

Aus der
Kinderklinik und Kinderpoliklinik
im Dr. v. Haunerschen Kinderspital
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. C. Klein

**Auswirkungen eines Persistierenden Ductus arteriosus auf die
Mikrozirkulation Frühgeborener in den
ersten 48 Lebensstunden**

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

vorgelegt von
Christine Hallermann
aus
Rosenheim

Jahr
2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatterin: Prof. Dr. Orsolya Genzel-Boroviczény

Mitberichtersteller: Prof. Dr. Peter Conzen

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: Dr. Alexandra Puchwein-Schwepcke

Dekan: Prof. Dr. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 30.11.2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
Symbolverzeichnis	VII
1 Einleitung	8
1.1 Das Frühgeborene	8
1.1.1 Definition & Epidemiologie	8
1.1.2 Perinatale Mortalität und Morbidität	9
1.1.3 Ursachen für Frühgeburtslichkeit	15
1.1.4 Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit	17
1.2 Persistierender Ductus arteriosus	18
1.2.1 Definition & Epidemiologie	18
1.2.2 Die intrauterinen Kreislaufverhältnisse	18
1.2.3 Besonderheiten der postnatalen Zirkulation beim Frühgeborenen	20
1.2.4 Pathogenese	21
1.2.5 Diagnostik & Klinik	23
1.2.6 Therapie & Prognose	24
1.3 Monitoring der Hautmikrozirkulation bei Frühgeborenen	30
1.3.1 Mikrozirkulation	30
1.3.2 Monitoring der Hautmikrozirkulation	33
1.3.3 Pathologische Veränderungen der Mikrozirkulation	40
1.4 Forschungsstand und Hypothesenformulierung	41
2 Material & Methoden	45
2.1 Studiendesign	45
2.1.1 Studientyp	45
2.1.2 Studienpopulation	46
2.1.3 Zielparameter	47

2.2	Datenerfassung und –auswertung	48
2.2.1	Erhebung der mikrozykulatorischen Zielparameter mit Hilfe der MAS-Software 48	
2.2.2	Bearbeitung der Daten mit Microsoft Excel	51
2.2.3	Statistische Auswertung mit dem Statistikprogramm GraphPad	53
2.3	Biometrie	53
3	Ergebnisse	54
3.1	Beschreibung der Studienpopulation	54
3.2	Epidemiologische Daten der Studienpopulation	54
3.3	Klinische Daten der Studienpopulation	55
3.4	Parameter der Vitalfunktionen	58
3.5	Ergebnisse der Mikrozykulation	62
3.5.1	sPDA versus nsPDA	62
3.5.2	sPDA versus nsPDA (-CRP)	64
3.5.3	sPDA versus nsPDA (-Kat)	67
3.5.4	sPDA versus nsPDA (-Kat & -CRP)	68
3.6	sPDA versus nsPDA (< 1.000g)	70
3.7	sPDA versus nsPDA (Gestationsalter < 28 SSW)	75
4	Diskussion	82
4.1	Hautmikrozykulation und ein Persistierender Ductus arteriosus – Einordnung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand	83
4.2	Einfluss von Gestationsalter- und Geburtsgewicht auf die Parameter der Mikrozykulation	84
4.3	Einfluss von Inkubatortemperaturen auf die Parameter der Mikrozykulation	85
4.4	MAD-Unterschiede und ihr Einfluss auf die Parameter der Mikrozykulation	86
4.5	Katecholamintherapie und CRP-Anstieg und ihr Einfluss auf die Parameter der Mikrozykulation	87
4.6	Schlussfolgerung	89
5	Zusammenfassung	91

Abbildungsverzeichnis	94
Tabellenverzeichnis.....	97
Literaturverzeichnis.....	99
Danksagung.....	103
Eidesstattliche Versicherung	104

Abkürzungsverzeichnis

ANS	Atemnotsyndrom
Ao	Aorta
ATP	Adenosintriphosphat
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cAMP	cyclisches Adenosinmophosphat
cm	Zentimeter
CO ₂	Kohlendioxid
COX	Cyclooxygenase
CPAP	Continuous positive airway pressure
CRH	Corticotropin Releasing Hormone
CRP	C-reaktives Protein
et al.	et altera
etc.	et cetera
FVD	Functional Vessel Density
g	Gramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HELLP	hemolysis, elevated liver enzymes, low platlet count
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
ICF	International Classification of Functioning, Disability and Health
ICIDH	International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps

i. d. R.	in der Regel
IUGR	intrauterine growth restriction
IVH	intraventrikuläre Hämorrhagie
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LA	linkes Atrium
MAD	Mittlerer arterieller Druck
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
mm	Millimeter
ml/min	Milliliter pro Minute
µm	Mikrometer
NEC	Nekrotisierende Enterocolitis
NICU	Neonatal intensive care unit
nm	Nanometer
NO	Stickstoffmonoxid
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
PVL	periventrikuläre Leukomalazie
ROP	Retinopathia praematorum
RR	arterieller Blutdruck
RR _{dia}	diastolischer Blutdruck
RR _{sys}	systolischer Blutdruck
s. a.	siehe auch
s. Abb.	siehe Abbildung
sig.	signifikant
sog.	so genannt
s. u.	siehe unten
SDF	Sidestream Dark Field imaging

SSW	Schwangerschaftswoche(n)
SV	Schlagvolumen
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
TGF- β	Tissue-Growth-Factor- β
u. a.	unter anderem
v. a.	vor allem
VC	Vessel Coverage
VEGF	vascular endothelial growth factor
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil

Symbolverzeichnis

α	Alpha
β	Beta
μ	My (Mittelwert der Grundgesamtheit)
%	Prozent
&	und
=	ist gleich
\leq	kleiner oder gleich
\geq	größer oder gleich
<	kleiner als
>	größer als
·	mal
+	plus
-	minus
/	geteilt
§	Paragraph
*	signifikant ($p < 0.05$)
**	signifikant ($p < 0.01$)
***	signifikant ($p < 0.001$)
°	Grad
°C	Grad Celsius

1 Einleitung

1.1 Das Frühgeborene

1.1.1 Definition & Epidemiologie

„An estimated 13.4 million babies were born preterm in 2020, meaning that 1 in 10 babies worldwide was “born too soon”. Preterm birth complications remain the top cause of under-5 child mortality, accounting for about 1 million neonatal deaths worldwide in 2021, a number similar to that of 10 years ago.“ [1]

Frühgeburlichkeit hat eine hohe globale Relevanz im Gesundheitssystem. Wie in dem oben erwähnten Zitat betrifft sie 1 von 10 Kindern. Neben einer erhöhten perinatalen Morbidität und Mortalität hat Frühgeburlichkeit auch Auswirkungen auf sozioökonomische Bereiche.

Von einer Frühgeburt spricht man, wenn es zur Entbindung vor Vollendung der 37. SSW (≤ 259 Tage) kommt. [2, 3] Die Inzidenz der Frühgeburten beträgt in Deutschland 8% [4], was in absoluten Zahlen fürs Jahr 2020 60.682 Frühgeburten entspricht, und ist in den letzten Jahren leicht angestiegen. [5] Damit liegt Deutschland im europäischen Vergleich in etwa im Mittelfeld, hier liegt die Rate zwischen 5% und 12% [3] und leicht unter dem weltweiten Schnitt. [1] Man unterscheidet Frühgeborene weiter in extrem früh (< 28 Schwangerschaftswochen), sehr früh (28 bis < 32 Schwangerschaftswochen) und mäßig früh (32 bis < 37 Schwangerschaftswochen).

FIGURE 1.3 Definitions of preterm birth and related pregnancy outcomes

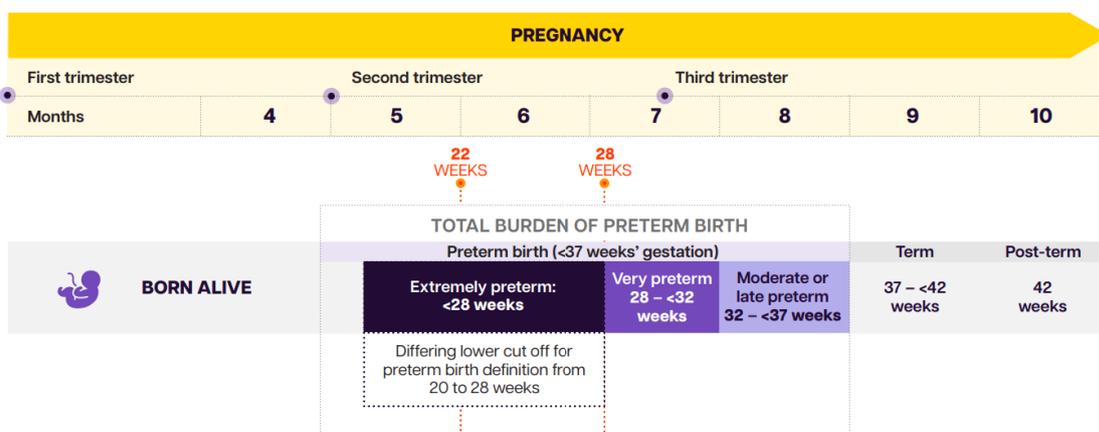


Abbildung 1: Definition von Frühgeburlichkeit. [1]

1.1.2 Perinatale Mortalität und Morbidität

Frühgeburtlichkeit trägt wesentlich zur perinatalen Morbidität und Mortalität bei. In Deutschland betrug die perinatale Mortalität im Jahr 2020 bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von < 28 SSW (extremely preterm) 35%. [3]

Die oben erwähnte neonatale Mortalität, die zu 60-70% mit Frühgeburtlichkeit assoziiert ist, hat zwar im Verlauf der letzten Jahre abgenommen, ist aber im Vergleich zu termingeborenen Kindern fast 300-mal so hoch. [3, 4] Ein Frühgeborenes mit einem Geburtsgewicht unter 500 g hatte 2020 in Deutschland eine Überlebenschance von 37%, bei einem Geburtsgewicht zwischen 1000 bis 1500 g steigt die Überlebenschance hingegen auf 91% an und liegt beim Reifgeborenen bei über 99%. [3, 6]

Wichtige Komplikationen, die mit Frühgeburtlichkeit in Verbindung stehen, sind u. a. ein Atemnotsyndrom, Intraventrikuläre Hämorrhagien, eine Nekrotisierende Enterocolitis, die Bronchopulmonale Dysplasie, eine Periventrikuläre Leukomalazie, die Retinopathia praematorum und ein Persistierender Ductus arteriosus.

Atemnotsyndrom

Das Atemnotsyndrom wurde erstmals 1953 im Lancet beschrieben als „hyaline membrane disease“. Der Name basierte auf dem histologischen Bild, das sich bei betroffenen Frühgeborenen in der Lunge zeigte. Die Alveolen waren ausgekleidet von hyalinen Membranen bestehend aus Fibrin und nekrotischen Zellen. [7]

Im Verlauf wurde es schließlich in Atemnotsyndrom umbenannt, als klar wurde, dass für die Entstehung ein primärer Mangel an Surfactant verantwortlich war. [7] Durch die pränatale Gabe von Steroiden zwischen der 24 und der 34 Schwangerschaftswoche bei drohender Frühgeburtlichkeit lässt sich die Inzidenz und Schwere des Atemnotsyndroms verringern. [8]

Therapeutisch sollten alle Frühgeborenen mit einem Risiko für die Entwicklung eines ANS zunächst mit CPAP beatmet werden, die Sauerstoffsättigung sollte hierbei zwischen 90-94% liegen. Die generelle Surfactantgabe wird nicht mehr standardmäßig empfohlen, sondern sollte bei allen Frühgeborenen erfolgen, bei denen zur Stabilisierung der respiratorischen Situation eine Intubation notwendig ist. [7, 9]

Einleitung

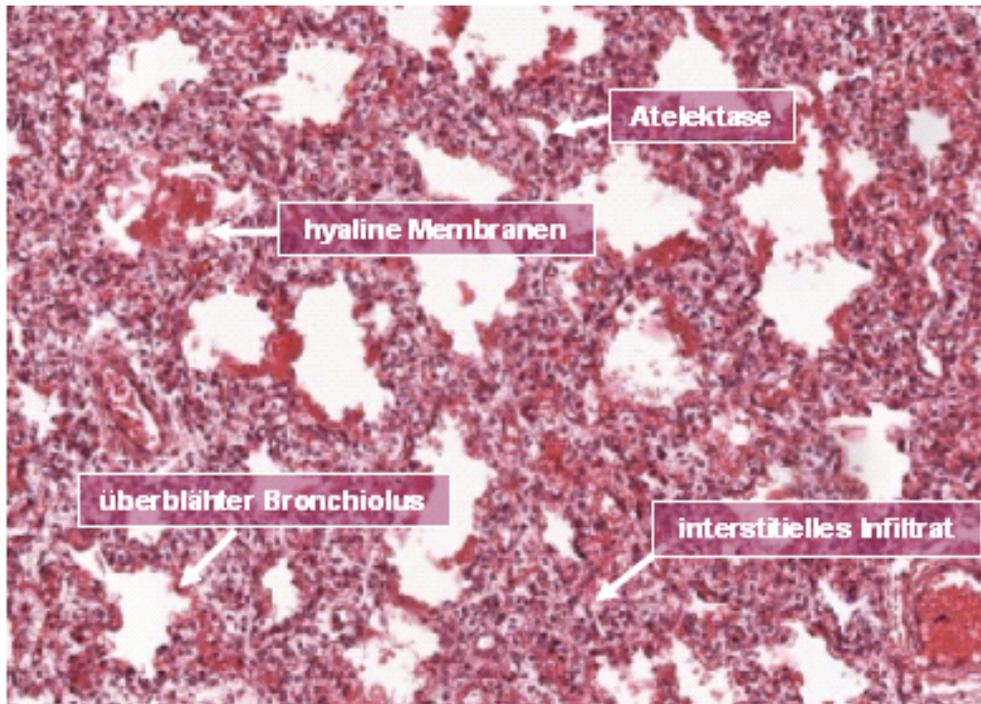


Abbildung 2: Histologisches Bild der Lunge eines Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom.[10]

Bronchopulmonale Dysplasie

Bei der Bronchopulmonalen Dysplasie handelt es sich um eine chronische Dysfunktion der Lunge. Sie kann als häufigste Komplikation von extremer Frühgeburtlichkeit bezeichnet werden. Die BPD ist das Ergebnis eines gestörten Reparaturprozesses als Antwort auf antenatale und postnatale Verletzungen der sich entwickelnden Lunge. [11]

Die Definition der BPD hat sich über die letzten Jahrzehnte – seit der Erstbeschreibung im Jahre 1967 – stark gewandelt. Dies hat u. a. mit den Entwicklungen in der Versorgung von Frühgeborenen zu tun. Durch die Gabe von antenatalen Steroiden, der Gabe von Surfactant und einer weniger invasiven Beatmungsstrategie hat sich das histologische Bild der BPD gewandelt. Die Überblähung der Lungen ist gleichförmiger, weniger fibrosierend und ohne epitheliale Metaplasien in den Atemwegen. Dafür gekennzeichnet von größeren Alveolen und einer gestörten Vakularisierung innerhalb der Lungen. [12]

Die BPD tritt auf, da sich die Lungen bei Frühgeborenen in einem Transformationsstadium befinden. Die physiologische Entwicklung der Lungen wird beim Frühgeborenen durch eine postnatale Sauerstoffgabe, eine mechanische Beatmung, durch pulmonale oder systemische Infektionen gestört, es kommt zu einem Arrest in der Entwicklung der Alveolen und der pulmonalen Vaskularisation.

Lange Zeit galt ein Persistierender Ductus arteriosus als Risikofaktor für die Entstehung einer BPD. [13] In jüngster Vergangenheit mehren sich jedoch Studien, die diese Annahme

Einleitung

zumindest teilweise in Frage stellen. Während eine pharmakologische Ductustherapie den Arrest in der alveolären Entwicklung im Tiermodell zumindest teilweise aufheben konnte, konnte ein Benefit der operativen Ductusligatur auf die Entwicklung der Lungen nicht nachgewiesen werden. Eine Metaanalyse aus Korea konnte jüngst sogar in einer Behandlungsgruppe (medikamentös/operativ) ein schlechteres Outcome u. a. für die Entwicklung einer BPD zeigen, als in einer Gruppe mit Frühgeborenen, deren PDA konservativ behandelt wurde. [14]

Apnoen

Von einer Apnoe spricht man, wenn Atempausen auftreten, die länger als 20 Sekunden andauern, mit einem Sättigungsabfall und/oder einer Bradykardie einhergehen. [15] Das Auftreten der Apnoen bei Frühgeborenen steht im Zusammenhang mit der Unreife des Atemzentrums und korreliert daher in hohem Maße mit dem Geburtsgewicht als Ausdruck der Unreife. Kommen rezidivierende Apnoen bei 80% der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1000g vor, treten wiederkehrende Atempausen nur bei 30% aller Frühgeborener auf. [16]

Neben der zentralen Form bei der sowohl Luftfluss als auch Atembewegungen fehlen, existiert noch die obstruktive Apnoe, bei der Atembewegungen vorhanden sind, aber keine Luft durch die Atemwege fließen kann. Beide Formen erfordern ein kontinuierliches Monitoring der betroffenen Kinder. [15, 16]

Intrakranielle Hämorrhagien

Intrakranielle Hämorrhagien treten insbesondere im Bereich der germinalen Matrix auf. Dabei handelt es sich um eine stark vaskularisierte embryonale Struktur aus der sich Nerven- und Gliazellen entwickeln. Reste davon sind ca. bis zur 32. SSW unter dem Vorderhorn des Seitenventrikels zu finden. Zwischen der 22. und der 28. SSW ist diese Struktur aufgrund vermehrter Aktivität besonders prominent. [16] Kommt es in diesem Zeitraum zu einer Frühgeburt und aufgrund respiratorischer Stresssituationen im Rahmen eines Atemnotsyndroms zu Schwankungen der CO₂- und/oder O₂-Konzentrationen im Blut oder zu einer insuffizienten Systemzirkulation bei Persistierendem Ductus arteriosus kann es zu einer Einblutung in die subependymale Region der germinalen Matrix kommen.

Einleitung

Klassifikation der intrakraniellen Hämorrhagien	
Grad I	subependymale Blutung
Grad II	ventrikuläre Blutung, <50% des Lumens
Grad III	ventrikuläre Blutung, >50% des Lumens

Abbildung 3: Klassifikation der Hirnblutungen.[16]

Bleibt die Blutung auf die subependymale Region beschränkt, spricht man von einer subependymalen Hämorrhagie (SHE), kommt es hingegen zu einer Ausbreitung der Blutung auf die Seitenventrikel des zerebralen Liquorsystems, handelt es sich um eine Intraventrikuläre Blutung (IVH). [17] Aufgrund des unterschiedlichen Ausmaßes einer intrakraniellen Blutung hat es sich bewährt, diese anhand ihres Schweregrades zu klassifizieren.

In der routinemäßigen Sonographie des Schädels eines jeden Frühgeborenen lässt sich eine zerebrale Blutung diagnostizieren und klassifizieren.

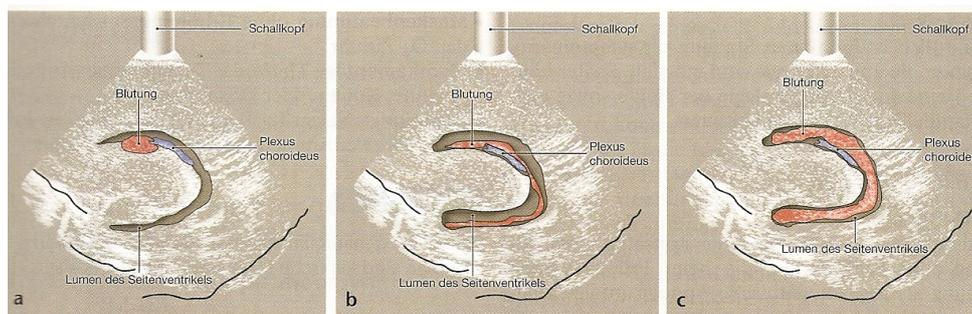


Abbildung 4: Sonographische Klassifikation intrakranieller Hämorrhagien. Grad I: Subependymale Blutung (a). Grad II: Intraventrikuläre Blutung, <50% des Lumens (b). Grad III: Intraventrikuläre Blutung, > 50% des Lumens (c).[16]

In Abhängigkeit vom Schweregrad der intrakraniellen Blutung gestaltet sich das Bild möglicher Komplikationen. Eine SEH oder eine IVH °I/II haben prinzipiell eine günstige Prognose. [17] Größere Mengen Blut in den Liquorräumen können die Drainage zerebraler Flüssigkeit jedoch beeinträchtigen und zu einer Ventrikeldilatation mit konsekutivem Hydrozephalus führen. Behindert die Matrixblutung den venösen Abfluss kann es zu einer venösen Infarzierung von Hirngewebe kommen. [15, 17]

Einleitung



Abbildung 5: Ultraschallbild des Gehirns eines Frühgeborenen mit einer IVH °III.[18]

Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)

Bei der periventrikulären Leukomalazie handelt es sich um Schäden der weißen Substanz, die unmittelbar um das Ventrikelsystem angeordnet ist. Diese Bereiche liegen meist in der so genannten Wasserscheide, dem Randgebiet der Blutversorgung mehrerer Gefäße. Wahrscheinlich aufgrund einer zerebralen Minderperfusion, deren genaue Mechanismen bislang aber nicht bekannt sind, kommt es zur Ausbildung fokaler zystisch-nekrotischer Läsionen der weißen Substanz.

Initial verläuft eine PVL eher symptomarm und ist auch im Ultraschall viel schwieriger auffindig zu machen als eine IVH, was die Diagnose im Akutstadium erschwert. Langfristig haben Kinder mit einer PVL ein größeres Risiko eine Zerebralparese und kognitive Defizite zu entwickeln. [15, 16]

Retinopathia praematorum (ROP)

Die Retinopathia praematorum wurde erstmals in der USA in den 1940ern als retrolentale Fibroplasie (RLF) beschrieben und ist trotz medizinischer Fortschritte weltweit eine der führenden Ursachen für einen Visusverlust im Kindesalter.[19] Zusammenfassend kann man die ROP als eine gestörte neuronale und vaskuläre Entwicklung der Netzhaut bei Frühgeborenen bezeichnen. Diese gestörte Entwicklung führt zu einer abnormen Vaskularisation der Netzhaut, indem Gefäße statt in die Retina vor allem in den Glaskörper wachsen. [19, 20]

Die Entwicklung einer Retinopathia praematorum (ROP) läuft in zwei Phasen ab. In Phase I kommt es aufgrund einer Hyperoxie zu einer verminderten Expression von Wachstumsfaktoren und somit zu einem verminderten retinalen Gefäßwachstum. [20] Die Hyperoxie existiert

Einleitung

bereits unter Raumluft, da der Sauerstoffpartialdruck unter Raumluft bereits höher ist als in utero. Doch häufig ist bei Frühgeborenen die Gabe von Sauerstoff notwendig, was zu einer Zunahme der Hyperoxie und somit zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer ROP führt. [21]

In Phase II kommt es aufgrund einer Zunahme der metabolischen Aktivität zusammen mit einer verminderten Vaskularisierung zur Hypoxie der Retina. Diese Hypoxie stimuliert die Expression von Wachstumsfaktoren und es kommt zu einer unkontrollierten Vasoproliferation, die zu irreversiblen Schädigungen der Netzhaut führen kann.

Bei der Therapie der ROP soll einerseits die überschießende Vaskularisation des Glaskörpers verhindert, aber andererseits die normale retinale Vaskularisation ermöglicht werden. [19]

In den letzten Jahren wurde verstärktes Augenmerk auf die Reduktion von Risikofaktoren gelegt, um die präretinale Neovaskularisation zu verhindern bzw. so gering wie möglich zu halten. Diese umfassen eine umsichtige Kontrolle der Sauerstoffsättigung, eine Normalisierung der IGF-1-Konzentration, eine adäquate Ernährung, die Verhinderung von Hyperglykämien, eine Normalisierung der Konzentration von mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren und die frühzeitige Behandlung von Infektionen.

Therapeutisch kommen bei einer behandlungsbedürftigen ROP die Lasertherapie der avaskulären Retina zum Einsatz oder die Behandlung mit einem VEGF-Inhibitor (Zulassung aktuell nur für Ranibizumab), der intraokulär eingebracht wird, um die überschießende Neovaskularisation zu vermindern. [22]

Nekrotisierende Enterocolitis (NEC)

Bei der Nekrotisierenden Enterocolitis handelt es sich um eine Entzündung des Gastrointestinaltrakts, die sowohl den Dün- als auch den Dickdarm betreffen kann. Die Inzidenz für das Auftreten einer NEC variiert mit dem Gestationsalter und –gewicht. Während 7% der Kinder mit einem Geburtsgewicht <1.500g eine NEC entwickeln, ist dies nur für 3% der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter <33 SSW der Fall. [15]

Die Ursache für die Entzündungsreaktion ist multifaktoriell. Die Darmmukosa eines Frühgeborenen ist anfällig gegenüber verschiedenen Stressoren, unzureichende Blut- bzw. Sauerstoffversorgung oder Infektionen können eine Entzündung induzieren. Im histologischen Bild zeigen sich Nekrosen des Darmepithels und ein Ödem der darunterliegenden Submukosa, was sich radiologisch in einer Verdickung der Darmwand mit Gaseinschlüssen darstellen lässt. [15, 17]

Einleitung

Das klinische Bild einer NEC ist unspezifisch und präsentiert sich u. a. in Nahrungsintoleranz, einer abdominellen Schwellung und/oder Zeichen einer Sepsis. Daraus resultieren auch die initialen therapeutischen Maßnahmen bei Krankheitsverdacht - Nahrungskarenz kombiniert mit Antibiotikagabe. [15]

Gefürchtete Komplikation einer Nekrotisierenden Enterocolitis ist die Perforation der Darmwand, die nachfolgend eine Peritonitis und Sepsis bedingt und häufig sofort operativ behandelt werden muss. Die Spätfolgen variieren in Abhängigkeit von der Schwere der Entzündungsreaktion und der Lage und Länge des betroffenen Darmabschnitts. Neben einem Ileo- oder Kolostoma, gehäuften operativen Eingriffen und der Notwendigkeit der parenteralen Ernährung, kann es zu einem Leberversagen, einer Mangelernährung und einem Malabsorptionssyndrom kommen. [15]

Langzeit-Outcome

Neben einer erhöhten Mortalität und neonatalen Morbidität ist Frühgeburtlichkeit auch mit einer schlechteren Langzeitprognose verbunden. 40% der Frühgeborenen, die vor Beginn der 25. SSW geboren werden, entwickeln mäßige bis schwere Behinderungen. Dazu gehören neben neurologischen Komplikationen und Entwicklungsstörungen, insbesondere Hör- und Sehschäden, sowie chronische Erkrankungen der Lungen und epileptische Krampfanfälle. [5] Neben den enormen Belastungen für die betroffenen Familien hat die Frühgeburtlichkeit auch enorme ökonomische und volkswirtschaftliche Auswirkungen. Die Kosten für die Versorgung eines extrem frühgeborenen Kindes betragen mindestens 100.000 Euro und die später aus einer extremen Frühgeburtlichkeit entstehenden Folgekosten werden mit einem Vielfachen angegeben. [3]

1.1.3 Ursachen für Frühgeburtlichkeit

Verschiedene Faktoren können Auslöser für eine Frühgeburt sein. [5] Eine der bedeutendsten Ursachen stellen Infektionen dar, die sowohl ascendierend, als auch auf systemischem Wege über eine vermehrte Prostaglandinsynthese eine Frühgeburt induzieren können. [5, 23] Störungen der Plazentation, hierzu zählt u. a. auch die Präeklampsie bzw. in seiner schwersten Verlaufsform das HELLP-Syndrom, aber auch Pathologien des Fetus (z. B. Chromosomenanomalien) oder des Uterus (z. B. Myome) sind für einen nicht unerheblichen Teil der Frühgeburtlichkeit verantwortlich.

Einleitung

Die zunehmende Zahl an Mehrlingsschwangerschaften, die wiederum auf reproduktionsmedizinische Interventionen zurückzuführen ist, bedingt einen immer größer werdenden Anteil der Frühgeburten in den westlichen Industrienationen.

Aber auch psychosoziale Faktoren sollten nicht außer Acht gelassen werden. Chronischer Stress bzw. ein subjektives Stressempfinden [23] kann über eine Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse [5] und damit verbunden einem erhöhten CRH- und Cortisolspiegel die Geburt vorzeitig auslösen. [24]

Ursachen von Frühgeburlichkeit	
Mütterliche Ursachen	Früh-/Fehlgeburt in Anamnese Alter (<20 und >40 Jahre) Über-/Untergewicht Genussmittel/Drogenmissbrauch HELLP Infektionen Stoffwechselerkrankungen uterine Störungen
Fetale Ursachen	Fehlbildungen Mehrlingsgravidität Polyhydramnion IUGR Infektionen fetale Erkrankungen
Sozioökonomische Faktoren	Stress, Überlastung Partnerprobleme Sozial- und Bildungsstand

Tabelle 1: Ursachen von Frühgeburlichkeit. [25]

Die eben genannten Ursachen können entweder eine ärztlich induzierte Beendigung der Schwangerschaft erforderlich machen oder aber über vorzeitige Wehen, einen vorzeitigen Blasensprung und/oder eine Insuffizienz der Zervix zur Frühgeburt führen. Die zugrunde liegenden Mechanismen sollen hier kurz skizziert werden: Das Gleichgewicht aus schwangerschaftserhaltenden Faktoren (Progesteron) und geburtsauslösenden Faktoren verschiebt sich zugunsten letzterer, hier spielen v. a. Prostaglandine aber auch das Hormon Oxytocin eine entscheidende Rolle. Die Eihäute verlieren an Reißfestigkeit, womit das Risiko für einen vorzeitigen Blasensprung steigt, die Zervixreifung wird induziert, die Uterusmuskulatur zeigt eine erhöhte Kontraktilität, damit verbunden erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten vorzeitiger Wehen. [5]

1.1.4 Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit

Die Grenze der Lebensfähigkeit von Frühgeborenen hat über die letzten Jahrzehnte kontinuierlich abgenommen. [26]

Doch leider hat dieser Fortschritt auch seine Schattenseiten, die Grenze der Überlebensfähigkeit rückt zwar immer weiter nach unten, doch die extreme Unreife der Kinder bringt nicht selten schwere Komplikationen mit sich, mit deren Folgen die Betroffenen ein Leben lang zu kämpfen haben. [27]

Die behandelnden Ärzte bewegen sich in einem Spannungsfeld aus Leben erhalten und Leiden mindern, mitunter auch palliativ. Leitlinien und Handlungsempfehlungen, die auf der Grundlage von Forschungsergebnissen, dem geltenden juristischen Rahmen und ethischer Aspekte erstellt werden, sollen helfen, Entscheidungen an der Grenze zum Leben zu treffen. [28, 29]

So gilt in Deutschland ein Frühgeborenes, das vor der Vollendung von 22 Schwangerschaftswochen geboren wird, als nicht überlebensfähig. In der Regel wird man hier auf lebenserhaltende Maßnahmen verzichten. Für Frühgeborene der 23. bis 24. SSW besteht eine Überlebenschance von ca. 50%. Diese Zeitspanne entspricht hierzulande einem Graubereich. Für jeden Einzelfall wird gemeinsam mit den Eltern entschieden, ob eine lebenserhaltende oder eine palliative Therapie eingeleitet wird. Ab der 25. SSW besteht eine Indikation zur Behandlung. [28]

1.2 Persistierender Ductus arteriosus

1.2.1 Definition & Epidemiologie

Von einem Persistierenden Ductus arteriosus (PDA) spricht man, wenn sich die ehemals fetale Verbindung zwischen Arteria pulmonalis und Aorta nicht innerhalb der ersten 4 Tage nach Geburt verschließt. [30] Durch die bestehende Verbindung kommt es zu einem Links-Rechts-Shunt mit pulmonaler Überzirkulation und systemischer Minderperfusion. [31]

Bei reifen Neugeborenen verschließt sich der Ductus arteriosus funktionell zu 80% innerhalb der ersten 48 Stunden postnatal und zu annähernd 100% innerhalb der ersten 96 Stunden nach der Geburt. [32] Je früher ein Kind zur Welt kommt und je geringer sein Geburtsgewicht ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass diese Verbindung persistiert. [32-34]

Das Risiko für einen offenen Ductus arteriosus beträgt für Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht zwischen 501 und 1500g 30%, betrachtet man Kinder mit einem Geburtsgewicht < 1000g, muss bei jedem zweiten von ihnen mit dem Auftreten eines PDA gerechnet werden. [35] Interessant ist auch die Assoziation des Atemnotsyndroms mit dem Auftreten eines PDA. Während bei Frühgeborenen der 30. SSW ohne ANS es bei fast allen am 4. Lebenstag zum Verschluss des Ductus kommt, ist dies bei denjenigen mit einem ANS in nur 35% der Fall. [36]

Weitere Risikofaktoren, die eng mit dem Auftreten eines PDA korrelieren sind Beatmung und Surfactantgabe, eine fehlende Gabe von antenatalen Steroiden, aber auch eine liberale Flüssigkeitsgabe sowie das Auftreten einer Sepsis. [32, 33]

Die Gabe von Coffein, das zur Prävention und Therapie von Apnoen und der Bronchopulmonalen Dysplasie eingesetzt wird, vermindert die Notwendigkeit einer medikamentösen und operativen Therapie eines Persistierenden Ductus arteriosus signifikant. [37] Die genauen Mechanismen konnten aber bislang nicht geklärt werden, da Coffein im Tierversuch keinen direkten Einfluss auf die Kontraktilität des Ductus hat. [38]

1.2.2 Die intrauterinen Kreislaufverhältnisse

Während der Schwangerschaft wird der Fetus über die Nabelschnur mit lebenswichtigen Nährstoffen und Sauerstoff über die Plazenta versorgt. Eine Durchblutung der Lungen, wie sie nach der Geburt erforderlich ist, um eine ausreichende Sättigung des Blutes mit Sauerstoff zu gewährleisten, ist in utero nicht notwendig. Deshalb fließt intrauterin nur etwa 10% des

Einleitung

Herzzeitvolumens in den Lungenkreislauf, während die restlichen 90% im systemischen Kreislauf zirkulieren. [39] Um diesen Shunt zu ermöglichen gibt es drei entscheidende Unterschiede bei den fetalen Kreislaufverhältnissen. Der Ductus venosus, das Foramen ovale und der Ductus arteriosus.

