

Aus der Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar  
Direktor: Prof. Dr. Michael Zemlin

**Risikofaktoren für das Auftreten eines akuten Nierenversagens bei sehr kleinen  
Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1500 Gramm und einem offenem  
Ductus arteriosus Botalli (PDA) unter besonderer Berücksichtigung des  
medikamentösen und operativen PDA-Verschlusses**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES  
2023

vorgelegt von: Aylin Ayyün  
geb. am: 29.06.1993 in Bielefeld

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>5</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>6</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Zusammenfassung.....</b>	<b>7</b>
1.1 Deutsch.....	7
1.2 English.....	8
<b>2. Einleitung.....</b>	<b>9</b>
<b>2.1 Das Frühgeborene .....</b>	<b>9</b>
2.1.1 Definition und Epidemiologie .....	9
2.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren .....	9
2.1.3 Prophylaxe .....	9
2.1.4 Komplikationen .....	10
<b>2.2 Atemnotsyndrom .....</b>	<b>10</b>
2.2.1 Definition, Epidemiologie und Ätiologie .....	10
2.2.2 Pathogenese .....	10
2.2.3 Klinik .....	11
2.2.4 Diagnostik .....	11
2.2.5 Therapie.....	11
2.2.6 Prophylaxe .....	12
<b>2.3 Bronchopulmonale Dysplasie .....</b>	<b>12</b>
2.3.1 Definition und Epidemiologie .....	12
2.3.2 Ätiologie und Pathogenese.....	12
2.3.3 Klinik .....	12
2.3.4 Diagnostik .....	13
2.3.5 Therapie.....	13
2.3.6 Prophylaxe .....	13
<b>2.4 Intraventrikuläre Hämorrhagie .....</b>	<b>14</b>
2.4.1 Definition und Epidemiologie .....	14
2.4.2 Ätiologie und Pathogenese.....	14
2.4.3 Klinik .....	14
2.4.4 Diagnostik .....	15
2.4.5 Therapie.....	15
<b>2.5 Periventrikuläre Leukomalazie.....</b>	<b>15</b>

2.5.1 Definition, Epidemiologie und Ätiologie .....	15
2.5.2 Pathogenese .....	15
2.5.3 Klinik .....	15
2.5.4 Diagnostik .....	16
2.5.5 Therapie .....	16
<b>2.6 Retinopathia praematurorum .....</b>	<b>16</b>
2.6.1 Definition, Epidemiologie und Ätiologie .....	16
2.6.2 Pathogenese .....	16
2.6.3 Diagnostik .....	16
2.6.4 Therapie .....	17
2.6.5 Prophylaxe .....	17
<b>2.7 Nekrotisierende Enterokolitis.....</b>	<b>17</b>
2.7.1 Definition, Epidemiologie und Ätiologie .....	17
2.7.2 Pathogenese .....	18
2.7.3 Klinik .....	18
2.7.4 Diagnostik .....	18
2.7.5 Therapie .....	18
<b>2.8 Das (fetale) Herz.....</b>	<b>19</b>
2.8.1 Die Entwicklung des Herzens .....	19
2.8.2 Fetaler und neonataler Kreislauf im Vergleich .....	19
<b>2.9 Persistierender Ductus arteriosus Botalli.....</b>	<b>21</b>
2.9.1 Definition, Epidemiologie und Ätiologie .....	21
2.9.2 Klinik .....	21
<b>2.10 Niere .....</b>	<b>25</b>
2.10.1 Embryologie.....	25
2.10.2 Anatomie und Funktion .....	26
2.10.3 Akutes Nierenversagen .....	26
<b>3. Fragestellung .....</b>	<b>29</b>
<b>4. Material und Methodik.....</b>	<b>30</b>
4.1 Studiendesign .....	30
4.2 Studienpopulation .....	30
4.3 Datenauswertung.....	30
4.3.1 Erfasste Daten/Variablen .....	30
4.3.2 Hämodynamisch relevanter Ductus arteriosus Botalli .....	31
4.3.3 Definition des Akutes Nierenversagen.....	31

4.3.4 Einteilung der Frühgeburtlichkeit .....	32
4.3.5 Apgar – Score .....	33
4.4 Statistische Auswertung und grafische Darstellung der Daten .....	33
<b>5. Ergebnisse.....</b>	<b>34</b>
<b>5.1 Deskriptive Statistik .....</b>	<b>34</b>
5.1.1 Zusammensetzung des Gesamtkollektiv und Unterteilung in vier Gruppen .....	34
5.1.2 Gruppe 1 – Spontanverschluss:.....	35
5.1.3 Gruppe II – medikamentöser Verschluss mit Ibuprofen .....	35
5.1.4 Gruppe III – operativer Ductusverschluss.....	36
5.1.5 Gruppe IV – Kombinationstherapie aus Ibuprofen und operativem Ductusverschluss.....	37
5.1.6 Eigenschaften des PDA in den jeweiligen Untergruppen.....	37
5.2 Vergleiche der erhobenen Variablen unter den Gruppen .....	38
5.3 Risikofaktoren für das ANV .....	40
5.3.1 Univariate Regressionsanalyse.....	40
5.3.2 Multivariate Regressionsanalyse.....	40
5.4 Entwicklung der Serumkreatininmittelwerte in den einzelnen Gruppen .....	46
5.4.1 Gruppe I .....	46
5.4.2 Gruppe II .....	47
5.4.3 Gruppe III .....	48
5.4.4 Gruppe IV.....	49
5.4.5 Vergleich der Serumkreatininwerte in den Gruppen .....	50
5.5 Entwicklung der Serumkreatininwerte in den Gruppen aufgeteilt nach dem Geburtsgewicht .....	50
5.5.1 Gruppe I .....	50
5.5.2 Gruppe II .....	51
5.5.3 Gruppe III .....	52
5.5.4 Gruppe IV.....	53
5.6 Wie wurde die Gesamtibuprofendosis gewählt?.....	54
5.7 Zusammenhang der Ibuprofendosis und des akuten Nierenversagens.....	55
5.8 Darstellung der Therapiemodalitäten über die Jahre verteilt.....	55
<b>7. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>66</b>
<b>8. Danksagungen und Publikation.....</b>	<b>72</b>
<b>9. Lebenslauf .....</b>	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>

## Abkürzungsverzeichnis

A.	-	Arteria
Aa	-	Arteriae
ANV	-	Akutes Nierenversagen
BPD	-	Bronchopulmonale Dysplasie
CI	-	Konfidenzintervall
CPAP	-	continuous positive airway pressure
CRP	-	C-reaktives Protein
DEGUM	-	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
ELBW	-	extremely low birth weight
GA	-	Gestationsalter
GFR	-	Glomeruläre Filtrationsrate
GG	-	Geburtsgewicht
IVH	-	Intraventrikuläre Hämorrhagie
kg	-	Kilogramm
KG	-	Körpergewicht
LBW	-	low birth weight
M.	-	Musculus
NSAR	-	nichtsteroidales Antirheumatikum
NEC	-	Nekrotisierende Enterokolitis
NICU	-	Neonatologische Intensivstation
NIPPV	-	nichtinvasive positive Druckbeatmung
PDA	-	persistierender Ductus arteriosus Botalli
PVL	-	Periventrikuläre Leukomalazie
ROP	-	Retinopathia praematurorum
SSW	-	Schwangerschaftswoche
V.	-	Vena
VEGF	-	vascular endothelial growth factor
VLBW	-	very low birth weight

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Fetaler Kreislauf.....	20
Abbildung 2: PDA mit Links-rechts-Shunt.....	21
Abbildung 3: Echokardiografie des PDA von der parasternalen Achse.....	22
Abbildung 4: Serumkreatinin bei VLBW mit Spontanverschluss des PDA.....	46
Abbildung 5: Serumkreatinin bei VLBW mit medikamentösem Ductusverschluss.....	47
Abbildung 6: Serumkreatinin bei VLBW mit operativem Ductusverschluss .....	48
Abbildung 7: Serumkreatinin bei VLBW mit kombiniert medikamentös- operativem Ductusverschluss .....	49
Abbildung 8: Serumkreatininmittelwerte der Gruppe I.....	51
Abbildung 9: Serumkreatininmittelwerte der Gruppe II.....	52
Abbildung 10: Serumkreatininmittelwerte der Gruppe III.....	53
Abbildung 11: Serumkreatininmittelwerte der Gruppe IV .....	54

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Radiologische Einteilung des Atemnotsyndroms .....	11
Tabelle 2: Stadien der Hirnblutung nach Papile .....	14
Tabelle 3: Einteilung der Hirnblutung nach DEGUM .....	14
Tabelle 4: Adaptiertes Dosierungsregime von Ibuprofen .....	24
Tabelle 5: RIFLE Kriterien .....	27
Tabelle 6: AKI Kriterien.....	27
Tabelle 7: Modifizierte AKI Kriterien.....	32
Tabelle 8: Apgar-Score.....	33
Tabelle 9: Patientencharakteristika aufgeteilt nach der Therapiemodalität.....	42
Tabelle 10: Charakteristika des PDA aufgeteilt nach Therapiemodalitäten .....	44
Tabelle 11: Ergebnisse der univariaten und multiplen Regressionsanalyse.....	45
Tabelle 12: Ibuprofen-Dosierung in der Gruppe des medikamentösen Ductusverschluss .....	54
Tabelle 13: Ibuprofen-Dosierung in der Gruppe der Kombinationstherapie.....	55
Tabelle 14: Anzahl VLBW für die jeweilige Therapiemodalität .....	56

## **1. Zusammenfassung**

### **1.1 Deutsch**

**Zielsetzung:** Ziel der Arbeit war die Erfassung von Risikofaktoren für das Auftreten einer passageren akuten Niereninsuffizienz bei Frühgeborenen mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht (< 1500 Gramm (g)), die aufgrund eines persistierenden Ductus arteriosus Botalli (PDA) behandelt wurden.

**Material und Methoden:** In diese retrospektive Studie wurden Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1500 Gramm, die zwischen Januar 2009 und Dezember 2015 an der Kinderklinik des Universitätsklinikum des Saarlandes behandelt wurden, eingeschlossen. Alle Frühgeborenen mit Spontanverschluss des Ductus arteriosus Botalli dienten als Kontrollgruppe; Frühgeborene mit einem PDA erhielten eine intravenöse Therapie mit Ibuprofen und/oder einen operativen Ductusverschluss.

**Ergebnisse:** In die Studie wurden 422 Frühgeborene mit einem mittleren Geburtsgewicht von  $1059 \pm 308,2$  g eingeschlossen. Ein akutes Nierenversagen (AKI) trat bei 150/295 Frühgeborenen (50,9 %) mit einem spontanem Ductusverschluss, bei 46/82 (56,1%) Frühgeborenen mit intravenöser Ibuprofen- Therapie, bei 18/24 (75,0%) Frühgeborenen mit operativem Ductusverschluss und bei 15/21 Frühgeborenen (71,4%) mit sowohl medikamentöser als auch operativer Therapie auf. Das Auftreten eines AKI zeigte in der univariaten Analyse eine statistisch signifikante Korrelation mit dem Geburtsgewicht, dem Gestationsalter, dem Apgar-Wert bei 10 Minuten, dem PDA Durchmesser korrigiert für das Geburtsgewicht, ein PDA mit der Beeinträchtigung der Durchblutung in drei Gefäßstrombahnen (gastrointestinal: A. mesenterica/ Truncus coeliacus; renal: A. renalis und cerebral: A. cerebri media), operativer Therapie und der Gabe von Gentamicin. In der multivariaten Analyse konnte ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines AKI und dem Geburtsgewicht ( $p = 0,001$ ), dem Apgar-Wert bei 10 Minuten ( $p = 0,02$ ) und der Gabe von Gentamicin ( $p = 0,043$ ) gezeigt werden.

**Schlussfolgerung:** Das Geburtsgewicht, der Apgar-Wert bei 10 Minuten und die Gentamicin-Gabe sind in unserer Kohorte mit der Entwicklung eines AKI assoziiert.

## 1.2 English

**Aim:** Our aim was to assess the risk factors for transient acute kidney injury in very low birth weight (VLBW) infants (< 1500 grams (g)) treated for patent ductus arteriosus Botalli (PDA).

**Material and methods:** In this retrospective study we include all premature infants with a birth weight < 1500 g, who were treated at the University Children's Hospital of Saarland from January 2009 to December 2015. Infants with a spontaneous closure of the PDA formed the control group. Infants with a PDA received an intravenous ibuprofen therapy and/or underwent surgical ductus ligation.

**Results:** We studied 422 infants with a mean birth weight of  $1059 \pm 308.2$  g. Acute kidney injuries developed in 150/295 infants (50.9%) with spontaneous PDA closure, in 46/82 (56.1%) who received intravenous ibuprofen treatment, in 18/24 (75.0%) who had surgery and in 15/21 infants (71.4%) who received both medical and surgical treatment. Acute kidney injuries were associated with birth weight and gestational age, Apgar scores at 10 minutes, the PDA size corrected for birth weight, a PDA with three affected circulatory territories (gastrointestinal: A. mesenterica/ Truncus coeliacus, renal: A. renalis and cerebral: A. cerebri media), PDA surgery and the use of gentamicin in the univariate analysis. Multiple logistic regression analysis showed particular associations between acute kidney injury and birth weight ( $p = 0.001$ ), the 10-minute Apgar score ( $p = 0.02$ ) and gentamicin ( $p = 0.043$ ).

**Conclusion:** Birth weight, the 10-minute Apgar score and gentamicin were particularly associated with acute kidney injuries in our cohort.



## **2. Einleitung**

### **2.1 Das Frühgeborene**

#### **2.1.1 Definition und Epidemiologie**

Jede Geburt vor der vollendeten 37 Schwangerschaftswoche (SSW) wird als Frühgeburt bezeichnet. Frühgeburten können nach dem Geburtsgewicht (GG) in drei Gruppen eingeteilt werden: Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 2.500 g (low birth weight, LBW), Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g (very low birth weight infants, VLBW) und Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1.000 g (extremely low birth weight infants, ELBW). [56] Eine weitere Einteilung richtet sich nach dem Gestationsalter (GA). Ein Gestationsalter weniger als 24 + 6 SSW ist eine Frühgeburt an der Grenze zur Lebensfähigkeit. Zwischen der 25 + 0 und der 27 + 6 SSW handelt es sich um eine extrem frühe Frühgeburt, zwischen der 28 + 0 und 32 + 0 SSW um eine sehr frühe Frühgeburt und zwischen der 32 + 0 und 36 + 6 um eine Frühgeburt. [61]

Im Jahre 2017 gab es in Deutschland 66.730 Frühgeburten (8,6 % aller Geburten). Darunter waren 4.481 Geburten unter der 28 SSW (0,58 %), 7.094 Geburten zwischen der 28 – 31 SSW (0,91 %) und 55.155 Geburten zwischen der 32 – 36 SSW (7,11 %). [27]

#### **2.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren**

Zu den Ursachen einer Frühgeburt gehören die vorzeitige Wehentätigkeit (40 - 50 %), ein vorzeitiger Blasensprung (25 - 40 %) oder mütterliche oder fetale Pathologien (20 - 25 %). Eine vorausgegangene Frühgeburt steigert das relative Risiko für eine erneute Frühgeburt auf das 2,5-fache. Außerdem gehören ein Hydramnion, Mehrlinge, Zervixveränderungen, antenatale Blutungen, maternale Erkrankungen wie Diabetes mellitus oder eine arterielle Hypertonie oder Rauchen zu den Risikofaktoren einer Frühgeburt. [61]

#### **2.1.3 Prophylaxe**

Eine Frühgeburt kann durch das Erkennen von Risikopatientinnen im Rahmen von Screening-Untersuchungen verhindert beziehungsweise hinausgezögert werden. Die Patientinnen sollten über mögliche Risikofaktoren wie beispielsweise Nikotinabusus und Stress aufgeklärt werden. Außerdem ist eine adäquate Behandlung von bereits existierenden maternalen Erkrankungen wie einem Diabetes mellitus oder einer arteriellen Hypertonie von Bedeutung. Auch vaginale Infektionen sollten rechtzeitig erkannt und behandelt werden. [61]

### **2.1.4 Komplikationen**

Es gibt einigen Erkrankungen, die vor allem das Frühgeborene betreffen und mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergehen: Atemnotsyndrom, bronchopulmonale Dysplasie (BPD), intraventrikuläre Hirnblutung (IVH), periventrikuläre Leukomalazie (PVL), ROP (Retinopathia praematurorum) und nekrotisierende Enterokolitis (NEC). Auf die Erkrankungen wird in den folgenden Abschnitten näher eingegangen. [56]

## **2.2 Atemnotsyndrom**

### **2.2.1 Definition, Epidemiologie und Ätiologie**

Das Atemnotsyndrom entsteht durch primären Surfactantmangel und ist mit ca. 50 - 60 % die häufigste Erkrankung des Frühgeborenen, die zu Atemstörungen führt. Mit zunehmender Unreife nimmt die Häufigkeit des Atemnotsyndroms zu (> 80 % bei Frühgeborenen unter der 26 SSW). [56] Neben dem Surfactantmangel gehört auch die Anatomie der unreifen Lunge zu den Ursachen. Bei Frühgeborenen befindet sich die Lunge in der sakkulären Phase, in der die Bronchien wachsen und sich die Alveolarsäckchen am Ende der Alveolargänge bilden. Außerdem ist bei einer unreifen Lunge die Permeabilität zwischen der alveolokapillären Membran erhöht. [42] Zu den Ursachen bei reifen Neugeborenen gehören die verminderte Produktion von Surfactant aufgrund von Wachstumsrestriktion oder mütterlichem Diabetes mellitus sowie postnatale Gasaustauschstörungen, Hypothermie und pulmonale Hämorrhagien. [56]

### **2.2.2 Pathogenese**

Die Oberfläche der Alveolen und Sakkuli ist mit Surfactant ausgekleidet, einer Substanz die aus Phospholipiden und Proteinen besteht und von Pneumozyten Typ II ab der 22 SSW gebildet wird. Seine Aufgabe besteht darin, die Oberflächenspannung in den Alveolen und Sakkuli herabzusetzen und am Ende der Expiration die Lunge vor einer verminderten Entfaltung und damit vor einer Atelektase zu schützen. Surfactantmangel führt durch einen gestörten Gasaustausch zu einer Hypoxie und respiratorischen Azidose. Durch die Hypoxie in den Lungenvenen tritt der Euler-Liljestrand-Mechanismus ein: Es kommt zu einer Vasokonstriktion von allen Gefäßen, die in den nicht ventilierten Lungenarealen liegen. Folglich werden diejenigen Lungenareale besser perfundiert, die auch ventilert werden. Dies trägt jedoch nur dazu bei, dass ein Circulus vitiosus entsteht: In den Atelektasen kommt es zur Gewebhypoxie, wodurch die Surfactantproduktion weiterhin abnimmt und die Hypoxie zunimmt. Das alveoläre Epithel wird geschädigt und dessen Permeabilität gesteigert, sodass sich Exsudate in den Alveolarraum absetzen und hyaline Membranen entstehen. [18] [56]

### 2.2.3 Klinik

Die Symptome des Atemnotsyndrom können direkt nach Geburt aber auch bis zu 4 - 6 Stunden postnatal auftreten. Zu den Symptomen gehört eine Tachypnoe mit einer Atemfrequenz  $>60/\text{min}$ , Nasenflügeln, thorakale Einziehungen, expiratorisches Stöhnen und eine zentrale Zyanose. [56]

### 2.2.4 Diagnostik

Die Diagnose wird anhand der klinischen Untersuchung, der Blutgasanalyse und eines Röntgen-Thorax gestellt. Bereits die Anamnese kann Hinweise auf die Erkrankung geben und sollte neben dem Gestationsalter und dem Geburtsverlauf auch mütterliche Erkrankungen erfassen. Bei der klinischen Untersuchung fallen die bereits oben genannten Symptome von Atemnot auf. Zudem ist bei der Auskultation ein abgeschwächtes Atemgeräusch zu hören. Die Blutgasanalyse zeigt eine Hypoxämie und Normo- bis Hyperkapnie. Anhand des Röntgenbildes erfolgt eine radiologische Einteilung des Atemnotsyndroms nach Couchard und Giedion (siehe Tabelle 1). [18]

	Radiologische Zeichen
Grad I	fein- granuläre Transparenzminderung
Grad II	fein- granuläre Transparenzminderung und positives Aerobronchogramm
Grad III	fein- granuläre Transparenzminderung, positives Aerobronchogramm und verminderte Abgrenzbarkeit von Herz- und Zwerchfellkonturen
Grad IV	weiße Lunge = Atelektase

