP, Ince C. Microcirculatory imaging in cardiac anesthesia: ketanserin reduces blood pressure but not perfused capillary density. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009; 23(1):95-101.
40. Ellis C, Jagger J, Sharpe M. The microcirculation as a functional system. *Critical Care* 2005; 9(Suppl 4):S3-S8.
41. Evans N, Moorcraft J. Effect of patency of the ductus arteriosus on blood pressure in very preterm infants. *Arch Dis Child* 1992; 67(10 Spec No):1169-1173.
42. Fakhraee SH, Badiie Z, Mojtahedzadeh S, Kazemian M, Kelishadi R. Comparison of oral ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2007; 9(5):399-403.
43. Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD000174.
44. Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic indomethacin for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88(6):F464-F466.
45. Genzel-Boroviczeny O, Christ F, Glas V. Blood Transfusion Increases Functional Capillary Density in the Skin of Anemic Preterm Infants. *Pediatric Research* 2004; 56(5):751-755.
46. Genzel-Boroviczeny O, Proquitté H, Roos R. *Neo ABC*. 2nd edition; ed. Thieme; 2003.



47. Genzel-Boroviczény O, Seidl T, Rieger-Fackeldey E, Abicht J, Christ F. Impaired microvascular perfusion improves with increased incubator temperature in preterm infants. *Pediatr Res* 2007; 61(2):239-242.
48. Genzel-Boroviczény O, Stroetgen J, Harris AG, Messmer K, Christ F. Orthogonal Polarization Spectral Imaging (OPS): A Novel Method to Measure the Microcirculation in Term and Preterm Infants Transcutaneously. *Pediatr Res* 2002; 51(3):386-391.
49. Gimeno NA, Modesto A, V, Morcillo SF, Fernandez GC, Izquierdo M, I, Gutierrez LA. [Ibuprofen versus indomethacin in the preterm persistent patent ductus arteriosus therapy: review and meta-analysis.]. *An Pediatr (Barc)* 2007; 67(4):309-318.
50. Godambe S, Newby B, Shah V, Shah PS. Effect of indomethacin on closure of ductus arteriosus in very-low-birthweight neonates. *Acta Paediatr* 2006; 95(11):1389-1393.
51. Gork AS, Ehrenkranz RA, Bracken MB. Continuous infusion versus intermittent bolus doses of indomethacin for patent ductus arteriosus closure in symptomatic preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD006071.
52. Groner W, Winkelmann JW, Harris AG et al. Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation. *Nat Med* 1999; 5(10):1209-1212.
53. Hammerman C, Shchors I, Jacobson S et al. Ibuprofen versus continuous indomethacin in premature neonates with patent ductus arteriosus: is the difference in the mode of administration? *Pediatr Res* 2008; 64(3):291-297.
54. Harris AG, Sinitsina I, Messmer K. Quantitative Analysis of Orthogonal Polarization Spectral Images: Validation in the Hamster Dorsal Skinfold Chamber. Messmer K, editor. [24], 21-31. 2000. Basel Freiburg Paris London New York New Delhi Bangkok Singapore Tokyo Sydney, Karger. Progress in Applied Microcirculation. Messmer, K.  
Ref Type: Serial (Book, Monograph)
55. Harris AG, Sinitsina I, Messmer K. The Cytoscan Model E-II, a new reflectance microscope for intravital microscopy: comparison with the standard fluorescence method. *J Vasc Res* 2000; 37(6):469-476.
56. Harris AG, Sinitsina I, Messmer K. Validation of OPS imaging for microvascular measurements during isovolumic hemodilution and low hematocrits. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282(4):H1502-H1509.
57. Herrera C, Holberton J, Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD003480.
58. Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH. Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N Engl J Med* 1976; 295(10):530-533.
59. Hiedl S, Alba-Alejandre I, Genzel-Boroviczény O. Microvascular Flow is compromised early in neonatal infection. Poster Toronto 2007 2007 PAS Annual Meeting of the Paediatric Academic Societies - PAS. 2007.  
Ref Type: Abstract
60. Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH et al. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics* 2002; 110(1 Pt 1):143-151.