Von der Plazenta, dem Schnittpunkt zwischen maternaler und fetaler Zirkulation ausgehend, fließen ca. 30% des oxygenierten Blutes über die Vv. umbilicales weiter in den Ductus venosus und von dort in die Vena cava inferior, unmittelbar vor ihrer Einmündung in den rechten Vorhof. Dadurch wird der portale Kreislauf umgangen und das oxygenierte Blut direkt dem Herzen zugeführt. Das Foramen ovale, das Atrium dexter und Atrium sinister miteinander verbindet, ermöglicht nun, dass das sauerstoffreiche Blut auf schnellstem Weg in die systemische Zirkulation gelangt. Aufgrund eines Druckgradienten wird das Blut auf seinem Wege zum Herzen auf bis zu 85 cm/s beschleunigt. Diese Tatsache gemeinsam mit der Einstrombahn ist dafür verantwortlich, dass das Blut über das Foramen ovale in den linken Vorhof gelangt und nicht über den rechten Ventrikel ausgeworfen wird. Von dort gelangt es über den linken Ventrikel in die Aorta und somit ohne Umwege direkt in die systemische Zirkulation. Da die dritte Schnittstelle, der Ductus arteriosus distal der Abgänge der linken A. carotis communis und des Tr. brachiocephalicus in die Aorta einmündet, wird sichergestellt, dass die Sauerstoffsättigung des Blutes für die Versorgung des Gehirns am höchsten ist.

Einleitung

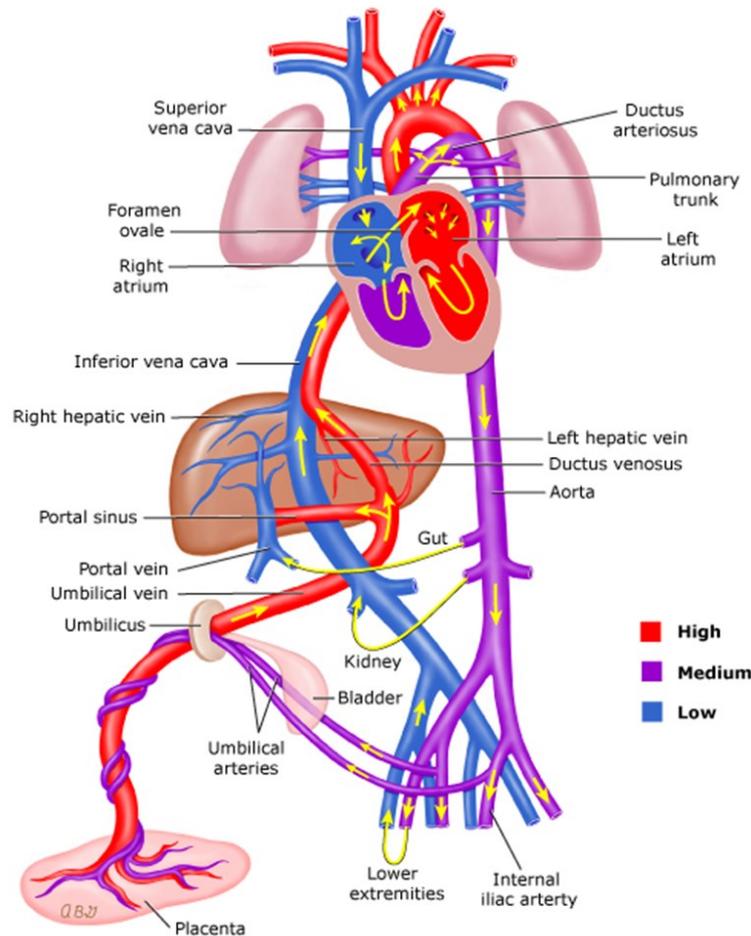


Abbildung 6: Die fetale Zirkulation [40]

Blut, das aus der Peripherie und von der Plazenta in das rechte Herz fließt, aber nicht durch das Foramen ovale zum linken Herzen geleitet wird, wird über die rechte Herzkammer in den Truncus pulmonalis gepumpt. Von dort fließt beim fetalen Kreislauf das Blut zum Großteil aber nicht in die Pulmonalarterien, sondern über den Ductus arteriosus in die descendierende Aorta. Somit wird gewährleistet, dass die noch nicht entfalteten Lungen nur einen Bruchteil des Herzzeitvolumens erhalten und der Rest des Blutes ebenfalls dem systemischen Kreislauf zugeführt wird. [41, 42]

1.2.3 Besonderheiten der postnatalen Zirkulation beim Frühgeborenen

Nach der Geburt ergeben sich mit der Durchtrennung der Nabelschnur und der Entfaltung der Lungen mit dem ersten Atemzug gravierende Veränderungen im kardiovaskulären System. Beim termingeborenen Baby ereignen sich in den ersten Lebensstunden folgende Anpassungsvorgänge: Das Herz muss seine Auswurfleistung nun an andere Gegebenheiten

Einleitung

anpassen. Durch die Durchblutung der Lungen, kommt es zu einer Erhöhung der Vorlast des linken Ventrikels und durch den Wegfall der Plazenta auch zu einer Erhöhung der Nachlast. Damit einhergehend kommt es im Verlauf der ersten Tage zu einem funktionellen Verschluss der fetalen Shuntverbindungen (s. a. 2.4). Um eine adäquate Blutversorgung sicherzustellen, muss das Herz die Auswurfleistung erhöhen. Das Herzzeitvolumen (HZV) lässt sich über zwei Stellgrößen variieren, einer Veränderung des Schlagvolumens (SV) oder durch Variation der Herzfrequenz (HF).

Frühgeborene müssen diese Anpassungsvorgänge ebenfalls leisten, jedoch unter erheblich erschwerten Bedingungen. Neben einer Verzögerung im Abfall des Gefäßwiderstands in den Lungen, ist der noch unreife Herzmuskel nicht in der Lage den erhöhten Anforderungen gerecht zu werden. Eine Steigerung des HZV erfolgt bei Frühgeborenen ausschließlich anhand einer gesteigerten Herzfrequenz. Durch eine mechanische Beatmung kommt es zu einem verschlechterten venösen Rückfluss und einer Kompression der Herzkammern, vasoaktive Substanzen, die zwar einerseits den Blutdruck aufrechterhalten, können aber u. U. die systemische Blutzirkulation reduzieren und somit die Sauerstoffversorgung gefährden. [43]

Vor diesem Hintergrund soll nun auf den Pathomechanismus der Entstehung eines Persistierenden Ductus arteriosus näher eingegangen werden.

1.2.4 Pathogenese

Die Durchgängigkeit des Ductus arteriosus ist das Produkt von dilatierenden und konstringierenden Faktoren. [30, 36] In utero überwiegen aufgrund der hohen Prostaglandinkonzentrationen, die v. a. von der Plazenta synthetisiert und abgegeben, aber auch lokal in der Ductuswand gebildet werden [36] sowie der Dichte und Empfindlichkeit von Prostaglandinrezeptoren in der Wand des Ductus, die gefäßerweiternden Faktoren.

Stickstoffmonoxid (NO) ist ebenfalls an der Aufrechterhaltung der Durchgängigkeit des Ductus beteiligt. Dies spielt besonders bei zu früh geborenen Kindern eine entscheidende Rolle (s. u.). [36]

Nach der Geburt kommt es beim Neugeborenen zu folgenden Anpassungsvorgängen: Durch die Entfaltung der Lungen und dem damit einhergehenden erhöhten pulmonalen Blutfluss kommt es zu einer Abnahme des pulmonalen Widerstands und konsekutiv zu einem verminderten Perfusionsdruck innerhalb des Ductus. [44] Mit den ersten Atemzügen erhöht sich der Sauerstoffpartialdruck des Blutes von 18-28 mmHg auf 40-60 mmHg. [31] Dies führt über einen noch nicht genau bekannten Mechanismus zur Zelldepolarisation. Calcium strömt

Einleitung

über spannungsgesteuerte Calciumkanäle in die Zelle und führt zur Vasokonstriktion. [32, 33, 35, 44] Mit dem Verlust der Plazenta als wichtigstem Syntheseort und einem vermehrten Abbau in der jetzt entfalteten und stärker durchbluteten Lunge, kommt es zu einem abrupten Abfall zirkulierender Prostaglandine, [31, 35, 44] damit einhergehend verringert sich auch die Zahl der Prostaglandinrezeptoren. [33, 44] Die vasokonstriktorisches Faktoren überwiegen gegenüber den vasodilatatorisch wirkenden Prostaglandinen und konsekutiv kommt es zu einem funktionellen Verschluss des Ductus arteriosus.

In den nächsten 4-8 Wochen kommt es schließlich zum anatomischen Verschluss. Der Ductus arteriosus unterscheidet sich in seiner histologischen Struktur stark von den Gefäßen, die er miteinander verbindet. Während die Media von Aorta und A. pulmonalis überwiegend aus zirkumferrent angeordneten elastischen Fasern aufgebaut ist, finden sich in der Media des Ductus überwiegend längsverlaufende und spiralförmige Lagen glatter Muskelzellen, in die lose konzentrische Lagen elastischer Fasern eingestreut sind. Die Intima des Ductus ist dick und ungleichmäßig und mit mukoidem Material angereichert. [45] Die muskuläre Media ermöglicht schließlich eine starke Vasokonstriktion, [31] die zur Obstruktion der Vasa vasorum führt. Dadurch entsteht eine vergrößerte avaskuläre Zone, wodurch eine ausreichende Versorgung der Media per Diffusion nicht mehr sichergestellt werden kann, es entsteht eine hypoxische Zone. [46] Die lokale Hypoxie führt einerseits zum Zelluntergang und andererseits zu einer vermehrten Expression von VEGF, der durch seine Wirkung auf Zellproliferation und -migration maßgebend an der Expansion der Intima beteiligt ist. [47] In der Intima entstehen intimale Polster, bestehend aus proliferierenden Endothelzellen, glatten Muskelzellen der Media, sowie einem subendothelialen Ödem. Dadurch berühren sich gegenüberliegende Endothelzellen, mit konsekutivem Verschluss des Gefäßlumens.

Für den endgültigen Verschluss des Ductus bedarf es nun der Einwanderung von Thrombozyten, die maßgeblich an der Abdichtung des funktionell verschlossenen Ductus beteiligt sind und den endgültigen Umbau des Ductuslumens initiieren. [48] Apoptotische Prozesse sorgen schließlich dafür, dass aus dem einstigen Gefäß eine bindegewebige Struktur entsteht, das Ligamentum arteriosum. [31]

Ganz anders verhält sich die Situation bei Frühgeborenen. Aufgrund der physiologischen Unreife ist das Gewebe unempfindlicher gegenüber Sauerstoff, da vermutlich weniger sauerstoffsensitive K_v -Kanäle exprimiert werden. Gleichzeitig besteht eine erhöhte Sensitivität gegenüber Prostaglandinen und eine erhöhte Konzentration an NO, das von den Vasa vasorum gebildet wird, [36] der vasodilatierende Effekt behält die Überhand. Dies wird durch eine

Einleitung

verminderte Expression von Phosphodiesterase unterstützt, was dazu führt, dass die zelluläre cAMP-Konzentration erhöht bleibt. Die Vasokonstriktion wird des Weiteren durch Myosin-Isoformen mit verminderter Kontraktilität verhindert. [33, 35, 44]

Da die Sauerstoffzufuhr des Ductus bei einem Frühgeborenem allein durch den luminalen Blutfluss gewährleistet werden kann, führt auch ein funktioneller Verschluss nicht zur Induktion einer hypoxischen Zone, der anatomische Verschluss bleibt aus. Dies kann u. U. zu einer Wiedereröffnung des Ductus führen. [35, 44]

1.2.5 Diagnostik & Klinik

Die Diagnose eines PDA wird in Zusammenschau der sich präsentierenden Klinik und vor allem der Echokardiographie gestellt. Schwierig kann sich mitunter die Einordnung des Persistierenden Ductus bezüglich seiner hämodynamischen Relevanz gestalten. Die klinische Situation korreliert nicht zwangsweise mit dem Befund der Echokardiographie. [49]

Klinische Zeichen eines PDA sind eine weite Blutdruck-Amplitude, ein Pulsus celer et altus und auskultatorisch ein Holosystolikum. Zudem kommt es am dritten oder vierten Lebenstag bei beatmeten Kindern zu einer plötzlichen Verschlechterung der Beatmungssituation mit Tachypnoe, erhöhtem Sauerstoffbedarf und vermehrter CO₂-Retention mit wiederkehrenden Apnoen.

Mit der Echokardiographie ist es möglich, den Ductus mit seinem Durchmesser und seiner Flussrichtung darzustellen. Ein Durchmesser größer als 1.5 mm kann als Hinweis auf hämodynamische Relevanz gewertet werden. Als deutlich sensitiver hat sich jedoch die Angabe des Durchmessers in mm/kg KG herausgestellt, hier gelten Werte > 1.4 mm/kg KG als zuverlässiger Prädiktor. Ferner lässt sich anhand der Durchmesser von linkem Vorhof und Aortenwurzel die LA/Ao-Ratio bestimmen, die Aufschluss über die Volumenbelastung des linken Herzens gibt. In der Literatur finden sich jedoch unterschiedliche Werte bezüglich des Grenzwerts. Mit dem Echo lassen sich aber auch direkt Rückschlüsse über die Auswirkungen des PDA auf die systemische Zirkulation ziehen. Ein negativer enddiastolischer Fluss in der Aorta [49] bzw. im Truncus coelicaus [50] kann als sicheres Zeichen für einen hämodynamisch relevanten PDA gewertet werden.

Die Persistenz des Ductus arteriosus kann je nach Ausmaß und Schweregrad gravierende hämodynamische Konsequenzen nach sich ziehen. Durch den entstehenden Links-rechts-Shunt erhöht sich der pulmonale Blutfluss, es kommt zur Hyperperfusion der Lungenstrombahn, gleichzeitig wird der systemische Kreislauf minderperfundierte. Diese beiden Phänomene führen

Einleitung

bei starker Ausprägung aufgrund einer Vor- und Nachlasterrhöhung zu einer Überlastung des linken Herzens. Die pulmonale Hyperperfusion führt aufgrund eines verminderten onkotischen Drucks und einer erhöhten kapillaren Permeabilität zum alveolären und interstitiellen Lungenödem, die Lungencompliance und damit einhergehend die Beatmungssituation verschlechtern sich. Durch den vermehrten Sauerstoffbedarf und die verlängerten Beatmungszeiten erhöht sich das Risiko für das Auftreten einer Bronchopulmonalen Dysplasie (BPD).

Die systemische Unterversorgung mündet schließlich in einer reduzierten Organperfusion, was u. a. zu einer verminderten glomerulären Filtrationsrate (GFR) und einer erhöhten Inzidenz an intraventrikulären Hämorrhagien (IVH), periventrikulärer Leukomalazie (PVL) und Nekrotisierender Enterocolitis (NEC) führen kann. [32, 33, 35, 44]

Perinatale Infektionen verhindern durch erhöhte Prostaglandin- und TNF-Spiegel den endgültigen Verschluss des Ductus arteriosus, begünstigen ein Wiedereröffnen eines funktionell verschlossenen PDA und verhindern u. U. die erfolgreiche Therapie mit Indomethacin. [51, 52]

1.2.6 Therapie & Prognose

Bevor die verschiedenen therapeutischen Ansätze dargestellt werden, die einen Verschluss des Ductus arteriosus induzieren, soll der derzeitige Stand der Forschung kurz erläutert werden. Aufgrund unterschiedlicher Studienergebnisse wird das therapeutische Management kontrovers diskutiert. [33, 53, 54] Einerseits kommt es bei einem nicht unerheblichen Prozentsatz der Frühgeborenen mit PDA zu einem spontanen Verschluss [35] und sowohl medikamentöse als auch die operative Behandlung können mit nicht unerheblichen Nebenwirkungen (z. B. erhöhtes Risiko für NEC unter Indomethacintherapie [34]) einhergehen, andererseits postulieren Noori et al. ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko für Frühgeborene, bei denen der Verschluss des PDA erfolglos war. [54]

Shannon und Hansmann fassen den Stand der Forschung wie folgt zusammen: „The natural history of PDA in premature infants cared for in today’s NICUs remains unknown.“ [35]

Konservatives Management

Das konservative Management ist nicht einheitlich definiert. [55] Es beinhaltet in der Regel eine strenge Restriktion der täglich zugeführten Flüssigkeit. Von einer aggressiven Restriktion der Flüssigkeitszufuhr spricht man aber einer Menge von <120ml/kg/d ab dem ersten Lebenstag. Doch hier bedarf es einer engen Abwägung der erwünschten und unerwünschten

Einleitung

Wirkungen der Flüssigkeitsrestriktion. Eine weitere Möglichkeit, um die pulmonale Überzirkulation bzw. ein Lungenödem zu behandeln ist die Gabe von Diuretika. Lange Zeit wurde hier Furosemid als Therapie der Wahl angesehen, doch aufgrund der Hochregulation der Produktion von Prostaglandin E₂ in den Nieren, ist man mittlerweile zurückhaltend geworden im Einsatz von Furosemid. Außerdem müssen auch hier unerwünschte Wirkungen wie beispielsweise Elektrolytverschiebungen oder ein akutes Nierenversagen gegen die positiven Wirkungen abgewogen werden. [56] Eine weitere Möglichkeit zum konservativen Management sind Anpassungen der Beatmungseinstellungen. Eine Beatmung mit hohem endexpiratorischem Druck, eine kürzere Inspirationszeit und eine Zielsauerstoffsättigung von 89-94% sind hier die zu nennenden Optionen. [32, 56]

Vanhaesebrouck et al. führten sowohl eine retrospektive als auch eine prospektive Studie zum supportiven Management bei PDA durch und konnten bei Frühgeborenen der 31. SSW oder darunter nachweisen, dass die Verschlussrate eines klinisch signifikantem PDA unter supportiver Behandlung vergleichbar mit dem Erfolg einer medikamentösen Therapie ist [57]. Einschränkend muss jedoch hinzugefügt werden, dass beide Studien mit sehr kleinen Fallzahlen durchgeführt wurden ($n_1=109$, $n_2=30$). So entwickelten in der prospektiven Studie von den 30 Frühgeborenen nur zehn einen klinisch relevanten PDA, wovon wiederum bei 100% unter konventioneller Therapie ein Verschluss des Ductus erreicht werden konnte. Um die Aussagekraft des konventionellen Managements jedoch besser beurteilen zu können, bedarf es größerer, multizentrischer und randomisierter Studien.

Mit der PDA-TOLERATE Trial erschien 2019 eine randomisierte, kontrollierte Studie an 202 Frühgeborenen (<28 SSW), die nachweisen konnte, dass ein abwartendes Management bei beatmeten Frühgeborenen mit einem moderaten bis großem PDA mit einem besseren klinischen Outcome und einer geringeren Mortalität assoziiert war. [58]

Schmidt et al. untersuchten den Effekt einer Coffeintherapie auf Apnoen bei Frühgeborenen und konnten u. a. zeigen, dass Coffein einen positiven Effekt auf das therapeutische Management eines Persistierenden Ductus arteriosus hatte. Signifikant weniger Frühgeborene mit einem hämodynamisch relevanten PDA mussten einer medikamentösen oder operativen Behandlung zugeführt werden, wenn sie Coffein erhalten hatten. [37]

Aufgrund einer mangelnden Datenlage und fehlender Studien kann jedoch auch für das konservative Management kein einheitliches Vorgehen aufgeführt werden.

Einleitung

Cox-Inhibitoren: Indomethacin vs. Ibuprofen

Durch Hemmung der Cyclooxygenase, einem Schlüsselenzym der Prostaglandinsynthese, greifen die Cox-Inhibitoren an einer entscheidenden Stelle in der Pathogenese des PDA an. Durch eine verringerte Konzentration an dilatierenden Prostaglandinen können sowohl Indomethacin, Ibuprofen als auch Acetaminophen den funktionellen Verschluss eines PDA induzieren.[44] Aber auch für den endgültigen Verschluss des Ductus scheinen die Cox-Inhibitoren hilfreich zu sein, da sie prothrombotische Effekte haben und die Thrombozytenakkumulation im Ductuslumen unterstützen. [48]

Die Frage, ob und wann mit einer medikamentösen Therapie begonnen werden soll, wird seit Jahren kontrovers diskutiert. [14] Ebenso die Frage, ob Ibuprofen bezüglich Wirkung und möglicher unerwünschter Nebenwirkungen Indomethacin gegenüber überlegen ist.

Prinzipiell werden unterschiedliche therapeutische Ansätze verfolgt. Die prophylaktische parenterale Indomethacin- oder Ibuprofengabe. Die frühe zielgerichtete Therapie, in der Regel anhand des Echokardiographiebefundes eingeleitete Therapie mit einem Cox-Inhibitor oder die symptomatische Behandlung, die erst eingeleitet wird, wenn Frühgeborene klinische Zeichen eines hämodynamisch relevanten PDA zeigen. [59-61]

Neben dem unterschiedlichen Therapiebeginn gibt es auch unterschiedliche Dosierungsschemata, was zudem die Vergleichbarkeit von Studien in Metaanalysen erschwert. Indomethacin wird in der Regel parenteral mit 0,1-0,3 mg/kg Körpergewicht alle 12-24 Stunden für insgesamt drei Dosen verabreicht. Ibuprofen wird parenteral initial mit 10 mg/kg Körpergewicht und dann alle 24 Stunden mit 5 mg/kg Körpergewicht bis zum Erreichen von insgesamt drei Dosen gegeben. Oral appliziertes Ibuprofen wird hochdosiert mit 15-20 mg/kg begonnen und dann folgen zwei weitere Gaben mit einer Dosierung von 7,5-10 mg/kg alle 12-24 Stunden.

Lange Zeit war Indomethacin das Mittel der Wahl zur medikamentösen Ductustherapie. Es galt als sicheres und effektives Medikament mit vor allem transienten Nebenwirkungen wie einer vorübergehenden Verminderung der Harnausscheidung.

So konnte beispielsweise Sperandio et al. in einer retrospektiven Analyse an 129 Kindern einen sehr sicheren und effektiven Einsatz von Indomethacin nachweisen. Selbst eine hochdosierte Indomethacingabe führte nur zu einer transienten Einschränkung der Nierenfunktion. Bei Non-Respondern wurde zum Teil eine 10- bis 100-fache Dosis von Indomethacin gegeben, ohne dass schwere Nebenwirkungen wie beispielsweise eine Nekrotisierende Enterokolitis oder gastrointestinale Blutungen aufgetreten wären. Interessant in diesem Zusammenhang ist

Einleitung

außerdem, dass Indomethacin wahrscheinlich von Frühgeborenen unterschiedlich verstoffwechselt wird und zum Teil hohe Dosen notwendig sind, um einen therapeutischen Indomethacinspiegel zu erreichen. [62]

Eine Cochrane-Analyse von Ohlsson et al. wendete jedoch das Blatt. Die Autoren postulierten, dass Ibuprofen ebenso wirksam in der Therapie eines hämodynamisch relevanten PDA sei, jedoch mit weniger Nebenwirkungen, v. a. mit einem geringeren Risiko für das Auftreten einer Nekrotisierenden Enterocolitis verbunden sei. Bei der Metaanalyse wurden 24 Studien mit insgesamt 1590 Früh- oder Neugeborenen ausgewertet. Ein signifikant erhöhtes Risiko für eine NEC konnte dabei nicht nachgewiesen werden. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte nur für das Auftreten einer Oligurie unter Ibuprofen verglichen mit Indomethacin nachgewiesen werden. Ohlsson et al. beschrieben des Weiteren, dass es für diesen Vergleich eine hohe Heterogenität zwischen den einbezogenen Studien gab und dass die Evidenz nur eine niedrige Qualität aufwies, resümierten aber, dass Ibuprofen Indomethacin überlegen und künftig als Medikament der Wahl zu betrachten sei. [63]

In den letzten Jahren hat sich deshalb v. a. Ibuprofen in der Therapie des hämodynamisch relevanten PDA gegenüber Indomethacin durchgesetzt. Allerdings zeigte sich unter Ibuprofen häufiger die Notwendigkeit für eine operative Ductusligatur, [61] die wiederum selbst mit erheblichen Komplikationen verbunden ist. Eine kürzlich veröffentlichte randomisierte Studie im New England Journal of Medicine kam zu dem Ergebnis, dass ein konservatives, abwartendes Management der frühen Ibuprofengabe überlegen ist. In der abwartenden Gruppe war die perinatale Mortalität geringer und es kam seltener zum Auftreten einer Bronchopulmonalen Dysplasie. Nur die Zahl von Frühgeborenen, die eine Nekrotisierende Enterocolitis entwickelten, war in der mit Ibuprofen behandelten Kohorte geringer. [64]

Die Rolle von Acetaminophen, das in jüngster Vergangenheit ebenfalls zur medikamentösen Ductustherapie eingesetzt wird, kann zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht abschließend geklärt werden. Es scheint vor allem innerhalb der ersten Woche und bei reiferen Frühgeborenen sehr wirksam zu sein. [13] In zwei weiteren Studien konnte eine ähnliche Wirksamkeit wie bei per os verabreichtem Ibuprofen nachgewiesen werden. [65] Wird Acetaminophen später gegeben, ist es aber weniger effektiv als Indomethacin. [13] Doch es bedarf mehr vergleichender Studien, um den Stellenwert von Acetaminophen in der medikamentösen Ductustherapie festlegen zu können.

So bleibt eine klare Handlungsempfehlung für das Management eines Persistierenden Ductus arteriosus weiterhin offen. Die vorhandenen Studien untersuchen oft nur eine kleine Anzahl an

Einleitung

Frühgeborenen oder die eingeschlossenen Frühgeborenen unterscheiden sich zum Teil sehr stark voneinander. Zudem wird in manchen Studien lediglich der Ductusdurchmesser als Unterscheidungsmerkmal herangezogen. Dieser erlaubt aber keine Aussage über die hämodynamische Relevanz des Ductus. Zudem unterscheidet sich der Behandlungszeitpunkt und die Dosierungsschemata zum Teil voneinander. Es hat aber nicht nur das gewählte Medikament einen Einfluss auf den Therapieerfolg, sondern ebenso der Zeitpunkt des Behandlungsbeginns, die Therapiedauer, die Dosierung und vor allem die Reife der behandelten Frühgeborenen. [61]

Interventionelle Ductustherapie

Ductusligatur

Die operative Ductusligatur stellt das invasivste Verfahren zum Verschluss eines PDA dar. Es handelt sich dabei aber um eine sehr sichere und effektive Methode, die hauptsächlich einem sehr großen PDA vorbehalten ist, oder dann zum Einsatz kommt, wenn alternative Behandlungsmöglichkeiten ohne Erfolg bleiben bzw. kontraindiziert sind [32, 45].

In seltenen Fällen kann es jedoch zu einer Beschädigung des N. laryngeus recurrens, einem Chylothorax, der Entwicklung einer Skoliose, intraoperativen Blutungen, Infektionen oder einer linksventrikulären Dysfunktion unmittelbar nach dem Eingriff kommen. [35]

Wann und zu welchem Zeitpunkt eine operative Ductusligatur stattfinden und ob sie hinter der medikamentösen Ductustherapie zurückstehen soll, ist Gegenstand kontroverser wissenschaftlicher Diskussionen. Eine Cochrane-Analyse aus dem Jahre 2008 zeigte, dass aufgrund der mangelnden Datenlage ein Vergleich zwischen medikamentösen und invasiven Verfahren nicht möglich ist. [66] Die Autoren konnten nur eine Studie ausfindig machen, die den Einsatz von Indomethacin mit der operativen Ligatur verglich und diese stammte aus dem Jahre 1983. In dieser Studie wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich der Mortalitätsrate bei den beiden therapeutischen Strategien festgestellt.

Eine Analyse von Frühgeborenen mit PDA der TIPP-Studie beschäftigt sich auch mit den Langzeitfolgen einer operativen Ligatur. Hier weisen Frühgeborene, deren PDA mittels Ligatur verschlossen wurde, ein erhöhtes Risiko für neurologische Komplikationen und Entwicklungsdefizite im Alter von 18 Monaten, verglichen mit Frühgeborenen, deren PDA keinen invasiven Eingriff erforderte, auf. Außerdem stellten die Autoren eine Korrelation zwischen dem Auftreten einer BPD bzw. einer schweren ROP und der Notwendigkeit eines operativen Ductusverschlusses fest. [67]

Einleitung

Vor dem Hintergrund der negativen Langzeitfolgen und der Tatsache, dass es sich bei der Ductusligatur um ein sehr invasives Verfahren handelt, dass in Allgemeinanästhesie durchgeführt wird und eine Thorakotomie erfordert, sollte es trotz seiner größeren Effektivität als therapeutische Option erst eingesetzt werden, wenn konservative Therapieverfahren versagen. [67, 68]

Herzkatheterbehandlung

Die Herzkatheterbehandlung kommt bislang vor allem bei Kindern zum Einsatz, die mehr als sechs Kilogramm wiegen. Es gibt aber einzelne Erfahrungsberichte von erfolgreichen PDA-Verschlüssen mittels Katheterverfahren bei Kindern, die zum Zeitpunkt des Verfahrens weniger als sechs Kilogramm wogen. [69] Eine retrospektive Studie berichtet sogar über die Möglichkeit des Ductusverschluss mittels Katheter bei ausgewählten Frühgeborenen, die bei der Intervention weniger als zwei Kilogramm Gewicht auf die Waage brachten. [68] Frühgeborene als Zielgruppe für den Katheterverschluss stellen bislang sicherlich die Ausnahme dar. Dennoch soll die Herzkatheterbehandlung als eine potentielle, therapeutische Option kurz dargestellt werden.

Bei der weniger invasiven Methode mittels Katheter wird über die Vena femoralis der Katheterdraht über die Vena cava inferior in den rechten Vorhof und weiter in den rechten Ventrikel vorgeschoben. Von dort gelangt man über die Arteria pulmonalis in den Persistierenden Ductus und weiter in die Aorta. Über einen Positionierungskatheter kann der Coil dann an der richtigen Stelle platziert werden. Im Katheter verläuft der Coil gestreckt, windet sich dann aber an der Zielposition, was den gewünschten Effekt, den Verschluss des Ductus arteriosus bewirkt. [68]

1.3 Monitoring der Hautmikrozirkulation bei Frühgeborenen

1.3.1 Mikrozirkulation

Definition

Die Mikrozirkulation bezeichnet den Teil des Blutkreislaufs, der aus den kleinsten Gefäßen gebildet wird, den Arteriolen, Kapillaren, Venolen [70] und den terminalen Lymphgefäßen. [71] Mehr als 90% der Endotheloberfläche [72] werden dabei von der Mikrozirkulation gebildet, dies entspricht einer Austauschfläche von ca. 1000 m². [73]

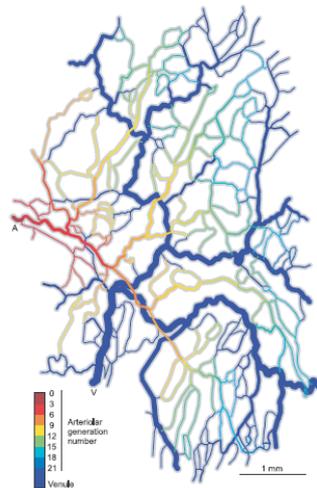


Abbildung 7: Netzwerk der Mikrozirkulation: Computergeneriertes Modell. [74]

Den Arteriolen kommt dabei durch Regulation ihres Gefäßtonus eine wichtige Funktion in der Kontrolle des Blutflusses und der Blutdruckregulation zu. Die Kapillaren, von denen der Mensch ca. 10⁹ besitzt, bilden zusammen mit den vorgeschalteten terminalen Arteriolen und den nachgeschalteten Venolen ein kompliziertes, dreidimensionales Netzwerk (s. Abb. 4.1), das allen Zellen des menschlichen Körpers den Gasaustausch und in Abhängigkeit von der Endothelbeschaffenheit [75] den Transport von Nährstoffen und Stoffwechselendprodukten ermöglicht. Die Venolen übernehmen eine entscheidende Rolle bei immunologischen und inflammatorischen Prozessen. Hier findet die Leukozytenmigration in das Interstitium statt.

Die Mikrozirkulation wird sowohl von der Makrozirkulation über Blutfluss und Blutdruck, aber auch von zellulären und molekularen Prozessen, sowie von Umweltfaktoren beeinflusst. [74]

Regulation des Blutflusses

Die Gefäße der Mikrozirkulation gewährleisten eine bedarfsgerechte Organdurchblutung und ermöglichen den Stoffaustausch von Nährstoffen und Abfallprodukten. Der lokale Blutfluss wird dabei durch die Kontraktion und Relaxation der glatten Muskelzellen variiert.