Tabelle 1: Radiologische Einteilung des Atemnotsyndroms [18]

### 2.2.5 Therapie

Die Therapie des Atemnotsyndroms besteht aus der Surfactant Therapie, nichtinvasiver und invasiver Beatmung und Koffeintherapie. Das Surfactant kann tierischen Ursprungs sein oder synthetisch hergestellt werden. In Europa sind aktuell nur natürliche Präparate zugelassen. Surfactant wird endotracheal entweder prophylaktisch innerhalb der ersten 15 - 30 Minuten postnatal oder früh- oder spät selektiv (innerhalb der ersten zwei Stunden oder nach zwei Stunden) nach dem Auftreten von Symptomen eines Atemnotsyndroms appliziert. Mit Hilfe eines continuous positive airway pressure (CPAP), einer assistierten Beatmung, kann häufig von einer invasiven Beatmung abgesehen werden. Der Patient atmet hierbei spontan, jedoch herrscht über den gesamten Beatmungszeitraum ein positiver Atemwegsdruck, der die Atelektasenbildung verhindert. Wenn dieses Verfahren nicht mehr ausreicht, kann die non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) genutzt werden. Im Unterschied zur CPAP Beatmung wird bei der NIPPV ein intermittierender positiver Inspirationsdruck erzeugt. Wenn beide

Therapiemöglichkeiten nicht ausreichend sind, geht man zur invasiven Beatmung über. Man unterscheidet die konventionelle invasive Beatmung von der Hochfrequenzbeatmung. Beide Beatmungsformen sind mit dem Risiko der Entwicklung einer BPD durch Lungenschädigung assoziiert. [56]

Eine Koffeintherapie kommt bei Frühgeborenen mit einem Atemnotsyndrom und Apnoen zum Einsatz. In einer großen multizentrisch randomisiert kontrollierten Studie aus dem Jahr 2006 in dem New England Journal of Medicine konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz der BPD durch eine Koffeintherapie signifikant gesenkt werden kann.[50]

## **2.2.6 Prophylaxe**

Um ein Atemnotsyndrom zu verhindern, ist es essentiell eine Frühgeburt zu vermeiden. Sollte dies nicht möglich sein, so kann eine antenatale Steroidtherapie zwischen der 24 und 34 SSW erfolgen. Dazu wird der Schwangeren ein Steroid, Betamethason, zwei Mal im Abstand von 24 Stunden intramuskulär injiziert. Betamethason ist plazentagängig und stimuliert beim Fetus die Surfactantproduktion sowie die Surfactant- Qualität. [56] In der Metaanalyse von Roberts D. et al wurde unter anderem auch die signifikante Risikoreduktion des Atemnotsyndroms durch die Gabe von antenatalen Steroiden herausgearbeitet.[47]

## **2.3 Bronchopulmonale Dysplasie**

### **2.3.1 Definition und Epidemiologie**

Die BPD ist eine chronisch reversible Lungenerkrankung, die bei Frühgeborenen auftritt. Sie wird nach Jobe und Bancalari in drei Schweregrade unterteilt, wobei Abhängig vom Gestationsalter der Zeitpunkt der Diagnosestellung bestimmt wird.

### **2.3.2 Ätiologie und Pathogenese**

Die BPD entsteht vor allem bei Frühgeborenen mit einem Atemnotsyndrom nach einer invasiven Beatmung. Hierbei spielt die Schwere des Atemnotsyndroms sowie die Dauer der Sauerstoffzufuhr und der invasiven Beatmung eine wichtige Rolle. Zu den Risikofaktoren gehören außerdem pulmonale und systemische Infektionen, eine Chorioamnionitis oder eine intrauterine Wachstumsretardierung. Diese Risikofaktoren führen in der unreifen Lunge zu Entzündungsreaktionen. Die alveolokapilläre Permeabilität wird gesteigert und einströmende Plasmaproteine inaktivieren das Surfactant und stabilisieren den Entzündungsprozess. [59]

### **2.3.3 Klinik**

Zu den klinischen Symptomen einer BPD gehören neben der erschwerten Entwöhnung von der maschinellen Beatmung, Zeichen einer Dyspnoe, wie interkostale und jugulare

Einziehungen und Tachypnoe. Es kommt zu Sauerstoffsättigungsabfällen bei einem anhaltend erhöhtem Sauerstoffbedarf und Bradykardien. Insgesamt führt die erhöhte Atemarbeit zu einer Mangelernährung. [59]

#### **2.3.4 Diagnostik**

Die Diagnose einer BPD wird aufgrund des Sauerstoffbedarfs und der schwierigen Entwöhnung von der maschinellen Beatmung gestellt. Radiologisch sind fibrotische und atelektatische Lungenareale zu sehen. [18]

Bei einem GA < 32 SSW erfolgt die Diagnosestellung im postmenstruellen Alter von 36 Wochen oder zum Zeitpunkt der Entlassung. Bei einem GA ≥ 32 SSW erfolgt die Diagnosestellung zwischen dem 28 und 56 Lebenstag oder zum Zeitpunkt der Entlassung. Definitionsgemäß spricht man von einer BPD, wenn das Frühgeborene über einen Zeitraum von mindestens 28 Tage eine Sauerstofftherapie benötigt. In der folgenden Schweregradeinteilung wird nur auf die Frühgeborenen mit einem GA < 32 SSW eingegangen. Bei einer milden BPD entspricht die inspiratorische Sauerstoffkonzentration 21 %, also der physiologischen Sauerstoffkonzentration der Raumluft. Bei einer moderaten BPD steigt die notwendige inspiratorische Sauerstofffraktion auf 22 – 29 % und bei einer schweren BPD auf über 30 % mit eventuell zusätzlicher nichtinvasiver oder invasiver Beatmung. [59] [32] In Deutschland entwickelt etwa 15 % der Frühgeborenen unter der 32 SSW eine BPD. [18] Zu den wesentlichen Risikofaktoren gehört die unreife Lunge des Frühgeborenen, das Vorliegen eines Atemnotsyndroms und die Dauer der notwendigen Sauerstofftherapie.[59]

#### **2.3.5 Therapie**

Zur Therapie der BPD gehört die Sauerstofftherapie. Ziel ist die adäquate Oxygenierung des Blutes mit einem arterieller Sauerstoffpartialdruck zwischen 50 und 70 mmHg. Durch eine Diuretikatherapie können interstitielle Lungenödeme behandelt werden. Ferner ist der Einsatz von systemischen Kortikosteroiden möglich. Sie hemmen die pulmonale Entzündungsreaktion und reduzieren die mikrovaskuläre Permeabilität, wodurch es zu einer Besserung der Lungenfunktion kommt. Die Therapie mit Steroiden sollten nicht vor dem achten Lebenstag beginnen, da sie mit schwerwiegenden neurologischen Langzeitfolgen einhergehen kann. Außerdem sollten eine niedrige Dosis und eine kurze Therapiedauer gewählt werden.[59]

#### **2.3.6 Prophylaxe**

Ziel der prophylaktischen Maßnahmen ist es, das Auftreten einer BPD zu minimieren bzw. zu vermeiden. Dazu gehört die Lungenreifung in der 24 – 34 SSW, die Surfactant-Therapie beim Atemnotsyndrom, das Vorziehen einer nichtinvasiven Beatmung, der

Einsatz niedriger Beatmungsdrücke und die frühzeitige Extubation bei invasiver Beatmung. Außerdem sollte auf eine ausreichende Energiezufuhr inklusive Spurenelemente und Vitamine geachtet werden. [59]

## 2.4 Intraventrikuläre Hämorrhagie

### 2.4.1 Definition und Epidemiologie

Die IVH gehört zu den intrakraniellen Blutungen, die nach L. A. Papile in vier Stadien eingeteilt werden (vgl. Tabelle 2).[5]

<b>Stadium I</b>	Isolierte Blutung in die germinale Matrix
<b>Stadium II</b>	Intraventrikuläre Blutung ohne Ventrikeldilatation
<b>Stadium III</b>	Intraventrikuläre Blutung mit akuter Ventrikeldilatation
<b>Stadium IV</b>	Intraventrikuläre und intraparenchymatöse Blutung

Tabelle 2: Stadien der Hirnblutung nach L.A. Papile [5]

Außerdem gibt es seit 1998 in Deutschland eine Klassifikation nach DEGUM, welche die intrakraniellen Blutungen beim Frühgeborenen wie folgt einteilt:

<b>Grad I</b>	Subependymale Blutung
<b>Grad II</b>	Intraventrikuläre Blutung < 50 % des Ventrikelvolumens
<b>Grad III</b>	Intraventrikuläre Blutung > 50 % des Ventrikelvolumens
	Hämorrhagische Infarzierung des Hirnparenchyms

Tabelle 3: Einteilung der Hirnblutung nach DEGUM [5]

In Deutschland sind 25 % der Kinder mit einem Geburtsgewicht kleiner 1.500 g von einer IVH betroffen. [5] [45]

### 2.4.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Ursache einer IVH liegt in der Vulnerabilität des unreifen Gewebes und der Gefäße, die in der germinalen Matrix direkt subventrikulär verlaufen. Durch verschiedene perinatale und postnatale Einflüsse kommt es zur Ruptur dieser Gefäße. Zu den perinatalen Einflüssen gehören z.B. eine intrauterine Hypoxie und Zytokinfreisetzung durch eine Chorioamnionitis. Postnatale Ursachen können Blutdruckveränderungen, Hypoxie, Ischämie, Azidose, Sepsis, Gerinnungsstörungen oder ein PDA sein. [13] [56]

### 2.4.3 Klinik

Frühgeborene mit einer IVH zeigen erst in fortgeschrittenen Stadien Symptome. Es kommt zu Atmungsstörungen (z.B. unregelmäßige Atmung oder Apnoen), neurologischen Symptomen (z.B. Krampfanfälle, muskuläre Hypotonie oder

Vigilanzstörungen), Elektrolytentgleisungen, Temperaturinstabilität, Blutdruckabfällen oder Bradykardien. [5]

#### **2.4.4 Diagnostik**

Die Diagnose erfolgt mittels zerebraler Sonografie. Dadurch kann die Ausdehnung der Blutung beurteilt und der Verlauf kontrolliert werden. Zu Beginn stellt sich eine Blutung echodicht dar und wird im Verlauf echoärmer. [56]

#### **2.4.5 Therapie**

Es gibt keine kausale Therapie von intrakraniellen Blutungen. Es sollten in regelmäßigen Abständen Vitalparameter, Laborwertkontrollen, Blutzuckerkontrollen und Blutgaswerte kontrolliert und bei Veränderungen symptomatisch therapiert werden. Schwerwiegende Blutungen mit größeren Gewebeschäden können bleibende zerebrale Schädigungen verursachen. [5]

### **2.5 Periventrikuläre Leukomalazie**

#### **2.5.1 Definition, Epidemiologie und Ätiologie**

Die PVL ist eine Erkrankung bei der es zu ischämischen Läsionen innerhalb der weißen Substanz lateral der Seitenventrikel kommt. Die ischämischen Läsionen werden nekrotisch und anschließend zystisch verändert. Die Inzidenz beträgt bei Frühgeborenen < 32 SSW zwischen 3 und 9 %. Zu den Ursachen gehören sämtliche Faktoren, die zu einer Asphyxie führen wie beispielsweise maternale Blutungen während der Schwangerschaft, Plazentalösung, Nabelschnurvorfal, Chorioamnionitis oder ein PDA. [56]

#### **2.5.2 Pathogenese**

Der Entstehungsort der PVL ist in den periventrikulären Bereichen der Seitenventrikel. Bei Frühgeborenen ist die Gefäßversorgung noch nicht vollständig ausgereift und genau dieser Bereich stellt ein Grenzgebiet zwischen mehreren Gefäßen dar. Durch eine verminderte Perfusion oder Schädigung der Oligodendrozyten durch Sauerstoffradikale und proinflammatorische Zytokine kommt es zu Nekrosen in der periventrikulären weißen Substanz, welche sich im Verlauf zu Zysten umstrukturieren. [56]

#### **2.5.3 Klinik**

Die meisten Frühgeborenen mit einer PVL bleiben symptomlos. Je nach dem Ausmaß der beschädigten Bereiche kann das klinische Erscheinungsbild aber variieren und reicht von asymptomatischen Verläufen über eine spastische Diplegie bis hin zur Tetraplegie und Beeinträchtigung der intellektuellen Fähigkeiten. [56]

## **2.5.4 Diagnostik**

Mit Hilfe der sonografischen Untersuchung kann die Diagnose einer PVL gestellt werden. Es zeigen sich zu Beginn symmetrische periventrikuläre Echoverdichtungen. Später können zystische Strukturen dargestellt werden. [56]

## **2.5.5 Therapie**

Es gibt keine kausale Therapie für die PVL. Durch physiotherapeutische Behandlung können Kinder bei der motorischen Entwicklung unterstützt werden. [56]

## **2.6 Retinopathia praematurorum**

### **2.6.1 Definition, Epidemiologie und Ätiologie**

Bei der Frühgeborenenretinopathie (ROP) handelt es sich um eine Erkrankung, die mit der Proliferation von Gefäßen in der Netzhaut einhergeht. Sie tritt besonders bei Frühgeborenen auf, die aufgrund eines Atemnotsyndroms beatmet werden. Reifgeborene, die beatmet werden müssen, entwickeln selten eine ROP. Die Häufigkeit der ROP korreliert umgekehrt mit dem Gestationsalter. Frühe Frühgeborene, die vor der 32 + 0 SSW geboren werden und ein Geburtsgewicht unter 1.500 g aufweisen, haben auch ohne Beatmung ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer ROP. Bei einem Geburtsgewicht unter 1.000 g liegt das Risiko für eine ROP bei etwa 20 %. [20] [56]

### **2.6.2 Pathogenese**

Der erhöhte Sauerstoffpartialdruck während der Beatmung hindert die Proliferation der retinalen Gefäße in Richtung Ora serrata und führt zusätzlich zur Gefäßendothelschädigung. Nach Beendigung der Beatmung normalisiert sich der Sauerstoffpartialdruck wieder und die Netzhaut wird aufgrund der schlechten Vaskularisation ischämisch. Es werden vermehrt Wachstumsfaktoren wie beispielsweise VEGF produziert. Dadurch kommt es zu einer pathologischen Vasoproliferation mit Proliferation der Gefäße in den Glaskörper, die im Verlauf bluten und die Netzhaut verziehen. Dies führt zu einer Netzhautablösung und Erblindung. [20] [56]

### **2.6.3 Diagnostik**

Die Diagnose der ROP erfolgt über das Screening von Risikofrühgeborenen über eine indirekte binokulare Ophthalmoskopie. Zu der Risikogruppe gehören Frühgeborene mit einem GA < 32 Wochen oder einem Geburtsgewicht weniger als 1.500 g und Frühgeborene mit einem GA zwischen 32 - 36 Wochen, die mindestens drei Tage postpartal beatmet wurden. Die Erstuntersuchung sollte in der sechsten Woche



postpartal erfolgen, aber nicht vor einem GA von 31 Wochen liegen.[29] Je nach erhobenem Befund werden die Intervalle der darauffolgenden Untersuchungen bestimmt. Bei der Befunderhebung beurteilt man die Vaskularisation in der Netzhautperipherie, die Demarkationslinie zwischen vaskularisierter und nicht-vaskularisierter Netzhaut, die Ausbildung von extraretinalen Gefäßen, die Ausbildung von Membranen sowie Verziehungen oder Ablösung der Netzhaut. Außerdem achtet man auf sogenannte Plus-Zeichen, die die Prognose der ROP verschlechtern. Dazu gehören Gefäßerweiterungen an der Iris, eine vermehrte Gefäßschlängelung oder Glaskörpertrübung aufgrund von Exsudation oder Blutungen.

Die ROP wird in fünf Stadien eingeteilt, die die Veränderungen an der Netzhaut beschreiben. Im letzten Stadium liegt eine totale Netzhautablösung vor. Ferner wird die ROP in drei Zonen eingeteilt. Die Zone gibt jeweils an, wie weit die Vaskularisationsgrenze von der Papille entfernt ist und ist entscheidend für die Einschätzung der Therapiebedürftigkeit. [20]

#### **2.6.4 Therapie**

Es gibt drei Behandlungsmodalitäten für die ROP: Laserkoagulation, VEGF- Inhibitoren Injektion oder die Vitrektomie. Die Laserkoagulation wird in dem avaskulären Bereich der Netzhaut durchgeführt und beendet die Produktion von VEGF in diesen ischämischen Netzhautbereichen. VEGF- Inhibitoren werden in den Glaskörper injiziert und hemmen über die Bindung an VEGF die Angiogenese. Im fortgeschrittenen Stadium muss eine Vitrektomie durchgeführt werden. Die Netzhaut legt sich dadurch in einigen Fällen wieder an. [20]

#### **2.6.5 Prophylaxe**

Besonders wichtig ist die Einstellung des Sauerstoffpartialdruckes bei Frühgeborenen, die beatmet werden und die Screening- Untersuchung der Risikofrühgeborenen. [20]

### **2.7 Nekrotisierende Enterokolitis**

#### **2.7.1 Definition, Epidemiologie und Ätiologie**

Als nekrotisierende Enterokolitis wird eine akut inflammatorische Erkrankung des Dün- und Dickdarms bezeichnet. Sie kann im Verlauf zu einer Sepsis und Darmnekrosen führen. Die NEC ist eine sehr seltene Erkrankung, die vor allem Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht kleiner als 1.500 g betrifft. Wahrscheinlich sind die Ursachen für eine NEC multifaktoriell. Wichtige Faktoren sind dabei die Vaskularisation des Darmes, Infektionen, Ernährung und das Immunsystem. [56]

### **2.7.2 Pathogenese**

Es gibt noch keine eindeutige Erklärung für die Entstehung einer NEC, jedoch spielen eine Reihe von Faktoren, die der Unreife des Darms zugrunde liegen, eine Rolle. Der Darm ist bei Frühgeborenen, wie die anderen Organe, noch nicht vollständig ausgereift. Dadurch ist die Anzahl der IgA Antikörper auf der Darmschleimhaut vermindert und die Darmmotilität reduziert. Es kommt zu einem vermehrten Wachstum von Bakterien, die die Darmwand durchwandern können. Die Bakterien bilden das Gas Wasserstoff, welches zu einer Perforation der Darmwand führen kann. [56]

### **2.7.3 Klinik**

Die NEC äußert sich mit den Symptomen eines akuten Abdomens: Druckschmerzen über dem gesamten Abdomen und tastbare Resistenzen bis hin zum Peritonismus, Übelkeit und Erbrechen. Es kann zu blutigen Stühlen und lividen Verfärbungen der Bauchhaut kommen. Außerdem können typische Symptome einer systemischen Infektion wie Fieber, Hypotonie und Hypomotorik vorliegen. [56]

### **2.7.4 Diagnostik**

Zur Diagnostik gehören neben den Symptomen, Laborparameter sowie eine Bildgebung. Im Labor sieht man eine Erhöhung der Infektparameter (CRP) und eine Leukozytose bzw. Leukozytopenie. Das Röntgenbild zeigt lokalisierte oder generalisierte Dilatationen von Darmschlingen und eine verdickte Darmwand mit Gasblasen, die auch als Pneumatosis intestinalis bezeichnet werden. Außerdem kann man intrahepatische Luft sehen, wenn die Gasbläschen über die Gefäße bis in die Leber gelangen. Bei einer Perforation kommt es zu freier intraperitonealer Luft, die in Linksseitenlage über der Leber zu sehen ist. [56]

### **2.7.5 Therapie**

Bei Verdacht auf eine NEC und bei noch milder Symptomatik wird ein konservatives Vorgehen gewählt. Die Betroffenen bekommen eine Nahrungskarenz, es wird eine Magensonde gelegt und mit einer kalkulierten antibiotischen Therapie begonnen. Außerdem wird auf eine ausgewogene Flüssigkeitszufuhr geachtet und regelmäßig Laborkontrollen, zur Überwachung der Entzündungsparameter und Elektrolyte, durchgeführt. Bei ausgeprägter Symptomatik kann eine operative Therapie notwendig werden. Eine Operation ist bei einer Darmperforation und Zeichen eines Peritonismus unumgänglich. [56]

## **2.8 Das (fetale) Herz**

### **2.8.1 Die Entwicklung des Herzens**

Das Herz ist das erste funktionsfähige Organ des Menschen und beginnt in der dritten Embryonalwoche an zu schlagen. Zu Beginn verschmelzen in der kardiogenen Zone zwei Anlagen und bilden den unpaaren primitiven Herzschauch, aus dem im Verlauf die Herzschleife mit folgenden Abschnitten entsteht: Sinus venosus, primitiver Vorhof, primitiver Ventrikel, Bulbus cordis und Truncus arteriosus. Die Herzschleife dreht sich, sodass der Truncus arteriosus, der Bulbus cordis und der Ventrikel ventral zu liegen kommen, der Vorhof und der Sinus venosus dagegen dorsal. Aus dem Truncus arteriosus bildet sich der Ausflusstrakt mit der Aorta und dem Truncus pulmonalis. Ein Teil des rechten Vorhofes und der Sinus coronarius entstehen aus dem Sinus venosus. Auch aus dem Bulbus cordis entwickelt sich ein Teil des rechten Vorhofes und Anteile des Ausflusstraktes.