61. Hoyert DL, Heron MP, Murphy SL, Kung HC. Deaths: final data for 2003. *Natl Vital Stat Rep* 2006; 54(13):1-120.
62. Hoyert DL, Mathews TJ, Menacker F, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics: 2004. *Pediatrics* 2006; 117(1):168-183.
63. Huhta JC, Cohen M, Gutgesell HP. Patency of the ductus arteriosus in normal neonates: two-dimensional echocardiography versus Doppler assessment. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4(3):561-564.
64. Ince C. Sidestream Dark Field Imaging: an improved technique to observe sublingual microcirculation. *Critical Care* 2005;9 (Suppl 1): P72).
65. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Critical Care* 2005; 9(Suppl 4):S13-S19.
66. Ince C. Go with the flow Recruit the microcirculation! *Intensive Care Medicine* 2006;1-2.
67. Ito Y, Doelle SM, Clark JA, Halpern MD, McCuskey RS, Dvorak B. Intestinal microcirculatory dysfunction during the development of experimental necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res* 2007; 61(2):180-184.
68. Jagger JE, Bateman RM, Ellsworth ML, Ellis CG. Role of erythrocyte in regulating local O<sub>2</sub> delivery mediated by hemoglobin oxygenation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280(6):H2833-H2839.
69. Kabra NS, Schmidt B, Roberts RS, Doyle LW, Papile L, Fanaroff A. Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: results from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms. *J Pediatr* 2007; 150(3):229-34, 234.
70. Kajino H, Goldbarg S, Roman C et al. Vasa vasorum hypoperfusion is responsible for medial hypoxia and anatomic remodeling in the newborn lamb ductus arteriosus. *Pediatr Res* 2002; 51(2):228-235.
71. Kerger H, Saltzman DJ, Menger MD, Messmer K, Intaglietta M. Systemic and subcutaneous microvascular Po<sub>2</sub> dissociation during 4-h hemorrhagic shock in conscious hamsters. *Am J Physiol* 1996; 270(3 Pt 2):H827-H836.
72. Kluckow M, Evans N. Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *J Pediatr* 1995; 127(5):774-779.
73. Knight DB. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. *Semin Neonatol* 2001; 6(1):63-73.
74. Knobel R, Holditch-Davis D. Thermoregulation and heat loss prevention after birth and during neonatal intensive-care unit stabilization of extremely low-birthweight infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2007; 36(3):280-287.
75. Koch J, Hensley G, Roy L, Brown S, Ramaciotti C, Rosenfeld CR. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics* 2006; 117(4):1113-1121.
76. Koch T, Geiger S, Ragaller MJ. Monitoring of organ dysfunction in sepsis/systemic inflammatory response syndrome: novel strategies. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 Suppl 17:S53-S59.



77. Kraemer-Aguiar LG, Laflor CM, Bouskela E. Skin microcirculatory dysfunction is already present in normoglycemic subjects with metabolic syndrome. *Metabolism* 2008; 57(12):1740-1746.
78. Kroth J, Weidlich K, Hiedl S, Nussbaum C, Christ F, Genzel-Boroviczeny O. Functional vessel density in the first month of life in preterm neonates. *Pediatr Res* 2008; 64(5):567-571.
79. L'abbate A. Large and micro coronary vascular involvement in diabetes. *Pharmacol Rep* 2005; 57 Suppl:3-9.
80. Lemmers PM, Toet MC, van BF. Impact of patent ductus arteriosus and subsequent therapy with indomethacin on cerebral oxygenation in preterm infants. *Pediatrics* 2008; 121(1):142-147.
81. Lemons JA, Bauer CR, Oh W et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2001; 107(1):E1.
82. Lima A, Bakker J. Noninvasive monitoring of peripheral perfusion. *Intensive Care Med* 2005; 31(10):1316-1326.
83. Luecke T, Pelosi P, Quintel M. [Haemodynamic effects of mechanical ventilation.]. *Anaesthesist* 2007.
84. Mathura KR, Vollebregt KC, Boer K, De Graaff JC, Ubbink DT, Ince C. Comparison of OPS imaging and conventional capillary microscopy to study the human microcirculation. *J Appl Physiol* 2001; 91(1):74-78.
85. Mazzoni MC, Tsai AG, Intaglietta M. Blood and plasma viscosity and microvascular function in hemodilution. A perspective from La Jolla, California. *Eur Surg Res* 2002; 34(1-2):101-105.
86. McCurnin D, Clyman RI. Effects of a Patent Ductus Arteriosus on Postprandial Mesenteric Perfusion in Premature Baboons. *Pediatrics* 2008.
87. Mchedlishvili G, Maeda N. Blood flow structure related to red cell flow: determinant of blood fluidity in narrow microvessels. *Jpn J Physiol* 2001; 51(1):19-30.
88. Momma K, Toyoshima K, Ito K et al. Delayed Neonatal Closure of the Ductus Arteriosus Following Early in utero Exposure to Indomethacin in the Rat. *Neonatology* 2009; 96(2):69-79.
89. Nakanishi T, Gu H, Hagiwara N, Momma K. Mechanisms of oxygen-induced contraction of ductus arteriosus isolated from the fetal rabbit. *Circ Res* 1993; 72(6):1218-1228.
90. Narayan S, Aggarwal R, Deorari AK, Paul VK. Hypoglycemia in the newborn. *Indian J Pediatr* 2001; 68(10):963-965.
91. Neviere RR, Pitt-Hyde ML, Piper RD, Sibbald WJ, Potter RF. Microvascular perfusion deficits are not a prerequisite for mucosal injury in septic rats. *Am J Physiol* 1999; 276(4 Pt 1):G933-G940.
92. Nguyen M, Camenisch T, Snouwaert JN et al. The prostaglandin receptor EP4 triggers remodelling of the cardiovascular system at birth. *Nature* 1997; 390(6655):78-81.