Einleitung

Der Gefäßtonus und damit der Blutfluss in einem bestimmten Gefäß wird einerseits von lokalen Faktoren, wie beispielsweise der Konzentration bestimmter Stoffwechselmetaboliten und vorherrschenden Scherkräften bestimmt. Andererseits ist der Fluss abhängig von vor- und nachgeschalteten Gefäßen. [74]

Endothel- und glatte Muskelzellen der Gefäße der Mikrozirkulation kommunizieren über Zell-Zell-Kontakte miteinander, um koordiniert auf die Einwirkung der multiplen Stimuli in den unterschiedlichen Etagen der Blutzirkulation reagieren zu können und den Blutfluss an die jeweils vorherrschenden Anforderungen anpassen zu können. [74, 76]

Über Gap-Junctions stehen Endothelzellen untereinander in Verbindung, kommunizieren aber auch mit glatten Muskelzellen und vermitteln so über eine fortgeleitete Hyperpolarisation entlang der Gefäßwand eine ascendierende Vasodilatation. Diese wiederum führt zu einem erhöhten Blutfluss entlang eines arteriellen Netzwerks. [76]

Funktionen der Mikrozirkulation

Regulation der Organdurchblutung

Die Mikrozirkulation schafft eine Verbindung zwischen dem Blutgefäßsystem und einzelnen Zellen des menschlichen Körpers und ermöglicht dadurch eine bedarfsgerechte Organdurchblutung in Abhängigkeit von der Stoffwechsellage der versorgten Zellen. Um den Gefäßdurchmesser bidirektional regulieren zu können, befinden sich die Arteriolen in Ruhe in einem vorkontrahierten Zustand, der zwischen 30 und 60% ihres regulären Durchmessers entspricht. Dadurch kann der Blutfluss mittels Vasodilatation vergrößert und durch eine weitere Konstriktion verkleinert werden. Diese Vorkontraktion der Gefäße ist die Summe verschiedener Einflüsse auf die Gefäßwand. Dazu gehören eine basale Aktivität der glatten Muskulatur der Gefäße, der Einfluss sympathischer Nervenfasern, endo- und parakriner Mediatoren, sowie die Rolle des Blutdrucks selbst. Der transmurale Druck, also die Druckdifferenz zwischen Gefäßinnenseite und dem Druck des Gewebes, bestimmt den Basaltonus der Gefäßmuskulatur. Eine Druckerhöhung durch verstärkte Perfusion führt zu einer Kontraktion der glatten Muskulatur und somit zu einer Verengung der Gefäße und konsekutiv eines verminderten Blutflusses. Ein zu starker Druckabfall hingegen bewirkt eine Dilatation der Gefäße. Dieser nach seinem Erstbeschreiber benannte Bayliss-Effekt ermöglicht eine Entkopplung der Organdurchblutung vom systemischen Blutdruck in einem Druckbereich von 60-170 mmHg und gewährleistet auch in Situationen, die mit einem regionalen Abfall oder Anstieg des Blutdrucks verbunden sind (z. B. Aufstehen aus dem Liegen) besonders in Herz,

Einleitung

Gehirn und Nieren einen konstanten Blutfluss bei annähernd gleichem Druck in den kleinsten Gefäßen der Mikrozirkulation, den Kapillaren. [71]

Es gibt aber auch Situationen, in denen eine lokale Durchblutungssteigerung erforderlich wird. Erhöhte Stoffwechselaktivität bedeutet einen vermehrten Bedarf an Sauerstoff und ein erhöhter Anfall an Stoffwechselendprodukten. Bei einer lokalen Hypoxie steigt intrazellulär der ADP/ATP-Quotient an, was zu einer Aktivierung von ATP-abhängigen K^+ -Kanälen und somit zu einer Hyperpolarisation der glatten Muskelzelle führt. Gleichzeitig setzt das Endothel bei Sauerstoffmangel das vasodilatatorisch wirksame NO frei. [71]

Unter den Endprodukten aus dem Energiestoffwechsel einer Zelle finden sich neben Adenosin, CO_2 und K^+ auch Marker des anaeroben Stoffwechsels, nämlich Lactat und H^+ . Über unterschiedliche Mechanismen wirken alle erschlaffend auf die glatte Gefäßmuskulatur und steigern somit konzentrationsabhängig die lokale Durchblutung. [71]

Um dem erhöhten Sauerstoffbedarf eines Gewebes gerecht zu werden, führt eine Dilatation der Widerstandsgefäße gleichzeitig zu einer Zunahme der funktionellen Kapillardichte. In Ruhe wird nur ein Teil der Kapillaren eines Organs tatsächlich durchblutet, bei einem erhöhten Blutfluss kommt es aufgrund einer Abnahme des Gefäßwiderstands zu einer Rekrutierung von Kapillaren. Dem erhöhten Sauerstoffbedarf kann so mit einer vergrößerten Austauschfläche und kürzeren Diffusionsstrecken wirksam begegnet werden. [71]

Stoffaustausch

Hauptsächlich im Bereich der Kapillaren findet der Stoffaustausch mittels Diffusion anhand eines Konzentrationsgradienten der jeweiligen Substanzen statt. Daneben gelangt Wasser mittels Filtration aus dem Intravasalraum ins Interstitium, von wo es über die Lymphgefäße schließlich wieder in den venösen Kreislauf gelangt. Im Wasser gelöste Teilchen können bis zu einer bestimmten Größe und in Abhängigkeit von der Endothelbeschaffenheit ebenfalls die Gefäßwand passieren. [71]

Bei den Atemgasen Sauerstoff und Kohlendioxid handelt es sich um lipophile Substanzen, dies ermöglicht ihnen transzellulär durch die Kapillarwand zu diffundieren. Bei hydrophilen Stoffen bedarf es spezieller Transportproteine, die eine transzelluläre Diffusion erlauben. Der Großteil an wasserlöslichen Molekülen nutzt jedoch parazelluläre Diffusionsstrecken. Aufgrund von hydrostatischen und kolloidosmotischen Druckdifferenzen kommt es zu einer Abfiltration von Flüssigkeit in das Gewebe. Dieses überschüssige Gewebewasser wird dann von den blind endenden Lymphkapillaren aufgenommen und gelangt über den Ductus thoracicus wieder in das Blutgefäßsystem zurück. [71]

Leukozytenmigration

Damit das angeborene Immunsystem am Ort einer Gewebeschädigung oder Infektion eine Entzündungsreaktion induzieren kann, müssen die Leukozyten die Blutbahn verlassen. Dies geschieht hauptsächlich im Bereich der postkapillären Venolen. Dort ist das Endothel mit speziellen Adhäsionsmolekülen ausgestattet, die ein Anheften der Leukozyten an die Gefäßwand ermöglichen. [77] Diese Adhäsionsmoleküle werden jedoch nicht ständig exprimiert, sondern erscheinen als Antwort auf die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine auf der Zelloberfläche. Daneben werden Chemokine und chemotaktische Substanzen auf dem Endothel präsentiert, sowie das für die Anheftung der Leukozyten verantwortliche Selektin. Selektin ist außerdem für das sog. Leukozytenrollen verantwortlich, dies wiederum ermöglicht den Leukozyten die Detektion der Chemokine auf der Oberfläche des Endothels. Als Antwort exprimieren Leukozyten nun verstärkt Chemokinrezeptoren, es kommt zur Integrinaktivierung. Das Integrin der Leukozyten vermittelt die Bindung an die Adhäsionsmoleküle des Endothels, Voraussetzung für die anschließend folgende Durchwanderung der Leukozyten durch die Zellzwischenräume des Endothels bzw. die Migration durch einzelne Endothelzellen mittels Transzytose. [77, 78]

1.3.2 Monitoring der Hautmikrozirkulation

Aufbau der Haut

Hautschichten

Die Einteilung der Haut in Epidermis und Dermis basiert auf der Entwicklung aus unterschiedlichem embryonalem Gewebe. Die Epidermis entstammt dem Oberflächenektoderm, aus dem Mesoderm geht die spätere Lederhaut (Dermis) hervor. Gegen Ende des 4. Monats lassen sich innerhalb der Epidermis bereits die typischen Hautschichten erkennen. [79]

Benachbart zum Stratum papillare der Dermis folgt das Stratum basale der Epidermis, in dieser Schicht findet durch die Teilung von Stammzellen kontinuierlich eine Zellerneuerung statt. Daran anschließend findet sich das Stratum spinosum, das seinen Namen aufgrund der morphologischen Zellgestalt, die an Stacheln erinnert, trägt. Grundlage dafür sind interzelluläre Adhäsionsmoleküle, die die Zellen untereinander und mit dem darunter liegendem Epithel verbinden.

Einleitung

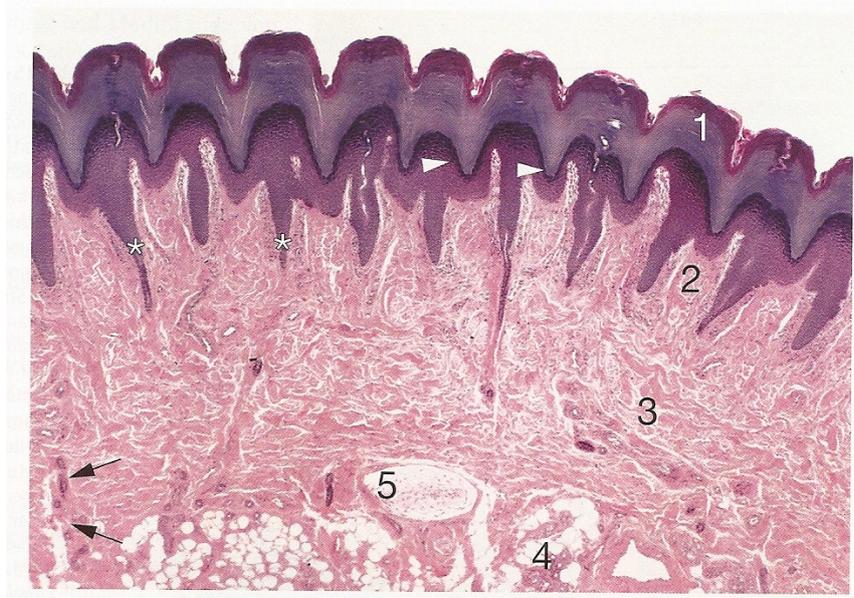


Abbildung 8: Histologisches Bild der Hautschichten. HE-Färbung. Epidermis (1) bestehend aus Stratum corneum, Stratum granulosum (*), Stratum spinosum und Stratum basillare, Dermis mit Stratum papillare (2) und Stratum reticulare (3), Subkutis mit Fettzellen (4), Vater-Pacini-Körperchen (5) und Schweißdrüsen (→).[80]

Das Stratum granulosum folgt auf das Stratum spinosum, hier beginnt die Verhornung der Zellen, was sich durch eine Abflachung der Zellen und den Einschluss von Keratohyalin granula bemerkbar macht. Die oberste Schicht bezeichnet man als Stratum corneum. Diese wird aus bereits abgestorbenen und deshalb ganz flachen Zellen ohne Zellkern und Organellen gebildet. Typisch für die Epidermis ist, dass sie keine Gefäße, dafür aber freie Nervenendigungen und Merkel-Zellen enthält. [81] Die Differenzierung der Dermis in ein Stratum papillare und Stratum reticulare findet etwa zeitgleich zur Epidermis statt. Die Papillen, die in das Stratum germinativum der Epidermis hineinreichen, führen Lymphgefäße, Nervenendigungen, Tastkörperchen und Kapillarschlingen. [79, 81]

Durchblutung der Haut

Die Anordnung der Blutgefäße in der Dermis lässt bereits darauf schließen, dass sie nicht nur der Versorgung mit Nährstoffen dient. Besonderes Merkmal der Hautdurchblutung ist ihre Variabilität: Sie beträgt mindestens 1 ml/min pro 100 g, kann aber auf bis zu 150-200 ml/min pro 100 g gesteigert werden, was einem absolutem Blutfluss von bis zu 6 l/min entspricht und im Wesentlichen der Thermoregulation des Organismus dient. [71]

Einleitung

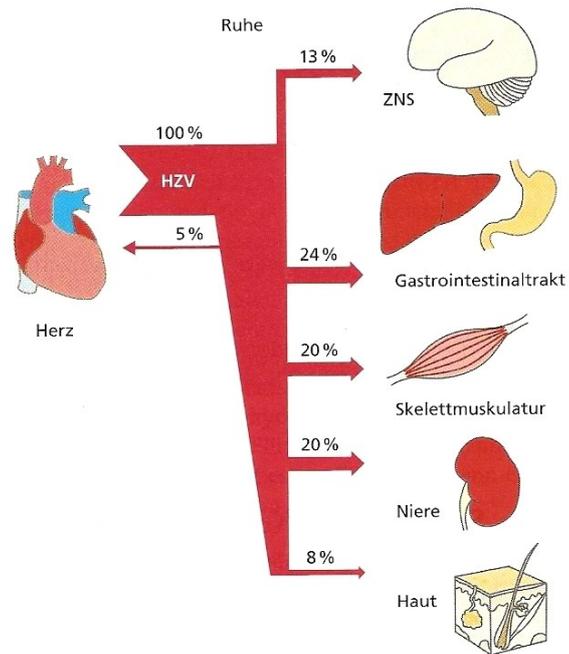
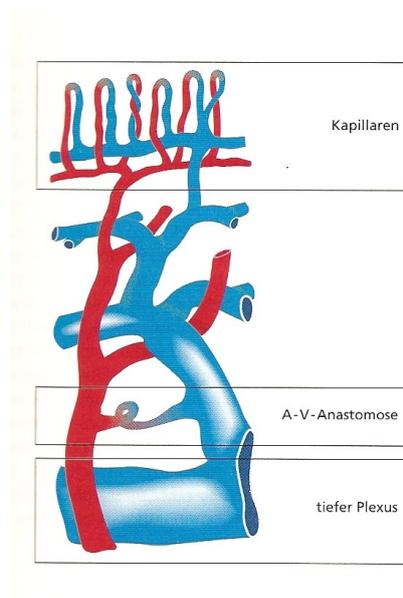


Abbildung 9: Verteilung des Herzzeitvolumens in Ruhe.[71]

Die Haut erhält Abzweigungen von Arterien der Skelettmuskulatur, die an der Grenze zur Subkutis in den Plexus profundus übergehen. Von dort laufen die Gefäße senkrecht in Richtung Oberfläche und bilden innerhalb des Stratum papillare der Dermis den Plexus superficialis, aus ihm gehen lange Kapillarschlingen hervor, die u. a. das Stratum basale der Epidermis mitversorgen. Insgesamt entsteht so ein Gefäßsystem mit einer sehr großen Oberfläche, prädestiniert für die Abgabe überschüssiger Körperwärme. Arteriovenöse Anastomosen können das Blut unter Umgehung der Kapillaren direkt in die Venolen umleiten, was ebenfalls der Thermoregulation dient. [80]



Einleitung

Abbildung 10: Gefäßanordnung der Hautmikrozirkulation. [71]

Reguliert wird die Durchblutung der Haut einerseits über lokale thermische Reize und andererseits über die Aktivität des sympathischen Nervensystems, das unter dem Einfluss hypothalamischer thermoregulatorischer Neurone steht. So führt ein lokaler Kältereiz zu einer erhöhten Sensitivität von α_2 -Rezeptoren, die Empfindlichkeit gegenüber Noradrenalin wird verstärkt. Die Gefäßerweiterung in einer warmen Umgebung wird über Reflexbögen von C-Faser-Nozizeptoren vermittelt, die u. a. Substanz P freisetzen. Eine starke Aktivierung des Sympathikus kann diese Wirkung auch aufheben. [71]

Methoden zur Darstellung der Mikrozirkulation

Intravitalmikroskopie (IVM)

Im 19. Jahrhundert gelang es Julius Cohnheim als erstes Leukozyten in vivo – nämlich in der Zunge und im Mesenterium eines Frosches zu studieren. [82] Die Methode hat bis heute ihren Reiz nicht verloren und trotz der unten dargestellten weniger invasiven Techniken zur Darstellung der Mikrozirkulation bleibt die IVM für bestimmte Fragestellungen (z. B. Tumorbiologie, Leukozytenmigration) das Mittel der Wahl. Es gibt verschiedene Möglichkeiten der Darstellung der unterschiedlichen Zelltypen im Gewebe. Neben dem konfokalen Mikroskop kommt zunehmend das Multiphoton-Mikroskop zum Einsatz, da es eine größere Eindringtiefe in das Gewebe erlaubt. [83]

Zur Darstellung wird das Gewebe mittels spezieller Laser zur Fluoreszenz angeregt, emittiertes Licht wird detektiert und das entstehende Signal verstärkt. [82] Kontinuierliche Weiterentwicklungen in diesem Bereich haben ebenfalls zu einer größeren Eindringtiefe, einer Vergrößerung der zu untersuchenden Gewebsfläche und einer besseren Auflösung im Bereich subzellulärer Strukturen geführt. [83]

Je nach Fragestellung stehen verschiedene Techniken zur Darstellung der verschiedenen Gewebe zur Verfügung und wurden unterschiedliche Mausmodelle etabliert. Dazu gehören u. a. die direkte Darstellung des Gefäßbetts durch Präparation der jeweiligen Struktur [84] oder die Implantation von Gewebe in eine präparierte Hautkammer am Rücken des Versuchstieres. [85] Letztere hat den Vorteil, dass die Tiere über einen Zeitraum von mehreren Wochen untersucht werden können, was besonders in der Krebsforschung von großem Interesse ist. Bei der direkten Präparation können u. a. die oberflächlichen Lymphknoten durch

Einleitung

einen kleinen Hautschnitt dargestellt werden oder durch Präparation des Schädelknochens können das Gehirn, aber auch die hämatopoetischen Stammzellen dargestellt werden. [83]

Zur Darstellung der Hautmikrozirkulation wurde die IVM von OPS und SDF aufgrund der geringeren Invasivität abgelöst, im Bereich der kurz dargestellten weiteren Einsatzgebiete stellt es aber eine sehr wertvolle Methode der experimentellen in vivo-Forschung dar.

Laser-Doppler-Flowmetrie (LDF)

Bei der Laser-Doppler-Flowmetrie handelt es sich um eine nicht-invasive Methode zur Bestimmung des Blutflusses mittels Laserlicht. Dabei wird das zu untersuchende Gewebe mit Laserlicht einer Wellenlänge oberhalb des Absorptionsmaximums des Hämoglobins und unterhalb des Absorptionsmaximums von Wasser bestrahlt. Aufgrund des Dopplereffekts verändert sich die Frequenz des rückgestreuten Lichts, das auf die Erythrozyten in den Blutgefäßen trifft. Diese Frequenzverschiebung verhält sich linear und direkt proportional zur mittleren Geschwindigkeit der vorbeifließenden roten Blutkörperchen. Die Höhe des Dopplersignals wiederum verhält sich linear zur Anzahl der vorbeifließenden Erythrozyten. Geht man davon aus, dass die Anzahl der Erythrozyten pro Zeit konstant bleibt, verhält sich der Blutfluss in einem Gewebe proportional zur Höhe des frequenzgewichteten Dopplersignals. [86, 87]

Da in vivo aber keine konstanten idealen Bedingungen vorzufinden sind, müssen bei den Messungen eventuelle Störfaktoren berücksichtigt werden. [87]

Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)

Bei der Nahinfrarotspektroskopie kommt Licht mit einer Wellenlänge von 700-1000 nm zum Einsatz. Da Licht im Nahinfrarotbereich von biologischem Gewebe kaum absorbiert und gestreut wird, oxygeniertes und deoxygeniertes Hämoglobin als Chromophore diesen Wellenlängenbereich jedoch sehr wohl absorbieren, kann durch Veränderungen der Menge absorbierten Lichts aufgrund von Konzentrationsänderungen des Hämoglobins auf die Durchblutung verschiedener Gewebe und Organe geschlossen werden.

Unter Berücksichtigung einiger Korrekturfaktoren kann näherungsweise das Lambert-Beersche-Gesetz angewendet werden. Die optische Dichte, also das Verhältnis von zugeführter Lichtintensität zu verbleibender Lichtintensität verhält sich unter Berücksichtigung eines Absorptionskoeffizienten proportional zum Lichtweg und zur (Hämoglobin-)Konzentration. Änderungen der Hämoglobinkonzentration führen somit zu einer Änderung der Optischen Dichte.

Einleitung

Da sowohl des oxygenierte als auch das deoxygenierte Hämoglobin mit dieser Methode unterschieden werden können, kann unter Anwendung von Sauerstoff als Tracer nach dem Fickschen Prinzip der Blutfluss bestimmt werden.

Problematisch an NIRS gestaltet sich die Bestimmung des Absorbtionskoeffizienten in vivo sowie die durch die Lichtstreuung auftretende Verfälschung des Lichtwegs durch das Gewebe. [88]

Orthogonal Polarizing Spectral Imaging (OPS)

Mit Einführung der Technik des OPS-Imaging eröffnete sich eine völlig neue Möglichkeit die Mikrozirkulation der Haut zu messen. Unmittelbar am Krankenbett können am wachen Patienten beispielsweise an der sublingualen Schleimhautregion Videosequenzen der Blutzirkulation der kleinsten Gefäße aufgenommen werden.



Abbildung 11: OPS-Sonde.[89]

Das zu untersuchende Gewebe wird dabei bis zu einer Tiefe von 1 mm mit linear polarisiertem grünen Licht (530 nm) ausgeleuchtet. [89] Entscheidend für die Bilderzeugung ist die Rückstreuung des Lichts. Das gestreute und damit depolarisierte Licht wird auf eine CCD-Kamera projiziert, wo es ein Abbild der Strukturen unter der Hautoberfläche erzeugt. Die Verwendung von Licht grüner Wellenlänge gewährleistet, dass das gestreute Licht vom Hämoglobin der Erythrozyten absorbiert wird. [90] Dadurch entsteht ein Negativ der durchbluteten Gefäße. [91]

Abbildung 11 zeigt das Funktionsprinzip des OPS-Imaging. Mit Hilfe eines ersten Polarisators wird das Licht linear polarisiert, um dann mit einem Strahlteiler auf die Zielstruktur geleitet zu werden. Sowohl reflektiertes als auch rückgestreutes Licht trifft auf einen weiteren Polarisator (=Analysator). Das reflektierte und dadurch weiterhin polarisierte Licht wird vom Analysator blockiert, gestreutes und somit depolarisiertes Licht kann hingegen den Analysator passieren. Auf der CCD-Chip der Kamera entsteht das negative Bild der kleinsten Blutgefäße. [89]

Einleitung

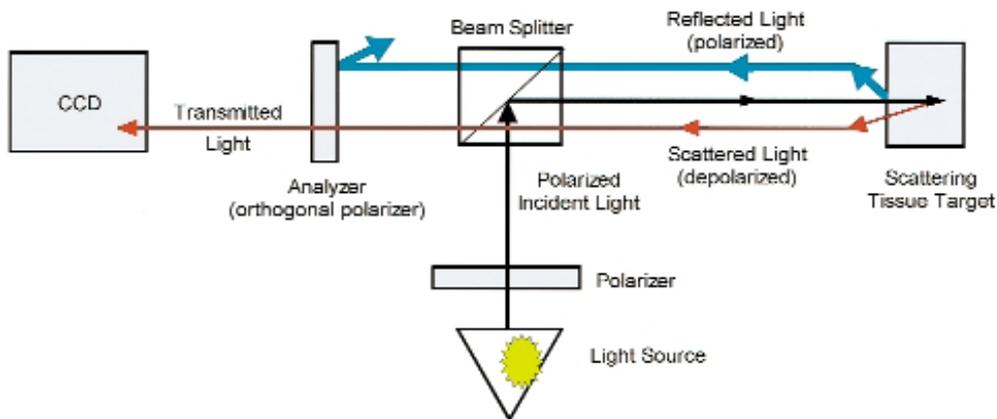


Abbildung 12: Funktionsprinzip des Orthogonal polarization spectral imaging (CCD: charge-coupled device videocamera). [89]

Sidestream Dark Field Imaging (SDF)

Das Sidestream Dark Field Imaging ist eine Weiterentwicklung des OPS-Imaging und gestattet eine verbesserte Darstellung bewegter Strukturen. Dadurch kann der Fluss der Erythrozyten durch die Gefäße der Mikrozirkulation in Echtzeit abgebildet werden.

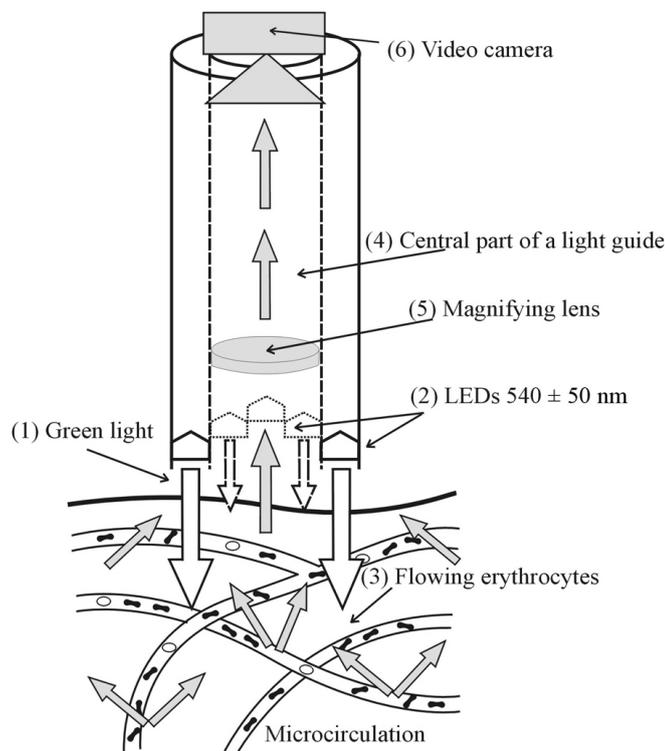


Abbildung 13: Schema des SDF-Imaging. [92]

Ermöglicht wird dies durch konzentrisch um die zentrale Lichtquelle angeordnete LED-Leuchten, die Licht einer Wellenlänge von 530 nm ausstrahlen und vom Hämoglobin der

Erythrozyten absorbiert werden. So entsteht ein funktionelles Bild der Hautdurchblutung. Die Lichtemission der LEDs erfolgt dabei in Pulsen, die synchron zur Bildfrequenz der CCD-Kamera sind. [90]

1.3.3 Pathologische Veränderungen der Mikrozirkulation

Das Hauptaugenmerk der Forschung zu pathologischen Veränderungen der Mikrozirkulation lag zu Beginn auf den Vorgängen im Rahmen einer Sepsis. Mehrere Forschungsgruppen [93-95] konnten nachweisen, dass eine gestörte Mikrozirkulation verantwortlich für eine Unterversorgung der Gewebe mit Sauerstoff ist. Die dadurch entstehende Hypoxie der Zellen mündet in die bei der Sepsis so gefürchtete Komplikation des Multiorganversagens.

Durch das Monitoring der Mikrozirkulation mit OPS und schließlich SDF konnten Sakr und Kollegen [95] nachweisen, dass die mikrozirkulatorische Dysfunktion den alleinigen Prognosefaktor im Rahmen einer Sepsis darstellt. Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass die Aussagekraft des systemischen Monitorings an Bedeutung verliert. Ince und Sinaappel [96] beschrieben die so genannte „pO₂ gap“. Ein verminderter Sauerstoffpartialdruck im Bereich der Gefäße der Mikrozirkulation bei normalem bzw. nur geringfügig erniedrigtem venösen Sauerstoffpartialdruck. Das Monitoring der Sauerstoffsättigung des venösen Blutes erlaubt es nicht diese Lücke zu erfassen. Auch das hämodynamische Monitoring von Puls und Blutdruck spiegelt nicht die Situation auf der Ebene der kleinsten Gefäße wider. [93]

Die veränderte Mikrozirkulation im Rahmen einer Sepsis postulierte auch De Backer als wichtigsten Prädiktor für das Outcome. Er ging u. a. der Frage nach, ob die Veränderungen der Mikrozirkulation ursächlich für einen veränderten Stoffwechsel im Gewebe sind, oder ob Ereignisse auf Zellebene zu einer veränderten Mikrozirkulation führten. Da sich hieraus wiederum entscheidende therapeutische Konsequenzen ableiten lassen. Gelingt es die Mikrozirkulation von septischen Patienten zu verbessern, lässt sich auch die Überlebensrate verbessern. [94]

Aber auch bei Frühgeborenen wird das Augenmerk vermehrt auf die Rolle der kleinsten Gefäße im Zusammenhang mit zahlreichen pathophysiologischen Vorgängen gelegt. Auch hier spielt, zwar aufgrund eines anderen Pathomechanismus, die Unterversorgung der Gewebe mit Sauerstoff eine zentrale Rolle bei vielen typischen Erkrankungen Frühgeborener (s. a. Forschungsstand und Hypothesenformulierung).

1.4 Forschungsstand und Hypothesenformulierung

Die Messung der Hautmikrozirkulation stellt insbesondere bei Frühgeborenen ein attraktives Instrument zur Diagnostik dar, da es sich um eine nicht-invasive und jederzeit verfügbare Methode handelt.

Die bedeutende Rolle der Mikrozirkulation in der Pathogenese zahlreicher Krankheitsbilder wurde erst in den letzten zehn Jahren Gegenstand intensiver klinischer Studien. [70, 93] Durch Einführung des OPS und dessen Weiterentwicklung in Form des SDF waren die technischen Voraussetzungen für eine nicht-invasive Messung der Mikrozirkulation praktisch am Krankenbett gegeben. Genzel-Boroviczény und Mitarbeiter etablierten die Methode an Frühgeborenen und konnten den Einfluss von klinischen Parametern, therapeutischen Maßnahmen und Umgebungsfaktoren auf die Mikrozirkulation nachweisen. [50, 91, 97-99].

Anhand einer Studie an 25 Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von weniger als 30 Schwangerschaftswochen untersuchten Kroth et al. in den ersten 30 Lebenstagen den Einfluss verschiedener Faktoren auf die Parameter der Mikrozirkulation. Es konnte ein Zusammenhang sowohl zwischen der Inkubortemperatur als auch zwischen dem Hämoglobingehalt des Blutes und der Funktionellen Gefäßdichte (FVD) nachgewiesen werden. Eine höhere Inkubortemperatur führte zu einer erhöhten FVD. Ein Hämoglobinabfall ging mit einer verminderten FVD einher. [97] Mit dem Zusammenhang zwischen Funktioneller Gefäßdichte und Hämoglobingehalt des Blutes beschäftigte sich auch die Arbeit von Genzel-Boroviczény et al. Sie konnten nachweisen, dass bei Frühgeborenen mit einer Anämie die Bluttransfusion zu einer Zunahme der Hautmikrozirkulation führte. [100]

Weidlich et al. belegten beispielsweise, dass Veränderungen in der Mikrozirkulation von Frühgeborenen als frühzeitige Infektionsmarker dienen können. Infektionen bei Frühgeborenen werden häufig durch *Staphylococcus epidermidis* verursacht und verlaufen klinisch zu Beginn sehr subtil, um jedoch die Mortalität und Langzeit-Morbidität zu senken, hat sich ein frühzeitiger Einsatz von Antibiotikum bewährt. Mit Hilfe des Monitorings der Hautmikrozirkulation konnte in dieser Studie an 25 Kindern, die vor Vollendung der 30. SSW geboren wurden, nachgewiesen werden, dass die funktionelle Gefäßdichte bei Kindern, die eine nachgewiesene Infektion hatten, bereits einen Tag vor Anstieg der Infektionsparameter abnimmt. Dies ermöglicht eine nicht-invasive, ergänzende Diagnostik und kann so helfen die Infektionen bei Frühgeborenen frühzeitig zu diagnostizieren. [99]

Einleitung

Den Einfluss von Infekten auf die Hautmikrozirkulation zeigte auch Alba-Alejandre et al. Sie untersuchten bei 47 Neugeborenen die Hautmikrozirkulation an der Ohrmuschel und am Oberarm und konnten zeigen, dass selbst bei leichten Infektionen bereits frühzeitig und signifikant der kontinuierliche Fluss in der Hautmikrozirkulation vermindert ist. [101]

Hiedl und Schwepcke [50] beschrieben den Einfluss eines Persistierenden Ductus arteriosus auf die Mikrozirkulation im Verlauf der ersten 8 Lebensstage. Die Hautmikrozirkulation wurde an der Innenseite beider Oberarme gemessen. Frühgeborene mit einem hämodynamisch relevanten PDA wiesen eine signifikant geringere FVD und einen deutlich höheren Anteil an Gefäßen mit einem Durchmesser $< 10 \mu\text{m}$ auf als Frühgeborene ohne einen Persistierenden Ductus. Ursächlich sehen die Autoren hier den Shift von der Durchblutung großer Gefäße hin zu kleinen Gefäßen im Sinne einer Zentralisierung, um eine ausreichende Organdurchblutung sicherzustellen. Es zeigte sich zudem ein signifikanter Unterschied zwischen linkem und rechtem Arm. Die FVD war am rechten Arm signifikant niedriger als am linken Arm. Eine mögliche Erklärung sehen die Autoren darin, dass sich die linke A. subclavia näher am Ductus befindet und eine diastolische Flussumkehr im Isthmusbereich der Aorta mehr Blut für die A. subclavia zur Verfügung stellt. Alternativ könnte auch aufgrund des retrograden Flusses in der Diastole eine Art Steal-Phänomen Blut aus dem Stromgebiet der rechten A. subclavia umleiten, was dann zu einer verminderten Durchblutung der rechten Extremität führen würde. Interessant ist auch, dass selbst das Vorliegen eines persistierenden Ductus arteriosus ohne hämodynamische Relevanz zu einer Verminderung der funktionellen Gefäßdichte führt. Nach einer erfolgreichen Therapie des PDA, in der Regel und bei fehlenden Kontraindikationen erhielten die Kinder einen oder mehrere Zyklen Indomethacin in einer Dosierung von $0,2 \text{ mg/kg KG}$ parenteral, waren die Unterschiede in der Mikrozirkulation nicht mehr nachweisbar.

Ein interessantes Ergebnis zeigte die Studie von Schwepcke et al. zum Einfluss einer arteriellen Hypotonie bei extremen Frühgeborenen auf die Parameter der Hautmikrozirkulation. Die FVD zeigte sich bei hypotensiven Kindern signifikant höher als bei normotensiven Frühgeborenen. Aufgrund einer Unreife der Rezeptoren und Systeme, die den Blutdruck regulieren, kommt es wahrscheinlich zu einer Störung in der peripheren Vasoregulation mit einem verminderten peripheren Gefäßtonus und somit einer peripheren Vasodilatation, was wiederum die erhöhte funktionelle Gefäßdichte bei hypotensiven Frühgeborenen erklären würde. Eine arterielle Hypotonie ist ein häufiges Problem bei Frühgeborenen und kann unbehandelt zu einem systemischen Schock führen. Es herrscht jedoch noch Uneinigkeit darüber, ab welchem Blutdruckwert eine Therapie eingeleitet werden soll. Gelingt eine Stabilisierung des Blutdrucks durch die Gabe von Kochsalzboli nicht, werden in einem nächsten Schritt Katecholamine zur

Einleitung

Therapie eingesetzt. Unter einer Dobutamintherapie kam es noch zu einer weiteren Zunahme der funktionellen Gefäßdichte, da Dobutamin positiv inotrop und über β_2 -Rezeptoren vasodilatativ wirkt. Dopamin hingegen würde über eine α -vermittelte Vasokonstriktion eher zu einer Abnahme der FVD führen. [102] Diese Faktoren gilt es bei der Interpretation einer Katecholamintherapie zu berücksichtigen.