Zwischen dem Vorhof und Ventrikel befindet der gemeinsame Atrioventrikularkanal, in den von ventral und dorsal ein Endokardkissen hineinwächst. Dadurch wird dieser in einen rechten und linken Atrioventrikularkanal unterteilt. Später verbinden sich diese Endokardkissen miteinander und bilden die Atrioventrikularklappen.

Die beiden Vorhöfe selbst entstehen in mehreren Schritten: Zunächst wächst das Septum primum von kranial in den primitiven Vorhof hinein, trennt diesen jedoch unvollständig. Es entsteht das Foramen primum. Das Septum wächst nach einiger Zeit weiter nach kaudal zum Endokardkissen und reißt dabei weiter kranial ein. Hier entsteht das Foramen secundum. Als nächstes wächst von kaudal und kranial das Septum secundum in die Vorhöfe hinein und überdeckt das Foramen secundum. Die beiden Fragmente des Septum secundum wachsen jedoch nicht zusammen, wodurch das Foramen ovale entsteht. Postnatal wird das Foramen ovale durch das Zusammenwachsen des Septum primum und secundum verschlossen.

Der rechte und linke Ventrikel werden zum größten Teil durch das Einwachsen eines Muskelseptums von kaudal voneinander getrennt. Die kraniale Lücke, das Foramen interventrikulare, wird durch eine Membran aus dem Endokardkissen verschlossen.

Das Myokard entwickelt sich aus dem umliegenden Mesoderm, die Perikardhöhle aus der Zölonhöhle. [2]

### **2.8.2 Fetaler und neonataler Kreislauf im Vergleich**

Im Vergleich zum neonatalen Kreislauf weist der fetale Kreislauf einige wesentliche Unterschiede auf (siehe Abbildung 1). Zum einen findet die Oxygenierung des Blutes beim Fetus in der Plazenta statt, beim Neugeborenen hingegen in der Lunge. Zum anderen gibt es im fetalen Kreislauf Kurzschlussverbindungen, wodurch der Lungenkreislauf umgangen und die Leber mit sauerstoffreichem Blut wird.

Beim Fetus gelangt das Blut von der Plazenta über die V. umbilicalis und den Ductus venosus arantii in die V. cava inferior. Aus der V. umbilicalis geht zuvor noch eine Anastomose zur V. portae hepatis ab und versorgt die Leber mit sauerstoffreichem Blut. Das Blut aus der V. cava inferior gelangt in den rechten Vorhof. Etwa ein Drittel des Blutvolumens wird über das Foramen ovale in den linken Vorhof geleitet. Das sauerstoffreiche Blut fließt weiter in den linken Ventrikel und von dort über die Aorta in die oberen Extremitäten und den Kopf. Die restlichen zwei Drittel des Blutes sind sauerstoffärmer und werden vom rechten Vorhof in den rechten Ventrikel, den Truncus pulmonalis und von dort über den Ductus arteriosus botalli in die Aorta descendens geleitet. Die untere Extremität wird über die V. ilica externa mit dem sauerstoffärmeren Blut versorgt. Über die Aa. umbilicales gelangt das Blut zurück in die Plazenta. Postnatal wird der zuvor beschriebene Kreislauf unterbrochen. Die Oxygenierung des Blutes findet in den Lungen statt. Durch den Beginn der Lungenatmung steigt der Druck im linken Vorhof, sodass sich das Foramen ovale schließt. Der hohe systemarterielle Widerstand führt nun dazu, dass das Blut aus der Aorta über den Ductus arteriosus Botalli in den Truncus pulmonalis fließt. Aus dem fetalen Rechts-links Shunt wird ein postnataler Links-rechts Shunt. Der Ductus arteriosus Botalli kontrahiert und obliteriert durch die hohe Sauerstoffkonzentration des Blutes und den abfallenden endogenen Prostaglandinspiegel. [34] [38]

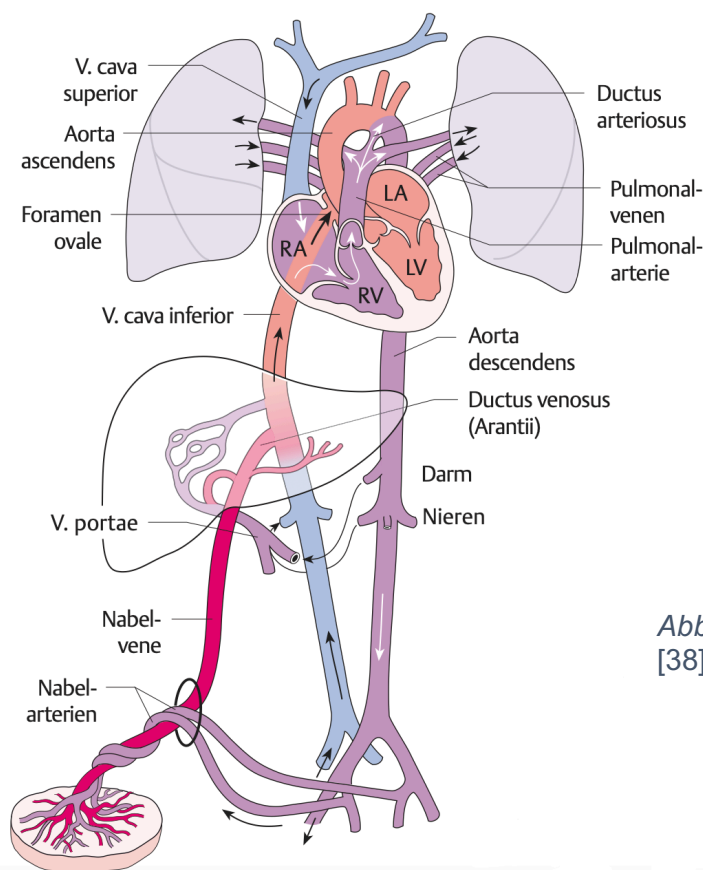


Abbildung 1: Fetalen Kreislauf [38]

## 2.9 Persistierender Ductus arteriosus Botalli

### 2.9.1 Definition, Epidemiologie und Ätiologie

Angeborene Herzfehler des Neugeborenen werden in primär azyanotische Herzfehler mit Links- Rechts- Shunt, primär azyanotische Herzfehler ohne Shunt und zyanotische Herzfehler eingeteilt. Der Ductus arteriosus Botalli stellt eine Verbindung zwischen dem Truncus pulmonalis und dem Übergang des Arcus aortae in die Aorta descendens dar, die sich normalerweise innerhalb der ersten 10 – 15 h postnatal durch die hohe Sauerstoffkonzentration des Blutes und dem Anstieg von vasoaktiven Substanzen verschließt und spätestens bis zum Ende des dritten Monats obliteriert. Im fetalen Kreislauf sorgt er für die Umgehung des Lungenkreislaufs durch einen Rechts- links-Shunt. Verschließt sich der Ductus arteriosus Botalli nicht innerhalb von 72 Stunden postnatal, so spricht man von einem persistierenden Ductus arteriosus Botalli (PDA). Postnatal verringert sich der Widerstand in den Pulmonalarterien, sodass sich die Flussrichtung über dem PDA ändert: es entsteht ein Links- rechts Shunt, das Blut fließt über die Aorta zurück in den Truncus pulmonalis und wird somit wieder dem Lungenkreislauf zugeführt. Der PDA kann sowohl isoliert, als auch in Verbindung mit anderen Fehlbildungen am Herzen auftreten. Mit einer Wahrscheinlichkeit von 9 - 14 % gehört der isolierte PDA zu den häufigsten angeborenen Herzfehlern. [38] [53]

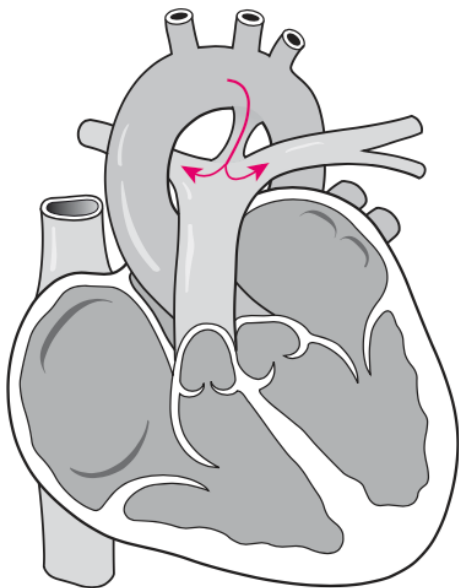


Abbildung 2: PDA mit Links-rechts-Shunt [38]

### 2.9.2 Klinik

Das klinische Bild des PDA reicht von asymptomatischen Patienten bis hin zu Zeichen einer schweren Herzinsuffizienz, abhängig von der Größe des PDA Durchmessers und den entstehenden Druckverhältnissen im Lungen- und Systemkreislauf. Bei einem sehr großen PDA kann es zu einer kardialen Insuffizienz mit Trinkschwäche, vermehrtem Schwitzen, Gedeihstörung und Neigung zu pulmonalen Infekten kommen.[38] [53]

### 2.9.3 Diagnostik

Durch die klinische Untersuchung von Frühgeborenen kann der Verdacht auf einen PDA gestellt und mit Hilfe von weiterführender bildgebender Diagnostik gesichert werden. Zu der klinischen Untersuchung gehören die Inspektion, Palpation und Auskultation des Herzens. Während der Inspektion des Frühgeborenen fallen nur bei sehr großem PDA Zeichen einer Dyspnoe (wie beispielsweise Nasenflügeln oder interkostale Einziehungen) oder eine Zyanose auf. Palpatorisch ist bei einem großem PDA ein Pulsus celer et altus mit großer Blutdruckamplitude und ein hebender Herzspitzenstoß mit einem systolischen Schwirren über der Herzspitze und im Jugulum zu tasten. Auskultatorisch hört man ein mittel- bis hochfrequenten, systolisch- diastolisches Crescendo- Decrescendo Geräusch mit Punktum Maximum über dem zweiten ICR medioklavikular links oder rechts. Das Herzgeräusch wird in die linke Schulter und zum Rücken fortgeleitet. Im Elektrokardiogramm sind häufig keine Auffälligkeiten zu sehen. Erst ein über Monate bestehender PDA mit großem Links- rechts Shunt zeigt im EKG Zeichen einer Linksherzbelastung.

Zur Diagnosesicherung wird die Echokardiografie verwendet. Das Herz sollte dafür in der parasternalen Achse dargestellt werden. Ein vorhandener PDA zeigt sich hierbei als drittes Gefäß, das vom Truncus pulmonalis neben der rechten und linken Pulmonalarterie abgeht. In der sagittalen Ebene lässt sich der Verlauf des PDA mit der Mündung in den Übergang des Aortenbogens in die Aorta descendens darstellen. Es besteht auch die Möglichkeit mittels Farbdoppler den PDA nachzuweisen oder mittels CW- Doppler den Druck in der Pulmonalarterie und die Shuntrichtung zu bestimmen. Für die Beurteilung der hämodynamischen Relevanz des PDA sind ein großer Links–rechts-Shunt, eine Vergrößerung des Verhältnisses des linken Vorhofs zur Aortenwurzel über das 1,5- fache, eine Vergrößerung des linken Ventrikels und eine gesteigerte Ejektionsfraktion und Verkürzungsfraktion hinzuzuziehen. Außerdem kann der Fluss über den peripheren Arterien, wie der A. cerebri media oder dem Truncus coeliacus, die hämodynamische Relevanz eines PDA angeben. Man sieht dann entweder einen diastolischen Nullfluss oder Flussnegativierung in den Gefäßen. [38] [53]



Abbildung 3: Echokardiografie des PDA von der parasternalen Achse [53]

### **2.9.4 Therapiemöglichkeiten**

Bei den Therapieformen des PDA unterscheidet man eine konservative, interventionelle und operative Methode. Welche Methode letztendlich gewählt wird, hängt von Faktoren wie Größe, Shuntrichtung und Druckgradienten des PDA und weiteren Erkrankungen oder Fehlbildungen des Frühgeborenen, ab.

Bei einem kleinen und hämodynamisch nicht relevanten PDA ist keine Therapie erforderlich.

Ein medikamentöser Ductusverschluss kann mittels eines Cyclooxygenaseinhibitors, wie Indometacin oder Ibuprofen, herbeigeführt werden.[65] Durch die Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase wird die Produktion von Prostaglandinen gehemmt und dadurch der Prostaglandinspiegel im Blut gesenkt.[39] Durch den verminderten Prostaglandinspiegel kommt es wiederum zum Verschluss des PDA. Indometacin wird weltweit als Mittel der ersten Wahl eingesetzt, ist jedoch in Deutschland nicht für diese Indikation zugelassen. Es kann als „off-label-use“ nach erfolgter Aufklärung der Eltern verabreicht werden. Für die Therapie mit Indometacin gibt es kein einheitliches Therapieregime. Die bisherigen Studien hatten unterschiedliche Dosierungen und unterschiedliche Zeitintervalle für die Applikation angewendet. Am häufigsten wurde eine Dosierung von 0,2 mg/kg im 12-Stunden Intervall oder 0,1 mg/kg im 24-Stunden Intervall gewählt, wobei es jeweils 3-mal verabreicht wird. Für die prophylaktische Therapie mit Indometacin liegt die Dosierung bei 3 Gaben à 0,1 mg/kg Indometacin als Kurzinfusion über 20 - 30 Minuten alle 24 Stunden. Außerdem sollte die erste Dosis innerhalb der ersten 2- 12 Lebensstunden verabreicht werden. In einigen Studien wurde überprüft, ob die Effektivität des Ductusverschlusses von der Therapiedauer abhängt. Es wurde jedoch kein Unterschied im Hinblick auf die Ductusverschlussrate, Rate an Wiederöffnungen oder die Notwendigkeit einer erneuten medikamentösen oder operativen Intervention festgestellt. Die unterschiedliche Therapiedauer hatte keinen Einfluss auf die Inzidenz einer BPD, einer IVH oder die Mortalität. Bei einer längeren Therapiedauer war die NEC- Rate erhöht. Bei Therapieversagern nach einem Zyklus Indometacin kann ein weiterer Zyklus erfolgen, welcher jedoch mit einer erhöhten Versagerquote verbunden ist. Das eskalierende Dosierungsregime wird aufgrund der uneindeutigen Datenlage nicht in der Leitlinie empfohlen. Zu den Nebenwirkungen der Therapie gehören eine verminderte Urinausscheidung und Durchblutung der zerebralen, renalen und intestinalen Gefäße.

Indometacin darf nicht verwendet werden, wenn der Säugling einen Rechts- links Shunt über dem PDA oder eine NEC hat und bei laborchemisch verschlechterten Nierenwerten (Serumkreatinin > 1,8 mg/dl) oder Oligo- bis Anurie. [65]

Ibuprofen wird seit 1995 zum medikamentösen Ductusverschluss verwendet. Im Vergleich zu Indometacin ist die Rate an den oben beschriebenen Nebenwirkungen geringer, jedoch die Effektivität des Ductusverschlusses gleich. Aufgrund der geringeren Nebenwirkungsrate wird Ibuprofen bevorzugt verwendet. Das Standardtherapieregime besteht aus einem Zyklus intravenösen Ibuprofens über 72 Stunden. Die erste Dosis beträgt 10 mg/kg KG als Kurzinfusion über 30 Minuten. Anschließend werden jeweils zweimal je 5 mg/kg KG als Kurzinfusion im Abstand von jeweils 24 Stunden verabreicht. Es gibt noch ein adaptiertes Therapieregime, bei dem sich die Dosierung des Ibuprofens an das Lebensalter bei Therapiebeginn richtet (siehe Tabelle 4). Dieses Regime wurde entwickelt, da sich die Ductusverschlussrate mit sinkendem Gestationsalter unter der Standardtherapie verringert. Da es aber aktuell noch zu wenig Untersuchungen bezüglich der Wirksamkeit und Nebenwirkungen vom adaptierten Dosierungsregime gibt, wird die Standarddosierung empfohlen. [65]

Lebensalter	Dosierung von Ibuprofen
<70 h	10 – 5 – 5 mg/kg KG
70-108 h	14 – 7 – 7 mg/kg KG
108 – 180 h	18 – 9 – 9 mg/kg KG

Tabelle 4: Adaptiertes Dosierungsregime von Ibuprofen [65]

Zu den möglichen Nebenwirkungen des Ibuprofens gehören die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie, eines Ikterus oder Verschlechterung der Nierenfunktion.

Während vor mehreren Jahren der operative Ductusverschluss die Therapie der ersten Wahl war, wird dieser heutzutage fast nur noch nach frustranter medikamentöser Therapie durchgeführt. Dabei wird über eine Thorakotomie der Ductus mittels eines Fadens oder eines Clips ligiert. Da es während des operativen Eingriffs zu Komplikationen, wie Nervenverletzungen, Blutungen, Pneumothorax etc. kommen kann und das Risiko dafür mit niedrigerem Geburtsgewicht steigt, wird die Indikation zur Operation zurückhaltend. [65]

Welcher Zeitpunkt für einen Therapiebeginn der Beste ist, wurde bis dato in keiner Studie untersucht. Es wird zwischen einer prophylaktischen, einer frühen und späten Therapie unterschieden.

Bei der prophylaktischen Therapie liegt der Therapiebeginn in den ersten 24 Lebensstunden. Von einer prophylaktischen Therapie mittels Ibuprofen wird aufgrund der Nebenwirkung der pulmonalen Hypertonie in der Leitlinie abgeraten. Auch eine operative Ductusligatur sollte nicht prophylaktisch erfolgen. Zu Indometacin wird in der Leitlinie keine genaue Aussage bezüglich einer Empfehlung einer prophylaktischen



Therapie gemacht. Während auf der einen Seite unnötige Nebenwirkungen bei Frühgeborenen mit einem späteren Spontanverschluss des Ductus in Kauf genommen werden müssen, kann auf der anderen Seite die Rate an Hirnblutungen verringert werden.

Die frühe Therapie findet innerhalb der ersten Lebenswoche statt und ist die am häufigsten angewendete Methode. Es gibt eine Metaanalyse zu der Indometacingabe bei asymptomatischem PDA, welche die Anzahl an später behandlungsbedürftigen PDA senkt, aber auch zu Nebenwirkungen führt. Außerdem konnte man keine Auswirkung auf die Ductusligaturrate nachweisen. Die Ductusverschlussrate von Ibuprofen und Indometacin war bei der frühen Therapie ähnlich.

Die späte Therapie findet nach der ersten Lebenswoche statt. Auch in dieser Gruppe sind die Ductusverschlussraten durch Ibuprofen und Indometacin ähnlich.[65]

## **2.10 Niere**

### **2.10.1 Embryologie**

Die Nieren entwickeln sich aus dem mittleren Keimblatt, dem Mesoderm. Dieses wird nochmals in die Prächordalplatte, das axiale Mesoderm, paraxiale Mesoderm, intermediäres Mesoderm und Seitenplattenmesoderm unterteilt. Der genaue Entstehungsursprung der Nieren liegt in dem intermediären Mesoderm. Im Verlauf der Entwicklung entstehen insgesamt drei Nierenanlagen, von denen am Ende nur eine zurückbleibt. Das Pronephros oder auch Vorniere ist die erste Nierenanlage, die sich in der dritten bis vierten Entwicklungswoche im kranialen Bereich des Embryos bildet. Bis auf den Pronephrosgang, einer Verbindung zwischen dem Pronephros und Kloake, bildet sich das Pronephros komplett zurück. Aus dem Pronephrosgang bildet sich der Ductus mesonephricus, auch Wolff-Gang genannt. Das Mesonephros bzw. die Urniere bildet sich kaudaler des Pronephros ab der vierten Entwicklungswoche. Es besteht aus Mesonephrosbläschen, die über den Mesonephrostubulus mit dem Ductus mesonephricus verbunden sind. Am medialen Ende der Mesonephrosbläschen liegt die Bowmansche Kapsel und umgibt einen Gefäßknäuel, den Glomerulus. Kapsel und Glomerulus bilden zusammen ein Corpusculum. Im Corpusculum wird der Urin ab der sechsten Entwicklungswoche gebildet und gelangt über die Tubuli zum Ductus mesonephricus. Das Corpusculum und der Tubulus bilden eine Einheit und werden als Nephron bezeichnet. Die Nephrone bilden sich größtenteils zwischen der sechsten und achten Entwicklungswoche zurück. Beim männlichen Embryo bildet sich aus den kaudal gelegenen Tubuli die Ductuli efferentes. Das Metanephros ist die letzte und bleibende Nierenanlage, die in der Sakralregion des Embryos entsteht. Es besteht aus der Ureterknospe, dem metanephrogenen Blastem und einem glomerulärem Kapillarnetz.