93. Nolte D, Zeintl H, Steinbauer M, Pickelmann S, Messmer K. Functional capillary density: an indicator of tissue perfusion? *Int J Microcirc Clin Exp* 1995; 15(0167-6865):244-249.
94. Noori S, Friedlich P, Seri I, Wong P. Changes in myocardial function and hemodynamics after ligation of the ductus arteriosus in preterm infants. *J Pediatr* 2007; 150(6):597-602.
95. Noori S, McCoy M, Friedlich P et al. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants. *Pediatrics* 2009; 123(1):e138-e144.
96. Nuntnarumit P, Khositseth A, Thanomsingh P. N-terminal probrain natriuretic peptide and patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Perinatol* 2009; 29(2):137-142.
97. Padilla DJ, McDonough P, Behnke BJ et al. Effects of Type II diabetes on capillary hemodynamics in skeletal muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291(5):H2439-H2444.
98. Paquette L, Friedlich P, Ramanathan R, Seri I. Concurrent use of indomethacin and dexamethasone increases the risk of spontaneous intestinal perforation in very low birth weight neonates. *J Perinatol* 2006; 26(8):486-492.
99. Patel J, Marks KA, Roberts I, Azzopardi D, Edwards AD. Ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus. *Lancet* 1995; 346(8969):255.
100. Patel J, Roberts I, Azzopardi D, Hamilton P, Edwards AD. Randomized double-blind controlled trial comparing the effects of ibuprofen with indomethacin on cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Res* 2000; 47(1):36-42.
101. Perera P, Kurban AK, Ryan TJ. The development of the cutaneous microvascular system in the newborn. *Br J Dermatol* 1970; 82 (suppl 5):86-91.
102. Pezzati M, Vangi V, Biagiotti R, Bertini G, Cianciulli D, Rubaltelli FF. Effects of indomethacin and ibuprofen on mesenteric and renal blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1999; 135(6):733-738.
103. Philip AG. The evolution of neonatology. *Pediatr Res* 2005; 58(4):799-815.
104. Phillipos EZ, Robertson MA, Byrne PJ. Serial assessment of ductus arteriosus hemodynamics in hyaline membrane disease. *Pediatrics* 1996; 98(6 Pt 1):1149-1153.
105. Pladys P, Beuchee A, Wodey E, Treguier C, Lassel L, Betremieux P. Patent ductus arteriosus and cystic periventricular leucomalacia in preterm infants. *Acta Paediatr* 2001; 90(3):309-315.
106. Pradhan RK, Chakravarthy VS. A computational model that links non-periodic vasomotion to enhanced oxygenation in skeletal muscle. *Math Biosci* 2007; 209(2):486-499.
107. Pries AR, Ley K, Gaetgens P. Generalization of the Fahraeus principle for microvessel networks. *Am J Physiol* 1986; 251(6 Pt 2):H1324-H1332.
108. Raat NJ, Ince C. Oxygenating the microcirculation: the perspective from blood transfusion and blood storage. *Vox Sang* 2007; 93(1):12-18.
109. Robel-Tillig E, Knupfer M, Pulzer F, Vogtmann C. [Dopplersonographic findings in neonates with significant persistent ductus arteriosus]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2002; 206(2):51-56.