Beatmungsassoziierte Schädigungen der Lunge sind ein ebenso häufiges und wichtiges Problem bei der Behandlung von Frühgeborenen. Eine Strategie zur Reduktion beatmungsassoziierter Lungentraumata ist die permissive Hyperkapnie. Es werden höhere pCO₂-Level toleriert, die Beatmung kann weniger aggressiv durchgeführt werden. Durch eine Hyperkapnie kann es jedoch unter anderem aufgrund einer Dilatation der zerebralen Arteriolen zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Hirnblutungen kommen. Puchwein-Schwepecke et al. untersuchten in der PHELBI-Studie u. a. den Einfluss einer permissiven Hyperkapnie auf die Hautmikrozirkulation und konnten im Verlauf eine signifikante Reduktion der funktionellen Gefäßdichte feststellen. Des Weiteren zeigte sich ein Shift in der Verteilung der Gefäße hin zu den großen Gefäßen. Als mögliche Erklärung sehen die Autoren hier eine pCO₂-abhängige Umverteilung des Blutflusses hinzu einer vermehrten Durchblutung größerer Gefäße in zentraleren Bereich des Körpers. Unabhängig vom zugrundeliegenden Mechanismus hat sich in der PHELBI-Studie gezeigt, dass eine permissive Hyperkapnie zu einem schlechteren pulmonalen Outcome kommt. Die Autoren vermuten hier auch einen Zusammenhang zu den Unterschieden in der Mikrozirkulation, da sie unter Umständen ein wichtiger Baustein in der Pathophysiologie der Entstehung einer Bronchialen pulmonalen Dysplasie sind. [103]

Da Dysfunktionen der Mikrozirkulation als Ursache für kardiovaskuläre Erkrankungen identifiziert wurden, untersuchten Puchwein-Schwepecke und Kollegen in einer weiteren Studie den Einfluss von Frühgeburtlichkeit auf die Mikrozirkulation. Es wurde die Hautmikrozirkulation von 20 Frühgeborenen mit der Hautmikrozirkulation von 30 zum Termin geborenen Kindern verglichen. Die Messungen wurden bei den Frühgeborenen bis zum Erreichen eines errechneten Gestationsalters von 37 Wochen durchgeführt, die Messungen bei den zum Termin geborenen Neugeborenen wurden während der ersten drei Lebenstage durchgeführt. Es zeigten sich signifikante Unterschiede bei der Hautmikrozirkulation von Frühgeborenen mit zum Termin entbundenen Neugeborenen. Frühgeborene weisen eine niedrigere Gefäßoberfläche auf, sie zeigten einen niedrigeren Prozentsatz von großen und mittleren Gefäßen, bei einem höheren Anteil an kleinen Gefäßen und eine höhere funktionelle Gefäßdichte, sowie einen höheren Flussindex der Mikrozirkulation. Anders ausgedrückt gibt es einen signifikanten Abfall der FVD mit ansteigendem postnatalem Alter. Interessanterweise

Einleitung

blieben die Unterschiede in der Mikrozirkulation bis zum Erreichen eines Gestationsalters von 37 Wochen bestehen. [104]

Vor dem Hintergrund des hier skizzierten Forschungsstandes zeigt sich, dass die Hautmikrozirkulation bei vielen klinischen Fragestellungen Berücksichtigung finden sollte. Für die hier vorliegende Arbeit können folgende Hypothesen abgeleitet werden:

- Nullhypothese H_0 : Die Parameter der Mikrozirkulation (FVD, VC, Dia) unterscheiden sich nicht zwischen den Frühgeborenen der sPDA-Gruppe und den Frühgeborenen der nsPDA-Gruppe.
- Alternativhypothese H_A : Die Parameter der Mikrozirkulation (FVD, VC, Dia) unterscheiden sich bereits innerhalb von 48 Stunden bei Frühgeborenen der sPDA-Gruppe signifikant von denen der nsPDA-Gruppe.

Zum Ausschluss von möglichen beeinflussenden Faktoren werden wir zudem folgende Faktoren bei unserer Analyse berücksichtigen:

- erhöhte Entzündungszeichen (CRP)
- Katecholamine und ihr Einfluss auf die Parameter der Mikrozirkulation
- Gibt es Unterschiede zwischen Kindern mit einem Geburtsgewicht von unter oder über 1.000g
- Welchen Einfluss hat ein Gestationsalter von unter/über 28 SSW auf diese Fragestellung

Im Verlauf gilt es die Ergebnisse vor dem Hintergrund des hier skizzierten Forschungsstandes einzuordnen und zu diskutieren.

2 Material & Methoden

2.1 Studiendesign

2.1.1 Studientyp

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse einer prospektiven Beobachtungsstudie. Die zugrunde liegenden Daten wurden im Rahmen einer prospektiven Beobachtungsstudie zur Mikrozirkulation von Frühgeborenen im Zeitraum von Oktober 2006 bis Oktober 2008 auf der Neonatologischen Intensivstation Campus Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität erhoben.

Bei Frühgeborenen, deren Eltern die Zustimmung zur Studienteilnahme erteilt hatten, wurde nach sechs, 12, 24 und 48 Stunden, Körper- und Inkubator temperatur, Herzfrequenz und Blutdruck sowie mithilfe des SDF-Imaging Parameter der Mikrozirkulation der Haut erfasst. Als Messort diente der rechte, innere Oberarm. Dabei handelt es sich in der Regel um eine Stelle, an der nur wenig Lanugobehaarung vorhanden ist. Die rechte Seite wurde gewählt, da Hiedl et al. belegen konnten, dass es bei einem Persistierenden Ductus arteriosus Unterschiede in der funktionellen Gefäßdichte zwischen rechtem und linkem Oberarm gibt. Für den rechten Oberarm konnte sie eine geringe FVD nachweisen, dies führte sie unter anderem auf einen eventuell vorhandenen Steal Mechanismus bei hämodynamisch relevanten PDA vorkommenden diastolischem Nullfluss in der Aorta zurück. Es handelt sich zwar bei beiden Aa. subclaviae um präduktale Gefäße, jedoch könnte ein erhöhter Fluss in der linken A. subclavia auf die anatomische Nähe zum Ductus arteriosus zurückzuführen sein. [50]

Bei Frühgeborenen hat sich der (rechte) innere Oberarm nahe der Axilla als bevorzugter Messort bewährt. Die Haut von Frühgeborenen ist noch so dünn, dass theoretisch an fast jeder Stelle des Körpers eine Messung möglich wäre. Andere Hautstellen sind jedoch noch von Lanugobehaarung bedeckt oder im Bereich des Abdomens oder des Thorax würden Atemartefakte die Bildqualität stören. [91] Von einer sublingualen Messung wie bei Erwachsenen [70] oder im Bereich der Ohrmuschel, wie sie bei reifen Neugeborenen angewandt wird, [101] wird man bei Frühgeborenen eher Abstand nehmen, da die Messung am inneren Oberarm für die Frühgeborenen komfortabler ist.

Zudem wurden Entzündungsparameter, sowie weitere Blutparameter, wie sie im Rahmen der klinischen Versorgung erhoben wurden, dokumentiert und anonymisiert ausgewertet.

2.1.2 Studienpopulation

Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden insgesamt 55 Frühgeborene eingeschlossen, Einschlusskriterien waren ein Gestationsalter < 32 SSW und/oder ein Geburtsgewicht von ≤ 1.500 g, unter der Voraussetzung, dass die Eltern nach einem Aufklärungsgespräch der Studienteilnahme zustimmten.

Ausgeschlossen wurden Kinder mit angeborenen Fehlbildungen und/oder fehlender elterlicher Einwilligung.

Die Datenanalyse dieser Arbeit beruht auf dem Datensatz dieser prospektiv erhobenen Studie. Die der Studie zugrunde liegenden Daten waren anonymisiert in einer Datenbank der AG Mikrozirkulation für die retrospektive Analyse vorhanden und wurden nicht modifiziert.

sPDA vs. nsPDA

Für die statistische Analyse wurden die Frühgeborenen in zwei Gruppen eingeteilt, die eine Gruppe bildeten Kinder mit einem hämodynamisch signifikanten PDA, die andere Gruppe setzte sich aus Frühgeborenen zusammen, die entweder keinen PDA oder einen hämodynamisch nicht relevanten PDA aufwiesen. Die Einteilung erfolgte aufgrund eines Scoresystems, das aus den echokardiographischen Befunden hervorgeht. Frühgeborene, die einen Scorewert < 2 aufweisen wurden in die nsPDA-Gruppe eingeteilt, die sPDA-Gruppe setzt sich folglich aus den Kindern zusammen, die einen Echoscore ≥ 2 hatten.

Echoscores	
Echoscore 0	echokardiographisch kein PDA darstellbar
Echoscore 1	PDA hämodynamisch nicht signifikant: Ductusdurchmesser $< 2,5$ mm, LA/Ao-Ratio $< 1,4$, positiv enddiastolischer Fluss im Tr. Coeliacus
Echoscore 2	mäßig hämodynamisch signifikanter PDA: Ductusdurchmesser $> 2,5$ mm, LA/Ao-Ratio $= 1,4$, und/oder eingeschränkter enddiastolischer Fluss im Tr. coeliacus
Echoscore 3	hämodynamisch signifikanter PDA: Ductusdurchmesser $> 2,5$ mm, LA/Ao-Ratio $= 1,4$, Nullfluss bzw. negativ enddiastolischer Fluss im Tr. Coeliacus

Abbildung 14: Einteilung der PDA-Schweregrade anhand der Echokardiographiebefunde.

Die Echokardiographie wurde in der Regel am zweiten oder dritten Lebenstag durchgeführt und im Verlauf bei Vorliegen eines PDA regelmäßig kontrolliert. Bei 23 Kindern wurde ein

hämodynamisch signifikanter Ductus arteriosus anhand der Echokardiographiebefunde diagnostiziert. Eine Behandlung wurde in der Regel (bei fehlenden Kontraindikationen) mit Indomethacin parenteral eingeleitet und gegebenenfalls in Dauer oder Dosierung eskaliert oder um eine Therapie mit Ibuprofen ergänzt. Der früheste Beginn einer Therapie mit Indomethacin war bei einem Kind am zweiten Lebenstag, bei zwei Kindern am dritten Lebenstag und bei drei Kindern am vierten Lebenstag. Sieben Kinder wurden zum Teil aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion mit Ibuprofen behandelt, bei zwei Kindern fehlt die Information über den exakten Behandlungsbeginn.

2.1.3 Zielparameter

Im Zentrum der Auswertung stehen die Parameter der Mikrozirkulation. Hier wurden die Functional Vessel Density (FVD), die Vessel Coverage (VC) sowie die Durchmesser der Gefäße der Mikrozirkulation erhoben.

Bei der FVD handelt es sich um die Gesamtlänge der durchbluteten Gefäße pro Fläche und wird demnach in cm/cm^2 bzw. $1/\text{cm}$ angegeben. Bei der Verteilung der Gefäßdurchmesser wurden die Gefäße in Abhängigkeit von ihrem Durchmesser in drei Gruppen unterteilt und ihr Anteil in Prozent angegeben. Die Einteilung erfolgte in Gefäße mit einem Durchmesser $< 10 \mu\text{m}$ (DiaS), Gefäße mit einem Durchmesser von $10\text{-}20 \mu\text{m}$ (DiaM) und Gefäße, deren Durchmesser $> 20 \mu\text{m}$ (DiaL) betrug. Die Vessel Coverage bezeichnet den prozentualen Anteil der Fläche, die von durchbluteten Gefäßen bedeckt ist.

Um die Mikrozirkulationsparameter bestimmen zu können, wurde jeweils sechs, 12, 24 und 48 Stunden nach der Geburt Aufnahmen der Mikrozirkulation der Haut mit Hilfe einer SDF-Kamera angefertigt. Hierfür wurden zu jedem Messzeitpunkt mehrere ca. 20-30 Sekunden dauernde Videosequenzen an einer identischen Stelle an der Innenseite des Oberarms aufgenommen. Diese wurden anschließend in den Computer eingelesen und mittels der unten beschriebenen MAS-Software ausgewertet.

Die für die hier vorliegende Arbeit zugrundeliegenden Videosequenzen der Mikrozirkulation wurden mir freundlicherweise von Frau Dr. med Zuzana Mormanova und Herrn Dr. med Florian Weber zur Verfügung gestellt.

Mit Hilfe statistischer Tests soll untersucht werden, ob sich die Parameter der Mikrozirkulation innerhalb der ersten 48 Lebensstunden bei Kindern mit einem hämodynamisch bedeutsamen PDA (sPDA) signifikant von denen ohne hämodynamisch relevanten PDA (nsPDA) unterscheiden.

Material & Methoden

Um die beiden Gruppen auch hinsichtlich klinischer und sozialer Parameter miteinander vergleichen zu können, wurden aus den Arztbriefen das Alter der Mutter, Zwillingsgeburten, das Geschlecht sowie Gestationsalter und Geburtsgewicht ermittelt. Ebenso wurde erhoben, ob die Mutter pränatal Kortikoide zur Lungenreifung erhalten hatte und ob das Kind nach der Geburt tracheal intubiert werden musste, ob es Surfactant erhielt und ob es ein Atemnotsyndrom entwickelte.

In einem Abstand von sechs, 12, 24 und 48 Stunden nach der Geburt wurden des Weiteren neben der Körper- und Inkubator temperatur, die Herzfrequenz und der arterielle Blutdruck gemessen.

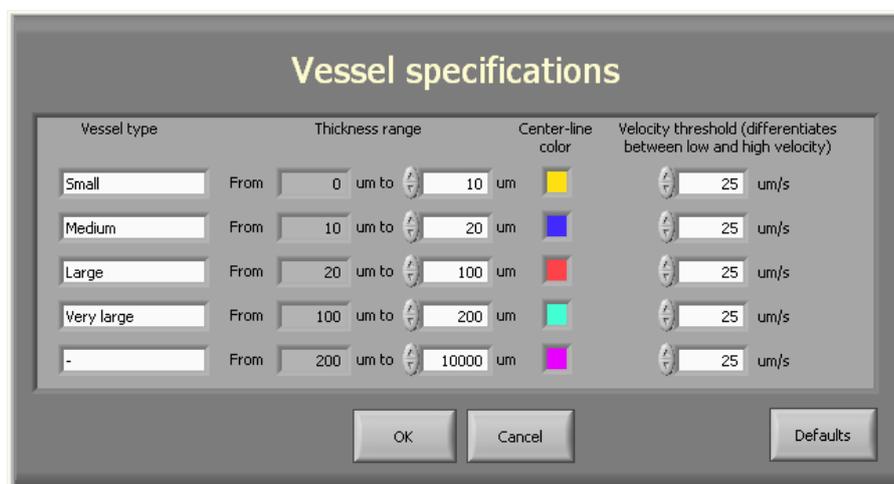
2.2 Datenerfassung und –auswertung

2.2.1 Erhebung der mikrozirkulatorischen Zielparameter mit Hilfe der MAS-Software

Die MicroScan Analysis Software (MAS) wurde vom Academic Medical Center (AMC) der Universität Amsterdam gemeinsam mit MicroVisionMedical entwickelt. Es dient der Auswertung von mikroskopischen Videosequenzen der Mikrozirkulation.

Vor der Bildanalyse erfolgt die Kalibrierung und Einstellung der Software. Bei der Kalibrierung wird anhand eines Mikrometerlineals angegeben, wie viele μm einem Pixel entsprechen. Dadurch können Fehler in der Auswertung vermieden und unterschiedliche Bildformate (NTSC- und PAL-Format) miteinander verglichen werden.

Bei den Programmeinstellungen kann der Untersucher u. a. festlegen, nach welchen Gesichtspunkten die Gefäße untersucht werden sollen.



Material & Methoden

Abbildung 15: Programmeinstellungen der MAS-Software zur Spezifizierung der Gefäße.

Die Flussgeschwindigkeit wurde nicht bestimmt.

Kleine Gefäße (DiaS) erscheinen in der Auswertung in gelber Farbe und umfassen alle Gefäße mit einem Durchmesser bis 10 μm . Gefäße mit einem Durchmesser von 10-20 μm (DiaM) werden blau gekennzeichnet und Gefäße von 20-100 μm Durchmesser erscheinen rot und werden als DiaL bezeichnet.

Die eigentliche Analyse der Videosequenzen erfolgte halbautomatisch. Zudem erfolgte eine Verblindung der Daten. Für die Auswertung mit der MAS-Software erhielten die Daten der einbezogenen Frühgeborenen eine neue Codierung (KindX wurde umcodiert zu KY) durch meine wissenschaftliche Betreuerin Dr. med. Alexandra Schwepcke. So war mir als auswertender Person während der Auswertung nichts über die Identität des Frühgeborenen bekannt. Nachdem der Untersucher noch Einstellungen zur Verbesserung der Stabilität und Qualität der Sequenz vornehmen kann (s. * in Abb. 15), wird per Mausklick die automatische Analyse gestartet.

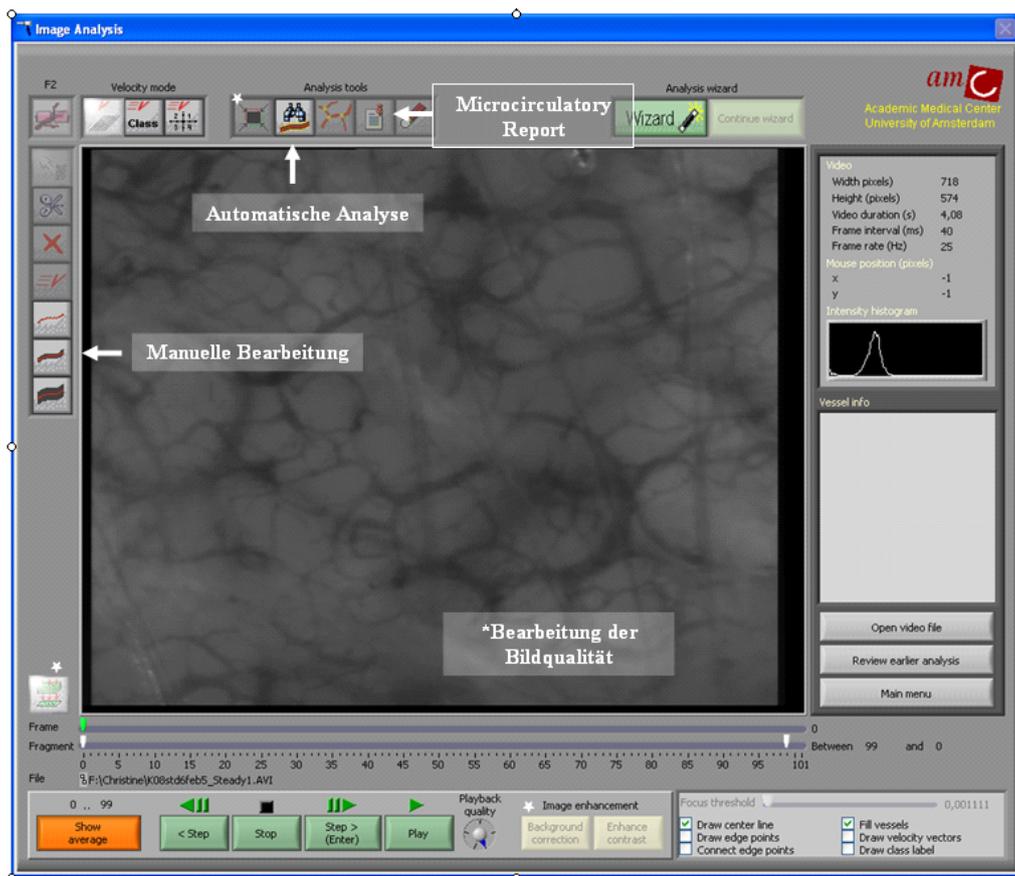


Abbildung 16: Erläuterungen zur Bildanalyse der MAS-Software.

Nach der automatischen Analyse können mithilfe der Symbolleiste am linken Bildrand vom Untersucher manuelle Änderungen vorgenommen werden. So wird beispielsweise die

Material & Methoden

Lanugobehaarung von Frühgeborenen von der Software z. T. als Gefäß angesehen und dementsprechend gekennzeichnet. Nach einem Klick auf das rote Kreuz können als Gefäß gekennzeichnete Strukturen wieder rückgängig gemacht werden. Bei den vom Programm nicht erkannten Gefäßen kann durch manuelles Klicken in der jeweiligen Region dem Programm bei der Erkennung geholfen werden. Ein rein manuelles Bearbeiten ist hingegen nicht möglich.

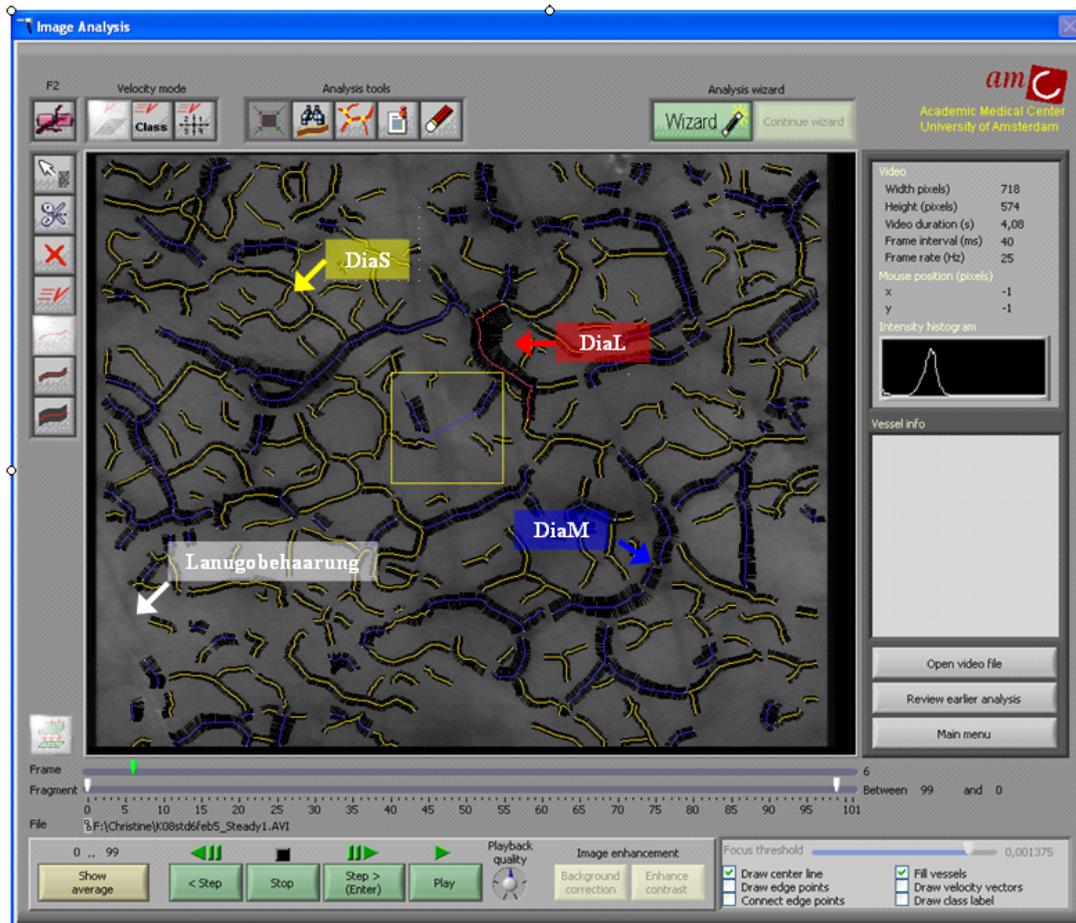


Abbildung 17: Nach automatischer Analyse manuell bearbeitete Bildsequenz der Mikrozkulation eines Frühgeborenen. Die verschiedenen Gefäßdurchmesser sind beschriftet und mit Pfeilen in der jeweiligen Farbe markiert. Der weiße Pfeil zeigt die Lanugobehaarung, die ebenfalls manuell bearbeitet wurde.

Im Anschluss an die manuelle Korrektur der automatischen Analyse generiert MAS einen Microcirculatory Report. Dieser gibt Auskunft über das Verhältnis von automatisch und manuell erzeugten Gefäßen. Weiterhin zeigt er den prozentualen Anteil der Verteilung der Gefäße nach ihrem Durchmesser, den Anteil der von durchbluteten Gefäßen bedeckten Fläche (VC), sowie den L/A-Ratio ($1/\mu\text{m}$), was mit dem Faktor 10.000 multipliziert der FVD ($1/\text{cm}$) entspricht.

Neben einer Druckfunktion bietet MAS die Möglichkeit die Daten des Microcirculatory Reports in eine Excel-Tabelle zu überführen (Export distribution) und sie so der statistischen Auswertung zugänglich zu machen.

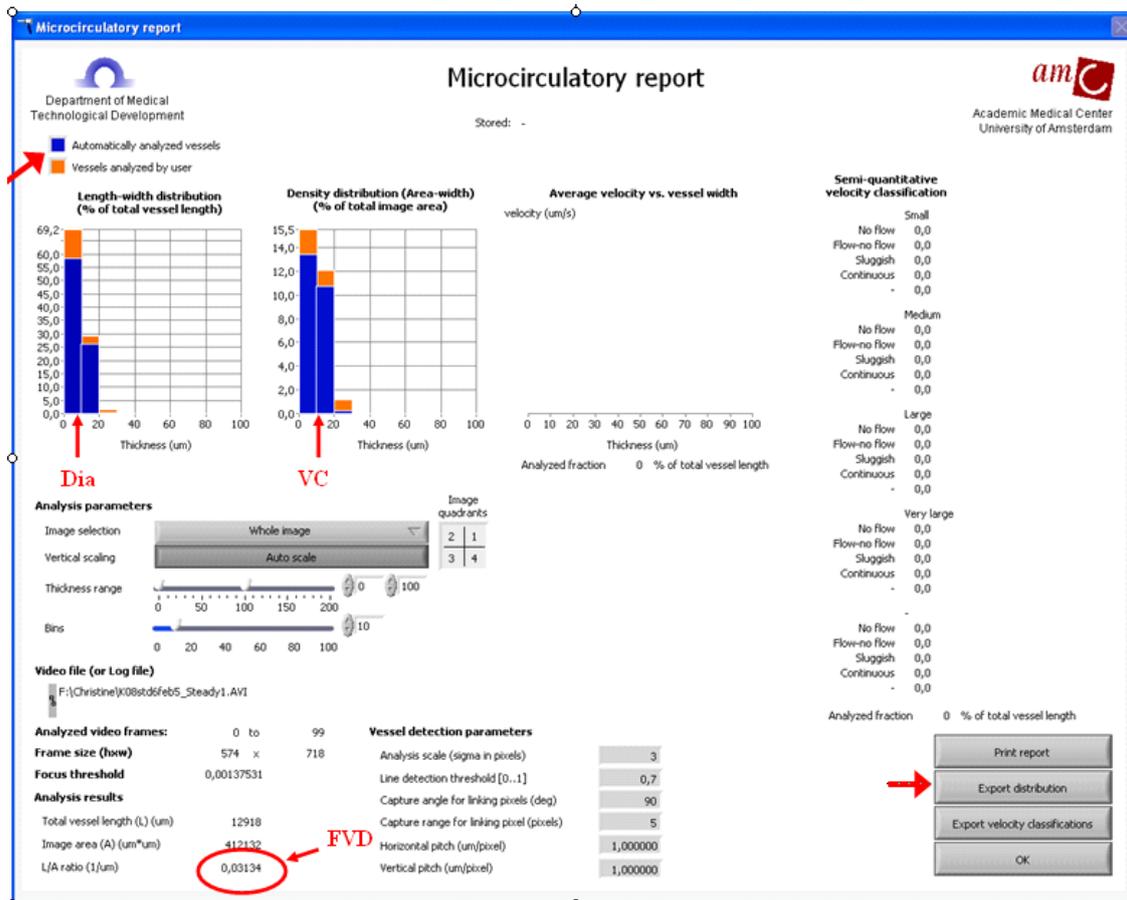


Abbildung 18: Microcirculatory Report der MAS-Software.

2.2.2 Bearbeitung der Daten mit Microsoft Excel

Durch die oben aufgeführte Exportfunktion können die Ergebnisse des Microcirculatory Reports als Excel-Tabelle gespeichert werden. Die FVD ($L/A\text{-ratio} * 10000$) wurde manuell in den Bericht übertragen. Der prozentuelle Anteil an großen Gefäßen (DiaL) wurde aus der Summe der Prozentangaben der Gefäßdurchmesser $> 20 \mu\text{m}$ gebildet. Die VC wurde ebenfalls manuell als Summe aller Flächenanteile erzeugt. Um Übertragungsfehler zu vermeiden wurden die relevanten Werte gelb unterlegt.

Im nächsten Schritt folgte die „Entblindung“. Für die statistische Auswertung musste die zuvor vorgenommene Verblindung wieder aufgehoben werden, um die Parameter der Mikrozirkulation den klinischen Daten der Frühgeborenen zuordnen zu können. Ich erhielt von meiner Betreuerin die Liste mit der Codierung.

Material & Methoden

	A	B	C	D	E	F	G	H
1	MAS export file - Distributions (modern)							
2	Video file: F:\Christine\Experiments\K04std6mai1_ Steady2.AVI							
3	Thickness: From	To (um)	Length (%) (auto)	Length (%) (user)	Dia	Area (%) (auto)	Area (%) (user)	Area (%) (total)
4	0	10	63,494	5,076	68,57	14,614	1,2	15,814
5	10	20	24,887	3,967	28,854	9,666	1,707	11,373
6	20	30	1,607	0,959	2,566	1,064	0,665	1,729
7	30	40	0,011	0	0,011	0,01	0	0,01
8	40	50	0	0	0	0	0	0
9	50	60	0	0	0	0	0	0
10	60	70	0	0	0	0	0	0
11	70	80	0	0	0	0	0	0
12	80	90	0	0	0	0	0	0
13	90	100	0	0	0	0	0	0
14					2,577			1,739
15								
16	FVD	298,9					VC	28,926
17								

Abbildung 19: In Excel importierter und bearbeiteter Microcirculatory Report. FVD manuell eingegeben, Verteilung der Gefäßdurchmesser (Dia) bildet Summe aus Length (auto) und Length (user) ab, entsprechend ergibt sich Area (total). VC entspricht Summe Area (total).

Es wurde eine weitere Excel-Tabelle generiert, die alle wesentlichen Informationen über die Frühgeborenen enthielt und anhand der Echo-Scores eine Unterscheidung zwischen Kindern mit und ohne hämodynamische signifikanten PDA erlaubte.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q
1	sPDA	sex	GA	GG	Score	Treat	FVD 6	FVD 12	FVD 24	FVD 48	VC 6	VC 12	VC 24	VC 48	CRP	IL-6	Kat
2	Baby 1	1	25,71	985	2	1	221		198	208					0	0	0
3	Baby 2	1	23,86	695	3	1	209	202	215	217					15,2	x	x
4	Baby 6	1	28,86	570	2	1	220	211	220	219	29	27	27	26	7,16	0	0
5	Baby 8	2	24,29	524	2	1	214	206	199	232					2,26	0	x
6	Baby 10	1	26,71	1086	2	1	213	229	232	241	27	26	29	27	0	x	0
7	Baby 11	1	24,86	735	2	0	207	180	203	223					2,59	x	x
8	Baby 13	2	29,29	770	2	1			228	220			21	27	4,95	0	x
9	Baby 15	2	30,29	1240	3	0		216	211	219		26	23	25	0	0	0
10	Baby 18	2	28,71	850	2	1	228	216	233	247	27	31	27	29	?	0	0
11	Baby 19	2	31,29	1400	2	0	198	228	217	224	34	31	27	26	4,3	x	x
12	Baby 22	2	26,00	760	2	1	201	234	250	263	54	32	36	31	0	x	0
13	Baby 23	2	29,00	1100	2	0			227	205	247				0	0	x
14	Baby 25	2	26,86	770	2	1	218	217	211	241	29	29	25	29	2,8	0	0
15	Kind 7	1	32,00	1630	2	0	292	282			25	31			0	0	0
16	Kind 11	1	26,14	780	2	1	240	234	232	217	30	29	29	28	0	0	x
17	Kind 12	1	26,14	811	2	0	240	235	235	213	28	29	27	25	0	x	x
18	Kind 14	1	25,43	770	3	1	326	340	335	306	30	34	35	28	0	0	0
19	Kind 15	1	25,43	725	3	1									0	0	0
20	Kind 17	2	26,57	470	2	1	336	344	351	332	30	32	28	30	0	0	0
21	Kind 21	2	25,71	725	3	1	229	223	198	228	28	30	31	28	0	0	x
22	Kind 22	1	23,71	495	2	1	216	197	220	194	32	30	30	28	0	x	x
23	Kind 27	1	26,00	995	2	1	282	300	296	316	30	29	29	29	10,2	x	0
24	Kind 28	1	24,86	700	2	1	237	242	260	242	32	33	30	28	5,02	x	x

Abbildung 20: Ausschnitt aus der in Microsoft Excel erzeugten Übersichtstabelle.

Anhand der so erzeugten Tabelle konnten die Parameter der Mikrozirkulation in einem Schritt in das Statistikprogramm GraphPad übertragen werden. Zudem konnte eine weitere Einteilung der Frühgeborenen nach Ausschlusskriterien (z. B. CRP > 1.5) vorgenommen werden.

2.2.3 Statistische Auswertung mit dem Statistikprogramm GraphPad

Für die statistische Auswertung wurde das Statistikprogramm GraphPad Prism 5 verwendet. GraphPad ermöglicht die statistische Analyse der Daten und generiert, nach entsprechender Vorauswahl, automatisch die graphische Darstellung der deskriptiven Ergebnisse. Nach der manuellen Übertragung der Daten kann unmittelbar mit der Analyse begonnen werden. Die Daten wurden mit Hilfe deskriptiver Methoden (Box-and-Whiskers-Plot) und Methoden der Inferenzstatistik (z. B. t-test und nonparametric tests) untersucht.

2.3 Biometrie

Bei der Anwendung statistischer Methoden möchte man erhobene Daten einer Stichprobe graphisch, tabellarisch oder anhand von statistischen Kenngrößen (Median, Mittelwert, etc.) darstellen. Dies ermöglicht die Beschreibung von bestimmten Merkmalen (z. B. Alter, Geschlecht oder Häufigkeit einer bestimmten Krankheit) der vorliegenden Stichprobe und wird deshalb auch als deskriptive Statistik bezeichnet. Hier kommen der Mittelwert mit 95%-Konfidenzintervall und die Box-and-Whiskers-Plots zum Einsatz.

Ziel einer jeden Studie ist es aber, Aussagen über eine Grundgesamtheit zu machen, im besten Fall also die Allgemeingültigkeit der Stichprobenergebnisse mit möglichst geringer Irrtumswahrscheinlichkeit zu postulieren. Die Methoden der deskriptiven Statistik sind hierfür nicht ausreichend. Stattdessen bedient man sich der Inferenz- oder schließenden Statistik. Hier wurden die Daten mit dem t-Test, nicht parametrischen Tests und der Varianzanalyse untersucht.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Studienpopulation

Es liegen Daten von insgesamt 55 Frühgeborenen vor. Darunter fanden sich 21 weibliche und 34 männliche Säuglinge, deren Gestationsalter von der 24. SSW bis zur 34. SSW reichte und im Mittel 28 vollendete SSW betrug. Im Durchschnitt wogen die Kinder 1044g, wobei das leichteste Frühgeborene dabei nur 470g wog und das schwerste 2165g. Unter den Frühgeborenen waren 21 Mehrlingsgeburten, darunter auch eine Drillingsgeburt. Das mittlere Alter der Mütter betrug 32,8 Jahre, wobei die jüngste Frau 18 Jahre alt war und die älteste 59 Jahre.

Beschreibung der Studienpopulation (n=55)			
Variablen	n	in %	Mittelwerte und 95%-CI
Geschlecht			
weiblich	21	38	
männlich	34	62	
Gestationsalter (< 28 SSW)	28	51	28,0 [27,3-28,8]
Geburtsgewicht (<1.000g)	31	56	1044 [931-1157]
Zwillingsgeburten	20	36	
Alter der Mutter (≥35 Jahre)	18	42	32,8 [30,8-34,9]
CRP (≥1,5 mg/dl)	19	35	1,8 [0,9-2,7]
Körpertemperatur (≥38,5°C)	2	4	37,5 [37,3-37,6]
Katecholamintherapie	18	33	
Pränatale Celestangabe	46	87	
PDA			
Echoscree <2	32	58	
Echoscree ≥2	23	42	

Tabelle 2: Epidemiologische Daten der Studienpopulation. Darstellung der absoluten und prozentualen Häufigkeiten.