Aus der Ureterknospe entstehen die Ureteren, die Nierenbecken, die Nierenkelche und die Sammelrohre. Aus dem metanephrogenen Blastem entwickeln sich die Nephrone Während der Entwicklung des Metanephros kommt es zwischen der sechsten und neunten Lebenswoche zu einem Aszensus, sodass die Nieren am Ende unterhalb des Rippenbogens liegen.[51]

### **2.10.2 Anatomie und Funktion**

Die Niere ist ein paarig angelegtes Organ und befindet sich beim Menschen im Retroperitonealraum, in der Fossa lumbales zwischen dem M. psoas und M. quadratus lumborum. Die rechte Niere ist ein wenig kleiner und leichter als die linke Niere und liegt, aufgrund der Leber, etwa 2 cm tiefer als die linke. Die Capsula fibrosa, eine kollagenhaltige Organkapsel, umgibt die Niere. Außerdem wird die Niere noch zusammen mit den Nebennieren von einer Capsula adiposa, einer Fettkapsel, und von der Fascia renalis umgeben. Die Niere besteht aus einem Mark und einer Rinde. Das Nierenmark wird in Pyramiden eingeteilt, in denen die Tubuli renales verlaufen. Die Spitzen der Pyramiden münden in das Nierenbecken. In der Nierenrinde befinden sich die Corpusculi renales und je nach deren Lage auch Anteile der Tubuli renales. Das Corpusculum renalis ist ein Gefäßknäuel umgeben von einer Bowman Kapsel. Das Blut wird über eine Arteriole dem Corpusculum zugeführt, darin filtriert und über eine weitere Arteriole abgeführt. Das Ultrafiltrat des Blutplasmas im Corpusculum ist der Primärharn und wird über den Harnpol in die Tubuli renales geleitet. Die Tubuli renales bestehen selbst aus mehreren Abschnitten mit unterschiedlichen Funktionen. Insgesamt wird der Primärharn beim Durchlaufen der Tubuli auf 1 % seines Volumens filtriert und in der chemischen Zusammensetzung verändert. Der letzte Abschnitt des Tubulus ist das Sammelrohr, in den mehrere Tubuli münden. Von dort gelangt der Harn in das Nierenbecken. Zu den Aufgaben der Niere gehört die Regulation des Wasser-, Säure-Basen- und Elektrolythaushalts und die Ausscheidung von harnpflichtigen Substanzen.[52]

### **2.10.3 Akutes Nierenversagen**

#### **2.10.3.1 Definition**

Ein akutes Nierenversagen (ANV) ist definiert als eine reversible Schädigung der Nieren, bei der es plötzlich zum Abfall der GFR und Diurese und einem Anstieg des Serumkreatinins kommt. 2004 wurden erstmals die RIFLE Kriterien beschrieben, anhand derer ein ANV diagnostiziert und in Schweregrade eingeordnet werden konnte (siehe Tabelle 5). 2007 wurde eine erweiterte Definition vom Acute Kidney Injury Network veröffentlicht, die AKIN Kriterien.[35] Bei dieser Einteilung fehlen im Vergleich zu den RIFLE Kriterien die letzten beiden Stadien „Loss“ und „End stage kidney disease“.

Außerdem wird ein neuer zeitlicher Zusammenhang in die Definition mit eingebracht: Es kommt zu einem ANV, wenn der Kreatininanstieg innerhalb von 48 h auftritt. Bei den RIFLE Kriterien sollte definitionsgemäß der Kreatininanstieg bzw. GFR-Abfall innerhalb von sieben Tagen und für min. 24 h auftreten.[33]

2012 wurde die KDIGO Leitlinie zum akuten Nierenversagen veröffentlicht, die die RIFLE und AKIN Kriterien vereint. [33] [66]

Definitionsgemäß spricht man von einem AKI, wenn es zu einem „Anstieg des Serumkreatinins  $\geq 0,3$  mg/dl innerhalb von 48 h oder einem Anstieg des Serumkreatinins auf min. das 1,5- fache des Ausgangswerts (in 7 Tagen) oder zu einer Urinausscheidung  $< 0,5$  ml/kg/h für 6 Stunden kommt.“ In der Tabelle 6 ist die aktuelle Stadieneinteilung des AKI wiederzufinden.[33]

	Serum Kreatinin oder GFR	Urin Ausscheidung
<b>Risk</b>	Anstieg über das 1,5- fache der Baseline oder GFR Abfall $> 25\%$	$< 0,5$ ml/kg/h über mehr als 6 h
<b>Injury</b>	Anstieg über das 2- fache der Baseline oder GFR Abfall $> 50\%$	$< 0,5$ ml/kg/h über mehr als 12 h
<b>Failure</b>	Anstieg über das 3- fache der Baseline oder Serum Kreatinin $> 4$ mg/dl mit einem Anstieg $> 0,5$ mg/dl pro Tag oder GFR Abfall $> 75\%$	$< 0,3$ ml/kg/h über mehr als 24 h oder Anurie über 12 h
<b>Loss</b>	Nierenversagen über mehr als 4 Wochen	-
<b>End stage kidney disease</b>	Nierenversagen über mehr als 3 Monate	-

Tabelle 5: RIFLE Kriterien [35]

	Serum Kreatinin	Urin Ausscheidung
<b>1</b>	Anstieg $\geq 0,3$ mg/dl oder 1,5 – 1,9- fache der Baseline	$< 0,5$ ml/kg/h über mehr als 6 -12 h
<b>2</b>	Anstieg um das 2,0 – 2,9- fache der Baseline	$< 0,5$ ml/kg/h über mehr als 12 h
<b>3</b>	Anstieg $> 3,0$ fache der Baseline oder Serum Kreatinin $\geq 4$ mg/dl mit einem Anstieg $> 0,5$ mg/dl pro Tag oder Nierenersatztherapie	$< 0,3$ ml/kg/h über mehr als 24 h oder Anurie über 12 h

Tabelle 6: AKI Stadien [33]

### **2.10.3.2 Klinik**

Der klinische Verlauf beim ANV verläuft in Phasen. In der Schädigungsphase, welche Stunden bis Tage andauern kann, ist die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt. Es folgt eine oligo bzw. anurische Phase: Laborchemisch fällt ein Anstieg der Retentionsparameter (Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure) im Blut auf. Da die Niere auch Zuständig für die Regulation der Elektrolyte und des Wasserhaushalts ist, kommt es in diesem Stadium zu Elektrolytentgleisungen und peripheren Ödemen. In der Erholungsphase kann es aufgrund der noch gestörten Konzentrationsfähigkeit in den Tubuli renales, zu einer Polyurie kommen bis sich anschließend in der Regenerationsphase die Nierenfunktion normalisiert hat. Besonders in der oligo bzw. anurischen Phase besteht die Gefahr eines interstitiellen Lungenödems, einer Hyperkaliämie und metabolischer Azidose mit Herzrhythmusstörungen bis hin zum Kammerflimmern und einer Urämie.[35]

### **2.10.3.3 Ätiologie**

Bei den Ursachen für ein ANV werden prärenale, renale und postrenale Ursachen unterschieden. Ein prärenales ANV kann durch Perfusionsstörungen wie ein Volumenmangel, Hypotension oder aufgrund von vaskulären Erkrankungen wie beispielsweise Atherosklerose oder Thrombembolien entstehen. Glomeruläre Erkrankungen (z.B. Glomerulonephritis, Lupus erythematodes), tubuläre Erkrankungen (z.B. akute Tubulusnekrose) oder interstitielle Erkrankungen (z.B. Pyelonephritis) sind renale Ursachen eines ANV. Außerdem kann ein renales ANV medikamentös-toxisch, wie beispielsweise durch NSAR, verursacht werden. Zu einem postrenalen ANV kommt es bei Obstruktionen der ableitenden Harnwege wie beispielsweise bei Steinen oder Tumorerkrankung. Am häufigsten (ca. 70 %) sind die prärenalen Ursachen und die akute Tubulusnekrose.[12]

### **2.10.3.4 Diagnostik**

In erster Linie ist es wichtig ein prärenales ANV vom renalen oder postrenalen ANV zu unterscheiden. Bei der Anamneseerhebung sollte man auf mögliche Auslöser für ein ANV wie eine Vollnarkose, Kontrastmittel oder Antibiotikagaben achten. Über die Urinausscheidung kann eine Unterscheidung zwischen dem prärenalen und renalen ANV getroffen werden. Beim prärenalen ANV hat der Patient bei einer Flüssigkeitstherapie keine Oligurie, bei einem renalen ANV bleibt die Oligurie trotz Flüssigkeitssubstitution bestehen. Wenn sich durch die Flüssigkeitssubstitution die laborchemischen Nierenwerte innerhalb von 24 – 72 h normalisieren, spricht dies auch für ein prärenales ANV. Ein Verlauf der Kreatinin- und Harnstoffwerte kann auch hilfreich sein. Während bei einer Tubulusnekrose die Kreatininwerte täglich um etwa 0,5 mg/dl

ansteigen, ist der Anstieg beim prärenalen ANV nicht so stark. Dagegen steigt beim prärenalen ANV der Harnstoffwert stark an, wodurch der Harnstoff/Kreatinin Quotient verschoben wird und Werte von 40:1 annimmt. Bei einer Tubulusnekrose liegt der Quotient nicht ganz so hoch bei etwa 25:1. Als weiteres diagnostisches Mittel gilt das Urinsediment, welches beim prärenalen ANV unauffällig ist und beim renalen ANV braune granulierte Zylinder und Epithelzellen zeigt. Das Urinsediment ist auch hilfreich bei der Unterscheidung zwischen einer akuten Tubulusnekrose und interstitiellen Nephritis nach nephrotoxischer Medikamenteneinnahme. Weitere Parameter zur Unterscheidung eines prärenalen von einem renalen ANV sind die Urinosmolalität, die Natriumausscheidung, die fraktionelle Natriumausscheidung und die fraktionelle Harnstoffausscheidung.

Bei Verdacht auf ein postrenales ANV sollten in der Anamnese besonders auf Vorerkrankungen, Voroperationen, bekannte Nierensteine, Malignome etc. geachtet werden. Durch die Sonografie kann die Ursache der Obstruktion dargestellt werden. Wenn die Sonografie nicht ausreichend sein sollte, gibt es die Möglichkeit einer CT-Untersuchung, einer intravenösen Pyelografie oder einer anterograden oder retrograden Pyelografie.[12]

### **2.10.3.5 Therapie**

Die Therapiemaßnahmen richten sich nach dem Auslöser des ANV. Bei Volumenmangel kann eine Flüssigkeitssubstitution erfolgen. Patientin mit dekompensierter Herzinsuffizienz sollten mit Diuretika therapiert werden und es sollte eine Flüssigkeitsrestriktion erfolgen. Weiterhin sollten die Medikamente des Patienten überprüft und potenziell nephrotoxische Medikamente abgesetzt werden. Bei einer Anurie sollte ein Blasenkatheter gelegt und die Ursache der Abflussbehinderung abgeklärt und beseitigt werden. Eine Hyperkaliämie kann mit forcierter Diurese, Glucose- Insulin Infusionen oder Natrium-Kalium Austauschern behandelt werden. In schweren Fällen von Elektrolytentgleisungen, metabolischer Azidose oder therapierefraktärer Anurie kann eine Akutdialyse notwendig werden.[12]

### **3. Fragestellung**

Ein PDA liegt besonders bei Frühgeborenen häufig vor. Während bei Reifgeborenen ca. 0,01 % betroffen sind, liegt die Häufigkeit bei Frühgeborenen mit einem GG unter 1.750 g bei ca. 50 %. [22] Ein hämodynamisch relevanter PDA kann zu kardiovaskulären und anderen organischen Erkrankungen und Beeinträchtigungen führen.[63] Das Risiko für die Entwicklung von weiteren Erkrankungen ist besonders in der frühen postnatalen Phase bei Frühgeborenen erhöht. Zu diesen Erkrankungen gehört auch das Nierenversagen. Da wir auf unserer NICU Frühgeborene mit einem PDA betreuen und

behandeln, haben wir mit dieser Arbeit das Ziel verfolgt mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung eines Nierenversagens herauszuarbeiten und die prognostische Aussagekraft eines akuten Nierenversagens bei Ibuprofentherapie für die Erfolgsrate eines Ductusverschlusses zu untersuchen.

## **4. Material und Methodik**

### **4.1 Studiendesign**

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie der NICU des Universitätsklinikums des Saarlandes, in welche Frühgeborene mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (< 1.500 Gramm) von Januar 2009 bis Dezember 2015 eingeschlossen wurden. Die Daten zu den Patienten wurden aus den elektronischen Akten, die im SAP System einzusehen sind, sowie ergänzt Patientenpapierakten aus dem Archiv der Kinderklinik, erhoben. Vor Beginn der retrospektiven Studie wurde ein Ethikantrag an die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes gestellt. Nach Erhalt des positiven Ethikvotums, konnten wir mit der Datensammlung beginnen.

### **4.2 Studienpopulation**

Von den insgesamt 447 VLBW wurden 422 in das Studienkollektiv mit einbezogen. Als Einschlusskriterien galten das Gestationsalter (< 37 SSW) und das Geburtsgewicht (< 1.500 g). Ausgeschlossen wurden Patienten mit angeborenen Fehlbildungen, Verlegungen in andere Krankenhäuser oder bei Versterben. Das Gesamtkollektiv von 422 VLBW wurde anschließend in vier Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe bildeten 295 VLBW, bei denen es zu einem Spontanverschluss des Ductus arteriosus Botalli kam. Diese Gruppe diente zugleich als Kontrollgruppe. In der zweiten Gruppe waren 82 VLBW, die einen medikamentösen Ductusverschluss mit Ibuprofen bekamen. Die dritte Gruppe umfasste 24 VLBW mit einem operativen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli. In der vierten Gruppe waren 21 VLBW, die bei Versagen des medikamentösen Ductusverschlusses mit Ibuprofen einer operativen Therapie unterzogen wurden.

### **4.3 Datenauswertung**

#### **4.3.1 Erfasste Daten/Variablen**

Die Daten wurden mit Hilfe des Programms SPSS Statistics, Version 21.0 (IBM Corp, New York, USA) in einer Tabelle zusammengeführt. Hierbei wurden sowohl allgemeine Daten zu den VLBW wie die Gabe von antenatalen Steroiden, Entbindungsmodus, Gestationsalter, Geburtsgewicht, Nabelarterien pH- Wert, Geschlecht, Multiparität, APGAR Werte, IVH, BPD, PVL, ROP, NEC, Ibuprofendosis, Einnahme von Gentamicin oder Vasopressoren, das Stadium des akuten Nierenversagens und Sterblichkeit

und spezifischere Daten wie der Ductusdurchmesser, der Ductusdurchmesser korrigiert auf das Geburtsgewicht, die genaue Klassifikation des persistierenden Ductus arteriosus Botalli, das Verhältnis vom linken Vorhof zur Aorta und die veränderten Flüsse in den Gefäßen gesammelt und in Tabelle 9 und 10 zusammengefasst (S.42 - 44).

#### **4.3.2 Hämodynamisch relevanter Ductus arteriosus Botalli**

Frühgeborene auf der NICU des Universitätsklinikums des Saarlandes werden zwei Mal täglich (jeweils morgens und abends) klinisch untersucht. Bei klinischen Zeichen wie z.B. ein neu aufgetretenes systolisch- diastolisches Herzgeräusch oder ein Pulsus celer et altus mit einer hohen Blutdruckamplitude, wird der Verdacht auf einen PDA gestellt. In den ersten fünf Tagen postpartal werden bei den Frühgeborenen routinemäßig zwei Echokardiografien durchgeführt. Je nach klinischem Befund und Einschätzung des Untersuchers, kann die Echokardiografie häufiger durchgeführt werden.

Ein hämodynamisch relevanter PDA liegt definitionsgemäß bei echokardiografisch sichtbaren Veränderungen wie zum Beispiel einem Durchmesser  $>1,5\text{mm}$ , einem Verhältnis des linken Vorhofs/Aorta  $>1,4$ , einer pathologischen Flussrate  $<0,1\text{ m/sec}$ , fehlenden oder umgekehrten diastolischen Flüssen in drei Gefäßstrombahnen (gastrointestinal: A.mesenterica/ Truncus coeliacus; renal: A. renalis und cerebral: A.cerebri media) vor. Außerdem kommt es bei einem hämodynamisch relevanten PDA zu Organschäden (zum Beispiel Nierenversagen, Lungeninsuffizienz oder Herzkreislaufversagen).

Patienten mit einem hämodynamisch relevanten PDA zwischen dem dritten und fünften Lebenstag wurden je nach Entscheidung des Neonatologen einer intravenösen Ibuprofentherapie oder einem operativen Ductusverschluss unterzogen. Die Standardibuprofendosis lag bei  $10\text{ mg/kg KG}$  an Tag eins und jeweils  $5\text{ mg/kg KG}$  an Tag zwei und drei. Veränderungen der Dosis und Therapiedauer waren möglich und wurden durch den Neonatologen entschieden. Bei Versagen der Ibuprofentherapie und einem bestehenden hämodynamisch relevanten PDA mit begleitendem Organversagen, wurde ein operativer Ductusverschluss durchgeführt.

#### **4.3.3 Definition des Akutes Nierenversagen**

Für die Definition des akuten Nierenversagens verwendeten wir die Serumkreatinin basierte Definition der Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) (Tabelle 7), jedoch nicht die Urinausscheidung.[33]

Die Serumkreatininwerte wurden zur Ermittlung der Nierenfunktion so oft wie nötig bestimmt. Als Baseline des Serumkreatininwerts wurde der Mittelwert aus allen Serumkreatininwerten vom ersten Lebenstag bestimmt und dieser zur Bestimmung eines ANV in der Gruppe mit Spontanverschluss des PDA, verwendet. Für die

Interventionsgruppen (medikamentöser Ductusverschluss, operativer Ductusverschluss, Kombination aus medikamentösen und operativen Ductusverschluss) wurde ein anderes Vorgehen gewählt. In diesen Gruppen wurde der Mittelwert aus den letzten Serumkreatininwerten vor der jeweiligen Intervention als Baseline betrachtet. Außerdem wurden nach der Intervention die Serumkreatininwerte routinemäßig bestimmt, in den meisten Fällen täglich. Aus diesen Werten wurde nach der Definition der KDIGO ermittelt, ob die VLBW ein ANV entwickelten. Definitionsgemäß hatten sie ein ANV im ersten Stadium, wenn es zu einem Anstieg des Serumkreatininwertes von mehr als 0,3 mg/dL innerhalb von 48 Stunden oder um 150 - 200 % des Ausgangswertes über sieben Tagen kam. Im zweiten Stadium kam es zu einem Anstieg des Serumkreatininwertes um 200 – 300 % und im dritten Stadium um mehr als 300 % des Ausgangswertes. Ferner wurden die Patienten dem dritten Stadium zugeordnet, wenn das Gesamtserumkreatinin über 4 mg/dL lag, die glomeruläre Filtrationsrate weniger als 35 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> betrug oder sie dialysepflichtig wurden. Wenn sich die Serumkreatininwerte während des stationären Aufenthaltes auf der NICU normalisierten, also die Baseline erreichten, war das akute Nierenversagen rückgängig. Eine Nierenersatztherapie war in diesem Kollektiv nicht notwendig.