110. Rossi M, Carpi A, Di MC, Franzoni F, Galetta F, Santoro G. Post-ischaemic peak flow and myogenic flowmotion component are independent variables for skin post-ischaemic reactive hyperaemia in healthy subjects. *Microvasc Res* 2007; 74(1):9-14.
111. Rossi M, Carpi A, Galetta F, Franzoni F, Santoro G. The investigation of skin blood flowmotion: a new approach to study the microcirculatory impairment in vascular diseases? *Biomed Pharmacother* 2006; 60(8):437-442.
112. Rudolph AM. The changes in the circulation after birth. Their importance in congenital heart disease. *Circulation* 1970; 41(2):343-359.
113. Ryan TJ. Development of the Cutaneous Circulation. In: Polin RA, Fox WW, editors. *Pathophysiology of the Fetus and Neonate*. 2 ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company; 1998 p. 752-761.
114. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32(9):1825-1831.
115. Schiessler C, Schaudig S, Harris AG, Christ F. [Orthogonal polarization spectral imaging--a new clinical method for monitoring of microcirculation]. *Anaesthesist* 2002; 51(7):576-579.
116. Schmidt B, Davis P, Moddemann D et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2001; 344(26):1966-1972.
117. Schmidt B, Roberts RS, Davis P et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2006; 354(20):2112-2121.
118. Schmidt R, Thews G. *Physiologie des Menschen*. 26. Auflage, Springer-Verlag . 1995.  
Ref Type: Abstract
119. Segi E, Sugimoto Y, Yamasaki A et al. Patent ductus arteriosus and neonatal death in prostaglandin receptor EP4-deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 246(1):7-12.
120. Sendelbach DM, Jackson GL, Lai SS, Fixler DE, Stehel EK, Engle WD. Pulse oximetry screening at 4 hours of age to detect critical congenital heart defects. *Pediatrics* 2008; 122(4):e815-e820.
121. Seri I, Noori S. Diagnosis and treatment of neonatal hypotension outside the transitional period. *Early Hum Dev* 2005; 81(5):405-411.
122. Shah SS, Ohlsson A. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD004213.
123. Shimada S, Kasai T, Hoshi A, Murata A, Chida S. Cardiocirculatory effects of patent ductus arteriosus in extremely low-birth-weight infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Int* 2003; 45(3):255-262.
124. Shimada S, Kasai T, Konishi M, Fujiwara T. Effects of patent ductus arteriosus on left ventricular output and organ blood flows in preterm infants with respiratory distress syndrome treated with surfactant. *J Pediatr* 1994; 125(2):270-277.
125. Siegemund M, van Bommel J, Ince C. Assessment of regional tissue oxygenation. *Intensive Care Med* 1999; 25(10):1044-1060.