3.2 Epidemiologische Daten der Studienpopulation

Vergleicht man das Gestationsalter und das Geburtsgewicht in Abhängigkeit vom Geschlecht, zeigen sich keine signifikanten Mittelwertsunterschiede zwischen Mädchen und Jungen. Wobei bzgl. des Geburtsgewichts angemerkt werden muss, dass der Median bei den Mädchen knapp 200 g unter dem errechneten Mittelwert liegt, was für eine relative Verzerrung des arithmetischen Mittels durch extreme Werte spricht. Dies spiegelt sich auch in der graphischen

Ergebnisse

Darstellung anhand des Box-Plots für das Geburtsgewicht wider. Der maximale Wert liegt bei 2110 g, das 75%-Quartil hingegen bei lediglich 1285 g. Doch auch unter Ausschluss des Maximalwerts ergibt sich kein signifikanter Gewichtsunterschied.

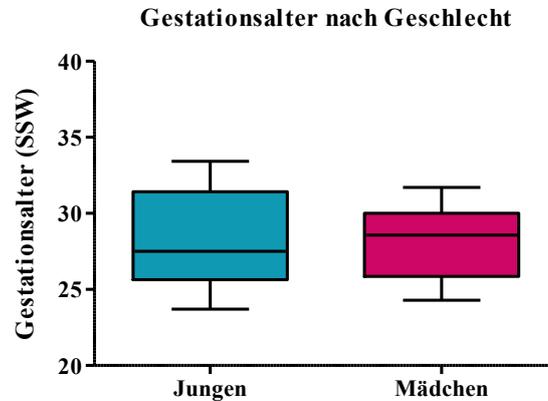


Abbildung 21: Box-and-Whiskers-Plot des Gestationsalters der Studienpopulation in Abhängigkeit vom Geschlecht. (n=55).

Unter genauer Betrachtung des Gestationsalters zeigt sich, dass in der vorliegenden Studienpopulation Mädchen und Jungen im Mittel nach 28 vollendeten SSW (m=28.1 SSW [27.0-29.1 SSW] vs. w=28.0 SSW [26.9-29.0 SSW]) zur Welt kamen. Ins Auge fällt hier, dass die Mädchen bei durchschnittlich gleichem Gestationsalter weniger Gewicht (986g [808-1163g]) auf die Waage bringen, als die männlichen Frühgeborenen (1080g [927-1233g]), jedoch ohne statistischen signifikanten Unterschied.

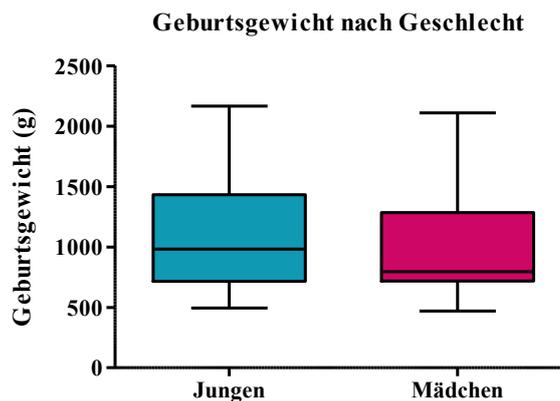


Abbildung 22: Box-and-Whiskers-Plot des Geburtsgewichts in Abhängigkeit vom Geschlecht (n=55).

3.3 Klinische Daten der Studienpopulation

Bei insgesamt 23 (davon 13 männliche) der 55 Frühgeborenen (43%) wurde ein hämodynamisch signifikanter PDA diagnostiziert, der bei 18 Kindern (33%) eine

Ergebnisse

medikamentöse bzw. operative Therapie erforderlich machte. Die Untersuchung mittels Echokardiographie fand dabei in der Regel zwischen dem zweiten und dritten Lebenstag statt. Die Einteilung in die Gruppe der Kinder mit einem hämodynamisch signifikanten PDA erfolgte bei einem Echoscoring von zwei oder drei. Drei Kinder in der sPDA-Gruppe hatten einen Echoscoring von drei und 20 Kinder hatten einen Echoscoring von zwei. In der nsPDA-Gruppe hatten 16 Kinder einen Echoscoring von null und elf Kinder einen Echoscoring von eins. Bei fünf Kindern aus der nsPDA-Gruppe lag keine Information über den Echoscoring vor. Der früheste dokumentierte Zeitpunkt einer medikamentösen Therapie war bei einem Kind am zweiten Lebenstag und bei drei Kindern am dritten Lebenstag und liegt somit unter Umständen noch knapp innerhalb des Beobachtungszeitraums.

Vergleicht man das durchschnittliche Gestationsalter der beiden Gruppen miteinander, zeigt sich in der sPDA-Gruppe mit 26,9 SSW eine signifikant kürzere Gestationsdauer verglichen mit der nsPDA-Gruppe. Dort kamen die Frühgeborenen im Schnitt nach 28,9 vollendeten Gestationswochen zur Welt. Das mittlere Geburtsgewicht betrug in der sPDA-Gruppe 860g und in der nsPDA-Gruppe 1176g und war ebenfalls signifikant geringer (s. a. Tab. 4).

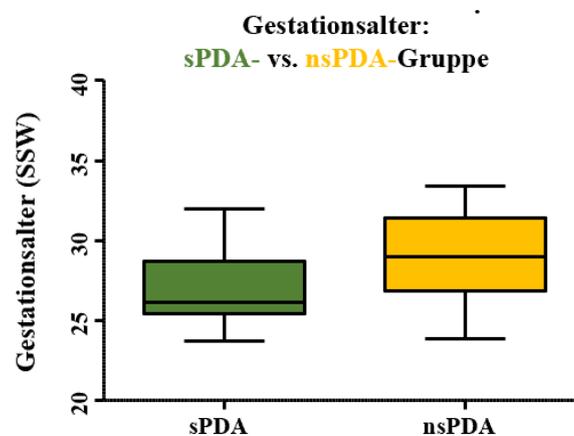


Abbildung 23: Box-and-Whisker-Plot des Gestationsalters bei hämodynamisch signifikantem PDA bzw. nicht-signifikantem PDA.

Hervorzuheben ist die unterschiedliche Häufigkeit für das Auftreten eines Atemnotsyndroms und der häufig damit verbundenen Notwendigkeit einer trachealen Intubation sowie der lokalen Applikation von Surfactant. In der sPDA-Gruppe wurde bei 87% ein ANS unterschiedlicher Ausprägung diagnostiziert, wohingegen dies bei nur 53% der Kinder der nsPDA-Gruppe der Fall war. Mit jeweils 50% wurden die Frühgeborenen der nsPDA-Gruppe deutlich seltener

Ergebnisse

tracheal intubiert bzw. erhielten Surfactant. In der sPDA-Gruppe betrug der prozentuale Anteil 100% für die tracheale Intubation bzw. 96% für die Gabe von Surfactant.

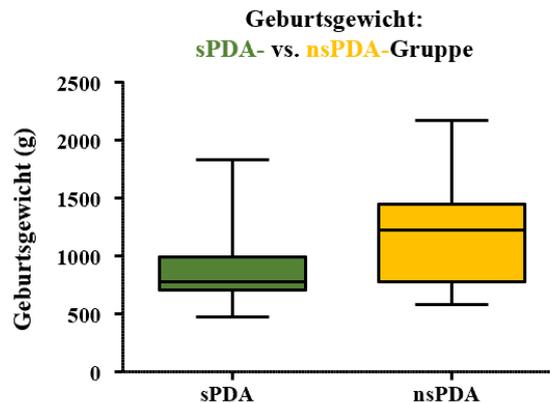


Abbildung 24: Box-and-Whisker-Plot des Geburtsgewichts bei hämodynamisch signifikantem PDA bzw. hämodynamisch nicht-signifikantem PDA.

Die beiden Gruppen weisen hingegen keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von Zwillingsgeburten, der pränatalen Celestangabe, sowie beim Alter der Mutter auf. Die häufigsten Ursachen für die Frühgeburtlichkeit sind ebenfalls in Tabelle 4 aufgelistet. Bei Frühgeborenen der sPDA-Gruppe stellte ein Amnioninfektionssyndrom die häufigste Ursache für die Frühgeburtlichkeit dar, bei der nsPDA-Gruppe war ein pathologisches CTG des Frühgeborenen oder seines Zwillings die häufigste Ursache für die vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft. Eine medikamentöse Therapie eines PDA war in der sPDA-Gruppe bei 17 der 23 Kinder (70%), in der nsPDA-Gruppe hingegen nur bei einem von 32 Kindern erforderlich (3%). Dieses Kind entwickelte erst Tage nach dem Messzeitraum einen hämodynamisch relevanten PDA und wurde erst am 11. Tag seines stationären Aufenthalts aufgrund eines sPDA medikamentös behandelt. Bei zwei Kindern aus der letztgenannten Gruppe lag keine Information über eine erforderliche Ductustherapie vor.

Ergebnisse

Vergleich der sPDA- und nsPDA- Gruppe anhand klinischer und epidemiologischer Parameter			
Variablen	sPDA (n=23)	nsPDA (n=32)	
Geschlecht (w) in %	44	34	
Gestationsalter (SSW)	26,9 [25,9-27,9]**	28,9 [27,9-29,8]**	
Geburtsgewicht (g)	860 [725-995]**	1176 [1018-1335]**	
APGAR	1 min	6 [4-7]	7 [6-8]
	2 min	6 [5-8]	8 [7-8]
	5 min	8 [6-9]**	9 [9-10]**
	10 min	8 [7-9]**	9 [9-10]**
Nabelschnur-pH	7,32 [7,29-7,36]	7,31 [7,28-7,35]	
Hämoglobin (g/dl)	15,7 [14,5-16,9]	16,2 [14,9-17,5]	
Z. n. ANS	87*	53*	
Intubation (%)	100***	50***	
Surfactantgabe (%)	96**	50**	
Pränatale Celestangabe (%)	83	88	
Zwillingsgeburt (%)	29	39	
Ursache (%)	AIS	30	19
	CTG	26	47
	Blasensprung	26	22
	HELLP	17	6
Medikamentöse Ductustherapie (%)	70***	3***	

Tabelle 3: Darstellung der sPDA- und nsPDA-Gruppe in Abhängigkeit von epidemiologischen und klinischen Parametern. Statistisch signifikante Unterschiede sind fett markiert und mit * gekennzeichnet (* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001; Mittelwert und 95%-CI).

3.4 Parameter der Vitalfunktionen

Vergleicht man die beiden Gruppen hinsichtlich der Vitalparameter miteinander, lässt sich ein deutlicher Unterschied zwischen Frühgeborenen mit hämodynamisch signifikantem PDA gegenüber jenen mit keinem oder nur sehr kleinem PDA feststellen.

Der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) ist im Schnitt zu jedem Messzeitpunkt in der sPDA signifikant niedriger als in der nsPDA-Gruppe. Lässt sich in der nsPDA-Gruppe über die Zeit ein signifikanter Anstieg des MAD verzeichnen, so ist dies in der sPDA-Gruppe nicht der Fall.

Ergebnisse

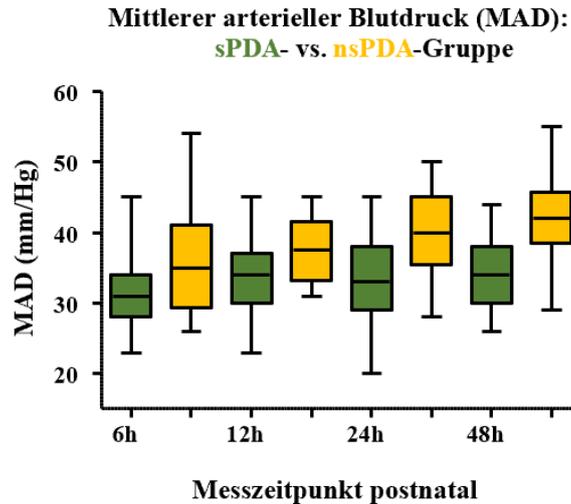


Abbildung 25: Box-and-Whiskers-Plot für den Mittleren arteriellen Blutdruck (MAD) der sPDA- und der nsPDA-Gruppe zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten.

Der t-Test auf Mittelwertsunterschiede wurde ebenfalls für die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte durchgeführt und spiegelt die gleichen Ergebnisse wider. Signifikante Unterschiede zwischen der sPDA und der nsPDA-Gruppe und kein signifikanter Anstieg des Blutdrucks über die Zeit innerhalb der sPDA-Gruppe.

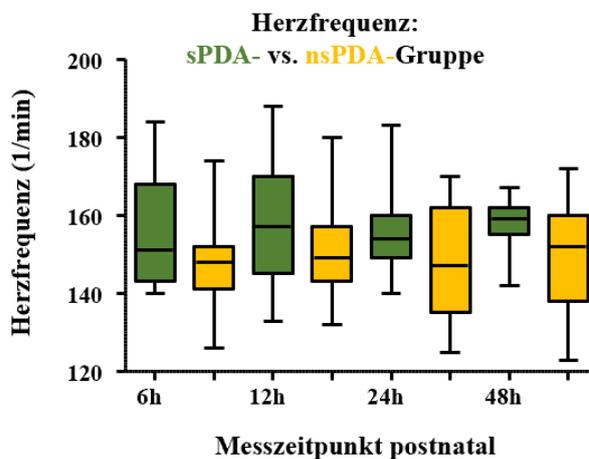


Abbildung 26: Box-and-Whiskers-Plot für die Herzfrequenzen (HF) der sPDA- und der nsPDA-Gruppe zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten.

Anders verhält es sich beim Vergleich der mittleren Herzfrequenzwerte der sPDA- mit der nsPDA-Gruppe. Die durchschnittliche Herzfrequenz ist in der sPDA-Gruppe mit Werten zwischen 156/min und 158/min höher als in der nsPDA-Gruppe mit einer mittleren Herzfrequenz von 149/min bis 151/min. Ein signifikanter Unterschied im t-Test lässt sich dabei jedoch nicht beobachten.

Ergebnisse

Dennoch lohnt sich ein Blick auf den Box-and-Whiskers-Plot für die Herzfrequenzen der beiden Gruppen zu den jeweiligen Messzeitpunkten. In der sPDA-Gruppe steigt im Verlauf die mediane Herzfrequenz an und die Variabilität der Herzfrequenz nimmt ab. In der nsPDA-Gruppe kann man eine entgegengesetzte Entwicklung beobachten. Die Variabilität der Herzfrequenz nimmt innerhalb der ersten 48 Lebensstunden zu.

Unter Betrachtung der Körpertemperatur lassen sich zwischen Kindern mit oder ohne relevanten PDA keine signifikanten Unterschiede feststellen. Unabhängig davon, ob man den Verlauf der Körpertemperatur innerhalb einer Gruppe beleuchtet oder die beiden Gruppen an einem Messzeitpunkt vergleicht, ergeben sich keine relevanten Differenzen.

Parameter der Vitalfunktionen der sPDA- und der nsPDA-Gruppe

	sPDA			
	6h	12h	24h	48h
MAD (mmHg) (n=19)	32 [29-34]*	34 [31-37]*	33 [30-37]**	34 [32-37]***
HF (1/min) (n=15)	157 [148-166]	158 [149-167]	156 [150-160]	158 [154-161]
T (°C) (n=16)	37,1 [36,9-37,4]	37,0 [36,7-37,3]	37,0 [36,8-37,2]	37,0 [36,9-37,1]
Ink-T (°C) (n=16)	36,2 [35,5-36,9]	35,8 [35,1-36,4]	35,9 [35,2-36,7]	35,5 [34,9-36,1]**
	nsPDA			
	6h	12h	24h	48h
MAD (mmHg) (n=20)	36 [32-39]* ***	37 [35-40]* ***	40 [37-42]** ***	42 [39-45]*** ***
HF (1/min) (n=19)	149 [143-154]	151 [145-157]	149 [142-156]	150 [143-157]
T (°C) (n=17)	37,1 [36,8-37,5]	37,0 [36,9-37,2]	37,2 [37,0-37,4]	37,1 [36,9-37,4]
Ink-T (°C) (n=17)	35,4 [34,6-36,2] ***	35,3 [34,5-36,1] ***	34,9 [34,1-35,7] ***	34,2 [33,4-34,9] ** ***

Tabelle 4: Mittlerer arterieller Blutdruck (MAD), Herzfrequenz (HF), Körper- (T) und Inkubatortemperaturen (Ink-T) der sPDA- und der nsPDA-Gruppe. Mittelwerte und 95%-CI. Ungepaarter t-Test* sowie ANOVA für Messwertwiederholungen*. Statistisch signifikante Ergebnisse sind fett und mit * gekennzeichnet dargestellt (* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001).

Betrachtet man jedoch anstelle der Körpertemperatur die Temperatur des Inkubators, zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen Kindern mit bzw. ohne hämodynamisch signifikanten PDA.

Während die Kinder aus der nsPDA-Gruppe zu Beginn des 3. Lebensstages im Mittel eine Reduktion der Inkubator Temperatur um 1,2 °C tolerierten, konnte bei Kindern aus der sPDA-Gruppe die Temperatur lediglich um 0,7 °C gesenkt werden. Zudem war die Temperatur im

Ergebnisse

Inkubator bei den Frühgeborenen der sPDA-Gruppe mit 35,5 °C um 1,5 °C höher als in der nsPDA-Gruppe. Nach 48 Stunden lässt sich sogar ein signifikanter Unterschied nachweisen

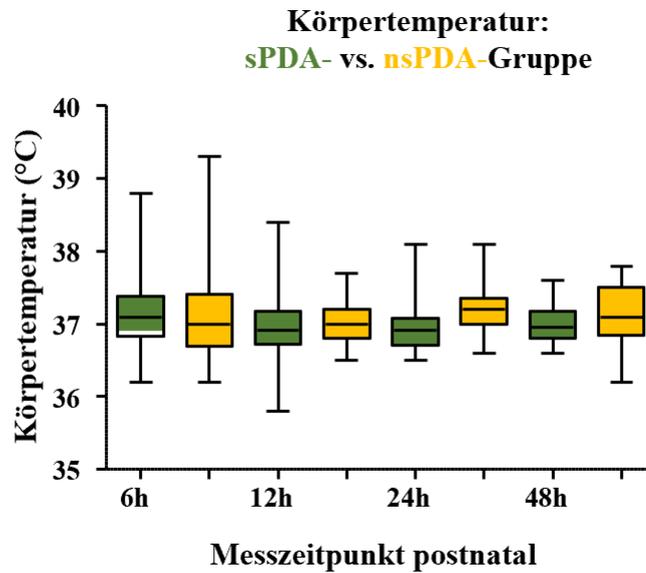


Abbildung 27: Box-and-Whiskers-Plot der Körpertemperaturen der sPDA- und nsPDA-Gruppe zu den jeweiligen Messzeitpunkten.

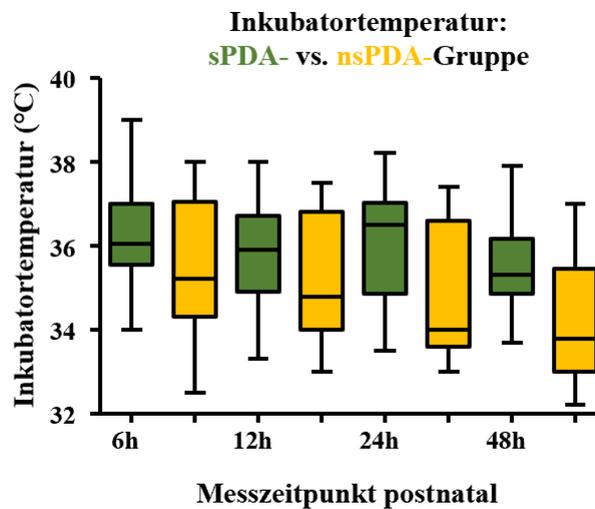


Abbildung 28: Box-and-Whiskers-Plot der Inkubortemperaturen der sPDA- und nsPDA-Gruppe zu den jeweiligen Messzeitpunkten.

3.5 Ergebnisse der Mikrozirkulation

3.5.1 sPDA versus nsPDA

Vergleicht man die beiden Gruppen bezüglich der Mikrozirkulationsparameter miteinander, lässt sich für die Kinder der sPDA-Gruppe zeigen, dass sie im Mittel eine geringere Functional Vessel Density aufweisen als Frühgeborene der nsPDA-Gruppe.

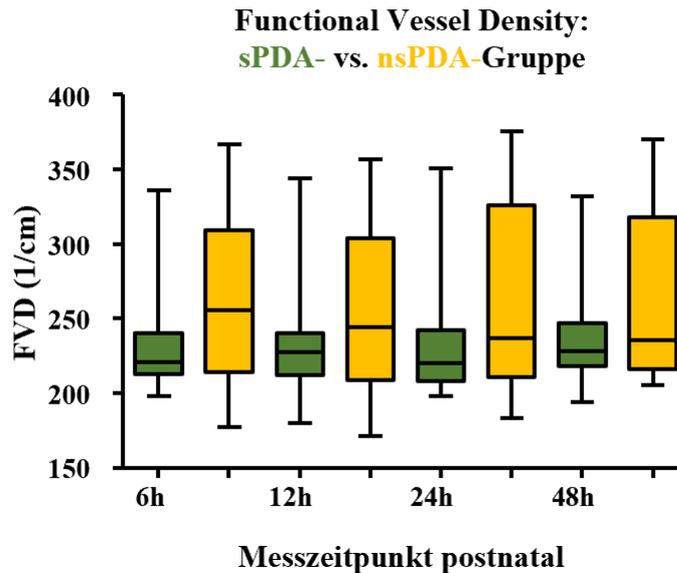


Abbildung 29: Functional Vessel Density (FVD) der sPDA- und nsPDA-Gruppe im Vergleich.

Ein statistisch signifikanter Unterschied kann jedoch nicht nachgewiesen werden. Betrachtet man die Box-and-Whisker-Plots stellt man fest, dass die Werte der nsPDA-Gruppe eine größere Variabilität aufweisen, die Gruppe also in sich heterogener ist, verglichen mit der sPDA-Gruppe. Eine signifikante Veränderung der FVD innerhalb der sPDA-Gruppe oder der nsPDA-Gruppe konnte mittels ANOVA-Analyse für den Messzeitraum nicht gezeigt werden.

Für die Vessel Coverage lässt sich zu keinem Messzeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen oder innerhalb einer Gruppe feststellen.

Betrachtet man die Verteilung der Gefäßdurchmesser ist der Anteil der kleinen Gefäße (<10 μm) in der nsPDA-Gruppe zu jedem Messzeitpunkt größer als in der sPDA-Gruppe und weist nach 12 Stunden einen signifikanten Unterschied auf. Dementsprechend diametral verhält sich die Gefäßverteilung der Gefäße mit einem Durchmesser von 10-20 μm (DiaM), hier ist der Anteil in der sPDA-Gruppe stets größer als in der nsPDA-Gruppe und auch hier zeigt sich nach 12 Stunden ein signifikanter Unterschied. Die beiden Gruppen weisen einen annähernd

Ergebnisse

identischen Anteil an Gefäßen >20µm (DiaL) auf. Hier bewegen sich die Werte im Mittel zwischen 5-8%.

Parameter der Mikrozirkulation der sPDA- und der nsPDA-Gruppe

		sPDA			
		6h (n=19)	12 (n=20)	24h (n=21)	48h (n=21)
Functional Vessel Density (1/cm)		238 [219-258]	238 [217-259]	236 [216-255]	240 [224-257]
Vessel Coverage (%)		31 [27-35]	30 [29-31]	28 [26-30]	28 [27-29]
Vessel Diameter (%)	< 10 µm	39 [30-47]	35 [27-43]*	39 [32-47]	43 [37-49]
	10-20 µm	52 [46-58]	57 [50-63]**	53 [47-59]	51 [46-56]
	> 20 µm	9 [5-14]	8 [6-10]	7 [5-9]	6 [4-7]
		nsPDA			
		6h (n=29)	12h (n=30)	24h (n=27)	48h (n=24)
Functional Vessel Density (1/cm)		262 [241-283]	260 [239-280]	264 [239-289]	266 [243-289]
Vessel Coverage (%)		28 [27-30]	29 [27-31]	29 [28-31]	28 [26-30]
Vessel Diameter (%)	< 10 µm	49 [42-56]	47 [40-53]*	47 [38-55]	50 [43-56]
	10-20 µm	45 [40-51]	47 [42-52]**	46 [39-52]	45 [39-50]
	> 20 µm	6 [4-8]	6 [4-8]	7 [4-11]	5 [4-7]

Tabelle 5: Parameter der Mikrozirkulation der sPDA- und der nsPDA-Gruppe. Mittelwerte und 95%-CI. Mann-WhitneyU-Test, ungepaarter t-Test sowie ANOVA für Messwertwiederholungen. Signifikante Ergebnisse sind fett und mit * gekennzeichnet dargestellt (* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001).

Ergebnisse

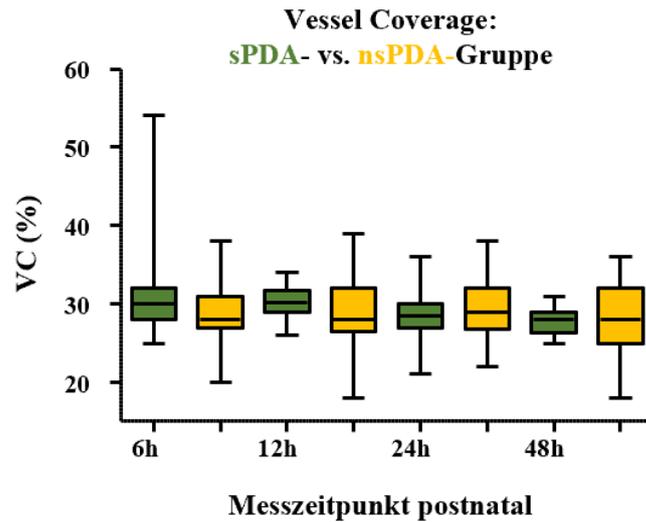


Abbildung 30: Box-and-Whiskers-Plot der Vessel Coverage (VC) der sPDA- und nsPDA-Gruppe.

Die Parameter der Mikrozirkulation wurden aber nicht nur zwischen den beiden Gruppen verglichen, sondern auch innerhalb einer Gruppe. Hier zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede in der sPDA-Gruppe für die Verteilung der kleinen und mittleren Gefäße. Während der Anteil der kleinen Gefäße im Zeitverlauf signifikant zunimmt, nimmt der Anteil der mittleren Gefäße über die Zeit statistisch signifikant ab.

Die anderen Mikrozirkulationsparameter weisen innerhalb der Gruppen keine statistisch bedeutsamen Unterschiede auf.

3.5.2 sPDA versus nsPDA (-CRP)

In einem nächsten Schritt wurden Kinder ausgeschlossen, die im Labor erhöhte Werte des C-reaktiven Proteins (CRP) aufwiesen, was als Indikator für eine systemische Infektion gewertet wurde. Als kritisch wurde ein Anstieg des CRP auf >1.5 mg/dl angesehen. Dies führte zum Ausschluss von insgesamt 19 Kindern, neun davon aus der sPDA-Gruppe und zehn aus der nsPDA-Gruppe.

Ergebnisse

Parameter der Mikrozirkulation der sPDA- und nsPDA-Gruppe (-CRP)

	sPDA				
	6h (n=11)	12h (n=12)	24h (n=12)	48h (n=12)	
Functional Vessel Density (1/cm)	249 [218-281]	248 [218-279]	242 [210-274]	243 [217-269]	
Vessel Coverage (%)	29 [27-30]	30 [28-32]	30 [27-32]	28 [27-29]	
Vessel Diameter (%)	< 10 µm	42 [27-56]	37 [26-47]	38 [26-51]	44 [34-53]
	10-20 µm	50 [39-60]	56 [47-65]	54 [44-63]	50 [43-58]
	> 20 µm	8 [2-15]	8 [5-10]*	8 [4-11]	6 [4-8]
	nsPDA				
	6h (n=21)	12h (n=22)	24h (n=19)	48h (n=17)	
Functional Vessel Density (1/cm)	263 [236-289]	258 [232-284]	263 [233-292]	266 [238-294]	
Vessel Coverage (%)	28 [26-30]	28 [26-30]	28 [27-30]	28 [25-31]	
Vessel Diameter (%)	< 10 µm	51 [42-59]	49 [41-56]	48 [37-59]	51 [42-60]
	10-20 µm	44 [37-51]	46 [40-53]	46 [38-54]	44 [37-50]
	> 20 µm	5 [3-7]	5 [4-7]*	6 [3-9]	5 [3-7]

Tabelle 6: Parameter der Mikrozirkulation der sPDA- und nsPDA-Gruppe unter Ausschluss von Kindern mit einem CRP >1.5 mg/dl. Mittelwerte und 95%-CI-Intervalle. Mann-WhitneyU-Test, t-Test und ANOVA für Messwertwiederholungen. Signifikante Ergebnisse sind fett und mit * dargestellt (* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001).

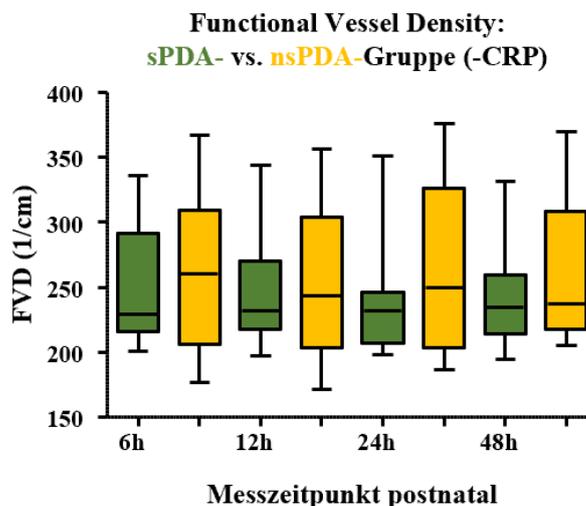


Abbildung 31: Box-and-Whiskers-Plot der Functional Vessel Density (FVD) der sPDA- und der nsPDA-Gruppe zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten unter Ausschluss von Frühgeborenen mit einem CRP \geq 1,5mg/dl.

Ergebnisse

Der Ausschluss der Kinder mit einem erhöhten CRP bewirkt einen Anstieg der mittleren FVD in der sPDA-Gruppe. Die beobachteten Unterschiede zwischen den Gruppen haben dadurch leicht abgenommen.

Der Box-and-Whiskers-Plot für die FVD der beiden Gruppen veranschaulicht, dass der Ausschluss von Kindern mit einem erhöhten CRP besonders in der sPDA-Gruppe eine veränderte Verteilung der funktionellen Gefäßdichte bewirkt.

Bezüglich der Vessel Coverage haben sich nur geringfügige Veränderungen ergeben, die aber weder tabellarisch noch graphisch betrachtet ins Auge fallen.

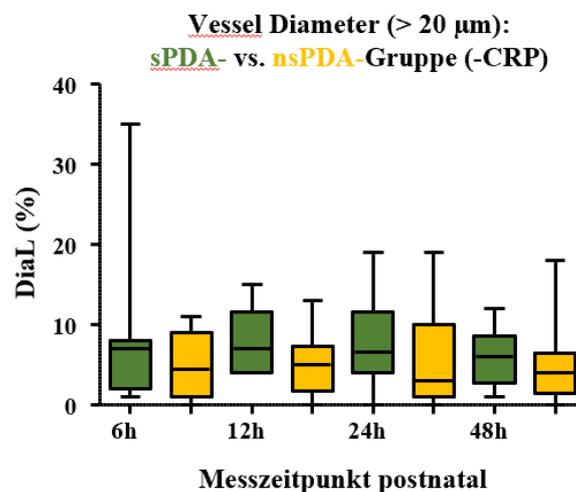


Abbildung 32: Box-and-Whiskers-Plot der Vessel Diameter (> 20µm) der sPDA- und der nsPDA-Gruppe zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten.

Bei der Verteilung der Gefäßdurchmesser lässt sich beobachten, dass bei Frühgeborenen aus der sPDA-Gruppe prozentual mehr mittlere Gefäße (10-20 µm) durchblutet sind als in der nsPDA-Gruppe. Hier kann man eine Verteilung zugunsten der kleinen Gefäße (<10 µm) beobachten. Die signifikanten Unterschiede zu Stunde zwölf können unter Ausschluss der Kinder mit einem CRP > 1.5 mg/dl jedoch nicht mehr nachgewiesen werden.

Dafür kann für die Stunde zwölf ein signifikanter Unterschied bezüglich des Anteils großer Gefäße (> 20 µm) gezeigt werden. In der sPDA-Gruppe ist zu jedem Zeitpunkt der Anteil an großen Gefäßen höher als in der nsPDA-Gruppe, mit einer statistischen Signifikanz zur zwölften Lebensstunde.

3.5.3 sPDA versus nsPDA (-Kat)

Unter der Annahme, dass die Gabe von Katecholaminen einen Einfluss auf die Mikrozirkulation der Haut von Frühgeborenen hat, werden im Folgenden Kinder ausgeschlossen, die eine Katecholamintherapie erhalten haben.

Insgesamt erhielten 19 der 55 Kinder Katecholamine zur Therapie schwerer arterieller Hypotonien. Elf der 19 Kinder gehörten der sPDA-Gruppe an und acht der nsPDA-Gruppe.

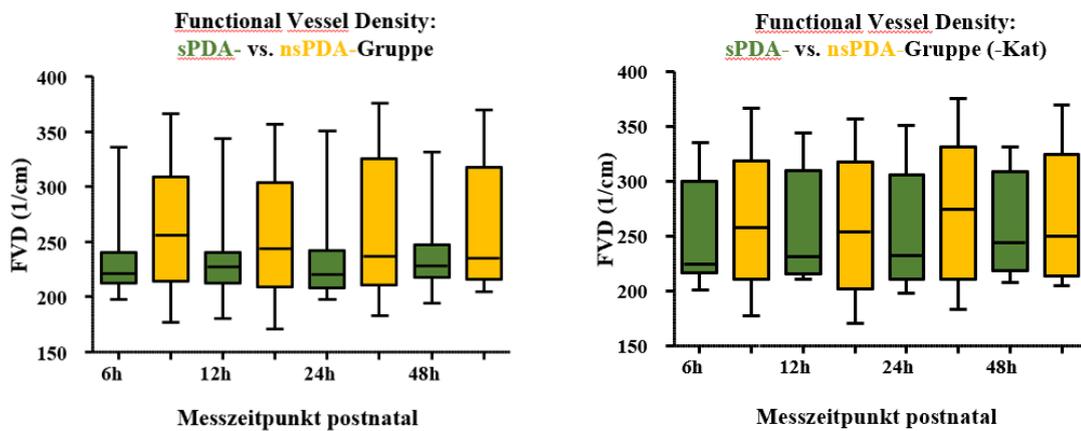


Abbildung 33: Vergleich der Box-and-Whisker-Plots der Functional Vessel Density (FVD) der sPDA- und der nsPDA-Gruppe ohne bzw. unter Ausschluss katecholamintherapierter Kinder (Kat).