Stage	Change in serum creatinine (SCr)
1	Increase $\geq$ 0.3 mg/dL over 48 h or 150 – 200% over 7 days
2	Increase $\geq$ 200% - < 300%
3	Increase $\geq$ 300%, SCr $\geq$ 4 mg/dL or dialysis or estimated glomerular filtration rate < 35 ml/min/1.73 M2 for those < 18 years old

*Tabelle 7: Modifizierte AKI Kriterien [21]*

#### **4.3.4 Einteilung der Frühgeburtlichkeit**

Als Frühgeburt wird eine Geburt vor der vollendeten 37 SSW bezeichnet. Man kann die Frühgeburt abhängig von der SSW wie folgt unterteilen: Eine Schwangerschaft mit einer Dauer weniger als 24 + 6 SSW ist eine Frühgeburt an der Grenze zur Lebensfähigkeit, zwischen der 25 + 0 und der 27 + 6 SSW spricht man von einer sehr frühen Frühgeburt, zwischen der 28 + 0 und 32 + 0 SSW von einer frühen Frühgeburt und ab der 32 + 0 SSW von einer Frühgeburt.[61] Außerdem werden sowohl Früh- als auch Reifgeborene nach dem Geburtsgewicht in Gruppen unterteilt: Neugeborene mit einem GG unter 2.500 g werden als Neugeborenen mit niedrigem GG oder LBW infant bezeichnet. Neugeborene mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht haben ein Geburtsgewicht weniger als 1.500 g (very low birth weight infant) und weniger als 1.000 g (extremely low birth weight infant). [56]



### 4.3.5 Apgar – Score

Der APGAR- Score wurde von der amerikanischen Anästhesistin Virginia Apgar entwickelt und dient zur Beurteilung der postnatalen Adaptation des Neugeborenen. Apgar ist sowohl ein Eponym als auch ein Akronym. Die einzelnen Buchstaben stehen für: Aussehen (Hautfarbe), Puls, Gesichtsmimik, Aktivität (Muskeltonus) und Respiration. Das Neugeborene wird jeweils in der ersten, fünften und zehnten Minute postpartal untersucht und für jeden Zeitpunkt wird eine Punktzahl vergeben. Die Mindestpunktzahl beträgt null und die Höchstpunktzahl zehn. In Tabelle 8 sind die einzelnen Werte für die Punktevergabe aufgeführt. Der erste Apgar Wert ist wichtig für die Beurteilung, ob das Neugeborene weitere Unterstützung benötigt. Der fünf Minuten Apgar Wert hat eine prognostische Bedeutung für die neonatale Mortalität und neurologische Morbidität. Die errechnete Punktzahl des Ein- Minuten Apgar Wertes wird in Gruppen eingeteilt, die das Neugeborene postnatal weiter klassifizieren: Ein Wert zwischen sieben und zehn mit einer Herzfrequenz mehr als 100/min ist normal. Ein Wert zwischen fünf und sechs mit einer Herzfrequenz von 60/min bis 100/min und einer unregelmäßigen Atmung zeigt eine mäßige Depression an. Bei einem Wert zwischen null und drei mit einer Herzfrequenz kleiner 60/min und keiner Atmung oder einer Schnappatmung liegt eine schwere Depression vor. Diese Klassifikation richtet sich an reife Neugeborene. Bei Frühgeborenen sollte zur Beurteilung der Nabelschnurarterien pH bestimmt werden, da dieser aussagekräftiger ist.[56]

	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte
Aussehen/Hautfarbe	Blass, zyanotisch	Stamm rosig, Akrozyanose	Rosig
Puls	Keine	< 100/min	> 100/min
Gesichtsmimik	Keine	Grimassieren	Schreien
Aktivität	Schlaff	Geringe Extremitätenflexion	Kräftig, aktive Bewegung
Respiration	Keine	Langsam, unregelmäßig	Regelmäßig, kräftig

Tabelle 8: Apgar-Score [56]

### 4.4 Statistische Auswertung und grafische Darstellung der Daten

Die folgenden statistischen Tests wurden mit Hilfe des Programms SPSS Statistics, Version 21.0 (IBM Corp, New York, USA) durchgeführt. Die Daten wurden als Mittelwert und Standardabweichung, Minimum, Maximum und Odds Ratio mit 95 % Konfidenzintervall aufgelistet. Zum Vergleich von qualitativen Merkmalen wurde der Chi-Quadrat- Test angewendet.

Die quantitativen Variablen, wie beispielsweise die Serumkreatininwerte oder der Ductusdurchmesser, wurden visuell anhand des Histogramms und mittels Kolmogorov-

Smirnov Test auf eine Normalverteilung untersucht. Da die Variablen keiner Normalverteilung unterliegen, wurde der Kruskal-Wallis-Test und der Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Strichproben und der Wilcoxon Test und Friedman Test für verbundene Stichproben angewendet. Dabei wurde der Test mithilfe des exakten P-Werts ausgewertet. Ein P-Wert von  $<0,05$  wurde als signifikant angesehen und die Nullhypothese wurde verworfen.

Mithilfe der univariaten und multivariaten Regressionsanalyse konnten potenzielle Risikofaktoren für das ANV herausgearbeitet werden. Es wurden dabei das GG, GA, pH-Wert der A. umbilicalis, 10 Minuten APGAR Score, PDA Größe, PDA Größe korrigiert auf das GG, Anzahl an betroffenen Gefäßen durch den PDA, gewählte Therapiemethode und die Verwendung von Gentamicin betrachtet. Die Variablen, die signifikant in der univariaten Regressionsanalyse waren, wurden für die multiple Regressionsanalyse verwendet. Da sich das GG und GA fast gleichermaßen auf die univariate Regressionsanalyse auswirken, haben wir nur das GG in die Rechnung mit einbezogen. Bei der multiplen Regressionsanalyse haben wir vorwärts Wald und rückwärts Wald mit einem Einschluss p-Wert von 0,05 und Ausschluss p-Wert von 0,01 angewendet. Außerdem wurde das Ergebnis der multivariaten Regressionsanalyse mittels dem  $R^2$  Wert überprüft.

Bei den Graphen mit Fehlerbalken (Abbildung 4,5,6 und 7) wurde jeweils der Mittelwert und der Standardfehler des Mittelwertes eingetragen. Die Werte wurden auf die zweite Nachkommastelle gerundet.

Das Literaturverzeichnis wurde mithilfe des Programms Mendeley (Version 1.19.8) erstellt.

## **5. Ergebnisse**

### **5.1 Deskriptive Statistik**

#### **5.1.1 Zusammensetzung des Gesamtkollektiv und Unterteilung in vier Gruppen**

Das Gesamtkollektiv bestand aus 422 VLBW, die zwischen Januar 2009 und Dezember 2015 auf der NICU des Universitätsklinikums des Saarlandes behandelt wurden und postpartal einen PDA hatten. Dieses Kollektiv wurde nach den verschiedenen Therapiemodalitäten in vier Gruppen unterteilt. Gruppe eins: VLBW mit einem Spontanverschluss des PDA. Gruppe zwei: VLBW mit einem medikamentösen Ductusverschluss mit Ibuprofen. Gruppe drei: VLBW mit einer operative Ductusligatur und Gruppe vier: VLBW, bei denen nach Versagen einer medikamentösen Therapie eine operative Ductusligatur durchgeführt wurde. Die erste Gruppe diente zugleich als Kontrollgruppe. Die folgenden Gruppenbeschreibungen sind zusammenfassend in der Tabelle 9 und 10 wiederzufinden.

### **5.1.2 Gruppe 1 – Spontanverschluss:**

Von den 295 VLBW erhielten 253 (85,8 %) antenatale Steroide. 286 (96,9 %) wurden durch eine Sectio Caesarea entbunden, 9 (3,1 %) durch einen Spontanpartus. Die Frühgeborenen hatten ein Gestationsalter von 23 + 6 bis 36 + 0 SSW, wobei der Mittelwert bei 29 + 5 SSW und die Standardabweichung bei 2 + 5 SSW lag. 78 (26,4%) waren extrem frühe Frühgeborene, 161 (54,6 %) sehr frühe Frühgeborene und 56 (19,0 %) Frühgeborene. Das Geburtsgewicht erstreckte sich in dieser Gruppe von 320 bis 1.495 g. Der Mittelwert lag bei 1.102,9 g und die Standardabweichung bei 293,0 g. 45 (15,3 %) wogen weniger als 749 g, 64 (21,7 %) zwischen 750 und 999 g, 83 (28,1 %) zwischen 1.000 und 1.249 g und 103 (34,9 %) zwischen 1.250 und 1.499g. 105 (35,6 %) hatten eine intrauterine Wachstumsretardierung. Der arterielle Nabelschnurblut pH lag zwischen 6,80 und 7,48, der Mittelwert bei 7,32 und die Standardabweichung bei 0,08. In dieser Gruppe gab es 170 (57,6 %) männliche und 125 (42,4 %) weibliche VLBW. 82 (27,8 %) waren Zwillinge, 14 (4,7 %) waren Drillinge. Der APGAR Wert lag in der ersten Minute zwischen 0 und 10 (Mittelwert bei 5,79), in der fünften Minute zwischen 3 und 10 (Mittelwert 7,95) und in der zehnten Minute zwischen 5 und 10 (Mittelwert 8,64). 43 (14,6 %) der VLBW mit spontanem Ductusverschluss hatten eine IVH, 54 (18,3 %) BPD, 9 (3,1 %) eine PVL, 101 (34,2 %) eine ROP. Eine NEC kam in dieser Gruppe nicht vor. Von 295 VLBW bekamen 259 (87,8 %) eine Therapie mit dem Aminoglykosidantibiotikum Gentamicin und 186 (63 %) Vasopressoren (wie Dopamin, Adrenalin oder Noradrenalin). Insgesamt entwickelten 150 VLBW (50,9 %) ein akutes Nierenversagen. Davon waren 94 (31,9 %) im ersten Stadium, 21 (7,1 %) im zweiten Stadium und 35 (11,9 %) im dritten Stadium. Es starben sechs Frühgeborene (2 %) in dieser Gruppe.

### **5.1.3 Gruppe II – medikamentöser Verschluss mit Ibuprofen**

Von den 82 VLBW in dieser Gruppe erhielten 73 (89,0 %) antenatale Steroide. 79 (96,3 %) wurden durch eine Sectio Caesarea entbunden, 2 (2,4 %) durch einen Spontanpartus. Die Frühgeborenen hatten ein Gestationsalter von 24 + 1 bis 35 + 0 SSW, wobei der Mittelwert bei 28 + 6 SSW und die Standardabweichung bei 2 + 1 SSW lag. 26 (31,7 %) waren extrem frühe Frühgeborene, 51 (62,2 %) sehr frühe Frühgeborene und 5 (6,1 %) Frühgeborene. Das Geburtsgewicht erstreckte sich in dieser Gruppe von 330 bis 1.490 g. Der Mittelwert lag bei 1.049,2 g und die Standardabweichung bei 299,6 g. 15 (18,3 %) wogen weniger als 749 g, 16 (19,5 %) zwischen 750 und 999g, 28 (34,1 %) zwischen 1.000 und 1.249 g und 23 (28,0 %) zwischen 1.250 und 1.499 g. 17 (20,7 %) hatten eine intrauterine Wachstumsretardierung. Der arterielle Nabelschnurblut pH lag zwischen 7,1 und 7,45, der Mittelwert bei 7,32 und die Standardabweichung bei 0,06. In dieser Gruppe gab es

39 (47,6 %) männliche und 43 (52,4 %) weibliche VLBW. 25 (30,5 %) waren Zwillinge, 5 (6,1 %) waren Drillinge. Der APGAR Wert lag in der ersten Minute zwischen 2 und 9 (Mittelwert bei 5,84), in der fünften Minute zwischen 4 und 10 (Mittelwert 7,83) und in der zehnten Minute zwischen 6 und 10 (Mittelwert 8,43). 12 (14,6 %) der VLBW mit einem medikamentösen Ductusverschluss hatten eine IVH, 20 (24,4 %) eine BPD, einer (1,2 %) eine PVL, 36 (43,9 %) eine ROP und einer (1,2 %) eine NEC. Von 82 VLBW bekamen 79 (96,3 %) eine Therapie mit dem Aminoglykosidantibiotikum Gentamicin und 51 (62,2 %) Vasopressoren (wie Dopamin, Adrenalin oder Noradrenalin). Insgesamt entwickelten 46 VLBW (56,1 %) in dieser Gruppe ein akutes Nierenversagen. Davon waren 35 (42,7 %) im ersten Stadium, sechs (7,3 %) im zweiten Stadium und fünf (6,1 %) im dritten Stadium. Es starben fünf (6,1 %) in dieser Gruppe.

#### **5.1.4 Gruppe III – operativer Ductusverschluss**

Von den 24 VLBW in dieser Gruppe erhielten 22 (91,7 %) antenatale Steroide. 23 (95,8 %) wurden durch eine Sectio Caesarea entbunden, einer (4,2 %) durch einen Spontanpartus. Die Frühgeborenen hatten ein Gestationsalter von 23 + 5 bis 30 + 3 SSW, wobei der Mittelwert bei 26 + 0 SSW und die Standardabweichung bei 2 + 0 SSW lag. 19 (79,2 %) waren extrem frühe Frühgeborene und 5 (20,8 %) sehr frühe Frühgeborene. Das Geburtsgewicht erstreckte sich in dieser Gruppe von 430 bis 1.445 g. Der Mittelwert lag bei 776,7 g und die Standardabweichung bei 319,0 g. 16 (66,7 %) wogen weniger als 749g, drei (12,5 %) zwischen 750 und 999g, zwei (8,3 %) zwischen 1.000 und 1.249 g und drei (12,5 %) zwischen 1.250 und 1.499 g. 18 (75,0 %) hatten eine intrauterine Wachstumsretardierung. Der arterielle Nabelschnurblut pH lag zwischen 6,89 und 7,43, der Mittelwert bei 7,30 und die Standardabweichung bei 0,1. In dieser Gruppe gab es 15 (62,5 %) männliche und neun (37,5 %) weibliche VLBW. Neun (37,5 %) waren Zwillinge, eins (4,2 %) waren Drillinge. Der APGAR Wert lag in der ersten Minute zwischen 1 und 8 (Mittelwert bei 3,58), in der fünften Minute zwischen 4 und 9 (Mittelwert 6,86) und in der zehnten Minute zwischen 5 und 9 (Mittelwert 7,48). 21 (87,5 %) der VLBW mit einem operativen Ductusverschluss hatten eine IVH, 12 (50,0 %) eine BPD, einer (4,2 %) eine PVL und 12 (50,0 %) eine ROP. Eine NEC kam in dieser Gruppe nicht vor. Von 24 VLBW bekamen alle (100 %) eine Therapie mit dem Aminoglykosidantibiotikum Gentamicin und Vasopressoren (wie Dopamin, Adrenalin oder Noradrenalin). Insgesamt entwickelten 18 VLBW (75,0 %) in dieser Gruppe ein akutes Nierenversagen im ersten Stadium. Es starben acht (33,3 %) VLBW.

## **5.1.5 Gruppe IV – Kombinationstherapie aus Ibuprofen und operativem**

### **Ductusverschluss**

Von den 21 VLBW in dieser Gruppe erhielten 20 (95,2 %) antenatale Steroide. Alle (100 %) wurden durch eine Sectio Caesarea entbunden. Die Frühgeborenen hatten ein Gestationsalter von 23 + 6 bis 31 + 3 SSW, wobei der Mittelwert bei 26 + 4 SSW und die Standardabweichung bei 2 + 0 SSW lag. 18 (85,7 %) waren extrem frühe Frühgeborene und drei (14,3 %) sehr frühe Frühgeborene. Das Geburtsgewicht erstreckte sich in dieser Gruppe von 410 bis 1.450 g. Der Mittelwert lag bei 804,1 g und die Standardabweichung bei 251,7 g. Zehn (47,6 %) wogen weniger als 749g, sechs (28,6 %) zwischen 750 und 999g, vier (19 %) zwischen 1.000 und 1.249 g und einer (4,8 %) zwischen 1.250 und 1.499 g. 17 (81 %) hatten eine intrauterine Wachstumsretardierung. Der arterielle Nabelschnurblut pH lag zwischen 7,04 und 7,52, der Mittelwert bei 7,31 und die Standardabweichung bei 0,1. In dieser Gruppe gab es acht (38,1 %) männliche und 13 (61,9 %) weibliche VLBW. Neun (42,9 %) waren Zwillinge, drei (14,3 %) waren Drillinge. Der APGAR Wert lag in der ersten Minute zwischen 2 und 8 (Mittelwert bei 4,62), in der fünften Minute zwischen 4 und 9 (Mittelwert 7,19) und in der zehnten Minute zwischen 7 und 10 (Mittelwert 8,48). 12 (57,1 %) der VLBW mit einer Kombinationstherapie hatten eine IVH, 10 (47,6 %) eine BPD, einer (4,8 %) eine PVL und 17 (81,0 %) eine ROP. Eine NEC kam in dieser Gruppe nicht vor. Alle VLBW bekamen eine Therapie mit dem Aminoglykosidantibiotikum Gentamicin und 19 (90,5 %) Vasopressoren (wie Dopamin, Adrenalin oder Noradrenalin). Insgesamt entwickelten 15 VLBW (71,4 %) in dieser Gruppe ein akutes Nierenversagen. Davon waren 12 (57,1 %) im ersten Stadium und drei (14,3 %) im zweiten Stadium. Es ist keiner in dieser Gruppe verstorben.

## **5.1.6 Eigenschaften des PDA in den jeweiligen Untergruppen**

### **5.1.6.1 Gruppe I – Spontanverschluss**

In der Gruppe mit dem Spontanverschluss konnte bei 175 VLBW (59,3 %) Daten zu der Größe des PDA erworben werden. Der mittlere PDA Durchmesser, der echokardiografisch bestimmt wurde, lag bei 2 mm und die Spannbreite betrug 0,6 mm. Der korrigierte mittlere PDA Durchmesser auf das Geburtsgewicht lag auch bei 2 mm und die Spannbreite bei 0,9 mm. Bei 141 (47,8 %) war der Durchmesser  $\geq 1,5$  mm und  $\leq 3$  mm. Bei neun (3,1 %) war der Durchmesser  $>$  als 3 mm. Das Verhältnis der Größe des linken Vorhofes zur Aorta war bei 11 (3,7 %) VLBW  $> 1,4$ . Bei 57 (19,3 %) VLBW zeigten sich verschlechterte Flussgeschwindigkeiten in einem Gefäß, bei 19 (6,4 %) in zwei Gefäßen und bei 4 (1,4 %) in drei Gefäßen.

### **5.1.6.2 Gruppe II – medikamentöser Verschluss**

In der Gruppe mit medikamentösem Ductusverschluss konnte bei 75 VLBW (91,5 %) Daten zu der Größe des PDA erworben werden. Der mittlere Durchmesser, der echokardiografisch bestimmt wurde, lag bei 2,3 mm und die Spannbreite betrug 0,5 mm. Der korrigierte mittlere Durchmesser auf das Geburtsgewicht lag bei 2,5 mm und die Spannbreite bei 1,2 mm. Bei 67 (81,7 %) war der Durchmesser  $\geq 1,5$  mm und  $\leq 3$  mm. Bei 5 (6,1 %) war der Durchmesser größer als 3 mm. Das Verhältnis der Größe des linken Vorhofes zur Aorta war bei 36 (43,9 %) VLBW  $> 1,4$ . Bei 20 (24,4 %) VLBW zeigten sich verschlechterte Flussgeschwindigkeiten in einem Gefäß, bei 26 (31,7 %) in zwei Gefäßen und bei 13 (15,9 %) in drei Gefäßen.

### **5.1.6.3 Gruppe III – operativer Verschluss**

In der Gruppe mit einem operativen Verschluss konnte bei 23 VLBW (95,8 %) Daten zu der Größe des PDA erworben werden. Der mittlere Durchmesser, der echokardiografisch bestimmt wurde, lag bei 2,6 mm und die Spannbreite betrug 0,8 mm. Der korrigierte mittlere PDA Durchmesser auf das Geburtsgewicht lag bei 3,6 mm und die Spannbreite bei 1,2 mm. Bei 18 (75,0 %) war der Durchmesser  $\geq 1,5$  mm und  $\leq 3$  mm. Bei drei (12,5 %) war der Durchmesser  $>$  als 3 mm. Das Verhältnis der Größe des linken Vorhofes zur Aorta war bei 16 (66,7 %) VLBW  $> 1,4$ . Bei vier (16,7 %) VLBW zeigten sich verschlechterte Flussgeschwindigkeiten in einem Gefäß, bei 13 (54,2 %) in zwei Gefäßen und bei 5 (20,8 %) in drei Gefäßen.