126. Skinner J. Diagnosis of patent ductus arteriosus. *Semin Neonatol* 2001; 6(1):49-61.
127. Spach MS, Serwer GA, Anderson PA, Canent RV, Jr., Levin AR. Pulsatile aortopulmonary pressure-flow dynamics of patent ductus arteriosus in patients with various hemodynamic states. *Circulation* 1980; 61(1):110-122.
128. Stark MJ, Clifton VL, Wright IM. Sex-specific differences in peripheral microvascular blood flow in preterm infants. *Pediatr Res* 2008; 63(4):415-419.
129. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002; 110(2 Pt 1):285-291.
130. Stopfkuchen H. [What is a Sufficient Blood Pressure in the Preterm Newborn?]. *Klin Padiatr* 2003; 215(1):16-21.
131. Su BH, Lin HC, Chiu HY, Hsieh HY, Chen HH. Comparison of ibuprofen and indomethacin for early-targeted treatment of patent ductus arteriosus in extremely premature infants: A randomized controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007.
132. Szpinda M, Szwesta A, Szpinda E. Morphometric study of the ductus arteriosus during human development. *Ann Anat* 2007; 189(1):47-52.
133. Teixeira LS, McNamara PJ. Enhanced intensive care for the neonatal ductus arteriosus. *Acta Paediatr* 2006; 95(4):394-403.
134. Thebaud B, Michelakis ED, Wu XC et al. Oxygen-sensitive Kv channel gene transfer confers oxygen responsiveness to preterm rabbit and remodeled human ductus arteriosus: implications for infants with patent ductus arteriosus. *Circulation* 2004; 110(11):1372-1379.
135. Thomas RL, Parker GC, Van OB, Aranda JV. A meta-analysis of ibuprofen versus indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr* 2005; 164(3):135-140.
136. Thome UH, Ambalavanan N. Permissive hypercapnia to decrease lung injury in ventilated preterm neonates. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009; 14(1):21-27.
137. Toth A, Pal M, Intaglietta M, Johnson PC. Contribution of anaerobic metabolism to reactive hyperemia in skeletal muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292(6):H2643-H2653.
138. Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE et al. Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med* 2007; 49(1):88-98, 98.
139. Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD. Intensive care for extreme prematurity-moving beyond gestational age. *N Engl J Med* 2008; 358(16):1672-1681.
140. Underwood MA, Milstein JM, Sherman MP. Near-infrared spectroscopy as a screening tool for patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *Neonatology* 2007; 91(2):134-139.
141. Ursino M, Cavalcanti S, Bertuglia S, Colantuoni A. Theoretical analysis of complex oscillations in multibranched microvascular networks. *Microvasc Res* 1996; 51(2):229-249.
142. Vallet B. Endothelial cell dysfunction and abnormal tissue perfusion. *Crit Care Med* 2002; 30(5 Suppl):S229-S234.

143. Van OB, Smets K, Lecoutere D et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 2000; 343(10):674-681.
144. Vavasseur C, Foran A, Murphy JF. Consensus statements on the borderlands of neonatal viability: from uncertainty to grey areas. *Ir Med J* 2007; 100(8):561-564.
145. Verdant C, De BD. How monitoring of the microcirculation may help us at the bedside. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11(3):240-244.
146. Vincent JL, De Backer D. Microvascular dysfunction as a cause of organ dysfunction in severe sepsis. *Critical Care* 2005; 9(Suppl 4):S9-S12.
147. von DE, Biberthaler P, Mussack T, Langer S, Messmer K, Hoffmann T. Noninvasive in vivo assessment of the pancreatic microcirculation: orthogonal polarization spectral imaging. *Pancreas* 2003; 26(2):139-143.
148. Waleh N, Seidner S, McCurnin D et al. The role of monocyte-derived cells and inflammation in baboon ductus arteriosus remodeling. *Pediatr Res* 2005; 57(2):254-262.
149. Weidelich K, Kroth J, Bauer A, Christ F, Genzel-Boroviczeny O. Microcirculatory parameters as early markers of Infection in preterm infants. *Pediatr.Res.* 58[2]. 2005.  
Ref Type: Abstract
150. Weiss H, Cooper B, Brook M, Schlueter M, Clyman R. Factors determining reopening of the ductus arteriosus after successful clinical closure with indomethacin. *J Pediatr* 1995; 127(3):466-471.
151. Welsch U. *Lehrbuch Histologie*. Urban&Fischer; 2003.
152. Williams DT, Price P, Harding KG. The influence of diabetes and lower limb arterial disease on cutaneous foot perfusion. *J Vasc Surg* 2006; 44(4):770-775.
153. Wood NS, Costeloe K, Gibson AT, Hennessy EM, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure study: associations and antecedents of neurological and developmental disability at 30 months of age following extremely preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90(2):F134-F140.
154. Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343(6):378-384.
155. Wyllie J. Treatment of patent ductus arteriosus. *Semin Neonatol* 2003; 8(6):425-432.
156. Yost CC. Neonatal necrotizing enterocolitis: diagnosis, management, and pathogenesis. *J Infus Nurs* 2005; 28(2):130-134.

## 8 DANKSAGUNG

Besonderen Dank möchte ich meiner Doktormutter Frau Prof. O. Genzel-Boroviczény aussprechen, die mich während der Durchführung dieser Arbeit hervorragend und stets engagiert betreut und persönlich gefördert hat.