Die Functional Vessel Density der sPDA-Gruppe hat im Mittel nach Ausschluss der katecholamintherapierten Kinder zugenommen.

Vergleicht man die Box-and-Whisker-Plots vor und nach Ausschluss der Frühgeborenen, die Katecholamine erhalten haben, sieht man auf einen Blick, dass es zu allen Messzeitpunkten zu einer Annäherung der Werte für die FVD zwischen den beiden Gruppen kommt. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen lassen sich zu keinem Messzeitpunkt für die Parameter der Mikrozirkulation nachweisen. Auch innerhalb der Gruppen ergeben sich mit Hilfe der ANOVA-Analyse für Messwertwiederholungen keine signifikanten Unterschiede über die Zeit.

Parameter der Mikrozirkulation der sPDA- und nsPDA-Gruppe (-Kat)

	sPDA			
	6h (n=10)	12h (n=10)	24h (n=10)	48h (n=10)
Functional Vessel Density (1/cm)	254 [218-290]	259 [221-297]	254 [215-293]	259 [228-291]
Vessel Coverage (%)	28 [27-30]	30 [28-32]	29 [26-32]	28 [26-30]
Vessel Diameter (%)	< 10 µm	44 [28-59]	42 [28-55]	47 [34-59]
	10-20 µm	49 [38-60]	52 [41-63]	48 [38-58]
	> 20 µm	9 [5-14]	8 [6-10]	7 [5-9]
	nsPDA			
	6h (n=24)	12h (n=24)	24h (n=21)	48h (n=20)
Functional Vessel Density (1/cm)	263 [239-288]	262 [236-288]	275 [245-305]	269 [242-296]
Vessel Coverage (%)	28 [26-30]	29 [26-30]	29 [26-31]	29 [26-31]
Vessel Diameter (%)	< 10 µm	50 [42-58]	48 [41-56]	51 [41-60]
	10-20 µm	44 [38-50]	45 [39-51]	43 [36-50]
	> 20 µm	6 [4-8]	6 [4-8]	7 [4-11]

Tabelle 7: Parameter der Mikrozirkulation der sPDA- und nsPDA-Gruppe unter Ausschluss von Kindern, die mit Katecholaminen therapiert wurden. Mittelwerte und 95%-CI. Mann-WhitneyU-Test, t-Test bzw. ANOVA für Messwertwiederholungen. Signifikante Ergebnisse sind fett und mit * dargestellt (* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001).

3.5.4 sPDA versus nsPDA (-Kat & -CRP)

Im weiteren Verlauf wurden die Parameter der Mikrozirkulation der sPDA- und der nsPDA-Gruppe unter Ausschluss der Kinder untersucht, die entweder Katecholamine erhalten hatten und/oder ein CRP > 1.5 mg/dl im Serum entwickelten. Dies bedingte jedoch, dass sich die sPDA-Gruppe von 21 Kindern auf zehn reduzierte, in der nsPDA-Gruppe wurden noch 18 Kinder in die Auswertung einbezogen. Da zusätzlich Werte einzelner Kinder fehlten, war die Fallzahl bei einigen Parametern bzw. Messzeitpunkten so gering, dass der Test auf Normalverteilung nicht durchgeführt werden konnte.

Durch den Ausschluss der oben genannten Kinder nähern sich die mittleren FVD-Werte der beiden Gruppen weiter an. Zu beachten ist auch hier, dass sich bei der sPDA-Gruppe in erster Linie der Mittelwert verändert, während der Median nur geringfügig zunimmt. Der Mann-

Ergebnisse

Whitney- bzw. der T-Test zeigt bezüglich der FVD-Werte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen

Parameter der Mikrozirkulation der sPDA- und nsPDA-Gruppe (-CRP & -Kat)

	sPDA			
	6h (n=7)	12h (n=8)	24h (n=8)	48h (n=8)
Functional Vessel Density (1/cm)	260 [207-312]	261 [216-306]	252 [202-301]	258 [223-293]
Vessel Coverage (%)	28 [25-30]	30 [27-33]	30 [24-35]	28 [26-31]
Vessel Diameter (%)	< 10 µm	47 [24-70]	43 [25-61]	47 [28-65]
	10-20 µm	45 [29-60]	51 [35-66]	48 [33-63]
	> 20 µm	8 [-3-19]	6 [3-10]	6 [2-10]
	nsPDA			
	6h (n=18)	12h (n=18)	24h (n=15)	48h (n=14)
Functional Vessel Density (1/cm)	262 [231-292]	259 [227-291]	271 [236-307]	267 [234-301]
Vessel Coverage (%)	28 [26-31]	28 [25-31]	28 [26-30]	28 [25-31]
Vessel Diameter (%)	< 10 µm	51 [41-60]	50 [42-58]	53 [41-64]
	10-20 µm	44 [36-52]	45 [38-52]	43 [33-52]
	> 20 µm	5 [3-7]	5 [3-7]	5 [2-8]

Tabelle 8: Parameter der Mikrozirkulation der sPDA- und nsPDA-Gruppe unter Ausschluss von Kindern, die ein CRP >1.5 mg/dl entwickelten und/oder mit Katecholaminen (Kat) therapiert wurden. Mittelwerte und 95%-CI. Mann-WhitneyU-Test, t-Test und ANOVA für Messwertwiederholungen. Signifikante Ergebnisse sind fett und mit * dargestellt (* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001).

Die Vessel Coverage bewegt sich auch unter dieser Betrachtungsweise über beide Gruppen und alle Messzeitpunkte hinweg zwischen 28-30% und weist keine signifikanten Unterschiede innerhalb oder zwischen den Gruppen auf.

Der Anteil der großen Gefäße (> 20µm) verändert sich kaum und bewegt sich zwischen 5-8% zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten in beiden Gruppen. Bei der Verteilung der kleinen und mittleren Gefäße kommt es ebenfalls zu einer Annäherung, der Anteil beträgt zwischen 45% und 53%. Die Ergebnisse der Tests auf Mittelwertsunterschiede liefern keinen Hinweis auf signifikante Unterschiede zwischen und innerhalb der Gruppen.

Ergebnisse

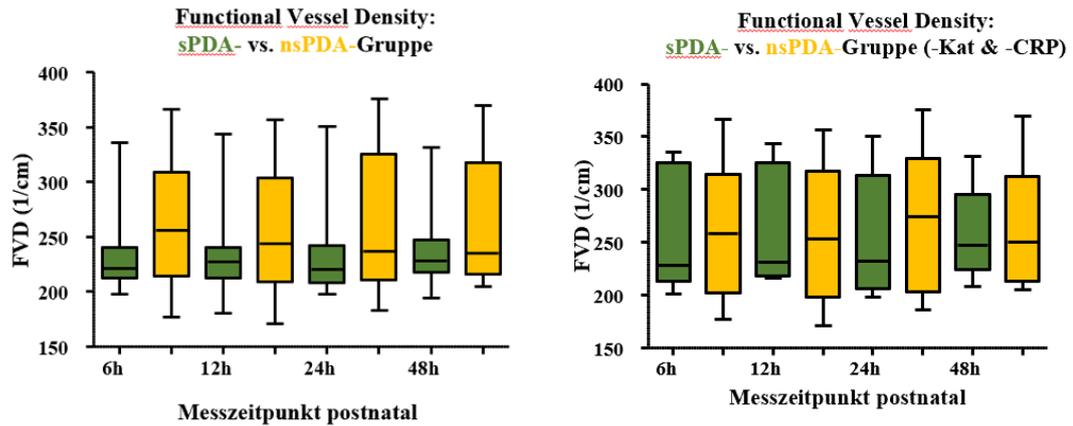


Abbildung 34: Vergleich der Box-and-Whisker-Plots der Functional Vessel Density (FVD) der sPDA und der nsPDA-Gruppe ohne bzw. unter Ausschluss von Kindern, die mit Katecholaminen (Kat) therapiert wurden und/oder einen CRP-Anstieg $\geq 1,5\text{mg/dl}$ im Labor zeigten.

3.6 sPDA versus nsPDA (< 1.000g)

Im Folgenden werden ausschließlich Kinder betrachtet, die bei Geburt weniger als 1.000g gewogen haben. Dieses Ausschlusskriterium führt zu einem Ausschluss von 18 Kindern in der nsPDA-Gruppe. Bei den Frühgeborenen mit einem hämodynamisch relevanten PDA haben 18 der 23 Kinder ein Geburtsgewicht $< 1.000\text{g}$ und werden weiterhin berücksichtigt.

Der Ausschluss von Kindern mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1.000g führt u. a. dazu, dass die beiden Gruppen bezüglich epidemiologischer und klinischer Parameter eine homogenere Struktur aufweisen und viele der zuvor beobachtbaren Unterschiede nicht mehr mit einer statistischen Relevanz vorhanden sind.

Die signifikanten Unterschiede beim Gestationsalter zwischen der sPDA- und der nsPDA-Gruppe sind nicht mehr nachweisbar, ebenso der statistisch signifikante Unterschied bei den APGAR-Werten der Minuten 5 und 10. Ferner zeigt sich keine signifikante Differenz mehr für das Auftreten eines ANS, der Notwendigkeit einer trachealen Intubation und einer intratrachealen Surfactantgabe.

Neben den oben beschriebenen Merkmalen werden die beiden Gruppen nochmals hinsichtlich Abweichungen bei den Vitalparametern Blutdruck und Herzfrequenz sowie Unterschieden bei der Körper- und Inkubortemperatur untersucht.

Ergebnisse

Vergleich der sPDA- und nsPDA-Gruppe (< 1.000 g) anhand klinischer und epidemiologischer Parameter			
Variablen		sPDA (n=18)	nsPDA (n=13)
Geschlecht (w) in %		39	38
Gestationsalter (SSW)		26,0 [25,2-26,8]	26,4 [25,3-27,5]
Geburtsgewicht (g)		729 [657-802]	744 [675-812]
APGAR	1 min	6 [4-7]	6 [5-8]
	2 min	7 [5-8]	7 [5-9]
	5 min	8 [6-9]	9 [8-10]
	10 min	8 [7-9]	9 [8-10]
Nabelschnur-pH		7,33 [7,28-7,37]	7,35 [7,30-7,39]
Hämoglobin (g/dl)		15,9 [14,4-17,4]	14,9 [13,7-16,1]
Z. n. ANS (%)		83	69
Intubation (%)		100	77
Surfactantgabe (%)		89	77
präinatale Celestangabe (%)		82	100
Zwillingsgeburt (%)		27	31
Alter der Mutter (Jahre)		32	32

Tabelle 9: Darstellung der sPDA- und nsPDA-Gruppe (< 1.000g) in Abhängigkeit von epidemiologischen und klinischen Parametern. Statistisch signifikante Unterschiede sind fett markiert und mit * gekennzeichnet (* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001; Mittelwert und 95%-CI).

Hier zeigt sich ein ähnliches Bild wie bei den bereits dargestellten epidemiologischen und klinischen Parametern. Die zuvor vorhandenen z. T. statistisch signifikanten Unterschiede können nicht mehr beobachtet werden. Bereits bei der Betrachtung der Box-and-Whisker-Plots für den mittleren arteriellen Blutdruck der beiden Gruppen vor und nach Ausschluss von Kindern mit einem Geburtsgewicht von über 1.000g fällt auf, dass es zu einem deutlichen Abfall des MAD besonders in den ersten 24 Stunden nach der Geburt bei der nsPDA-Gruppe kommt. Wohingegen bei der sPDA-Gruppe eher ein leichter Anstieg des MAD nach Ausschluss der Kinder mit einem GG > 1.000g zu verzeichnen ist.

Während unter Betrachtung aller Kinder sich die beiden Gruppen zu allen Messzeitpunkten signifikant in den MAD-Werten unterscheiden, lässt sich dieser Unterschied zu keinem Zeitpunkt bei den Kindern unter 1.000g statistisch nachweisen.

Bei den Herzfrequenzen der beiden Gruppen findet ebenfalls eine Annäherung der Werte statt. Während sich unter Berücksichtigung aller Kinder in der nsPDA-Gruppe die Herzfrequenzen

Ergebnisse

eher auf einem niedrigeren Niveau befinden und sich das Intervall im Zeitverlauf zunehmend vergrößert, kommt es nach Ausschluss der Kinder über 1.000g im Durchschnitt zu einem Anstieg der Herzfrequenz in der nsPDA-Gruppe. Da sich die Ergebnisse unter keinen Bedingungen signifikant unterscheiden, soll auf eine weitere graphische Darstellung verzichtet werden.

In diesem Zusammenhang soll hier noch kurz auf die Verteilung der katecholaminpflichtigen Kinder eingegangen werden. In der sPDA-Gruppe (n=18) erhielten neun Frühgeborene (50%) Katecholamine. In der nsPDA-Gruppe (n=13) betrug der Anteil 31% (n=4). Im Vergleich dazu war eine Katecholamintherapie bei Einschluss aller Kinder in der sPDA-Gruppe bei 48% (11 von 23) der Kinder notwendig und in der nsPDA-Gruppe nur bei 22% (7 von 32) der Frühgeborenen.

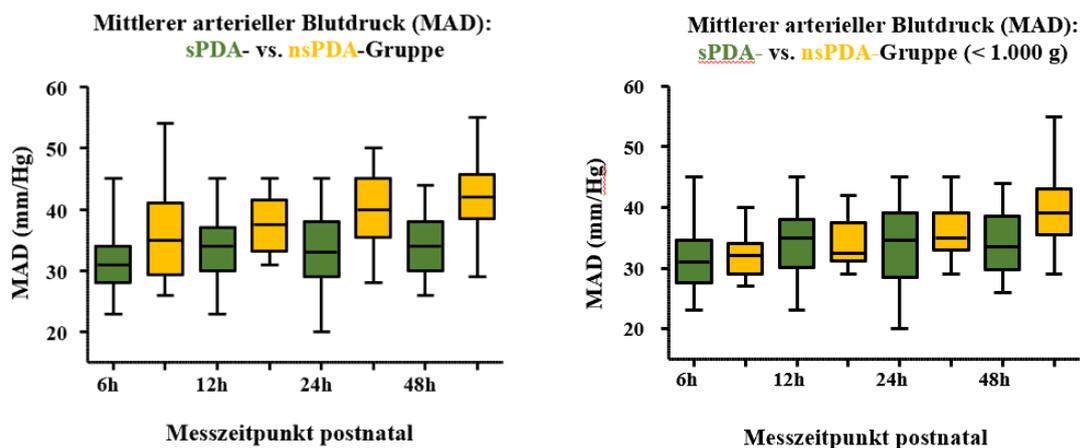


Abbildung 35: Vergleich der Box-and-Whisker-Plots des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAD) der sPDA- und der nsPDA-Gruppe ohne bzw. unter Ausschluss von Kindern mit einem Geburtsgewicht ≥ 1.000 g

Die Körpertemperatur der beiden Gruppen unterscheidet sich ebenfalls zu keinem Zeitpunkt und auch nicht unter dem Ausschlusskriterium Geburtsgewicht signifikant voneinander. Ein statistisch signifikanter Unterschied kann jedoch für die Inkubortemperatur zu allen Messzeitpunkten festgestellt werden. Unter Ausschluss der Kinder mit einem GG > 1.000 g kommt es zu einem veränderten Bild. Während es unter Berücksichtigung aller Kinder zu einer sukzessiven Abnahme der Inkubortemperatur der nsPDA-Gruppe im Zeitverlauf kommt, kann diese bei den Kindern mit einem GG von < 1.000 g nicht mehr im selben Ausmaß beobachtet werden. Das Intervall zur Stunde 48 wird in der nsPDA-Gruppe deutlich kleiner und nähert sich dem der sPDA-Gruppe an.

Die statistisch signifikanten Mittelwertsunterschiede, die zu Stunde 48 unter Einschluss aller Frühgeborenen noch zu beobachten waren, sind in dieser Kohorte nicht mehr nachweisbar.

Ergebnisse

Ebenso wenig die signifikanten Werte der Varianzanalyse für Messwertwiederholungen in der nsPDA-Gruppe.

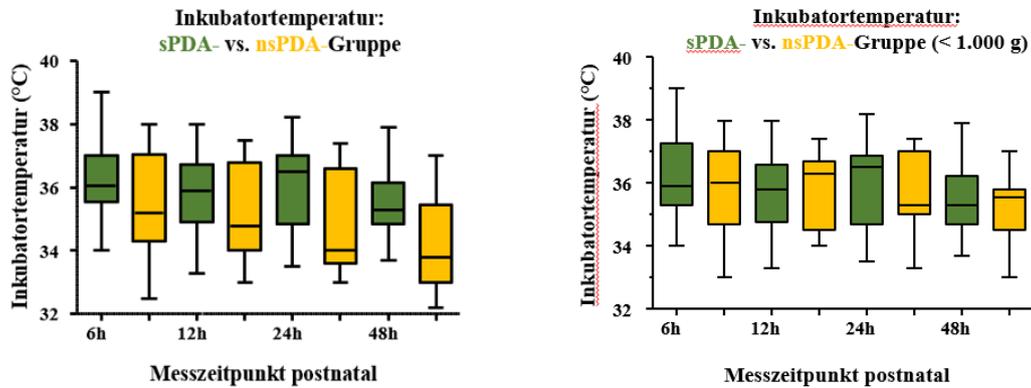


Abbildung 36: Vergleich der Box-and-Whisker-Plots der Inkubator- und Körpertemperatur der sPDA- und der nsPDA-Gruppe ohne bzw. unter Ausschluss von Kindern mit einem Geburtsgewicht ≥ 1.000 g.

Parameter der Vitalfunktionen der sPDA- und der nsPDA-Gruppe (< 1.000 g)

	sPDA			
	6h	12h	24h	48h
MAD (mmHg) (n=18)	32 [29-35]	34 [31-37]	34 [30-37]	34 [32-37]
HF (1/min) (n=15)	155 [146-163]	156 [146-166]	155 [148-161]	157 [153-162]
T (°C) (n=16)	37,2 [36,9-37,5]	36,9 [36,7-37,1]	36,9 [36,7-37,2]	37,0 [36,8-37,2]
Ink-T (°C) (n=16)	36,2 [35,5-36,9]	35,7 [34,9-36,4]	35,9 [35,1-36,7]	35,5 [34,8-36,2]
	nsPDA			
	6h	12h	24h	48h
MAD (mmHg) (n=12)	32 [30-35]	34 [31-37]	36 [33-40]	40 [34-45]
HF (1/min) (n=11)	155 [147-163]	155 [144-166]	154 [146-162]	156 [148-164]
T (°C) (n=12)	37,0 [36,7-37,3]	37,0 [36,7-37,3]	36,8 [36,3-37,3]	36,7 [36,1-37,3]
Ink-T (°C) (n=11)	35,8 [34,8-36,8]	35,8 [35,0-36,6]	35,8 [34,9-36,6]	35,3 [34,3-36,3]

Tabelle 10: Parameter der Vitalfunktionen mittlerer arterieller Blutdruck (MAD), Herzfrequenz (HF), Körper- (T) und Inkubator- (Ink-T) der sPDA- und der nsPDA-Gruppe. Mittelwerte und 95%-CI. Mann-WhitneyU-Test, t-Test und ANOVA für Messwertwiederholungen. Signifikante Ergebnisse sind fett und mit * gekennzeichnet dargestellt (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$).

Ergebnisse

Bei Betrachtung der Parameter der Mikrozirkulation zeigt sich, dass bei der sPDA-Gruppe im Mittel niedrigere FVD-Werte gemessen wurden. Zu Stunde 48 ist die mittlere FVD in der sPDA-Gruppe signifikant geringer als in der nsPDA-Gruppe (s. a. Tabelle 12).

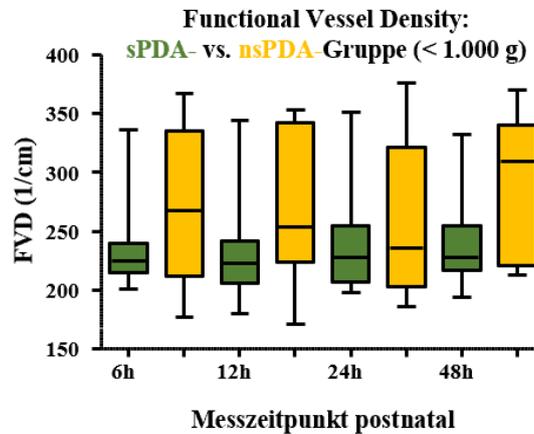


Abbildung 37: Box-and-Whiskers-Plot der Functional Vessel Density (FVD) der sPDA- und der nsPDA-Gruppe mit einem Geburtsgewicht < 1.000 g.

Die signifikanten Unterschiede bei der unterschiedlichen Verteilung der kleinen und mittleren Gefäße sind auch unter Ausschluss der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von > 1.000 g weiterhin nachweisbar und zeigen bereits nach sechs Stunden einen signifikanten Unterschied.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der Ausschluss von Frühgeborenen mit einem GG > 1.000 g dazu führt, dass sich die beiden Gruppen hinsichtlich klinischer und epidemiologischer Parameter stärker annähern und somit besser vergleichbar werden. Die beobachteten Unterschiede für die Parameter der Mikrozirkulation bleiben bestehen und zeigen für die FVD zu Stunde 48 und für die Gefäßverteilung zu Stunde sechs und Stunde 12 auch signifikante Unterschiede.

Parameter der Mikrozirkulation der sPDA- und nsPDA-Gruppe (< 1.000g)

	sPDA			
	6h (n=16)	12h (n=15)	24h (n=17)	48h (n=17)
Functional Vessel Density (1/cm)	239 [217-261]	239 [211-266]	240 [217-264]	242 [222-263]*
Vessel Coverage (%)	30 [28-31]	30 [29-32]	29 [26-31]	28 [27-29]
Vessel Diameter (%)	< 10 μm	38 [30-47]*	35 [24-45]**	40 [31-49]
	10-20 μm	53 [47-59]*	57 [49-65]	52 [45-59]
	> 20 μm	9 [4-13]	9 [6-11]	7 [4-9]
	nsPDA			
	6h (n=11)	12h (n=11)	24h (n=11)	48h (n=9)
Functional Vessel Density (1/cm)	271 [226-316]	272 [229-315]	266 [218-314]	285 [237-334]*
Vessel Coverage (%)	29 [25-32]	30 [26-34]	29 [26-32]	29 [25-33]
Vessel Diameter (%)	< 10 μm	51 [42-60]*	48 [38-57]**	46 [33-59]
	10-20 μm	43 [36-51]*	47 [38-56]	47 [37-58]
	> 20 μm	6 [4-8]	6 [3-8]	6 [3-9]

Tabelle 11: Parameter der Mikrozirkulation der sPDA- und nsPDA-Gruppe unter Ausschluss von Kindern mit einem Geburtsgewicht $\geq 1.000\text{g}$. Mittelwerte und 95%-CI. Mann-WhitneyU-Test, t-Test und ANOVA für Messwertwiederholungen. Signifikante Ergebnisse sind fett und mit * dargestellt (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$).

3.7 sPDA versus nsPDA (Gestationsalter < 28 SSW)

Unter Betrachtung von Kindern, die vor der 28. Schwangerschaftswoche geboren wurden, fließen 27 Frühgeborene in die Berechnungen mit ein.

Tabelle 13 gibt einen Überblick über klinische und epidemiologische Parameter der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von weniger als 28 Schwangerschaftswochen.

Ähnlich wie unter Ausschluss von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von über 1.000 g, kommt es zu einer Annäherung der sPDA- und der nsPDA-Gruppe bezüglich klinischer und epidemiologischer Parameter und somit zu einer besseren Vergleichbarkeit.

Ergebnisse

Auffallend ist, dass in der nsPDA-Gruppe mit insgesamt 6 Kindern weiterhin deutlich weniger Kinder ein Atemnotsyndrom entwickelten als in der sPDA-Gruppe, wo bei 14 von 16 Kindern die Diagnose eines Atemnotsyndroms gestellt wurde.

Vergleich der sPDA- und nsPDA-Gruppe (Gestationsalter < 28 SSW) anhand klinischer und epidemiologischer Parameter			
Variablen		sPDA (n=16)	nsPDA (n=12)
Geschlecht (w) in %		31	42
Gestationsalter (SSW)		25,5 [25,0-26,0]	26,0 [25,1-26,8]
Geburtsgewicht (g)		752 [661-842]	760 [664-855]
APGAR	1 min	6 [4-7]	7 [5-8]
	2 min	7 [5-8]	8 [6-9]
	5 min	8 [6-9]	9 [8-10]
	10 min	8 [7-9]	9 [8-10]
Nabelschnur-pH		7,34 [7,29-7,39]	7,31 [7,28-7,35]
Hämoglobin (g/dl)		15,2 [13,8-16,5]	16,2 [14,9-17,5]
Z. n. ANS		87	50
Intubation (%)		100	75
Surfactantgabe (%)		94	75
Pränatale Celestangabe (%)		94	100
Zwillingsgeburt (%)		0	0
Ursache (%)	AIS	38	33
	CTG	19	42
	Blasensprung	31	0
	HELLP	13	8
Medikamentöse Ductustherapie (%)		81***	8***

Tabelle 12: Vergleich der sPDA- und der nsPDA-Gruppe (Gestationsalter < 28 SSW) anhand klinischer und epidemiologischer Parameter (n=28)

Abbildung 37 zeigt das Geburtsgewicht und das Gestationsalter für die sPDA- und die nsPDA-Gruppe (< 28 SSW). In der sPDA-Gruppe liegt sowohl das mittlere Geburtsgewicht, als auch das mittlere Gestationsalter geringfügig unter dem der nsPDA-Gruppe. Ein statistisch signifikanter Unterschied besteht jedoch nicht.

Ergebnisse

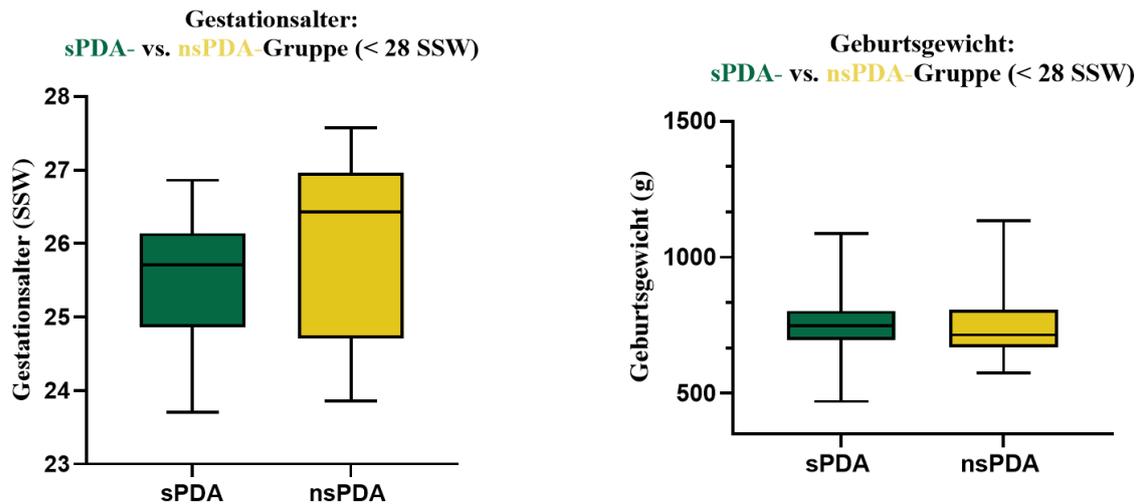


Abbildung 38: Gestationsalter und Geburtsgewicht der sPDA- und der nsPDA-Gruppe (< 28 SSW) (n=28)

Bei der Betrachtung der Vitalparameter mittlerer arterieller Blutdruck und Herzfrequenz zeigt sich zwischen den beiden Gruppe nach 48 Stunden ein signifikanter Unterschied.

	sPDA			
	6h	12h	24h	48h
MAD (mmHg) (n=16)	31 [29-33]	33 [30-36]	32 [29-35]	34 [31-36]*
HF (1/min) (n=14)	156 [147-165]	157 [146-167]	153 [149-157]	158 [153-162]
T (°C) (n=15)	37,1 [36,9-37,3]	36,9 [36,6-37,2]	36,8 [36,7-37,0]	37,0 [36,8-37,1]
Ink-T (°C) (n=15)	36,2 [35,5-36,9]	35,8 [35,0-36,5]	36,0 [35,2-36,8]	35,6 [34,9-36,2]
	nsPDA			
	6h	12h	24h	48h
MAD (mmHg) (n=11)	32 [29-34]**	34 [31-37]**	36 [32-40]**	40 [34-45]***
HF (1/min) (n=10)	155 [146-163]	157 [146-168]	155 [146-163]	159 [150-169]
T (°C) (n=12)	37,0 [36,7-37,3]	37,0 [36,7-37,3]	36,8 [36,3-37,3]	36,7 [36,1-37,3]
Ink-T (°C) (n=11)	36,1 [35,3-36,9]	36,0 [35,3-36,8]	35,9 [35,0-36,7]	35,2 [34,2-36,2]

Tabelle 13: Parameter der Vitalfunktionen mittlerer arterieller Blutdruck (MAD), Herzfrequenz (HF), Körper- (T) und Inkubator- (Ink-T) der sPDA- und der nsPDA-Gruppe (< 28 SSW). Mittelwerte und 95%-CI. Mann-WhitneyU-Test, t-Test und ANOVA für Messwertwiederholungen. Signifikante Ergebnisse sind fett und mit * gekennzeichnet dargestellt (* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001).

Ergebnisse

In der nsPDA-Gruppe kommt es über den Messzeitraum zu einem signifikanten Anstieg der Blutdruckwerte, was dann auch zu einer signifikanten Unterscheidung zu Stunde 48 zwischen den beiden Gruppen führt (s. a. Tabelle 13).

Bei der Herzfrequenz gibt es weder signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen noch innerhalb einer Gruppe über den Messzeitraum. Das Gleiche gilt für die mittlere Körpertemperatur der Frühgeborenen. Sie liegt bei beiden Gruppen in einem Intervall von 36,7°C bis 37,1°C, ohne dass sich nennenswerte Unterschiede zwischen den Gruppen oder innerhalb einer Gruppe über den Zeitverlauf nachweisen lassen.

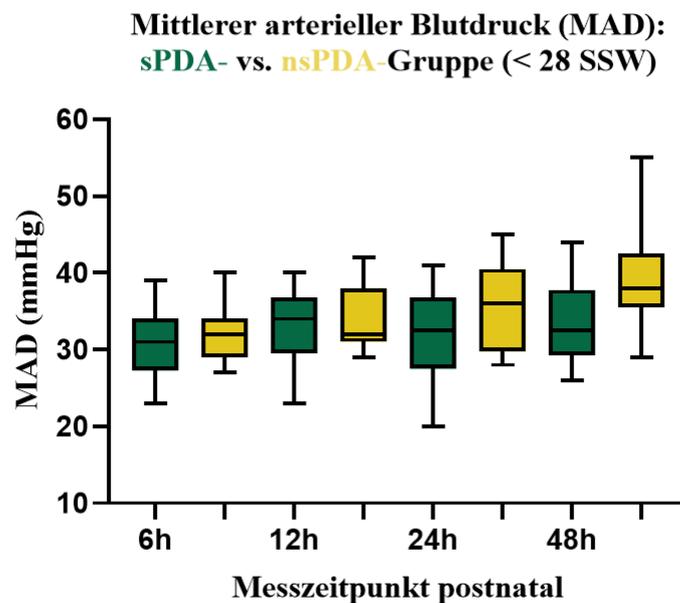


Abbildung 39: Box- and Whiskers-Plot des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAD) der sPDA-Gruppe versus der nsPDA-Gruppe.

Bei der Inkubator Temperatur kommt es bei beiden Gruppen zu einer Abnahme der Temperatur im Verlauf des Messzeitraums. In der sPDA-Gruppe nimmt die Temperatur im Inkubator von 36,2°C nach sechs Stunden, auf 35,6°C nach 48 Stunden ab. Bei der nsPDA-Gruppe nimmt die Temperatur von 36,1°C nach 6 Stunden gemessen, auf 35,2°C nach 48 Stunden ab.

Betrachtet man nun die Parameter der Mikrozirkulation der beiden Gruppen zeigt sich folgendes Bild. In der sPDA-Gruppe kommt es innerhalb des Messzeitraums zu einer anteiligen Verschiebung der Gefäßdurchmesser. Während zur 6. Lebensstunde der Anteil der kleinen Gefäße (DiaS) 39% beträgt steigt der Anteil signifikant auf 46% zur 48. Lebensstunde an. Dementsprechend kommt es zu einer signifikanten Abnahme des Anteils an mittleren Gefäßen (DiaM). Zu Stunde sechs beträgt der Anteil an Gefäßen mit einem Durchmesser von 10-20 µm noch 53% und nimmt zu Stunde 48 auf 48% ab.

Ergebnisse

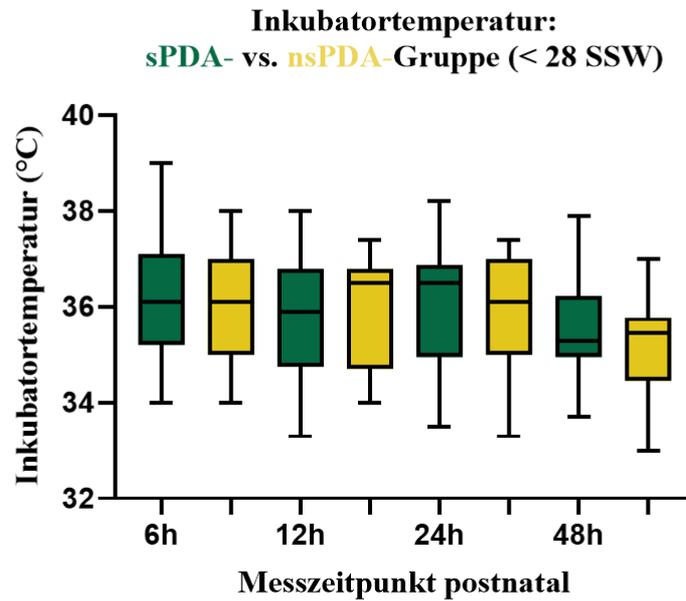


Abbildung 40: Box- and Whiskers-Plot der Inkubortemperatur der sPDA-Gruppe versus der nsPDA-Gruppe.