### **5.1.6.4 Gruppe IV – Kombinationstherapie**

In der Gruppe mit dem Spontanverschluss konnte bei 21 VLBW (100 %) Daten zu der Größe des PDA erworben werden. Der mittlere Durchmesser, der echokardiografisch bestimmt wurde, lag bei 2,3 mm und die Spannbreite betrug 0,6 mm. Der korrigierte mittlere PDA Durchmesser auf das Geburtsgewicht lag bei 2,9 mm und die Spannbreite bei 1,0 mm. Bei 18 (85,7 %) war der Durchmesser  $\geq 1,5$  mm und  $\leq 3$  mm. Bei einem (4,8 %) war der Durchmesser  $> 3$  mm. Das Verhältnis der Größe des linken Vorhofes zur Aorta war bei 15 (71,4 %) VLBW  $> 1,4$ . Bei 5 (23,8 %) VLBW zeigten sich verschlechterte Flussgeschwindigkeiten in einem Gefäß, bei 7 (33,3 %) in zwei Gefäßen und bei 8 (38,1 %) in drei Gefäßen.

## **5.2 Vergleiche der erhobenen Variablen unter den Gruppen**

Wie man der Tabelle 9 entnehmen kann haben die VLBW in der ersten Gruppe im Vergleich zu den anderen Gruppen ein signifikant höheres Gestationsalter ( $p < 0,001$ ). Während der Mittelwert in dieser Gruppe bei  $29 + 5$  SSW  $\pm 2 + 5$  SSW liegt, sind die VLBW in der Gruppe mit primär operativen Ductusverschluss am jüngsten. In dieser

Gruppe liegt der Mittelwert bei  $26 + 0 \text{ SSW} \pm 2 + 0 \text{ SSW}$ . Die VLBW aus der Gruppe mit einer Kombinationstherapie sind etwas älter. Hier beträgt der Mittelwert  $26 + 4 \text{ SSW} \pm 2 + 0 \text{ SSW}$ . In der Gruppe mit medikamentösen Ductusverschluss haben die VLBW ein mittleres Gestationsalter von  $28 + 6 \text{ SSW} \pm 2 + 1 \text{ SSW}$ .

Bei dem Geburtsgewicht ist ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) zwischen der Gruppe Spontanverschluss/operativer Ductusverschluss und Spontanverschluss/Kombinationstherapie zu verzeichnen. Das mittlere Geburtsgewicht in der Gruppe mit Spontanverschluss liegt bei  $1.102,9\text{g} \pm 293,0 \text{ g}$ . VLBW in den Gruppen mit operativem Ductusverschluss und Kombinationstherapie wiegen mit einem mittleren Geburtsgewicht von  $776,7 \text{ g} \pm 319,0 \text{ g}$  und  $804,1 \text{ g} \pm 251,7 \text{ g}$  um die 300 g weniger. Zwischen der Gruppe Spontanverschluss und medikamentöser Ductusverschluss zeigen sich hinsichtlich des Geburtsgewichts keine Unterschiede (mittleres Geburtsgewicht in der Gruppe medikamentöser Ductusverschluss:  $1049,2 \text{ g} \pm 299,6 \text{ g}$ ). Die Mittelwerte des Apgar Scores sind in den Gruppen I, II und IV ist nahezu identisch. Ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) ist in den Mittelwerten des 1 Minuten und 10 Minuten Apgar Scores zwischen der Gruppe I und III wiederzufinden. Während die VLBW in der Gruppe I einen mittleren 1 Minuten Apgar Score von 5,79 haben, haben die VLBW in der Gruppe III einen mittleren 1 Minuten Apgar Score von 3,58. In der 10 Minute unterscheiden sich die Werte auch circa einen Punkt: 10 Minuten Apgar Score in der Gruppe I 8,64 und in der Gruppe III 7,48. Die Anzahl an IVH und BPD war in der Gruppe mit operativem Ductusverschluss am größten: 21 (87,5 %) VLBW mit einer IVH und 12 (50,0 %) mit einer BPD. Auch in der Gruppe mit der Kombinationstherapie waren die Zahlen für eine IVH und BPD im Vergleich zu Gruppe I und II erhöht: 12 (57,1 %) VLBW mit einer IVH und 10 (47,6 %) mit einer BPD. Bei den VLBW mit Spontanverschluss und medikamentösem Ductusverschluss war die prozentuale Anzahl für eine IVH und BPD kongruent: 43 (14,6 %) mit IVH und 54 (18,3 %) BPD in Gruppe I, 12 (14,6 %) mit IVH und 20 (24,4 %) mit BPD in Gruppe II. Die ROP kam mit 17 (81 %) VLBW am häufigsten in der Gruppe IV vor, gefolgt von Gruppe III mit 12 (50,0 %). 36 (43,9 %) der VLBW mit medikamentösem Verschluss hatten eine ROP, 101 (34,2 %) mit Spontanverschluss. In der Gruppe I war die Anzahl der VLBW mit einer PVL am höchsten: 9 (3,1 %) von 295. In den anderen Gruppen kam die PVL bei einem VLBW vor. Nahezu alle bekamen eine antibiotische Therapie mit Gentamicin. In den Gruppen III und IV waren es 100 %, in der Gruppe II 96,3 % und in der Gruppe I 87,8 %. In den ersten 28 Lebenstagen bekamen alle VLBW aus der Gruppe mit operativem Ductusverschluss eine Therapie mit Vasopressoren/ inotropen Substanzen. In der Gruppe IV waren es 90,5 %, in der Gruppe I 63,0 % und der Gruppe II 62,2 %. Zu einem akuten Nierenversagen kam es am häufigsten mit 75,0 % in Gruppe III, wobei sich das ANV hier auf das erste Stadium begrenzte. VLBW mit einer Kombinationstherapie

entwickelten in 71,4 % ein ANV, zu 57,1 % im ersten Stadium und zu 14,3 % im zweiten Stadium. In den Gruppen I und II verhielten sich die prozentualen Anteile für ein ANV mit 50,9 % in Gruppe I und 56,1 % in Gruppe II ähnlich. Es kam aber häufiger zu einem ANV im Stadium 3 in der Gruppe I: 11,9 %, wogegen es in der Gruppe II 6,1 % waren. Die Sterblichkeit war in der Gruppe mit operativem Ductusverschluss mit 33,3 % am höchsten. In der Gruppe II lag die Sterblichkeit bei 6,1 % und in der Gruppe I bei 2 %. Aus der Darstellung 13 wird ersichtlich, dass VLBW mit operativem Ductusverschluss im Vergleich zu den anderen Gruppen den größten PDA Durchmesser mit einem Mittelwert von  $2,6 \text{ mm} \pm 0,8 \text{ mm}$  aufwiesen. Die Mittelwerte für den PDA Durchmesser waren in der Gruppe II und III mit  $2,3 \text{ mm} \pm 0,5 \text{ mm}$  und  $2,3 \text{ mm} \pm 0,6 \text{ mm}$  nahezu identisch. Den kleinsten Durchmesser mit  $2,0 \text{ mm} \pm 0,6 \text{ mm}$  hatten die VLBW aus der Gruppe I. Bei der Korrektur der PDA Größe auf das GG, stellen sich die Unterschiede in der Größe gravierender dar. Den größten Durchmesser mit  $3,6 \text{ mm} \pm 1,2 \text{ mm}$  haben die VLBW aus der Gruppe mit operativem Ductusverschluss. Den kleinsten PDA Durchmesser mit  $2,0 \text{ mm} \pm 0,9 \text{ mm}$  haben die VLBW aus der Gruppe mit Spontanverschluss. Das Verhältnis von linkem Vorhof zur Aorta war bei 71,4 % der VLBW aus Gruppe IV und bei 66,7 % von den VLBW aus der Gruppe III  $> 1,4$ . Verschlechterte Blutflüsse in drei Gefäßstrombahnen waren in der Gruppe IV, mit 38,1 %, am häufigsten. Verschlechterte Blutflüsse in zwei Gefäßen waren in der Gruppe III mit 54,2 % und in einem Gefäß in der Gruppe II mit 24,4 % am häufigsten.

### **5.3 Risikofaktoren für das ANV**

#### **5.3.1 Univariate Regressionsanalyse**

Mithilfe der univariaten Regressionsanalyse konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem GG (OR: 0,998; 95 % CI: 0,998 – 0,999;  $p < 0,001$ ), GA (OR: 0,943; 95 % CI: 0,930 – 0,956;  $p < 0,001$ ), 10 Minuten APGAR Score (OR: 0,579; 95 % CI: 0,465 – 0,722;  $p < 0,001$ ), PDA Größe korrigiert auf das GG (OR: 1,56; 95 % CI: 1,207 – 2,018;  $p = 0,001$ ), Anzahl an betroffenen Gefäßen durch den PDA (OR: 2,521; 95 % CI: 1,047 – 6,068;  $p = 0,039$ ), operativer Ductusverschluss (OR: 2,616; 95 % CI: 1,017 – 6,73;  $p = 0,046$ ) und die Verwendung von Gentamicin (OR: 3,127; 95 % CI: 1,502 – 6,513;  $p = 0,002$ ) und einem akuten Nierenversagen dargestellt werden.

#### **5.3.2 Multivariate Regressionsanalyse**

Mithilfe der univariaten und multivariaten Regressionsanalyse konnten potenzielle Risikofaktoren für das ANV herausgearbeitet werden. Es wurden dabei das GG und GA betrachtet. Die Variablen, die signifikant in der univariaten Regressionsanalyse waren, wurden für die multiple Regressionsanalyse verwendet. Das GG und GA wirken sich nahezu gleichermaßen auf die univariate Regressionsanalyse aus, sodass nur das GG



in die Rechnung für die multivariate Analyse einbezogen wurde. Bei der multiplen Regressionsanalyse haben wir vorwärts Wald und rückwärts Wald mit einem Einschluss p-Wert von 0,05 und Ausschluss p-Wert von 0,01 angewendet. Außerdem wurde das Ergebnis der multivariaten Regressionsanalyse mittels dem  $R^2$  Wert überprüft. Die multiple Regressionsanalyse zeigte eine signifikante Assoziation zwischen dem akuten Nierenversagen und dem GG (OR 0,998; 95 % CI: 0,997 – 0,999;  $p < 0,001$ ), dem 10 Minuten APGAR Score (OR: 0,692; 95 % CI: 0,507 – 0,944;  $p = 0,02$ ) und Gentamicin (OR: 3,508; 95 % CI: 1,039 – 11,846;  $p = 0,043$ ) (siehe Tabelle 11).

Tabelle 9: Patientencharakteristika (n=422) aufgeteilt nach der Therapiemodalität

Patients characteristics	Spontaneous closure (n = 295)	Ibuprofen (n = 82)	Surgery (n = 24)	Ibuprofen + surgery (n = 21)	P – values (2-sided)	Spontaneous closure-Ibuprofen	Spontaneous closure - surgery	Spontaneous closure – combination
<b>Antenatal steroids</b>	253 (85,8 %)	73 (89,0 %)	22 (91,7 %)	20 (95,2 %)	0,42	0,263	0,555	0,332
<b>Delivery method</b>	286 C-section (96,9%) 9 vaginal birth (3,1 %)	79 C-section (96,3 %) 2 vaginal birth (2,4 %)	23 C-section (95,8 %) 1 vaginal birth (4,2 %)	21 C-section (100 %)	0,962	1,0	1,0	0,648
<b>GA [weeks]</b>	23+6 - 36+0 mean 29+5 ± 2+5	24+1 - 35+0 mean 28+6 ± 2+1	23+5 - 30+3 mean 26+0 ± 2+0	23+6 – 31+3 mean 26+4 ± 2+0	< 0,001	0,01	<0,001	<0,001
<b>BW [grams]</b>	320 – 1.495 mean 1.102,9 ± 293,0	330 – 1.490 mean 1.049,2 ± 299,6	430 – 1.445 mean 776,7 ± 319,0	410 – 1.450 mean 804,1 ± 251,7	< 0,001	0,937	<0,001	<0,001
<b>IUGR</b>	105 (35,6 %)	17 (20,7 %)						
<b>Umbilical arterial pH</b>	6,80 – 7,48 mean 7,32 ± 0,08	7,1 – 7,45 mean 7,32 ± 0,06	6,89 – 7,43 mean 7,30 ± 0,1	7,04 – 7,52 mean 7,31 ± 0,1	0,791	0,678	0,336	0,962
<b>Gender</b>	170 male (57,6%) 125 female (42,4%)	39 male (47,6%) 43 female (52,4%)	15 male (62,5%) 9 female (37,5%)	8 male (38,1%) 13 female (61,9%)	0,131	0,131	0,674	0,11
<b>Multiparity</b>	82 twins (27,8%)	25 twins (30,5%)	9 twins (37,5%)	9 twins (42,9%)	0,263	0,780	0,666	0,038

	14 triplets (4,7%)	5 triplets (6,1%)	1 triplet (4,2%)	3 triplets (14,3%)				
<b>APGAR score</b>								
<b>1 min</b>	0 - 10 (mean 5,79)	2 - 9 (mean 5,84)	1 - 8 (mean 3,58)	2 - 8 (mean 4,62)	< 0,001	1,0	<0,001	0,008
<b>5 min</b>	3 - 10 (mean 7,95)	4 - 10 (mean 7,83)	4 - 9 (mean 6,86)	4 - 9 (mean 7,19)	< 0,001	1,0	0,003	0,029
<b>10 min</b>	5 - 10 (mean 8,64)	6 - 10 (mean 8,43)	5 - 9 (mean 7,48)	7 - 10 (mean 8,48)	< 0,001	0,453	<0,001	1,0
<b>IVH (any grade)</b>	43 (14,6%)	12 (14,6%)	21 (87,5%)	12 (57,1%)	< 0,001	1,0	< 0,001	<0,001
<b>BPD (any severity)</b>	54 (18,3%)	20 (24,4%)	12 (50,0%)	10 (47,6%)	< 0,001	0,205	0,001	0,003
<b>PVL</b>	9 (3,1%)	1 (1,2%)	1 (4,2%)	1 (4,8%)	0,735	0,474	1,0	1,0
<b>ROP (any grade)</b>	101 (34,2%)	36 (43,9%)	12 (50,0%)	17 (81,0%)	< 0,001	0,064	0,011	<0,001
<b>NEC (&gt; stage 1)</b>	0	1 (1,2%)	0	0	0,298	0,215		
<b>Ibuprofen (dose mg/kg)</b>	n. a.	18,9 ± 6,3	n. a.	17,2 ± 9,5	n. s.			
<b>Gentamicin</b>	259 (87,8%)	79 (96,3%)	24 (100 %)	21 (100 %)	< 0,001	0,005	0,09	0,148
<b>Inotropes/vasopressors (during first 28 days of life)</b>	186 (63,0 %)	51 (62,2 %)	24 (100 %)	19 (90,5%)	<0,001	0,84	0,009	0,263
<b>AKI (stage 1-3)</b>	150 (50,9 %)	46 (56,1 %)	18 (75,0 %)	15 (71,4 %)				
<b>Stage 1</b>	94 (31,9 %)	35 (42,7 %)	18 (75,0 %)	12 (57,1 %)				
<b>Stage 2</b>	21 (7,1 %)	6 (7,3 %)	0	3 (14,3 %)	0,0027	0,192	0,001	0,016
<b>Stage 3</b>	35 (11,9 %)	5 (6,1 %)	0	0				
<b>Mortality</b>	6 (2 %)	5 (6,1 %)	8 (33,3 %)	0 (0,0 %)	< 0,001	0,066	<0,001	1,0

P values (2-sided) denote differences between all subgroups

Tabelle 10: Charakteristika des PDA aufgeteilt nach Therapiemodalitäten

Characteristics	Spontaneous Closure (n = 295)	Ibuprofen (iv) (n = 82)	Surgery (n = 24)	Ibuprofen (iv) + Surgery (n = 21)	p values (2-sided)	Spontaneous-Ibuprofen	Spontaneous-surgery	Spontaneous - combination
PDA Diameter [mm]	2,0 ± 0,6	2,3 ± 0,5	2,6 ± 0,8	2,3 ± 0,6	<0,001	<0,001	0,005	0,591
PDA (size corrected for BW [mm])	2,0 ± 0,9	2,5 ± 1,2	3,6 ± 1,2	2,9 ± 1,0	<0,001	0,002	<0,001	<0,001
PDA diameter classification [mm]								
≥ 1.5 - ≤ 3	141 (47,8%)	67 (81,7%)	18 (75%)	18 (85,7%)	0,541	0,185	1,0	0,773
> 3	9 (3,1%)	5 (6,1%)	3 (12,5%)	1 (4,8%)	0,501	0,766	0,141	1,0
LA:AO ratio > 1.4	11 (3,7%)	36 (43,9%)	16 (66,7%)	15 (71,4%)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Abnormal blood flow*								
1 vessel	57 (19,3%)	20 (24,4%)	4 (16,7%)	5 (23,8%)	0,537	0,555	0,232	0,625
2 vessels	19 (6,4%)	26 (31,7%)	13 (54,2%)	7 (33,3%)	<0,001	<0,001	<0,001	0,007
3 vessels	4 (1,4%)	13 (15,9%)	5 (20,8%)	8 (38,1%)	<0,001	<0,001	0,001	<0,001

P values (2-sided) denote differences between all subgroups

Tabelle 11: Ergebnisse der univariaten und multiplen Regressionsanalyse

	Univariate analysis			Multiple logistic analysis (n=242, R2=0.2)		
	Odds ratio	P-value	95% CI	Odds ratio	P-value	95% CI
GA	0,943	<0,001	0,930-0,956			
BW*	0,998	<0,001	0,998-0,999	0,998	<0,001	0,997-0,999
Umbilical arterial pH	0,174	0,16	0,015-1,989			
Gender	0,864	0,46	0,587-1,272			
APGAR score at 10min.*	0,579	<0,001	0,465-0,722	0,692	0,02	0,507-0,944
PDA size	1,050	0,793	0,730-1,510			
PDA size corrected for BW*	1,560	0,001	1,207-2,018		0,832	
PDA with one affected circulatory	0,803	0,392	0,486-1,326			
PDA with two affected circulatories	1,135	0,660	0,647-1,990			
PDA with tree affected circulatories*	2,521	0,039	1,047-6,068		0,076	
Ibuprofen for PDA closure	1,113	0,667	0,683-1,815			
Surgery for PDA closure*	2,616	0,046	1,017-6,730		0,847	
Surgery+Ibuprofen for PDA closure	2,593	0,07	0,925-7,272			
Gentamicin*	3,127	0,002	1,502-6,513	3,508	0,043	1,039-11,846

## 5.4 Entwicklung der Serumkreatininmittelwerte in den einzelnen Gruppen

### 5.4.1 Gruppe I

Graph 1 in Abbildung 4 stellt den Verlauf der Serumkreatininwerte über die ersten 10 Lebenstage bei den VLBW mit Spontanverschluss dar. Auf der Y-Achse sind die Mittelwerte der Serumkreatininwerte angegeben, auf der X-Achse die postnatalen Lebenstage. Zu beachten ist hierbei, dass die ersten sechs Lebenstage auf der X-Achse von eins bis sechs skaliert sind, Tag 10 jedoch eine Zeitspanne vom sechsten bis zum zehnten Lebenstag darstellt. Die Skalierung wurde absichtlich ausgewählt, da bei den VLBW mit Spontanverschluss nach einer Woche nicht mehr täglich das Serumkreatinin bestimmt wurde. Zusätzlich wurden Fehlerbalken mit dem 95 % Koinfidenzintervall in die Graphik eingezeichnet. Der Serumkreatininmittelwert am ersten Lebenstag betrug 0,62 mg/dL, das 95 % CI lag bei 0,59 mg/dL bis 0,66 mg/dL. Innerhalb der ersten fünf Lebenstage stiegen die Serumkreatininwerte weiter an: An Tag zwei lag der Mittelwert bei 0,93 mg/dL und das 95 % CI bei 0,90 mg/dL bis 0,95 mg/dL, an Tag drei bei 1,1 mg/dL und das 95 % CI bei 1,06 mg/dL bis 1,15 mg/dL, an Tag vier bei 1,22 mg/dL und das 95 % CI bei 1,15 mg/dL bis 1,28 mg/dL und an Tag fünf bei 1,30 mg/dL und das 95 % CI bei 1,20 mg/dL bis 1,40 mg/dL. Am sechsten Tag war eine leicht fallende Tendenz mit einem Serumkreatininwert von 1,27 mg/dL und einem 95 % CI von 1,16 mg/dL bis 1,38 mg/dL zu verzeichnen. Das Serumkreatinin normalisierte sich innerhalb von sechs bis zehn Tagen postnatal auf einen Wert von 0,50 mg/dL und ein 95 % CI von 0,48 mg/dL bis 0,52 mg/dL.