Des Weiteren möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Betreuer Dr. S. Hiedl bedanken, der mich immer geduldig motiviert, unterstützt und mir auch darüber hinaus immer tatkräftig geholfen hat.

Für ihre große Hilfsbereitschaft möchte ich mich insbesondere bei meinen Vorgängerdoktorandinnen I. Alba-Alejandre und A. Caner, sowie meinem treuen Mitstreiter F. Weber bedanken. Zudem bedanke ich mich für die schöne Zusammenarbeit mit den restlichen Mitgliedern unseres „Microcirculation Teams“.

Großer Dank gebührt auch den Ärzten und dem Pflegepersonal der Intensivstation in der Maistrasse, die mir stets bei der praktischen Durchführung zur Seite standen.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinen kleinen Patienten und ihren Eltern bedanken. Ihrem Vertrauen in einer schwierigen Zeit verdanke ich diese Doktorarbeit.

Meinem „Schnellen- und- kostenlosen- Computer- Reparier- und- überhaupt- zum- laufen- Bringer- darum- Nervenretter- der- zu- jeder- Tages- und- Nachtzeit- gerufen- werden- kann- da- ja- kein- Leben- hat“ Service bei meiner Schwester Sarah und meinem Freund Martin verdanke ich mein technisches Know How. Beide mussten deswegen sehr viel mehr über mikrozirkulatorische Auswertung lernen, als sie eigentlich wollten.

Bei meinen Eltern möchte ich mich für ihre uneingeschränkte Unterstützung und ihre Geduld bedanken.

## 9 LEBENSLAUF

**Alexandra Françoise Schwepcke**

### ÄRZTLICHE TÄTIGKEIT

**Assistenzärztin Neonatologie (seit 06/2009)**

Perinatalzentrum Klinikum Innenstadt, LMU München unter der Leitung von Frau Prof. O. Genzel-Boroviczeny

**Wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Medizindidaktik (06/2009 – 07/2010)**

Modul 6 Beauftragte, Referentin des Studiendekan Klinik (Herr Prof. M. Reincke)

### AUSBILDUNG

**Studium der Humanmedizin: Ludwig-Maximilians-Universität, München (10/2002- 05/2009)**

Ärztliche Prüfung: April 2009

Physikum: August 2004

**Gymnasium Starnberg (09/1993 – 08/2002)**

Abitur 08/2002 (Englisch, Französisch, Biologie und Geschichte)

**Ardingly College, England (09/1999 – 01/2000)**

A-Levels: Englisch, Englische Literatur, Wirtschaft, Psychologie

### PRAKTISCHES JAHR

**Pädiatrie: Ludwig-Maximilians-Universität, München (08/2008 – 12/2008)**

Kinderkardiologie (Klinikum Großhadern, Prof. Dr. H. Netz)

Allgemeine Pädiatrie (Dr. von Haunersches Kinderspital, Prof. Dr. D. Reinhardt)

**Innere Medizin: Harvard Medical School, Boston, USA (04/2008 – 08/2008)**

**Stipendium der München-Harvard Alliance**

Emergency Medicine (Brigham and Women's Hospital)

Clinical Oncology (Massachusetts General Hospital)

Clinical Cardiology (Mount Auburn Hospital)

Sub- Internship (Mount Auburn Hospital)

**Chirurgie: Universität Zürich, Schweiz (12/2007 – 04/2008)**

Kinderherzchirurgie (Kinderspital Zürich, Prof. Dr. R. Prêtre),

Traumatologische Intensivmedizin (Universitätsspital Zürich, Prof. Dr. O. Trentz)

### FAMULATUREN

**Pädiatrie:** Dr. von Haunersches Kinderspital, Schwerpunkt Stoffwechselmedizin (07/2007)

**Chirurgie:** Praxis für Plastische Chirurgie, Kempten (08/2006)

**Neonatologie:** Perinatalzentrum Klinikum Innenstadt (03/2006)

**Anästhesie:** Centre hospitalier de l'université de Montréal (CHUM), Kanada (08-09/2005)

**Onkologie:** Klinikum der Universität München- Großhadern, Innere Medizin III (06/2005)

**Kardiologie:** Allgemeines Krankenhaus (AKH), Wien, Österreich (03/2005)

### WISSENSCHAFTLICHE ARBEIT

**Dissertation: seit 10/2005**

klinisch-experimentelle Doktorarbeit in der Forschungsgruppe von Frau Prof. O. Genzel-Boroviczeny; Perinatalzentrum Klinikum Innenstadt, LMU München