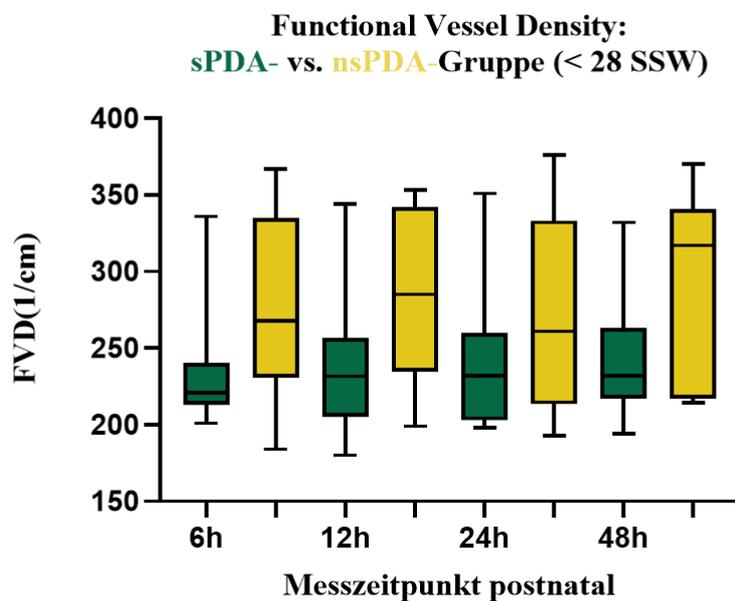


Abbildung 41: Box- and Whiskers-Plot der Funktionellen Gefäßdichte (FVD) der sPDA- versus der nsPDA-Gruppe (< 28 SSW).

In der nsPDA-Gruppe kommt es innerhalb des Messzeitraums zu keiner signifikanten Veränderung der Anteilsverteilung der Gefäßdurchmesser.

Ergebnisse

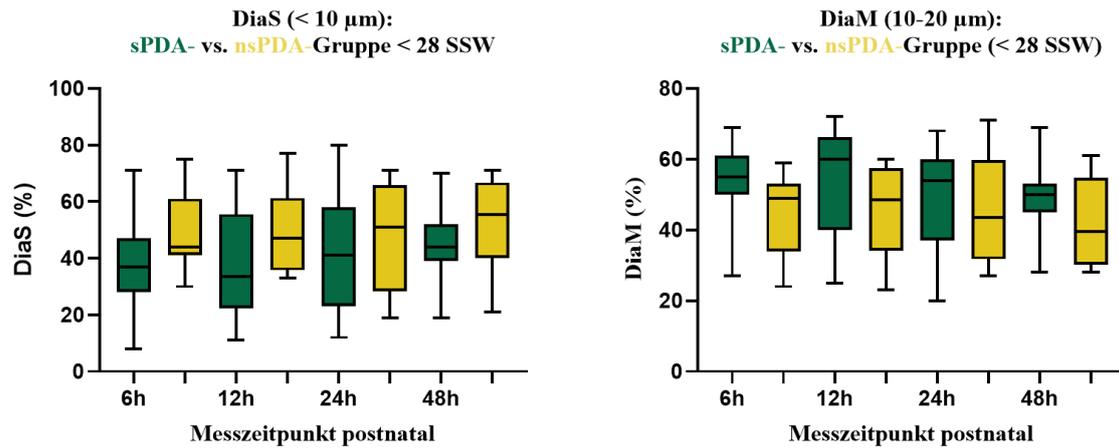


Abbildung 42: Anteil der kleinen (DiaS) und mittleren Gefäße (DiaM) der sPDA- versus der nsPDA-Gruppe (< 28 SSW).

Zwischen den beiden Gruppen ist bereits nach 6 Stunden ein signifikanter Unterschied bei den mittleren Gefäßdurchmessern nachweisbar. In der sPDA-Gruppe beträgt der Anteil der mittleren Gefäße (DiaM) nach sechs Stunden 53%, in der nsPDA-Gruppe liegt der Anteil hingegen bei 43%.

Für die funktionelle Gefäßdichte zeigt sich zu jedem Messzeitpunkt in der sPDA-Gruppe eine geringere FVD im Vergleich zur nsPDA-Gruppe. Nach 48 Stunden ist dieser Unterschied statistisch signifikant.

Die Vessel Coverage zeigt innerhalb der beiden Gruppen keine Veränderungen im Zeitverlauf und unterscheidet sich nicht signifikant zwischen der sPDA- und der nsPDA-Gruppe.

Die Box- und Whisker-Plots für die Parameter der Mikrozirkulation zeigen die Unterschiede für die Mikrozirkulationsparameter zwischen den beiden Gruppen und im Verlauf des Messzeitraums graphisch.

Ergebnisse

	sPDA			
	6h (n=15)	12h (n=14)	24h (n=15)	48h (n=15)
FVD (1/cm)	239 [216-263]	242 [212-271]	242 [215-269]	245 [222-268]*
VC (%)	32 [27-37]	30 [29-32]	30 [28-32]	28 [27-29]
DiaS (%)	39 [30-48]*	37 [26-48]*	41 [30-51]*	46 [38-54]*
DiaM (%)	53 [46-59]* *	55 [47-64]*	51 [44-59]*	48 [42-55]*
DiaL (%)	9 [4-13]	8 [5-11]	7 [4-10]	5 [4-8]
	nsPDA			
	6h (n=11)	12h (n=10)	24h (n=10)	48h (n=8)
FVD (1/cm)	277 [236-317]	284 [244-324]	276 [227-325]	293 [239-346]*
VC (%)	30 [27-33]	31 [28-34]	30 [27-33]	30 [26-34]
DiaS (%)	51 [41-60]	49 [39-59]	48 [35-62]	52 [37-67]
DiaM (%)	43 [36-51]*	45 [36-55]	46 [35-57]	42 [31-53]
DiaL (%)	6 [4-8]	6 [3-8]	6 [3-9]	6 [1-10]

Tabelle 14: Parameter der Mikrozirkulation der sPDA- und der nsPDA-Gruppe unter Ausschluss von Kindern mit einem Gestationsalter < 28 Schwangerschaftswochen. Mittelwerte und 95%-CI. Mann-WhitneyU-Test, t-Test und ANOVA für Messwertwiederholungen. Signifikante Ergebnisse sind fett und mit * dargestellt (* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001)

4 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen, ob sich Unterschiede in der Hautmikrozirkulation bei Kindern mit einem hämodynamisch relevanten PDA bereits innerhalb der ersten 48 Lebensstunden nachweisen lassen. Physiologisch kommt es normalerweise innerhalb von 24-48 Stunden nach der Geburt zum Verschluss der fetalen Verbindung. In der Klinik findet deshalb in der Regel zwischen dem 2.-4. Lebenstag eine echokardiographische Untersuchung statt, um die Persistenz eines Ductus festzustellen.

Die vorliegende Arbeit legt nahe, dass mit Hilfe des Monitorings der Hautmikrozirkulation ein weiteres diagnostisches, nicht-invasives Tool zur Verfügung steht, um Frühgeborene innerhalb der ersten 48 Lebensstunden zu identifizieren, die im Verlauf einen hämodynamisch relevanten PDA entwickeln. Dies könnte v. a. bei der Entscheidung, ob und wann ein Persistierender Ductus therapiert werden soll, hilfreich sein. Denn nach wie vor gibt es keine abschließende Handlungsempfehlung ob und wann ein hämodynamisch relevanter PDA medikamentös therapiert werden soll. Mit dem Monitoring der Hautmikrozirkulation könnte es eventuell gelingen Frühgeborene mit einem therapiebedürftigem Ductus arteriosus frühzeitig zu identifizieren. Ergänzend könnte es hilfreich sein, den richtigen Zeitpunkt der Therapie anhand der Hautmikrozirkulation zu bestimmen.

Es konnte gezeigt werden, dass Frühgeborene aus der sPDA-Gruppe im Mittel eine geringe FVD und einen signifikant niedrigeren Anteil an kleinen Gefäßen (DiaS) aufweisen als Frühgeborene der nsPDA-Gruppe. Unter Ausschluss von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von > 1.000 g konnte eine bessere Vergleichbarkeit der Gruppen hinsichtlich klinischer und epidemiologischer Parameter erreicht werden und die Unterschiede für die Parameter der Mikrozirkulation nahmen hierunter noch einmal zu.

Die mittlere FVD in der sPDA-Gruppe unterschied sich signifikant von der nsPDA-Gruppe zu Stunde 48. Der Anteil der Gefäße mit einem Durchmesser von $< 10 \mu\text{m}$ war in der sPDA-Gruppe zu Stunde sechs und zu Stunde 12 signifikant geringer als in der nsPDA-Gruppe.

Bei der Betrachtung von Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von < 28 Schwangerschaftswochen zeigte sich ein ähnliches Bild, wie beim Ausschluss von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von > 1.000 g. Bei der funktionellen Gefäßdichte unterscheiden sich die beiden Gruppen zu Stunde 48 signifikant voneinander. Ebenso zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich des Anteils der

kleinen Gefäße (DiaS) zu Stunde 6. In der sPDA-Gruppe war der Anteil der durchbluteten kleinen Gefäße signifikant geringer als in der nsPDA-Gruppe. Im Zeitverlauf kam es zu einer signifikanten Zunahme des Anteils an kleinsten Gefäßen.

Der Ausschluss von Kindern die Katecholamine erhalten oder einen CRP-Anstieg auf über 1,5 mg/dl hatten führte eher dazu, dass die Unterschiede in der Mikrozirkulation zwischen Frühgeborenen mit einem hämodynamisch relevanten PDA und Kindern ohne einen sig. PDA geringer wurden.

Im Folgenden sollen die Ergebnisse vor dem unter Punkt 5 aufgeführten aktuellen Forschungsstand diskutiert werden.

4.1 Hautmikrozirkulation und ein Persistierender Ductus arteriosus – Einordnung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand

Hiedl et. al. [50] konnten mit ihrer Arbeit zeigen, dass sich ein PDA von Frühgeborenen signifikant auf die Mikrozirkulationsparameter der Haut auswirkt. Sie zeigten, dass die FVD in der sPDA-Gruppe ab dem 3. Lebenstag signifikant niedriger war als in der nsPDA-Gruppe. Des Weiteren fanden sie heraus, dass in der sPDA-Gruppe signifikant mehr kleine Gefäße und signifikant weniger große Gefäße durchblutet waren verglichen zur nsPDA-Gruppe. Nach einer erfolgreichen Ductustherapie waren die Unterschiede in den Parametern der Mikrozirkulation zwischen den beiden Gruppe nicht mehr nachweisbar.

Bezüglich der funktionellen Gefäßdichte reiht sich die vorliegende Arbeit gut in die von Hiedl und Kollegen erhobenen Befunde ein. Die FVD ist in der sPDA-Gruppe zu jedem Messzeitpunkt niedriger als in der nsPDA-Gruppe. Im t-Test konnte jedoch unter Einschluss aller Kinder kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Hierfür können nun mehrere Gründe eine Rolle spielen. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass zum erhobenen Messzeitpunkt der Einfluss eines PDA auf die Hautmikrozirkulation noch nicht relevant ist. Zum physiologischen Ductusverschluss kommt es in der Regel innerhalb von 24-48 Stunden nach der Geburt, also innerhalb des hier vorliegenden Messzeitraums. Interessant ist aber dennoch, dass es trotz des frühen Messzeitraums bereits messbare Unterschiede gibt und führt man sich vor Augen, dass noch weitere klinische Variablen Einfluss auf die Parameter der Hautmirkozirkulation nehmen (auf die im Verlauf noch ausführlicher eingegangen wird), sollte man die Unterschiede in der FVD trotz fehlender statistischer Signifikanz zur Kenntnis nehmen.

Diskussion

Die Gefäßverteilung zeigt sich in der vorliegenden Arbeit entgegengesetzt zu den bisherigen Arbeiten. Nach sechs und 12 Stunden zeigt sich ein signifikanter Unterschied im Anteil der kleinen Gefäße mit einem Gefäßdurchmesser $< 10 \mu\text{m}$ (DiaS). In der sPDA-Gruppe ist der Anteil kleiner Gefäße signifikant geringer als in der nsPDA-Gruppe und der Anteil der mittleren Gefäße ($10\text{-}20 \mu\text{m}$) ist zu Stunde sechs signifikant höher in der sPDA-Gruppe. Die Gefäßverteilung hin zu größeren Gefäßen könnte als Ausdruck einer gestörten Mikrozirkulation interpretiert werden. Eine ähnliche Entwicklung zeigte sich in der Arbeit von Puchwein-Schwepcke zur permissiven Hyperkapnie. Im Zeitverlauf kam es in der Hyperkapnie-Gruppe zu einer Verschiebung von den kleinsten Gefäßen ($< 10 \mu\text{m}$) zu den mittleren und großen Gefäßen ($> 10 \mu\text{m}$). Ähnliche Beobachtungen der Gefäßverteilungen konnten in Studien zur Mikrozirkulation bei Sepsis gemacht werden. Dieser Shift ist hier mit einem schlechten Outcome verbunden. [103]

Eine mögliche Erklärung für den späteren Shift hin zu den kleineren Gefäßen, wie sie Hiedl et. al. beobachtet haben und wie sie sich über den Beobachtungszeitraum auch in der vorliegenden Arbeit abzeichnet, könnte u. U. sein, dass sich die postulierten Kompensationsmechanismen erst im Verlauf entwickeln können. [50]

Es bedarf weiterer Forschung, um die Rolle der Gefäßverteilung der Mikrozirkulation und ihren möglichen prädiktiven Faktor zu klären. Aber die hier vorliegenden Ergebnisse legen nahe, dass die Gefäßverteilung in den ersten zwölf Lebensstunden und die funktionelle Gefäßdichte innerhalb der ersten 48 Lebensstunden ein prädiktiver Faktor für das spätere Vorliegen eines hämodynamisch relevanten PDA sein kann.

4.2 Einfluss von Gestationsalter- und Geburtsgewicht auf die Parameter der Mikrozirkulation

In eine erste Analyse wurden alle Kinder eingeschlossen. Wie bereits erläutert zeigten sich zwischen den beiden Gruppen signifikante Unterschiede für das Gestationsalter und das Geburtsgewicht. Puchwein-Schwepcke et. al. [104] konnten zeigen, dass Frühgeborene im Vergleich zu am Termin geborenen Kindern eine signifikant höhere FVD aufweisen. Vor diesem Hintergrund könnte es bedeuten, dass in den beiden vorliegenden Gruppen es bereits aufgrund des signifikanten Unterschieds im Gestationsalter (26,6 SSW in der sPDA-Gruppe vs. 29,0 SSW in der nsPDA-Gruppe) zu einem signifikanten Unterschied in der funktionellen Gefäßdichte aufgrund des unterschiedlichen Gestationsalters kommt.

Diskussion

Unter der Annahme, dass ein niedrigeres Gestationsalter in der sPDA-Gruppe mit einer höheren Funktionellen Gefäßdicke einhergeht, würden Effekte auf die Hautmikrozirkulation, die durch einen signifikanten PDA verursacht sind, eher maskiert werden, da hier mit einer Abnahme der FVD zu rechnen ist.

Diese Hypothese wird unterstrichen, wenn man die Ergebnisse unter Ausschluss der Kinder mit einem Geburtsgewicht von < 1.000 g betrachtet. Die beiden Gruppen gleichen sich beim Gestationsalter deutlich an (26,0 SSW in der sPDA-Gruppe vs. 26,4 SSW in der nsPDA-Gruppe). Die mittlere Funktionelle Gefäßdicke bleibt in der sPDA-Gruppe annähernd identisch und nimmt in der nsPDA-Gruppe von 266/cm auf 285/cm zu Stunde 48 zu. Ähnliches beobachtet man unter Betrachtung der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von < 28 Schwangerschaftswochen. Die beiden Gruppen nähern sich bezüglich klinischer und epidemiologischer Parameter an, die Unterschiede bei den Parametern der Mikrozirkulation nehmen aber zu und weisen zu Stunde 48 ebenfalls statistische Signifikanz auf.

4.3 Einfluss von Inkubortemperaturen auf die Parameter der Mikrozirkulation

Unter Einschluss aller Frühgeborener konnte ein signifikanter Unterschied in der Inkubortemperatur zu Stunde 48 nachgewiesen werden. Und zu jedem Zeitpunkt war die Temperatur im Inkubator in der sPDA-Gruppe zwischen 0,5 bis 1,2°C höher.

Die optimale Umgebungstemperatur für Frühgeborene kann nicht exakt angegeben werden. Man kann zwischen einer neutralen Temperatur und einer Komforttemperatur unterscheiden. Bei der neutralen Temperatur wird die Inkubortemperatur so eingestellt, dass die Körperkerntemperatur $\sim 36,5^\circ\text{C}$ beträgt, unabhängig von der Temperatur an den Extremitäten. Bei der Komforttemperatur wird die Inkubortemperatur so reguliert, dass es einen minimalen Unterschied zwischen Körperkerntemperatur und Temperatur der Extremitäten von $< 2^\circ\text{C}$ gibt. Genzel-Boroviczény und Kollegen konnten zeigen, dass es bei Frühgeborenen mit klinischen Zeichen einer gestörten Mikrozirkulation zu einer signifikanten Verbesserung der Perfusion der Extremitäten kommt, wenn die Inkubortemperatur so verändert wird, dass sich die Frühgeborenen zunächst in der Neutraltemperatur befinden und die Temperatur im Inkubator dann auf die Komforttemperatur angehoben wird. Ob die veränderte Hautmikrozirkulation durch die erhöhte Inkubortemperatur zu Lasten der Organperfusion bei Frühgeborenen mit einer kompromittierten Hautmikrozirkulation geht, ist nicht klar. [98]

Aber wie auch in einer anderen Studie gezeigt werden konnte, hat die Inkubortemperatur Einfluss auf die Mikrozirkulationsparameter der Haut. Die Funktionelle Gefäßdicke korreliert linear mit einer steigenden Inkubortemperatur. [97]

Dies bedeutet für die vorliegende Arbeit, dass durch die signifikant höheren Inkubortemperaturen in der sPDA-Gruppe mit höheren Werten für die FVD gerechnet werden muss und mögliche signifikante Unterschiede in den Mikrozirkulationsparametern aufgrund eines hämodynamisch relevanten PDAs durch Unterschiede in der Inkubortemperatur maskiert werden.

4.4 MAD-Unterschiede und ihr Einfluss auf die Parameter der Mikrozirkulation

Bei der vorliegenden Studie konnte zu jedem Messzeitpunkt ein signifikanter Unterschied beim mittleren arteriellen Blutdruck zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden. In der sPDA-Gruppe ist der MAD zu jedem Messzeitpunkt signifikant niedriger als in der nsPDA-Gruppe. Während es in der nsPDA-Gruppe im Zeitverlauf zu einem signifikanten Anstieg von 36 mmHg auf 42 mmHg kommt, ist dies in der sPDA-Gruppe nicht der Fall. Hier steigt der MAD über die Zeit lediglich von 32 mmHg auf 34 mmHg.

In einer interessanten Studie konnten Schwepcke et. al. [102] zeigen, dass bei hypotonen Frühgeborenen die funktionelle Gefäßdicke in den ersten sechs Lebensstunden signifikant höher ist als bei normotensiven Frühgeborenen. Diese Effekte führten die Autoren auf eine fehlende Regulation des Gefäßtonus zurück, der zu einer Vasodilatation und schließlich zu einer Flussumverteilung führt. Die Gabe von Katecholaminen, insbesondere von Dobutamin könnte diesen Effekt noch verstärken, da Dobutamin zwar vor allem positiv inotrop wirkt, aber über eine β_2 -vermittelte Vasodilatation auch zu einer Steigerung der FVD führen könnte.

Vor diesem Hintergrund betrachtet würde dies bedeuten, dass in der sPDA-Gruppe aufgrund einer signifikanten Hypotonie im Vergleich zur nsPDA-Gruppe mit einer höheren FVD zu rechnen wäre. Das Gegenteil ist jedoch der Fall, die FVD ist in der sPDA-Gruppe zu jedem Zeitpunkt niedriger als in der nsPDA-Gruppe. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass die hier beobachteten Unterschiede in der Mikrozirkulation v. a. durch die hämodynamische Relevanz des vorliegenden PDA bedingt sind.

Betrachtet man im Folgenden die Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1.000 g zeigt sich folgendes Bild. Die signifikanten Unterschiede zwischen den mittleren arteriellen

Diskussion

Blutdruckwerten sind nicht mehr nachweisbar. Die MAD-Werte in der nsPDA-Gruppe (< 1.000 g) nehmen im Vergleich zur sPDA-Gruppe zu jedem Messzeitpunkt ab und die funktionelle Gefäßdicke nimmt zu allen Zeitpunkten zu. Dies zeigt einerseits, dass sich die Ergebnisse der Kontrollgruppe gut in den bisherigen Forschungsstand einordnen lassen und unterstreicht andererseits, dass bei Frühgeborenen mit einem hämodynamisch relevanten PDA andere Mechanismen auf die Parameter der Mikrozirkulation wirken.

4.5 Katecholamintherapie und CRP-Anstieg und ihr Einfluss auf die Parameter der Mikrozirkulation

Von den 55 Frühgeborenen erhielten 19 Kinder Katecholamine, elf davon aus der sPDA-Gruppe und acht aus der nsPDA-Gruppe. Einen kritischen CRP-Anstieg auf > 1,5 mg/dl ließ sich bei 19 Kindern nachweisen. Neun Frühgeborene aus der sPDA-Gruppe und zehn aus der nsPDA-Gruppe.

Weidlich und Kollegen untersuchten den Einfluss von Infektionen auf die Mikrozirkulationsparameter und konnten zeigen, dass es bereits vor einem CRP-Anstieg zu einer Reduktion der funktionellen Gefäßdicke in der Hautmikrozirkulation von Frühgeborenen mit einem GA von < 30 Schwangerschaftswochen kommt. Die Abnahme zeigte sich hier nicht über absolute Werte, jedoch über interindividuelle Veränderungen. [99] In der hier vorliegenden Arbeit kommt es unter Ausschluss von Kindern, die einen CRP-Anstieg aufwiesen v. a. in der sPDA-Gruppe zu einer Zunahme der FVD. In der nsPDA-Gruppe bleiben die Parameter der Mikrozirkulation trotz Ausschluss von zehn Kindern annähernd konstant. Für die Interpretation der beobachteten Ergebnisse sollte berücksichtigt werden, dass eine Infektion bei Frühgeborenen mit einem hämodynamisch relevanten PDA dazu führt, dass der Verschluss verzögert, ist bzw. der Erfolg einer medikamentösen Behandlung geringer ist. [51] Das bedeutet für die hier vorliegenden Ergebnisse, dass durch den Ausschluss von Kindern mit einem erhöhten CRP, Frühgeborene ausgeschlossen werden, die ein erhöhtes Risiko für einen prolongierten Ductusverschluss haben. Der Anstieg der FVD in der sPDA-Gruppe (-CRP) erklärt sich m. E. deshalb nicht allein durch Veränderungen der Mikrozirkulation aufgrund einer perinatalen Infektion.

Von einem ähnlichen Phänomen muss beim Ausschluss von Katecholamin therapierten Frühgeborenen ausgegangen werden. In der vorliegenden Arbeit erhielten Kinder, die nach der Geburt eine anhaltende Hypotonie hatten, die sich durch eine mehrmalige Gabe eines

Diskussion

Kochsalzbolus nicht beheben ließ, Katecholamine. In der Regel erhielten die Frühgeborenen zunächst eine Kombination aus Hydrocortison und Dobutamin. Es kam jedoch auch vor, dass sofort eine Dopamintherapie begonnen wurde. Bei einem Kind wurde ein Noradrenalinperfusor zur Therapie der Hypotonie eingesetzt. Im Verlauf wurde in der sPDA-Gruppe bei vier von neun Frühgeborenen die Therapie mit Dobutamin auf Dopamin eskaliert. In der nsPDA-Gruppe war die Eskalation auf Dopamin nur bei einem von sechs zuvor mit Dobutamin therapierten Kindern nötig. In der sPDA-Gruppe erhielten mehr Kinder Katecholamine als in der nsPDA-Gruppe (11 Frühgeborene vs. 8 Frühgeborene). In der sPDA-Gruppe war der Blutdruck auch signifikant niedriger und es kam zu keinem Anstieg des MAD im Zeitverlauf. Wie Schwepcke et al.[102] zeigen konnten, würde man bei Frühgeborenen, die eine Hypotonie aufweisen eine höhere FVD erwarten. Unter einer Therapie mit Dobutamin würde man ebenfalls einen Anstieg der FVD erwarten, da Dobutamin zu einer peripheren Vasodilatation führt. Unter Dopamin erwartet man einen gegenteiligen Effekt, eine periphere Vasokonstriktion mit konsekutiver Abnahme der FVD.

Die hier vorliegenden Ergebnisse zeigen einerseits, dass unter Ausschluss von Frühgeborenen, die Katecholamine erhalten haben, es vor allem in der sPDA-Gruppe zu einer Zunahme der funktionellen Gefäßdichte kommt. Doch daraus den Schluss zu ziehen, dass die Unterschiede bei den Mikrozirkulationsparametern lediglich auf den Einsatz von Katecholaminen zurückzuführen ist, greift zu kurz. Ein hämodynamisch signifikanter PDA ist u. a. ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Hypotonie und es besteht somit eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass der Einsatz von Katecholaminen notwendig wird. Es wurden somit v. a. Frühgeborene mit einem hämodynamisch relevanten Ductus ausgeschlossen. Diese Annahme wird durch Betrachtung der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von kleiner 1.000 g bestärkt. Hier sind keine signifikanten Unterschiede beim mittleren arteriellen Blutdruck mehr nachweisbar. Die Unterschiede bezüglich der Mikrozirkulationsparameter, v. a. der FVD nehmen zu und weisen zu Stunde 48 statistische Signifikanz auf.

Ein zusätzlicher Punkt, dass die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen nicht in erster Linie durch die Katecholamintherapie bedingt sind, ist die Beobachtung, dass man durch die anhaltende arterielle Hypotonie und die erforderliche Dobutamintherapie eine Zunahme der FVD erwarten würde [102] und beim Ausschluss der mit Katecholaminen therapierten Kinder dann eine Abnahme der FVD. Es kommt aber durch den Ausschluss von Frühgeborenen, die Katecholamine erhalten haben, zu einem Anstieg der Funktionellen Gefäßdichte.

4.6 Schlussfolgerung

Wie in zahlreichen Studien gezeigt werden konnte, wird die Mikrozirkulation von Frühgeborenen durch verschiedene Parameter bestimmt. Dazu gehören u. a. die Inkubator Temperatur, der mittlere arterielle Blutdruck, eine Therapie mit Katecholaminen und perinatale Infektionen. [97-99, 101, 102, 104] In der hier vorliegenden Arbeit konnte unter Berücksichtigung dieser Parameter gezeigt werden, dass Unterschiede in der Mikrozirkulation von Frühgeborenen mit einem hämodynamisch relevanten PDA bereits innerhalb von 48 Lebensstunden nachgewiesen werden können. Die Frühgeborenen mit einem signifikanten PDA haben ein geringeres Geburtsgewicht, ein niedrigeres Gestationsalter, einen niedrigeren mittleren arteriellen Blutdruck und werden häufiger mit Katecholaminen (insb. Dobutamin) therapiert als in der nsPDA-Gruppe. Die Unterschiede sind – abgesehen von der Erforderlichkeit einer Katecholamintherapie – statistisch signifikant. Bezüglich aller Parameter würde man unter Berücksichtigung des aktuellen Forschungsstandes eine höhere funktionelle Gefäßdichte erwarten, als in der Kontrollgruppe. In der sPDA-Gruppe zeigt sich jedoch zu jedem Messzeitpunkt eine geringere FVD als in der nsPDA-Gruppe. Dies legt die Vermutung nahe, dass die beobachteten Unterschiede v. a. durch einen hämodynamisch relevanten Ductus verursacht werden und bereits ab der 6. Lebensstunde nachgewiesen werden können.

Beim Vorliegen einer Infektion würde man mit einer Abnahme der Funktionellen Gefäßdichte rechnen. [99] Gleichzeitig birgt eine Infektion das Risiko für einen verzögerten PDA-Verschluss bzw. für das Versagen einer eingeleiteten medikamentösen Therapie mit Indomethacin oder Ibuprofen. [51, 52] Die beobachtete leichte Erhöhung der mittleren FVD nach Ausschluss von Kindern mit einem erhöhten CRP ($< 1,5$ mg/dl) bestärkt die bestehenden Ergebnisse zur Abnahme der FVD bei CRP-Erhöhung. Gleichzeitig führt es zu einem Ausschluss von Frühgeborenen, die aufgrund der CRP-Erhöhung ein höheres Risiko für einen verzögerten Ductusverschluss haben.

Die Unterschiede in den Parametern der Mikrozirkulation erreichen unter Einschluss von allen Kindern aber keine statistische Signifikanz. Dies könnte u. a. damit zusammenhängen, dass die Gruppengröße zu klein war oder dass die Unterschiede durch die oben beschriebenen Parameter, die ebenfalls die Mikrozirkulation beeinflussen (MAD, Gestationsalter, Geburtsgewicht, Inkubator Temperatur) zum Teil maskiert wurden.

Unter Ausschluss von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von > 1.000 g oder einem Gestationsalter von ≥ 28 Schwangerschaftswochen lassen sich die o. g. Parameter gut kontrollieren und die Unterschiede für die Parameter der Mikrozirkulation nehmen zu. Nach

Diskussion

sechs Stunden bei den kleinen Gefäßen (DiaS) und nach 48 Stunden bei der Funktionellen Gefäßdicke (FVD) können statistisch signifikante Unterschiede nachgewiesen werden.

Einschränkend muss erwähnt werden, dass durch die Kontrolle nach Geburtsgewicht und Gestationsalter v. a. die nsPDA-Gruppe stark reduziert wurde und aufgrund zum Teil fehlender Werte die Fallzahlen hier sehr klein waren.

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit lässt sich ableiten, dass für weitere Studien homogene Gruppen (Gestationsalter < 28 Schwangerschaftswochen oder Geburtsgewicht < 1.000 g), größere Fallzahlen und ein längerer Beobachtungszeitraum hilfreich sind. Durch einen längeren Beobachtungszeitraum wäre es möglich die Veränderungen der Gefäßdurchmesser zu beobachten. In der vorliegenden Arbeit war zu Beginn des Messzeitpunkts der Anteil der kleinen Gefäße am geringsten. Nach 48 Stunden hat der Anteil der kleinen Gefäße deutlich zugenommen und Hiedl et al. konnten für die DiaS den größten Anteil in der sPDA-Gruppe verzeichnen. Hier bedarf es weiterer Studien, um die Verteilung der Gefäßdurchmesser bei Frühgeborenen mit signifikantem PDA zu verstehen.

In weiteren Studien sollte die Frage geklärt werden, ob es mit Hilfe des frühen Monitorings (innerhalb der ersten 48 Lebensstunden) gelingt die Therapiebedürftigkeit eines hämodynamisch relevanten PDA zu identifizieren.

5 Zusammenfassung

Die hämodynamische Relevanz eines Persistierenden Ductus arteriosus (PDA) bestimmt nicht nur in hohem Maße die Klinik von Frühgeborenen, sondern entscheidet auch über eventuell notwendige Therapien. Um einerseits überflüssige therapeutische Maßnahmen zu verhindern, andererseits unnötige Komplikationen eines klinisch relevanten PDA zu vermeiden, bedarf es einer optimalen Diagnostik in Bezug auf die hämodynamische Relevanz eines PDA. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob mittels Monitorings der Hautmikrozirkulation mit Hilfe des Sidestream Darkfield Imaging (SDF) die PDA-Diagnostik und somit indirekt auch das therapeutische Management eines PDA gegenüber den aktuellen Methoden verbessert werden kann.

Konkret bedeutet dies, dass Unterschiede in der Mikrozirkulation von Frühgeborenen mit bzw. ohne hämodynamisch relevanten PDA innerhalb der ersten 48 Lebensstunden anhand einer statistischen Datenanalyse untersucht wurden. Als Datengrundlage dienten einerseits Videosequenzen der Hautmikrozirkulation, die mittels SDF-Imaging von der Innenseite des Oberarms von Frühgeborenen bis einschließlich der 32. SSW aufgenommen wurden, andererseits klinische und epidemiologische Parameter, die parallel zu den Messungen der Hautdurchblutung erfasst wurden. Die Daten wurden im Rahmen einer prospektiven Beobachtungsstudie im Zeitraum von Oktober 2006 bis Oktober 2008 auf der Neonatologischen Intensivstation der Ludwig-Maximilians-Universität erhoben.

Anhand echokardiographischer Befunde konnten die, an der Studie teilnehmenden, Frühgeborenen in zwei Gruppen aufgeteilt werden: Frühgeborene mit einem hämodynamisch signifikanten PDA (sPDA) und Frühgeborene ohne hämodynamisch signifikanten PDA (nsPDA).

Die genannten Videosequenzen wurden mit der Microvision-Analysis-Software (MAS) hinsichtlich verschiedener Parameter der Mikrozirkulation (funktionelle und prozentuale Gefäßdichte, sowie Verteilung der Gefäßdurchmesser) ausgewertet. Die so gewonnenen Daten wurden mit dem Statistikprogramm GraphPad 5 und GraphPad 9 ausgewertet.

In einem ersten Schritt wurden die beiden Gruppen auf bestehende Unterschiede bezüglich ihrer epidemiologischen und klinischen Parameter untersucht. Dabei zeigte sich, dass Frühgeborene der sPDA-Gruppe ein signifikant niedrigeres Gestationsalter (26,6 SSW vs. 29,0 SSW) und ein signifikant geringeres Geburtsgewicht (830g vs. 1191g) aufweisen als Frühgeborene der

Zusammenfassung

nsPDA-Gruppe. Hervorzuheben ist außerdem das signifikant erhöhte Auftreten eines Atemnotsyndroms (87% vs. 55%) und das damit verbundene therapeutische Management. Bei Frühgeborenen der sPDA-Gruppe war signifikant häufiger eine Intubation (96% vs. 52%) und die Gabe von Surfactant (87% vs. 52%) erforderlich.

Bei den Vitalparametern waren die MAD-Werte zwischen den beiden Gruppen zu allen Messzeitpunkten signifikant voneinander verschieden. Die Unterschiede im Zeitverlauf verstärkten sich aufgrund eines kontinuierlichen Anstiegs der mittleren Blutdruckwerte bei den Kindern der nsPDA-Gruppe. Die HF war zwar in der sPDA-Gruppe im Schnitt höher als in der nsPDA-Gruppe, zeigte jedoch zu keinem Zeitpunkt statistische Signifikanz.

Die beiden Gruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede in den gemessenen Körpertemperaturen, Frühgeborene der sPDA-Gruppe benötigten jedoch signifikant höhere Inkubatortemperaturen im Vergleich zur Kontrollgruppe (nsPDA).