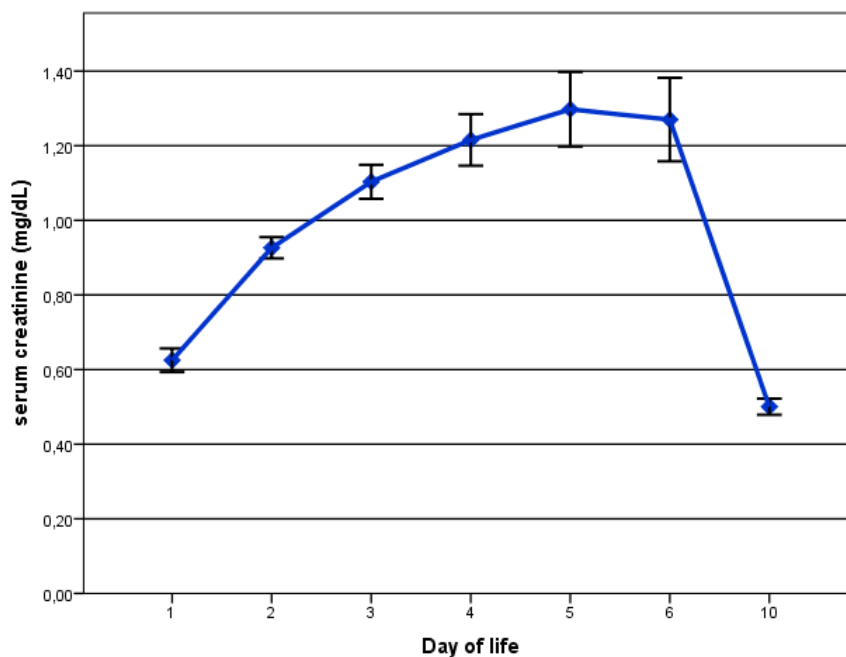


Abbildung 4:  
Graph 1 -  
Serumkreatinin-  
mittelwerte bei  
VLBW mit  
Spontanverschluss  
des PDA

### 5.4.2 Gruppe II

Graph 2 in Abbildung 5 stellt den Verlauf der Serumkreatininwerte über die ersten 8 Lebenstage bei den VLBW mit medikamentösem Ductusverschluss dar. Auf der Y-Achse sind die Mittelwerte der Serumkreatininwerte mit Fehlerbalken angegeben, auf der X-Achse die postnatalen Lebenstage. Um einen Vergleich mit Gruppe I durchführen zu können wurde jeweils der Mittelwert von den Tagen ermittelt, an denen die Ibuprofengaben erfolgten. Eins und zwei auf der X-Achse stehen für das Serumkreatinin in den ersten beiden Lebenstagen. Lebenstag 3,8 heißt, dass die erste Dosis an Ibuprofen im Mittel an diesem Tag gegeben wurde. Die zweite Dosis wurde im Mittel an Tag 4,7 und die dritte Dosis an Tag 5,9 verabreicht. Drei VLBW haben an Tag 6,5 eine vierte Dosis an Ibuprofen erhalten. Tag sieben steht für den Kreatininwert am Tag nach der letzten Ibuprofengabe und Tag acht für eine Zeitspanne in den ersten fünf Tagen nach der letzten Ibuprofengabe. Der Serumkreatininmittelwert am ersten Lebenstag betrug 0,59 mg/dL, das 95 % CI lag bei 0,55 mg/dL bis 0,63 mg/dL. Innerhalb des Zeitraumes der Ibuprofentherapie stiegen die Serumkreatininwerte weiter an: An Tag zwei lag der Mittelwert bei 0,85 mg/dL und das 95 % CI bei 0,78 mg/dL bis 0,92 mg/dL, an Tag 3,8 bei 1,09 mg/dL und das 95 % CI bei 1,02 mg/dL bis 1,17 mg/dL, an Tag 4,7 bei 1,25 mg/dL und das 95 % CI bei 1,16 mg/dL bis 1,35 mg/dL, an Tag 5,9 bei 1,41 mg/dL und das 95 % CI bei 1,25 mg/dL bis 1,57 mg/dL und an Tag 6,5 bei 1,51 mg/dL und das 95 % CI lag bei -0,20 mg/dL bis 3,21 mg/dL. Das 95 % CI ist aufgrund der niedrigen VLBW Zahl (3) an diesem Tag sehr hoch. Am Tag nach der letzten Ibuprofengabe war eine leicht fallende Tendenz mit einem Serumkreatininwert von 1,42 mg/dL und einem 95 % CI von 1,29 mg/dL bis 1,55 mg/dL zu verzeichnen. Das Serumkreatinin normalisierte sich innerhalb von fünf Tagen nach Ibuprofentherapie mit einem Wert von 0,91 mg/dL und einem 95 % CI von 0,78 mg/dL bis 1,04 mg/dL.

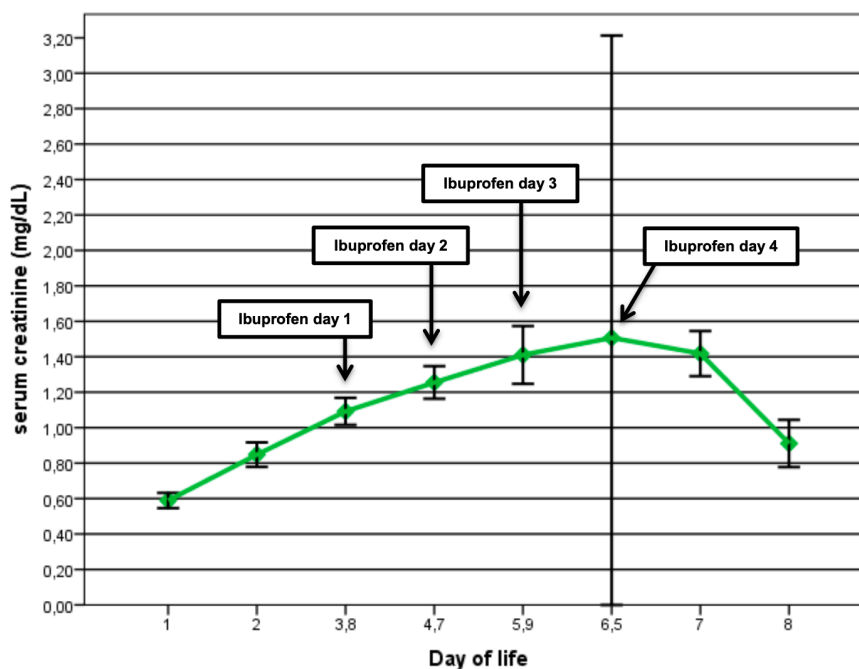


Abbildung 5:  
Graph 2 –  
Serumkreatinin-  
mittelwerte bei  
VLBW mit  
medikamentösem  
Verschluss des  
PDA

### 5.4.3 Gruppe III

Graph 3 in Abbildung 6 stellt den Verlauf der Serumkreatininwerte über die Lebensstage bei den VLBW mit operativem Ductusverschluss dar. Auf der Y-Achse sind die Mittelwerte der Serumkreatininwerte und auf der X-Achse die postnatalen Lebensstage angegeben. Zu beachten ist, dass auf der X-Achse nach Tag eins, Tag fünf und Tag sechs folgen. Da die Operation im Durchschnitt an Tag 7,4 stattfand, wurden jeweils die Serumkreatininwerte zwei Tage vor und drei Tage nach der Operation erhoben. Tag 13 gibt den Serumkreatininmittelwert zwischen dem fünften bis zehnten Tag nach der Operation an. Es wurden Fehlerbalken mit dem 95 % Konfidenzintervall in die Graphik eingezeichnet. Der Serumkreatininmittelwert am ersten Lebenstag betrug 0,79 mg/dL, das 95 % CI lag bei 0,39 mg/dL bis 1,18 mg/dL. Die Serumkreatininwerte stiegen bis zum sechsten Lebenstag weiter an. An Tag fünf betrug das Serumkreatinin 1,14 mg/dL und das 95 % CI 0,87 mg/dL bis 1,41 mg/dL. An Tag sechs stieg das Serumkreatinin auf 1,42 mg/dL an und das 95 % CI lag bei 1,19 mg/dL bis 1,66 mg/dL. Am Tag der Operation und bis zu zwei Tage postoperativ zeigte die Kurve einen steigenden Verlauf: am Operationstag lag der Mittelwert bei 1,62 mg/dL und das 95 % CI bei 1,43 mg/dL bis 1,83 mg/dL, am ersten postoperativen Tag bei 1,76 mg/dL und das 95 % CI bei 1,53 mg/dL bis 1,99 mg/dL und am zweiten postoperativen Tag bei 1,78 mg/dL und das 95 % CI bei 1,46 mg/dL bis 2,09 mg/dL. Am dritten postoperativen Tag war Serumkreatinin stabil mit einem Mittelwert von 1,72 mg/dL und einem 95 % CI von 1,35 mg/dL bis 2,10 mg/dL. Das Serumkreatinin normalisierte sich innerhalb von fünf bis zehn Tagen postoperativ auf einen Mittelwert von 0,98 mg/dL und ein 95 % CI von 0,75 mg/dL bis 1,20 mg/dL.

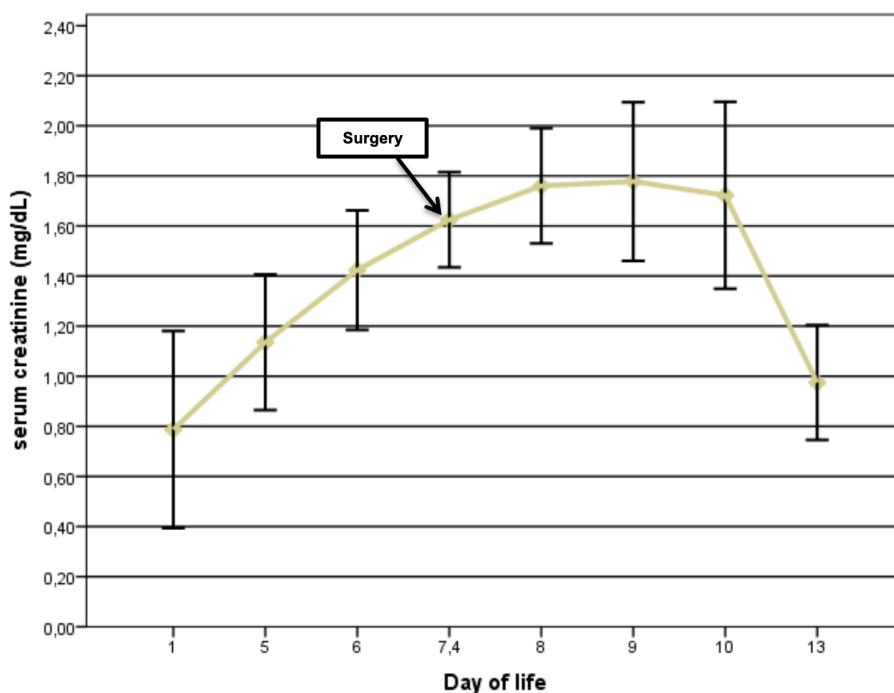


Abbildung 6:  
Graph 3 –  
Serumkreatinin-  
mittelwerte bei  
VLBW mit  
operativem  
Ductusver-  
schluss



#### 5.4.4 Gruppe IV

Graph 4 in Abbildung 7 stellt den Verlauf der Serumkreatininwerte über die Lebenstage bei VLBW, die nach Versagen der medikamentösen Therapie einen operativen Ductusverschluss bekamen, dar. Auf der Y-Achse sind die Mittelwerte der Serumkreatininwerte mit Fehlerbalken aufgetragen, auf der X-Achse die Lebenstage. Ibuprofen wurde im Durchschnitt an Tag 4,2, Tag 5,1, Tag 6 und Tag 7 verabreicht. Die Operation wurde im Durchschnitt an Tag 9,7 durchgeführt.

Der Serumkreatininmittelwert am ersten Lebenstag betrug 0,59 mg/dL, das 95 % CI lag bei 0,51 mg/dL bis 0,67 mg/dL. Vor dem Beginn der intravenösen Ibuprofentherapie war das Serumkreatinin auf 0,89 mg/dL mit einem 95 % CI von 0,72 mg/dL bis 1,05 mg/dL angestiegen. Während der Ibuprofentherapie stiegen die Serumkreatininwerte weiter an: An Tag 4,2 lag der Mittelwert bei 1,16 mg/dL und das 95 % CI bei 0,97 mg/dL bis 1,35 mg/dL, an Tag 5,1 bei 1,35 mg/dL und das 95 % CI bei 1,02 mg/dL bis 1,68 mg/dL, an Tag 6 bei 1,67 mg/dL und das 95 % CI bei 0,65 mg/dL bis 2,69 mg/dL und an Tag fünf bei 2,03 mg/dL. Ein 95 % CI konnte hier nicht angegeben werden, da nur ein VLBW in dieser Gruppe eine vierte Dosis Ibuprofen erhielt. In den darauffolgenden Tagen waren die Serumkreatininwerte rückläufig und nahmen am Tag der Operation einen zweiten Höhepunkt an mit einem Wert von 1,58 mg/dL und einem 95 % CI von 1,24 mg/dL bis 1,92 mg/dL. Ein dritter Höhepunkt zeigte sich drei Tage postoperativ mit einem Serumkreatininwert von 1,78 mg/dL und einem 95 % CI von 1,27 mg/dL bis 2,29 mg/dL. Innerhalb von fünf bis zehn Tagen waren die Werte mit 0,95 mg/dL und einem 95 % CI von 0,66 mg/dL bis 1,25 mg/dL rückläufig.

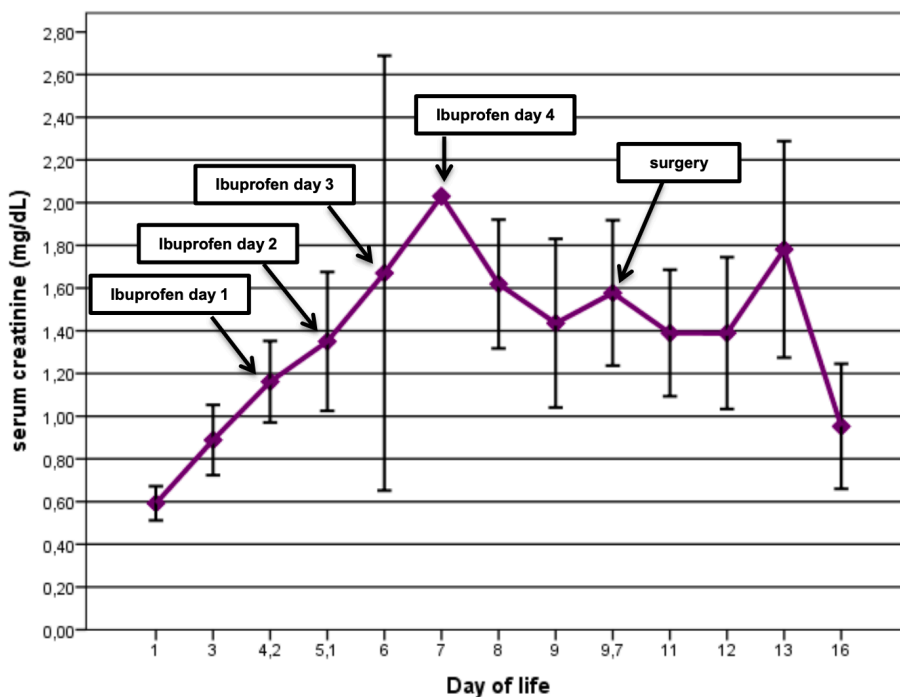


Abbildung 7:  
Graph 4 –  
Serumkreatinin-  
mittelwerte bei  
VLBW mit  
Kombinations-  
therapie aus  
medikamen-  
tösem und  
operativem  
Ductusver-  
schluss

#### **5.4.5 Vergleich der Serumkreatininwerte in den Gruppen**

Zur Signifikanzprüfung des Serumkreatininanstiegs innerhalb einer Gruppe wurde der Friedman Test für verbundene Stichproben angewendet, da keine Normalverteilung vorlag. In der Gruppe mit Spontanverschluss war ein signifikanter Anstieg ( $p < 0,001$ ) des Serumkreatinins zwischen Tag 1 und Tag 3 und zwischen Tag 1 und Tag 5 zu sehen. In der Gruppe mit medikamentösem Ductusverschluss wurde ein signifikanter Kreatininanstieg ( $p < 0,001$ ) zwischen dem ersten Tag der Ibuprofengabe und dem Kreatininwert nach der Ibuprofentherapie dargestellt. In der Gruppe mit operativem Ductusverschluss konnte ein signifikanter Kreatininanstieg ( $p < 0,001$ ) zwischen Tag 1 und dem Tag nach der Operation gezeigt werden. Auch in der Gruppe mit der Kombinationstherapie ist ein signifikanter Kreatininanstieg ( $p = 0,004$ ) zu sehen.

#### **5.5 Entwicklung der Serumkreatininwerte in den Gruppen aufgeteilt nach dem Geburtsgewicht**

##### **5.5.1 Gruppe I**

Die Graphen in Abbildung 8 stellen die Serumkreatininwerte aus der Gruppe I aufgeteilt in die vier Gewichtsklassen dar. Auf der Y-Achse sind die Mittelwerte der Serumkreatininwerte und auf der X-Achse die postnatalen Lebenstage abgebildet. Tag 10 auf der x-Achse ist der einzige Wert, der nicht einen bestimmten Tag, sondern eine Zeitspanne vom sechsten bis zum zehnten Lebenstag darstellt. Desto geringer das Geburtsgewicht der VLBW ist, desto höher sind die Serumkreatininwerte. In der Gruppe mit einem Geburtsgewicht kleiner 749 g stieg das Serumkreatinin von 0,64 mg/dL am ersten Lebenstag bis auf 1,63 mg/dL am fünften Lebenstag an. Innerhalb der nächsten Lebenstage war der Wert rückläufig und lag zwischen dem sechsten bis zehnten Lebenstag bei 0,49 mg/dL. In der Gruppe mit einem Geburtsgewicht zwischen 750 g und 999 g war auch ein Anstieg des Kreatinins zu sehen, jedoch nicht so steil wie in der Gruppe mit einem Geburtsgewicht kleiner als 749 g. Hier stieg der Wert von 0,67 mg/dL am ersten Lebenstag auf 1,57 mg/dL am sechsten Lebenstag an. Das Serumkreatinin normalisierte sich in den darauffolgenden Tagen auf 0,52 mg/dL. Bei den VLBW mit einem Geburtsgewicht zwischen 1.000 g und 1.249 g war die Kurve flacher als bei den leichteren VLBW. Das Serumkreatinin stieg von 0,62 mg/dL am ersten Tag auf maximal 1,19 mg/dL am vierten Lebenstag an. Danach kam es zu einem Abfall bis auf 0,51 mg/dL zwischen dem sechsten und zehnten Lebenstag. In der Gruppe mit einem Geburtsgewicht zwischen 1.250 g und 1.499 g lag das Serumkreatinin am ersten Tag bei 0,60 mg/dL, stieg an Tag fünf bis auf 1,07 mg/dL an und normalisierte sich zwischen dem sechsten und zehnten Lebenstag mit einem Wert von 0,48 mg/dL.

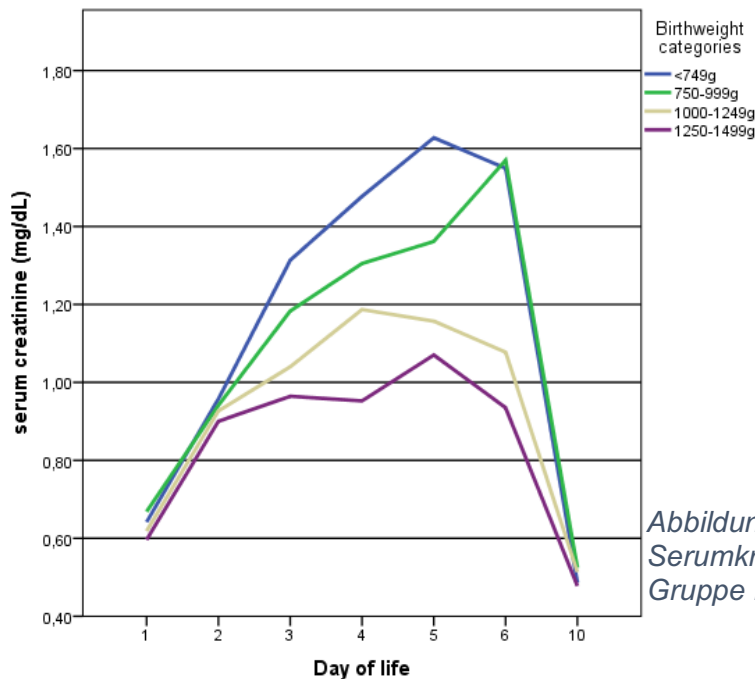


Abbildung 8:  
Serumkreatininmittelwerte der  
Gruppe I aufgeteilt nach dem GG

### 5.5.2 Gruppe II

Die Graphen in Abbildung 9 stellen die Serumkreatininwerte aus der Gruppe II aufgeteilt in die vier Gewichtsklassen dar. Auf der Y- Achse sind die Mittelwerte der Serumkreatininwerte und auf der X-Achse die postnatalen Lebenstage abgebildet. Wie bereits weiter oben beschrieben, sind auf der x-Achse auch die Tage beschrieben, an denen die Ibuprofengaben erfolgten. Im Vergleich zu den Kurvenverläufen der Gruppe I, sind die Kurven in der Gruppe II nicht nach den Gewichtsklassen sortiert. VLBW mit einem Geburtsgewicht zwischen 750 g und 999 g und zwischen 1.000 g und 1.249 g erreichen nach intravenöser Ibuprofengabe höhere Serumkreatininwerte als VLBW mit einem Geburtsgewicht kleiner als 749 g oder zwischen 1.250 g und 1.499 g.