**Kinderherzchirurgie: 12/2007 – 04/2008**

Analyse operativer Techniken in der Kinderherzchirurgie in der Forschungsgruppe von Prof. R. Prêtre; Kinderspital der Universität Zürich



**PUBLIKATIONEN****Paper:**

„Microcirculation in preterm infants: profound effects of a patent ductus arteriosus“, S. Hiedl\*, A. Schwepcke\*, F. Weber, O. Genzel-Boroviczeny; **The Journal of Pediatrics**: Volume 156(2)February 2010p 191–196, (\*beide Autoren teilen sich die Erstautorschaft)

„Microcirculatory dysfunction in preterm and term infants“, S. Hiedl, A. Schwepcke, O. Genzel-Boroviczeny; **Pädiatrische Praxis** 2009;

**Kongressvortrag:**

„Altered Microcirculation in Premature Neonates with Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus“, A. Schwepcke, S. Hiedl, O. Genzel-Boroviczeny, 48th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Research (**ESPR**), Prag, Tschechien, 10/2007

**Poster:**

„Postnatal Changes in the Microcirculation of Very Premature Infants“, O. Genzel-Boroviczeny, F. Weber, A. Schwepcke, Pediatric Academic Societies, Baltimore, USA 05/2009

„Sidestream Dark Field Imaging (SDF) to evaluate the microcirculation postnatally in very premature infants“, F. Weber, A. Schwepcke, S. Hiedl, O. Genzel-Boroviczeny, 2nd Congress of the European Academy of Pediatrics EAP, Nizza, Frankreich, 10/2008

„Persistierender Ductus arteriosus: Einfluss auf die Mikrozirkulation des Frühgeborenen“ S. Hiedl, A. Schwepcke, F. Weber, O. Genzel-Boroviczeny, 104. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, München, Deutschland, 09/2008

„Noninvasive Bestimmung der Hautmikrozirkulation unreifer Frühgeborener durch Sidestream Dark Field Imaging (SDF)“, F. Weber, A. Schwepcke, S. Hiedl, O. Genzel-Boroviczeny 104. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, München, Deutschland, 09/2008

„The Warden Procedure: A safe approach to correct partial anomalous pulmonary veins“, J. Heuri, M. Comber, A. Schwepcke, R. Prêtre, 22nd EACTS Annual Meeting, Lissabon, Portugal, 09/2008

„Patent ductus arteriosus has profound effects on the microcirculation in preterm infants“, A. Schwepcke, S. Hiedl, F. Weber, O. Genzel-Boroviczeny, 25th Conference of the European Society for Microcirculation, Budapest, Ungarn, 08/2008

„Blood pressure and microcirculation postnatally in premature infants“, F. Weber, A. Schwepcke, S. Hiedl, O. Genzel-Boroviczeny, 25th Conference of the European Society for Microcirculation, Budapest, Ungarn, 08/2008

„Altered Microcirculation in Premature Neonates with Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus“, O. Genzel-Boroviczeny, A. Schwepcke, S. Hiedl. 2008 Pediatric Academic Societies' Annual Meeting, Hawaii, Honolulu, 05/2008

„Patent Ductus arteriosus: Effects on microcirculation of preterm infants“, S. Hiedl, A. Schwepcke, F. Weber, O. Genzel-Boroviczeny, 34th GNPI Annual Meeting, Zürich, Schweiz, 05/2008

„Sidestream Dark Field Imaging (SDF) as a method of evaluation for the assessment of postnatal microcirculation in extremely premature infants“, F. Weber, A. Schwepcke, S. Hiedl, O. Genzel-Boroviczeny, 34th GNPI Annual Meeting, Zürich, Schweiz, 05/2008

„Right axillary incision as a minimal invasive technique for septal defect closure in a series of 82 children“, L. Schäffer, M. Comber, A. Schwepcke, R. Prêtre, Swiss Congress for Cardiology, Bern, Schweiz, 05/2008

„Altered Microcirculation in Premature Neonates with Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus“, A. Schwepcke, S. Hiedl, I. Alba-Alejandre, O. Genzel-Boroviczeny, Hauner Research Festival, Herrsching, Deutschland, 07/2007