Bei den Parametern der Mikrozirkulation wurden zunächst alle Kinder der sPDA- und der nsPDA-Gruppe in die statistische Analyse einbezogen. Dies schaffte u. a. Referenzwerte anhand derer man den Einfluss von Ausschlusskriterien bewerten konnte. Es wurden im Verlauf Frühgeborene ausgeschlossen, die mit Katecholaminen therapiert wurden, einen CRP-Anstieg auf $\geq 1,5$ mg/dl aufwiesen, ein Geburtsgewicht von > 1.000 g hatten oder ein Gestationsalter von > 28 Schwangerschaftswochen. Hervorzuheben sind die Ergebnisse der letzten beiden Gruppen. Hier verschwanden die statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der epidemiologischen und klinischen Parameter, einschließlich der Vitalparameter und der Inkubatortemperaturen. Dafür traten statistisch signifikante Unterschiede auf der Ebene der Parameter der Mikrozirkulation zu Tage. Zu Stunde 48 unterschieden sich die funktionelle Gefäßdichte (FVD) der sPDA-Gruppe signifikant von der nsPDA-Gruppe sowohl unter Ausschluss von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von > 1.000 g, als auch bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von ≥ 28 Schwangerschaftswochen. Signifikante Unterschiede bei der Verteilung der Gefäßdurchmesser zeigten sich bereits zu Stunde sechs und zu Stunde 12. Der Anteil der kleinen Gefäße mit einem Gefäßdurchmesser von < 10 μm war in der sPDA-Gruppe signifikant geringer als in der nsPDA-Gruppe und könnte als Anzeichen für eine Zentralisation gewertet werden und eventuell in der frühen Diagnostik Einsatz finden.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass das Monitoring der Hautmikrozirkulation mittels SDF eine sinnvolle Ergänzung zu den bisherigen diagnostischen Mitteln darstellt. Besonders in einer klinisch homogenen Gruppe, wie den Frühgeborenen < 1.000 g oder einem Gestationsalter < 28 Schwangerschaftswochen lassen sich signifikante Unterschiede in der Hautmikrozirkulation

Zusammenfassung

feststellen. Diese wiederum erlauben einen Rückschluss auf die hämodynamische Situation der Frühgeborenen und könnten so die Diagnostik aus klinischem Bild und Echokardiographiebefund sinnvoll ergänzen.

Da der Therapiebeginn, das -schemata und das Medikament der Wahl für das Management eines hämodynamisch relevanten Ductus nach wie vor kontrovers diskutiert wird und es noch keine klaren, einheitlichen Handlungsempfehlungen gibt, [14, 59, 61, 64] könnte mit dem Monitoring der Hautmikrozirkulation und vor allem mit dem frühen Monitoring innerhalb der ersten 48 Lebensstunden ein wertvolles, ergänzendes Tool zur Verfügung stehen. Eventuell könnte es helfen, die Frühgeborenen zu identifizieren, die von einer frühen, medikamentösen Therapie eines Persistierenden Ductus arteriosus profitieren, da sie z. B. durch einen geringeren Anteil an kleinen Gefäßen oder einer niedrigeren FVD auffallen, als Frühgeborene ohne einen hämodynamisch relevanten PDA. Dafür bedarf es aber weiterer Untersuchungen mit größeren Fallzahlen.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Definition von Frühgeburtlichkeit.(<i>Born too soon: decade of action on preterm birth.</i> , 2023).....	8
Abbildung 2: Histologisches Bild der Lunge eines Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom.(Ruprecht-Karls-Universität, 2012)	10
Abbildung 3: Klassifikation der Hirnblutungen.(Muntau, 2009).....	12
Abbildung 4: Sonographische Klassifikation intrakranieller Hämorrhagien. Grad I: Subependymale Blutung (a). Grad II: Intraventrikuläre Blutung, <50% des Lumens (b). Grad III: Intraventrikuläre Blutung, > 50% des Lumens (c).(Muntau, 2009	12
Abbildung 5: Ultraschallbild des Gehirns eines Frühgeborenen mit einer IVH °III.(Antony, 2007).....	13
Abbildung 6: Die fetale Zirkulation()	20
Abbildung 7: Netzwerk der Mikrozirkulation: Computergeneriertes Modell.(Secomb & Pries, 2011).....	30
Abbildung 8: Histologisches Bild der Hautschichten. HE-Färbung. Epidermis (1) bestehend aus Stratum corneum, Stratum granulosum (>), Stratum spinosum und Stratum basillare, Dermis mit Stratum papillare (2) und Stratum reticulare (3), Subkutis mit Fettzellen (4), Vater-Pacini-Körperchen (5) und Schweißdrüsen (→).(Welsch, 2003)	34
Abbildung 9: Verteilung des Herzzeitvolumens in Ruhe.(Schmidt & Unsicker, 2003)	35
Abbildung 10: Gefäßanordnung der Hautmikrozirkulation.(Schmidt & Unsicker, 2003).....	36
Abbildung 11: OPS-Sonde.(Groner et al., 1999)	38
Abbildung 12: Funktionsprinzip des Orthogonal polarization spectral imaging (CCD: charge-coupled device videocamera).(Groner et al., 1999)	39
Abbildung 13: Schema des SDF-Imaging.(Cerný et al., 2007)	39
Abbildung 14: Einteilung der PDA-Schweregrade anhand der Echokardiographiebefunde. ...	46
Abbildung 15: Programmeinstellungen der MAS-Software zur Spezifizierung der Gefäße. ...	49
Abbildung 16: Erläuterungen zur Bildanalyse der MAS-Software.	49
Abbildung 17: Nach automatischer Analyse manuell bearbeitete Bildsequenz der Mikrozirkulation eines Frühgeborenen. Die verschiedenen Gefäßdurchmesser sind beschriftet und mit Pfeilen in der jeweiligen Farbe markiert. Der weiße Pfeil zeigt die Lanugobehaarung, die ebenfalls manuell bearbeitet wurde.	50

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 18: Microcirculatory Report der MAS-Software.	51
Abbildung 19: In Excel importierter und bearbeiteter Microcirculatory Report. FVD manuell eingetragen, Verteilung der Gefäßdurchmesser (Dia) bildet Summe aus Length (auto) und Length (user) ab, entsprechend ergibt sich Area (total). VC entspricht Summe Area (total)..	52
Abbildung 20: Ausschnitt aus der in Microsoft Excel erzeugten Übersichtstabelle.....	52
Abbildung 21: Box-and-Whiskers-Plot des Gestationsalters der Studienpopulation in Abhängigkeit vom Geschlecht. (n=55).	55
Abbildung 22: Box-and-Whiskers-Plot des Geburtsgewichts in Abhängigkeit vom Geschlecht (n=55).....	55
Abbildung 23: Box-and-Whisker-Plot des Gestationsalters bei hämodynamisch signifikantem PDA bzw. nicht-signifikantem PDA.	56
Abbildung 24: Box-and-Whisker-Plot des Geburtsgewichts bei hämodynamisch signifikantem PDA bzw. hämodynamisch nicht-signifikantem PDA.....	57
Abbildung 25: Box-and-Whiskers-Plot für den Mittleren arteriellen Blutdruck (MAD) der sPDA- und der nsPDA-Gruppe zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten.	59
Abbildung 26: Box-and-Whiskers-Plot für die Herzfrequenzen (HF) der sPDA- und der nsPDA-Gruppe zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten.	59
Abbildung 27: Box-and-Whiskers-Plot der Körpertemperaturen der sPDA- und nsPDA-Gruppe zu den jeweiligen Messzeitpunkten.....	61
Abbildung 28: Box-and-Whiskers-Plot der Inkubatortemperaturen der sPDA- und nsPDA- Gruppe zu den jeweiligen Messzeitpunkten.....	61
Abbildung 29: Functional Vessel Density (FVD) der sPDA- und nsPDA-Gruppe im Vergleich.	62
Abbildung 30: Box-and-Whiskers-Plot der Vessel Coverage (VC) der sPDA- und nsPDA- Gruppe.	64
Abbildung 31: Box-and-Whiskers-Plot der Functional Vessel Density (FVD) der sPDA- und der nsPDA-Gruppe zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten unter Ausschluss von Frühgeborenen mit einem CRP $\geq 1,5$ mg/dl.....	65
Abbildung 32: Box-and-Whiskers-Plot der Vessel Diameter ($> 20\mu\text{m}$) der sPDA- und der nsPDA-Gruppe zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten.	66
Abbildung 33: Vergleich der Box-and-Whisker-Plots der Functional Vessel Density (FVD) der sPDA- und der nsPDA-Gruppe ohne bzw. unter Ausschluss katecholamintherapierter Kinder (Kat).	67

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 34: Vergleich der Box-and-Whisker-Plots der Functional Vessel Density (FVD) der sPDA und der nsPDA-Gruppe ohne bzw. unter Ausschluss von Kindern, die mit Katecholaminen (Kat) therapiert wurden und/oder einen CRP-Anstieg $\geq 1,5\text{mg/dl}$ im Labor zeigten.	70
Abbildung 35: Vergleich der Box-and-Whisker-Plots des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAD) der sPDA- und der nsPDA-Gruppe ohne bzw. unter Ausschluss von Kindern mit einem Geburtsgewicht $\geq 1.000\text{g}$	72
Abbildung 36: Vergleich der Box-and-Whisker-Plots der Inkubortemperatur der sPDA- und der nsPDA-Gruppe ohne bzw. unter Ausschluss von Kindern mit einem Geburtsgewicht $\geq 1.000\text{g}$	73
Abbildung 37: Box-and-Whiskers-Plot der Functional Vessel Density (FVD) der sPDA- und der nsPDA-Gruppe mit einem Geburtsgewicht $< 1.000\text{ g}$	74
Abbildung 38: Gestationsalter und Geburtsgewicht der sPDA- und der nsPDA-Gruppe (< 28 SSW) (n=28)	77
Abbildung 39: Box- and Whiskers-Plot des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAD) der sPDA-Gruppe versus der nsPDA-Gruppe.....	78
Abbildung 40: Box- and Whiskers-Plot der Inkubortemperatur der sPDA-Gruppe versus der nsPDA-Gruppe.	79
Abbildung 41: Box- and Whiskers-Plot der Funktionellen Gefäßdichte (FVD) der sPDA- versus der nsPDA-Gruppe (< 28 SSW).....	79
Abbildung 42: Anteil der kleinen (DiaS) und mittleren Gefäße (DiaM) der sPDA- versus der nsPDA-Gruppe (< 28 SSW).....	80

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ursachen von Frühgeburtlichkeit.(Wolff, 2004).....	16
Tabelle 2: Epidemiologische Daten der Studienpopulation. Darstellung der absoluten und prozentualen Häufigkeiten.	54
Tabelle 3: Darstellung der sPDA- und nsPDA-Gruppe in Abhängigkeit von epidemiologischen und klinischen Parametern. Statistisch signifikante Unterschiede sind fett markiert und mit * gekennzeichnet (* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001; Mittelwert und 95%-CI).....	58
Tabelle 4: Mittlerer arterieller Blutdruck (MAD), Herzfrequenz (HF), Körper- (T) und Inkubortemperaturen (Ink-T) der sPDA- und der nsPDA-Gruppe. Mittelwerte und 95%-CI. Ungepaarter t-Test* sowie ANOVA für Messwertwiederholungen*. Statistisch signifikante Ergebnisse sind fett und mit * gekennzeichnet dargestellt (* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001).....	60
Tabelle 5: Parameter der Mikrozirkulation der sPDA- und der nsPDA-Gruppe. Mittelwerte und 95%-CI. Mann-WhitneyU-Test, ungepaarter t-Test sowie ANOVA für Messwertwiederholungen. Signifikante Ergebnisse sind fett und mit * gekennzeichnet dargestellt (* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001).....	63
Tabelle 6: Parameter der Mikrozirkulation der sPDA- und nsPDA-Gruppe unter Ausschluss von Kindern mit einem CRP >1.5 mg/dl. Mittelwerte und 95%-CI-Intervalle. Mann-WhitneyU-Test, t-Test und ANOVA für Messwertwiederholungen. Signifikante Ergebnisse sind fett und mit * dargestellt (* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001).	65
Tabelle 7: Parameter der Mikrozirkulation der sPDA- und nsPDA-Gruppe unter Ausschluss von Kindern, die mit Katecholaminen therapiert wurden. Mittelwerte und 95%-CI. Mann-WhitneyU-Test, t-Test bzw. ANOVA für Messwertwiederholungen. Signifikante Ergebnisse sind fett und mit * dargestellt (* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001).	68
Tabelle 8: Parameter der Mikrozirkulation der sPDA- und nsPDA-Gruppe unter Ausschluss von Kindern, die ein CRP >1.5 mg/dl entwickelten und/oder mit Katecholaminen (Kat) therapiert wurden. Mittelwerte und 95%-CI. Mann-WhitneyU-Test, t-Test und ANOVA für Messwertwiederholungen. Signifikante Ergebnisse sind fett und mit * dargestellt (* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001).	69
Tabelle 9: Darstellung der sPDA- und nsPDA-Gruppe (< 1.000g) in Abhängigkeit von epidemiologischen und klinischen Parametern. Statistisch signifikante Unterschiede sind fett	

Tabellenverzeichnis

markiert und mit * gekennzeichnet (* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001; Mittelwert und 95%-CI).....	71
Tabelle 10: Parameter der Vitalfunktionen mittlerer arterieller Blutdruck (MAD), Herzfrequenz (HF), Körper- (T) und Inkubatortemperatur (Ink-T) der sPDA- und der nsPDA-Gruppe. Mittelwerte und 95%-CI. Mann-WhitneyU-Test, t-Test und ANOVA für Messwertwiederholungen. Signifikante Ergebnisse sind fett und mit * gekennzeichnet dargestellt (* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001).....	73
Tabelle 11: Parameter der Mikrozirkulation der sPDA- und nsPDA-Gruppe unter Ausschluss von Kindern mit einem Geburtsgewicht $\geq 1.000\text{g}$. Mittelwerte und 95%-CI. Mann-WhitneyU-Test, t-Test und ANOVA für Messwertwiederholungen. Signifikante Ergebnisse sind fett und mit * dargestellt (* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001).	75
Tabelle 12: Vergleich der sPDA- und der nsPDA-Gruppe (Gestationsalter < 28 SSW) anhand klinischer und epidemiologischer Parameter (n=28)	76
Tabelle 13: Parameter der Vitalfunktionen mittlerer arterieller Blutdruck (MAD), Herzfrequenz (HF), Körper- (T) und Inkubatortemperatur (Ink-T) der sPDA- und der nsPDA-Gruppe (< 28 SSW). Mittelwerte und 95%-CI. Mann-WhitneyU-Test, t-Test und ANOVA für Messwertwiederholungen. Signifikante Ergebnisse sind fett und mit * gekennzeichnet dargestellt (* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001).....	77
Tabelle 14: Parameter der Mikrozirkulation der sPDA- und der nsPDA-Gruppe unter Ausschluss von Kindern mit einem Gestationsalter < 28 Schwangerschaftswochen. Mittelwerte und 95%-CI. Mann-WhitneyU-Test, t-Test und ANOVA für Messwertwiederholungen. Signifikante Ergebnisse sind fett und mit * dargestellt (* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001)	81

Literaturverzeichnis

1. *Born too soon: decade of action on preterm birth.* 2023.
2. *Neonatal and perinatal mortality: country, regional and global estimates.* 2006; Available from: http://www.who.int/making_pregnancy_safer/publications/neonatal.pdf.
3. *S2k-Leitlinie Prävention und Therapie der Frühgeburt.* 2022; Available from: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-025>.
4. Wacker, J., et al., *Prävention der Frühgeburt*, in *Therapiehandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe.* 2007, Springer Berlin Heidelberg. p. 59-69.
5. Schneider, H. and L. Spätling, *Frühgeburt: pränatale und intrapartale Aspekte*, in *Die Geburtshilfe*, H. Schneider, P. Husslein, and K.-T.M. Schneider, Editors. 2006, Springer Berlin Heidelberg. p. 461-495.
6. *Bundesauswertung Perinatalmedizin: Geburtshilfe. Erfassungsjahr 2021.* 2021; Available from: https://iqtig.org/downloads/auswertung/2021/pmgebh/DeQS_PM-GEbH_2021_BUAW_V01_2022-06-30.pdf.
7. De Luca, D., *Respiratory distress syndrome in preterm neonates in the era of precision medicine: A modern critical care-based approach.* *Pediatr Neonatol*, 2021. **62**: p. S3-S9.
8. Hermansen, C. and K. Lorah, *Respiratory distress in the newborn.* *Am Fam Physician* 2007. **76**(7): p. 987-94.
9. Sweet, D., et al., *European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update.* *Neonatology*, 2019. **115**(4): p. 432-450.
10. Ruprecht-Karls-Universität, H., *Electronic learning in Zirkulationsstörungen*, I.o.P. Heidelberg, Editor. 2012.
11. Thébaud, B., et al., *Bronchopulmonary dysplasia.* *Nat Rev Dis Primers*, 2019. **5**(1).
12. Hwang, J. and V. Rehan, *Recent Advances in Bronchopulmonary Dysplasia: Pathophysiology, Prevention, and Treatment.* *Lung*, 2018. **196**(2): p. 129-138.
13. Abu-Shaweesh, J. and E. Almidani, *PDA: Does it matter?* *Int J Pediatr Adolesc Med*, 2020. **7**(1): p. 9-12.
14. Park, J., et al., *Patent ductus arteriosus treatment trends and associated morbidities in neonates.* *Sci Rep*, 2021. **11**.
15. Behrman, R. and A. Butler, eds. *Preterm Birth: Causes, Consequences and Prevention.* 2010/07/30 ed. 2007, The National Academies Press: Washington DC.
16. Muntau, A., ed. *Intensivkurs Pädiatrie.* 5 ed. Vol. . 2009 Elsevier. Urban & Fischer München. 574.
17. Gibson, A., *Outcome following preterm birth.* *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2007. **21**(5): p. 869-882.
18. Antony, J., *Ultrasound images - Pediatric.* 2007.
19. Hartnett, M., *Retinopathy of Prematurity: Evolving Treatment With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor.* *Am J Ophthalmol*, 2020. **218**: p. 208-213.
20. Hellström, A., L. Smith, and O. Dammann, *Retinopathy of prematurity.* *Lancet*, 2013. **382**: p. 1445-57.
21. Fu, Z., et al., *Retinopathy of prematurity: Metabolic risk factors.* *Elife*, 2022.
22. Krohne, T., et al., *Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Anti-VEGF-Therapie der Frühgeborenenretinopathie.* . 2020.
23. Bergmann, R. and J. Dudenhausen, *Prädiktion und Prävention der Frühgeburt.* *Der Gynäkologe*, 2003. **36**(5): p. 391-402.
24. Kiechle, M., *Gynäkologie und Geburtshilfe.* 1 ed. 2007, München: Elsevier. Urban & Fischer.
25. Wolff, F., *Prävention der Frühgeburt.* *Der Gynäkologe*, 2004. **37**(8): p. 737-748.
26. Hummler, H. and C. Poets, *Mortalität sehr unreifer Frühgeborener – Erhebliche Diskrepanz zwischen Neonatalerhebung und amtlicher Geburten-/Sterbestatistik.* *Z Geburtshilfe Neonatol*, 2011. **215**(01): p. 10,17.

Literaturverzeichnis

27. Holzgreve, W., I. Hösli, and O. Lapaire, *Prävention von Frühgeburten*. Der Gynäkologe, 2006. **39**(4): p. 293-298.
28. *Leitlinie zur Frühgeburt an der Grenze der Lebensfähigkeit des Kindes*. Monatsschrift Kinderheilkunde, 2008. **156**(8): p. 798-802.
29. Obladen, M., *Grenzen der Neugeborenen-intensivmedizin*, in *Neugeborenen-intensivmedizin*, M. Obladen and R.F. Maier, Editors. 2006, Springer Berlin Heidelberg. p. 595-610.
30. Hermes-DeSantis, E. and R. Clyman, *Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management*. J Perinatol, 2006. **26**.
31. Chiruvolu, A. and M. Jaleel, *Pathophysiology of patent ductus arteriosus in premature neonates*. Early Hum Dev, 2009. **85**(3): p. 143-146.
32. Agarwal, R., A. Deorari, and V. Paul, *Patent ductus arteriosus in preterm neonates*. Indian J Pediatr., 2008. **75**(3): p. 277-280.
33. Antonucci, R., et al., *Patent ductus arteriosus in the preterm infant: new insights into pathogenesis and clinical management*. J Matern Fetal Neonatal Med. , 2010. **23**(S3): p. 34-37.
34. Mercanti, I., F. Boubred, and U. Simeoni, *Therapeutic closure of the ductus arteriosus: benefits and limitations*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2009. **22**: p. 14-20.
35. Hamrick, S. and G. Hansmann, *Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant*. Pediatrics, 2010. **125**(5): p. 1020-1030.
36. Clyman, R., *Mechanisms regulating the ductus arteriosus*. Biol Neonate, 2006. **89**(4): p. 330-5.
37. Schmidt, B., et al., *Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Caffeine therapy for apnea of prematurity*. N Engl J Med, 2006. **354**: p. 2112-21.
38. Clyman, R. and C. Roman, *The effects of caffeine on the preterm sheep ductus arteriosus*. Pediatr Res., 2007. **62**: p. 167-9.
39. Laughon, M., M. Simmons, and C. Bose, *Patency of the ductus arteriosus in the premature infant: is it pathologic? Should it be treated?* Curr Opin Pediatr, 2004. **16**(2): p. 146-51.
40. <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=OBGYN%2F66765>.
41. Kiserud, T., *Physiology of the fetal circulation*. Semin Fetal Neonatal Med, 2005. **10**(6): p. 493-503.
42. Kiserud, T. and G. Acharya, *The fetal circulation*. Prenat Diagn, 2004. **24**(13): p. 1049-1059.
43. Kluckow, M., *Low systemic blood flow and pathophysiology of the preterm transitional circulation*. Early Hum Dev, 2005. **81**(5): p. 429-437.
44. Giliberti, P., et al., *The physiopathology of the patent ductus arteriosus*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2009. **22**: p. 6-9.
45. Schneider, D. and J. Moore, *Patent Ductus Arteriosus*. Circulation, 2006. **114**(17): p. 1873-1882.
46. Kajino, H., et al., *Vasa vasorum hypoperfusion is responsible for medial hypoxia and anatomic remodeling in the newborn lamb ductus arteriosus*. Pediatr Res, 2002. **51**(2): p. 228-35.
47. Clyman, R., et al., *VEGF regulates remodeling during permanent anatomic closure of the ductus arteriosus*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol., 2002. **282**(1): p. R199-206.
48. Ehtler, K., et al., *Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus*. Nat Med, 2010. **16**: p. 75-83.
49. Tavera, M., et al., *Role of echocardiography on the evaluation of patent ductus arteriosus in newborns*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2009. **22**: p. 10-13.
50. Hiedl, S., et al., *Microcirculation in Preterm Infants: Profound Effects of Patent Ductus Arteriosus*. The Journal of Pediatrics, 2010. **156**(2): p. 191-196.
51. Pistulli, E., et al., *The Association between Patent Ductus Arteriosus and Perinatal Infection in A Group of Low Birth Weight Preterm Infants*. Iran J Pediatr, 2014. **24**: p. 42-48.
52. Gonzalez, A., et al., *Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less*. J Pediatr., 1996. **128**: p. 470-8.
53. Chorne, N., et al., *Patent Ductus Arteriosus and Its Treatment as Risk Factors for Neonatal and Neurodevelopmental Morbidity*. Pediatrics, 2007. **119**(6): p. 1165-1174.
54. Noori, S., et al., *Failure of Ductus Arteriosus Closure Is Associated With Increased Mortality in Preterm Infants*. Pediatrics, 2009. **123**(1): p. e138-144.
55. Hamrick, S., et al., *Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant*. Pediatrics, 2020. **146**(5).

Literaturverzeichnis

56. Dudley, S., et al., *The role of furosemide and fluid management for a hemodynamically significant patent ductus arteriosus in premature infants*. J Perinatol., 2022. **42(12)**: p. 1703-1707.
57. Vanhaesebrouck, S., et al., *Conservative treatment for patent ductus arteriosus in the preterm*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2007. **92(4)**: p. F244-7.
58. Clyman, R., et al., *PDA-TOLERATE (PDA: TO LEave it alone or Respond And Treat Early) Trial Investigators. PDA-TOLERATE Trial: An Exploratory Randomized Controlled Trial of Treatment of Moderate-to-Large Patent Ductus Arteriosus at 1 Week of Age*. J Pediatr., 2019. **205**: p. 41-48.
59. Clyman, R. and N. Chorne, *Patent ductus arteriosus: evidence for and against treatment*. . Pediatr. , 2007. **150(3)**: p. 216-9.
60. Su, B., et al., *Therapeutic strategy of patent ductus arteriosus in extremely preterm infants*. Pediatr Neonatol, 2019. **61**: p. 133-141.
61. Erdevе, Ö., et al., *An Update on Patent Ductus Arteriosus and What is Coming Next*. . Turk Arch Pediatr, 2022. **57(2)**: p. 118-131.
62. Sperandio, M., et al., *Effectiveness and Side Effects of an Escalating, Stepwise Approach to Indomethacin Treatment for Symptomatic Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants Below 33 Weeks of Gestation*. Pediatrics, 2005. **116(6)**: p. 1361-6.
63. Ohlsson, A., R. Walia, and S. Shah, *Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants*. Cochrane Database Syst Rev., 2020. **2**.
64. Hundscheid, T., et al., *Expectant Management or Early Ibuprofen for Patent Ductus Arteriosus*. . N Engl J Med, 2023. **388**: p. 980-990.
65. Mitra, S., et al., *Association of Placebo, Indomethacin, Ibuprofen, and Acetaminophen With Closure of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA, 2018. **319**: p. 1221-1238.
66. Malviya, M., A. Ohlsson, and S. Shah, *Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants*, in *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008, John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK.
67. Kabra, N., et al., *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)**: p. 229-234.e1.
68. Francis, E., et al., *Transcatheter Occlusion of Patent Ductus Arteriosus in Pre-Term Infants*. JACC: Cardiovascular Interventions, 2010. **3(5)**: p. 550-555.
69. Vijayalakshmi, I., et al., *Challenges in Device Closure of a Large Patent Ductus Arteriosus in Infants Weighing Less Than 6 Kg*. J Interv Cardiol, 2013. **26(1)**: p. 69-76.
70. De Backer, D., et al., *Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches*. Intensive Care Medicine, 2010. **36(11)**: p. 1813-1825.
71. Schmidt, R. and K. Unsicker, *Lehrbuch Vorklinik*. Anatomie, Biochemie und Physiologie der vegetativen Organsysteme. 2003, Köln: Deutscher Ärzte-Verlag.
72. Büchele, G., G. Ospina-Tascon, and D. De Backer, *How microcirculation data have changed my clinical practice*. Curr Opin Crit Care., 2007. **13(3)**: p. 324-331.
73. Renz-Polster, H. and S. Krautzig, *Basislehrbuch Innere Medizin*. 4 ed. 2008, München: Elsevier.
74. Secomb, T. and A. Pries, *The microcirculation: physiology at the mesoscale*. J Physiol, 2011. **589(5)**: p. 1047-1052.
75. Knotzer, H. and W. Hasibeder, *Mikrozirkulation beim Intensivpatienten*. Der Anaesthesist, 2008. **57(2)**: p. 151-164.
76. Bagher, P. and S. Segal, *Regulation of blood flow in the microcirculation: role of conducted vasodilation*. Acta Physiol (Oxf), 2011. **202**: p. 271-84.
77. Luscsinkas, F., et al., *Leukocyte transendothelial migration: a junctional affair*. Semin Immunol, 2002. **14(2)**: p. 105-13.
78. Vestweber, D., *Novel insights into leukocyte extravasation*. Curr Opin Hematol, 2012. **19(3)**: p. 212-7.
79. Sadler, T., *Medizinische Embryologie. Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen*. 10 ed. 2003, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
80. Welsch, U., *Lehrbuch Histologie*. 1 ed. 2003, München: Urban & Fischer.

Literaturverzeichnis

81. Aumüller, G., *Duale Reihe. Anatomie*. 1 ed. 2006, Stuttgart: thieme. 1344.
82. Gavins, F., *Intravital microscopy: new insights into cellular interactions*. *Curr Opin Pharmacol*, 2012. **12**(5): p. 601-7.
83. Pittet, M. and R. Weissleder, *Intravital imaging*. *Cell*, 2011. **147**(5): p. 983-91.
84. Hughes, E. and F. Gavins, *Troubleshooting methods: Using intravital microscopy in drug research*. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2010. **61**(2): p. 102-12.
85. Menger, M., M. Laschke, and B. Vollmar, *Viewing the microcirculation through the window: some twenty years experience with the hamster dorsal skinfold chamber*. *Eur Surg Res*, 2002. **34**(1-2): p. 83-91.
86. Smits, G., R. Roman, and J. Lombard, *Evaluation of laser-Doppler flowmetry as a measure of tissue blood flow*. *J Appl Physiol*, 1986. **61**(2): p. 666-672.
87. Frerichs, K. and G. Feuerstein, *Laser-doppler flowmetry*. *Molecular and Chemical Neuropathology*, 1990. **12**(1): p. 55-70.
88. Fahnenstich, H., *Nahinfrarotspektroskopie - eine neue Methode zum nicht invasiven Monitoring zerebraler Haemodynamik*. *Klin Padiatr*, 1993. **205**(06): p. 398-403.
89. Groner, W., et al., *Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation*. *Nat Med*, 1999. **5**(10): p. 1209-12.
90. Goedhart, P., et al., *Sidestream Dark Field (SDF) imaging: a novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation*. *Opt Express*, 2007. **15**(23): p. 15101-14.
91. Genzel-Boroviczény, O., et al., *Orthogonal Polarization Spectral Imaging (OPS): A Novel Method to Measure the Microcirculation in Term and Preterm Infants Transcutaneously*. *Pediatric Research*, 2002. **51**(3): p. 386-391.
92. Cerný, V., Z. Turek, and R. Pařízková, *Orthogonal polarization spectral imaging*. *Physiol Res*, 2007. **56**(2): p. 141-147.
93. Ince, C., *The microcirculation is the motor of sepsis*. *Critical Care*, 2005. **9**(Suppl 4): p. S13 - S19.
94. De Backer, D., *Perfusion optimisation at the microcirculatory level*, in *Anaesthesia, Pain, Intensive Care and Emergency A.P.I.C.E.*, A. Gullo, Editor. 2006, Springer Milan. p. 89-97.
95. Sakr, Y., et al., *Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock*. *Crit Care Med*, 2004. **32**(9): p. 1825-31.
96. Ince, C. and M. Sinaasappel, *Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock*. *Crit Care Med*, 1999. **27**(7): p. 1369-1377.
97. Kroth, J., et al., *Functional Vessel Density in the First Month of Life in Preterm Neonates*. *Pediatr Res*, 2008. **64**(5): p. 567-571.
98. Genzel-Boroviczény, O., et al., *Impaired Microvascular Perfusion Improves With Increased Incubator Temperature in Preterm Infants*. *Pediatric Research*, 2007. **61**(2): p. 239-242.
99. Weidlich, K., et al., *Changes in Microcirculation as Early Markers for Infection in Preterm Infants-An Observational Prospective Study*. *Pediatr Res*, 2009. **66**(4): p. 461-465.
100. Genzel-Boroviczény, O., F. Christ, and V. Glas, *Blood Transfusion Increases Functional Capillary Density in the Skin of Anemic Preterm Infants*. *Pediatr Res.*, 2004. **56**(5): p. 751-755.
101. Alba-Alejandre, I., S. Hiedl, and O. Genzel-Boroviczény, *Microcirculatory Changes in Term Newborns with Suspected Infection: An Observational Prospective Study*. *Int J Pediatr*, 2013. **2013**.
102. Schwepcke, A., et al., *Microcirculatory mechanisms in postnatal hypotension affecting premature infants*. *Pediatr Res.*, 2013. **74**(2): p. 186-90.
103. Puchwein-Schwepcke, A., et al., *Permissive Hypercapnia Results in Decreased Functional Vessel Density in the Skin of Extremely Low Birth Weight Infants*. *Front Pediatr*, 2018. **6**.
104. Puchwein-Schwepcke, A., et al., *Effects of Prematurity on the Cutaneous Microcirculatory Network in the First Weeks of Life*. *Front Pediatr* 2019. **7**.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Orsolya Genzel-Boroviczény, die nicht nur meine Arbeit begleitet hat, sondern mir als Mentorin im Verlauf meines Studiums immer mit Rat und Tat zur Seite stand. Ihr Sachverstand gepaart mit ihrer offenen Art haben mir in Momenten des Selbstzweifels wieder die nötige Ruhe und Zuversicht verliehen und allein die Tatsache sie als Doktormutter zu haben, war mir eine große Motivation für die vorliegende Arbeit.

Weiterhin möchte ich mich sehr herzlich bei Frau Dr. med. Alexandra Puchwein-Schwepecke bedanken, die meine Arbeit betreut, mich bei allen Fragen und Problemen unterstützt und bei Auswertungs- oder Interpretationsschwierigkeiten immer die richtigen, motivierenden Worte gefunden hat. Außerdem war sie im „Notfall“ immer greifbar, was eine Betreuerin für eine Doktorandin unbezahlbar macht.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei Frau Dr. med. Zuzana Mormanova und Herrn Dr. med. Florian Weber, die mir die Aufnahmen der Hautmikrozirkulation ihrer Arbeiten zur Verfügung gestellt haben und somit die Grundlage für die vorliegende Dissertation geschaffen und es mir ermöglicht haben, in meiner Elternzeit von zu Hause zu arbeiten.

Einen besonderen Dank möchte ich meinem Mann Markus aussprechen, der mir über all die Jahre zu einem großen Vorbild geworden ist. Er hat immer an mich geglaubt, mich motiviert und mich zudem beim Formatieren und Zitieren unterstützt.

Unendlich dankbar bin ich meinen Kindern, die mich gelehrt haben, was wirklich wichtig ist im Leben. Dank Ihnen habe ich außerdem gelernt strukturiert, organisiert und zielgerichtet zu arbeiten, um Beidem – Familie und Beruf – die nötige Zeit und das richtige Maß an Energie einzuräumen.

Meinen Eltern möchte ich an dieser Stelle meinen besonderen Dank aussprechen. Sie haben mir mein Zweitstudium erst ermöglicht und mir damit einen Lebenstraum erfüllt. Auf meinem Weg, der alles andere als geradlinig war, haben sie mich immer unterstützt und bestärkt. Außerdem möchte ich mich für unzählige Babysitterstunden und fürs Korrekturlesen bei meiner Mama bedanken.

Eidesstattliche Versicherung

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

Auswirkungen eines Persistierenden Ductus arteriosus auf die Mikrozirkulation Frühgeborener in den ersten 48 Lebensstunden

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

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

Brannenburg, 06.12.2023
Ort, Datum

Christine Hallermann