Tag 10 auf der x-Achse ist der einzige Wert, der nicht einen bestimmten Tag, sondern eine Zeitspanne vom sechsten bis zum zehnten Lebenstag darstellt. Desto geringer das Geburtsgewicht der VLBW ist, desto höher sind die Serumkreatininwerte. In der Gruppe mit einem Geburtsgewicht kleiner 749 g stieg das Serumkreatinin von 0,64 mg/dL am ersten Lebenstag bis auf 1,63mg/dL am fünften Lebenstag an. Innerhalb der nächsten Lebenstage war der Wert regredient und lag zwischen dem sechsten bis zehnten Lebenstag bei 0,49 mg/dL.

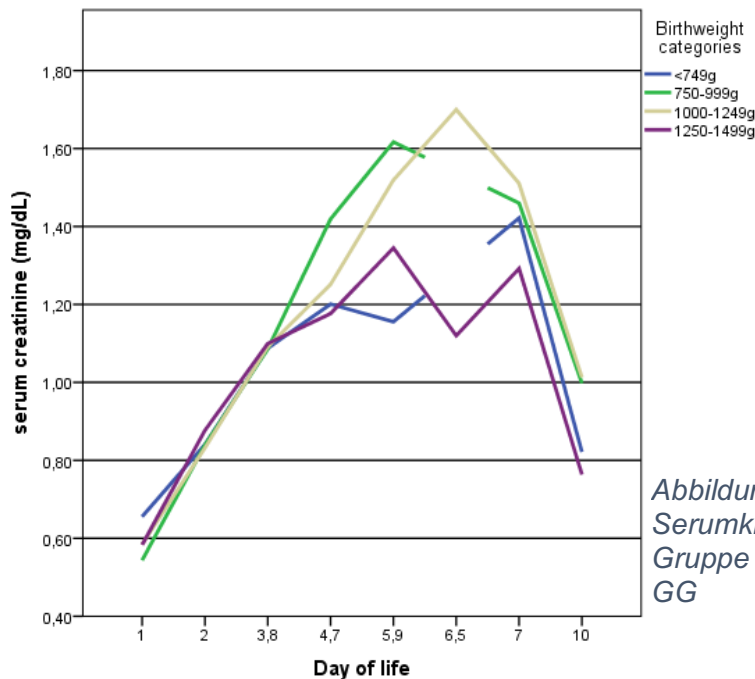


Abbildung 9:  
Serumkreatininmittelwerte der  
Gruppe II aufgeteilt nach dem  
GG

### 5.5.3 Gruppe III

Die Graphen in Abbildung 10 stellen die Serumkreatininwerte aus der Gruppe III aufgeteilt in die vier Gewichtsklassen dar. Auf der Y- Achse sind die Mittelwerte der Serumkreatininwerte und auf der X-Achse die postnatalen Lebenstage mit dem Operationstag abgebildet. In allen drei Gewichtsklassen bis auf VLBW mit einem GG zwischen 1.000 – 1.249 g, kommt es nach der Operation zu einem Höhepunkt des Kreatininanstiegs und anschließend zu einem Abfall. In der Gruppe mit VLBW mit einem GG zwischen 750 g – 999 g sind die Kreatininmittelwerte am höchsten. Sie steigen von 0,51 mg/dL bis auf maximal 2,45 mg/dL drei Tage postoperativ an und fallen anschließend auf 0,85 mg/dL am sechsten postoperativen Tag. Die nächste Gewichtsklasse mit den zweithöchsten Kreatininwerten sind die VLBW mit einem GG  $\leq$  749 g. Die Werte steigen von 0,89 mg/gL bis auf max. 1,78 mg/dL am zweiten postoperativen Tag an. Nach dem Maximum sind die Werte regredient und liegen am sechsten postoperativen Tag bei 1,05 mg/dL. In der Gruppe der VLBW mit einem GG zwischen 1.000 g bis 1.249 g kommt es etwas langsamer zu einem Anstieg der Serumkreatininwerte von 0,46 mg/dl bis 1,53 mg/dL am ersten postoperativen Tag. Anschließend fallen die Werte auf 1,21 mg/dL, steigen auf 1,54 mg/dL und fallen am sechsten postoperativen Tag auf 0,65 mg/dL. Bei den VLBW mit einem GG zwischen 1.250 g und 1.499 g steigen die Serumkreatininwerte nicht so stark an, wie in den anderen Gruppen (von 0,46 mg/dL auf 1,53 mg/dL am ersten postoperativen Tag). Auch in dieser Gruppe normalisieren sich die Werte am sechsten postoperativen Tag und liegen bei 0,65 mg/dL.

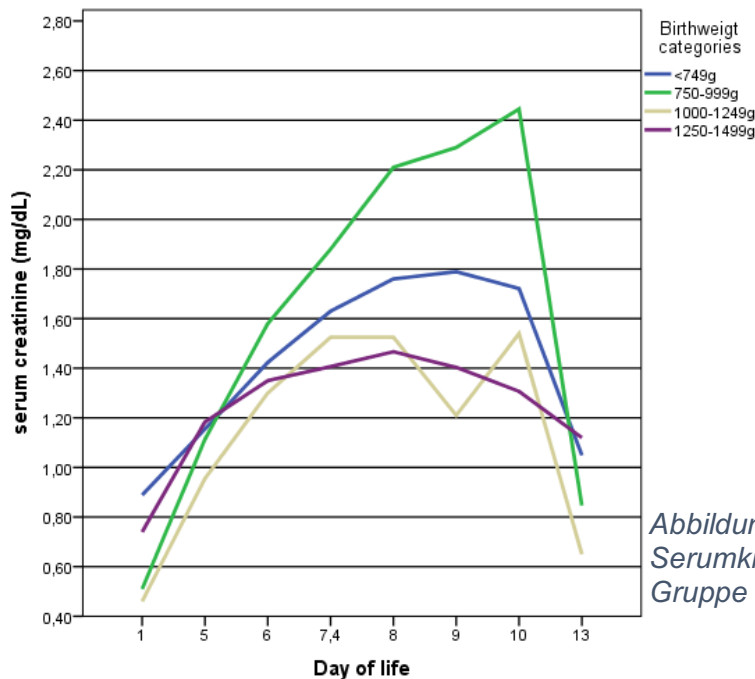


Abbildung 10:  
Serumkreatininmittelwerte der  
Gruppe III aufgeteilt nach dem GG

#### 5.5.4 Gruppe IV

Die Graphen in Abbildung 11 stellen die Serumkreatininwerte aus der Gruppe IV aufgeteilt in die vier Gewichtsklassen dar. Auf der Y- Achse sind die Mittelwerte der Serumkreatininwerte und auf der X-Achse die postnatalen Lebenstage inklusive der Tage an denen Ibuprofen gegeben wurde und die Operation durchgeführt wurde abgebildet. Die Lücken in den Graphen ergeben sich dadurch, dass an diesen Tagen die Serumkreatininwerte nicht bestimmt wurden. In dieser Gruppe entwickelten VLBW mit einem GG zwischen 1.000 g bis 1.249 g die höchsten Serumkreatininwerte. Es kommt zu einem Anstieg während der Ibuprofengabe (von 0,61 mg/dL auf 2,01 mg/dl) und einem weiteren Anstieg am Tag der Operation auf 2,15 mg/dL. Die Werte sind postoperativ rückläufig und fallen bis auf 1.20 mg/dL. Die Gruppe mit den zweithöchsten Kreatininwerten sind die VLBW mit einem GG zwischen 750 g und 999 g. Nach der Ibuprofengabe steigen die Werte bis auf 1,99 mg/dL und postoperativ weiter auf 2,21 mg/dL, sind aber danach regredient und fallen auf 1,07 mg/dL. VLBW mit einem GG  $\leq$  749 g entwickeln nach der Ibuprofengabe hohe Kreatininwerte mit 2,03 mg/dL. Postoperativ steigen die Werte bis auf maximal 1,40 mg/dL an und normalisieren sich anschließend wieder. VLBW mit einem GG zwischen 1.250 g bis 1.499 g hatten die niedrigsten Serumkreatininwerte mit einem Maximum von 1,50 mg/dL nach der Ibuprofengabe.

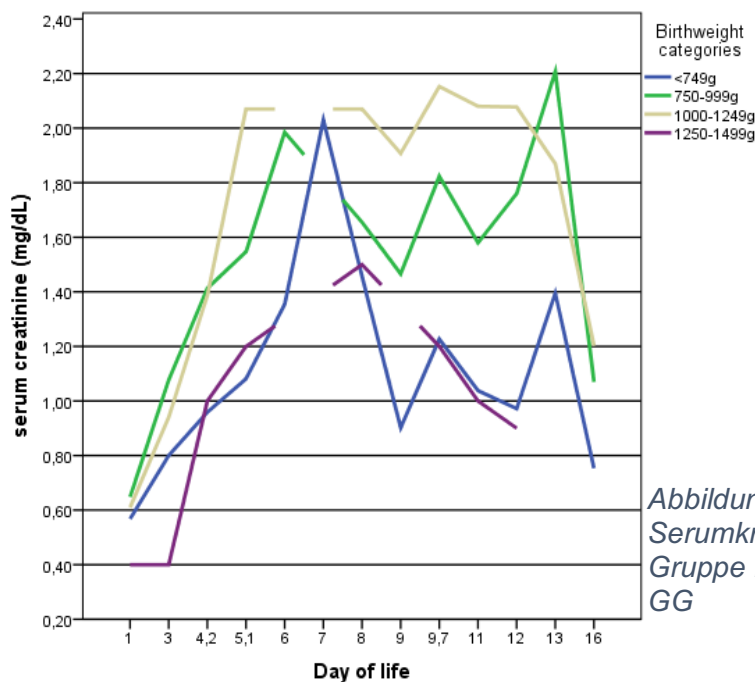


Abbildung 11:  
Serumkreatininmittelwerte der  
Gruppe IV aufgeteilt nach dem  
GG

### 5.6 Wie wurde die Gesamtibuprofendosis gewählt?

In der Gruppe mit medikamentösem Ductusverschluss konnte die Dosierung von Ibuprofen bei 80 von 82 Patienten herausgearbeitet werden. Die niedrigste Dosierung lag bei 10 mg/kg KG und die höchste bei > 25 mg/kg KG. Im Mittel lag die Dosierung bei 18,3 mg/kg KG. In Tabelle 12 sind die Dosierungen tabellarisch zusammengefasst. 32 Patienten (39,0 %) wurden leitliniengerecht therapiert, 37 (45,1 %) bekamen eine Ibuprofendosis < 20 mg/kg KG und 11 (13,4 %) eine Dosis mit mehr als 20 mg/kg KG. Bei zwei Patienten (2,4 %) musste zum erfolgreichen Verschluss des PDA ein zweiter Zyklus Ibuprofen verabreicht werden. Während der eine in beiden Zyklen eine Gesamtdosis von 25 mg/kg KG bekam, waren es beim Anderen in ersten Zyklus 20 mg/kg KG und im zweiten Zyklus 25 mg/kg KG.

Ibuprofen Dosierung	Anzahl Patienten
10 mg/kg KG	4 (4,9 %)
15 mg/kg KG	33 (40,2 %)
20 mg/kg KG	32 (39,0 %)
25mg/kg KG	9 (11,0 %)
> 25 mg/kg KG	2 (2,4 %)

Tabelle 12: Ibuprofen- Dosierung in der Gruppe des medikamentösen Ductusverschluss

Es konnte in der Gruppe mit Kombinationstherapie die Gesamtibuprofendosierung bei 20 von 21 Patienten aufgezeichnet werden. Die niedrigste Dosierung lag bei 10 mg/kg KG und die höchste bei > 25 mg/kg KG. Im Mittel lag die Dosierung bei 17,0 mg/kg KG. Die Tabelle 13 zeigt die Ibuprofen Dosierung mit der jeweiligen Patientenanzahl. 3 Patienten (14,3 %) wurden leitliniengerecht therapiert, 13 (61,9 %) bekamen eine

Ibuprofendosis < 20 mg/kg KG und 4 (19,1 %) eine Dosis mit mehr als 20 mg/kg KG. Ein Patient erhielt zwei Zyklen, wobei die Dosis im ersten Zyklus bei 25 mg/kg KG und im zweiten Zyklus bei 20 mg/kg KG lag.

Ibuprofen Dosierung	Anzahl Patienten
10 mg/kg KG	6 (28,6 %)
15 mg/kg KG	7 (33,3 %)
20 mg/kg KG	3 (14,3 %)
25mg/kg KG	2 (9,5 %)
> 25 mg/kg KG	2 (9,6 %)

Tabelle 13: Ibuprofen- Dosierung in der Gruppe der Kombinationstherapie

### 5.7 Zusammenhang der Ibuprofendosis und des akuten Nierenversagens

Vergleicht man die Rate vom ANV in den Gruppen II (medikamentöser Ductusverschluss) und Gruppe IV (Kombinationstherapie), so fällt auf, dass es in Gruppe IV insgesamt häufiger zu einem ANV kam (71,4 % : 56,1 %) (Tabelle 9). In der Gruppe IV entwickelten die meisten VLBW, 57,1 %, ein ANV Stadium I und 14,3 % ein ANV Stadium II. In Gruppe II hatten 42,7 % ein ANV Stadium I, 7,3 % ein ANV Stadium II und 6,1 % ein ANV Stadium III. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer erhöhten Ibuprofendosis und einem Therapieerfolg. Betrachtet man die verwendeten Dosierungen in Tabelle 12 und 13, so wurde in der Gruppe mit medikamentösem Ductusverschluss häufiger eine höhere Dosierung gewählt.

### 5.8 Darstellung der Therapiemodalitäten über die Jahre verteilt

In Tabelle 14 ist für die Jahre 2009 bis 2015 die jeweilige Anzahl der VLBW mit Spontanverschluss oder den jeweiligen Therapieoptionen (medikamentöser bzw. operativer Ductusverschluss und die Kombinationstherapie) zusammengefasst. Daraus wird ersichtlich, dass bei nahezu gleichbleibenden jährlichen VLBW zwischen 50 bis 60 und einer nahezu unveränderten Anzahl an spontanen Ductusverschlüssen zwischen 40 bis 45, sich vor allem die Zahlen in der Spalte der Ibuprofentherapie und des operativen Ductusverschlusses ändern. Von 2009 bis 2011 wurden die meisten VLBW mit Ibuprofen behandelt: 2009 waren es 13 von 59 (22 %), 2010 waren es elf von 47 (23,4 %) und im Jahr 2011 18 von 58 (31 %). In den Jahren 2012 bis 2014 wurden jeweils 9 VLBW mit Ibuprofen therapiert (2012: 12,9 %, 2013: 13,8 %, 2014: 15 %). Es ist in diesen Jahren ein Anstieg an operativen Ductusverschlüssen zu verzeichnen (2012: 10 %, 2013: 15,4 %). Ab 2014 nimmt die Anzahl der operativen Ductusverschlüsse deutlich ab (2014: 5 %, 2015: 0). Die Anzahl an VLBW mit einer medikamentösen und anschließenden operativen Therapie hat über die Jahre minimal zugenommen: 2009 war es einer von 59 (1,7 %), 2010 waren es zwei von 47 (4,3 %), 2011 waren es drei von 58

(5,2 %), 2013 waren es vier von 65 (6,2 %), 2014 waren es drei von 60 (5 %) und 2015 waren es fünf von 63 (8 %). Zusammenfassend kann man sagen, dass sich von 2009 bis 2015 eine Tendenz zum medikamentösen Ductusverschluss verzeichnen lässt, wobei zugleich auch die Anzahl an VLBW mit Kombinationstherapie minimal ansteigt.

Jahr	Spontanverschluss	Ibuprofen-therapie	Operativer Ductusverschluss	Kombinations-therapie	Gesamt
2009	44	13	1	1	59
2010	32	11	2	2	47
2011	36	18	1	3	58
2012	51	9	7	3	70
2013	42	9	10	4	65
2014	45	9	3	3	60
2015	45	13	0	5	63
	295	82	24	21	422

*Tabelle 14: Anzahl VLBW für die jeweilige Therapiemodalität*



## 6. Diskussion

Zur Therapie eines hämodynamisch relevanten PDA gibt es bis dato kein eindeutig festgelegtes Therapieregime bzw. einen Algorithmus, den man befolgen kann. Während in den 70er Jahren die operative Ductusligatur eine wichtige Rolle spielte, kam in den 80er Jahren der medikamentöse Ductusverschluss zum Einsatz. Seit 1976 wird Indometacin, ein Medikament aus der Gruppe der nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR), weltweit eingesetzt. In Deutschland ist Indometacin nicht zugelassen und darf nur im „off-label“ use nach Aufklärung der Eltern verabreicht werden. Ibuprofen wird seit 1995 in der Therapie des PDA eingesetzt. In der Leitlinie vom August 2011, welche zurzeit in Überarbeitung ist, wird die Effektivität des Ductusverschlusses zwischen Indometacin und Ibuprofen als gleichwertig bewertet. Ibuprofen hat vor allem hinsichtlich der zerebralen, mesenterialen und renalen Perfusion, das Auftreten einer NEC und der Beeinflussung der Retentionsparameter (Kreatinin, GFR) ein besseres Nebenwirkungsprofil gezeigt.[4] [65] Es wurden mehrere Studien zur Anwendung von Paracetamol als medikamentöse Ductus- Therapie durchgeführt, da Paracetamol im Vergleich zu den NSAR ein besseres Nebenwirkungsspektrum haben soll. El- Mashad et al. haben in ihrer randomisiert kontrollierten Studie die Effektivität und das Nebenwirkungsprofil von Ibuprofen, Indometacin und Paracetamol bei 300 Frühgeborenen mit einem GA < 28 SSW oder <1500 Gramm und einem hämodynamisch relevanten PDA verglichen. Es kam zu einem signifikanten Serumkreatininanstieg in der Gruppe mit Ibuprofen- und Indometacin-Therapie. Unter Paracetamol Therapie wurde kein signifikanter Serumkreatininanstieg verzeichnet. Die Effektivität im Hinblick auf die Ductusverschlussrate zeigte dagegen keinen signifikanten Unterschied. [14] Auch weitere Studien konnten zeigen, dass Paracetamol genauso effektiv wie Ibuprofen und Indometacin zu einem Ductusverschluss führt [11] [36] [44] und keine Auswirkungen auf die Serumkreatininwerte hat. [40] Somit stellt Paracetamol eine Therapieoption für Neonaten mit einer Kontraindikation für NSAR dar. [23]

Vergleicht man die aktuellen Studien zu der Anwendung von Ibuprofen zum Ductusverschluss bei VLBW Frühgeborenen, so sind unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der renalen Nebenwirkungen und die Entwicklung eines ANV wiederzufinden.[4] Mithilfe der KDIGO Kriterien für ANV konnten wir zeigen, dass es bei den VLBW- Neonaten, die mit Ibuprofen behandelt wurden, häufig zu einem ANV kam. Die Ursachen dafür sind sowohl endogene als auch exogene Risikofaktoren. [21] Zu den endogenen Risikofaktoren gehören die mit einem niedrigen GA und GG einhergehende unzureichende Ausbildung von Nephronen in der unreifen Niere.[9] [58] In der Metaanalyse von Hu Q. et al wurden die Ergebnisse von 17 Studien zu den Risikofaktoren eines ANV bei kritisch erkrankten Frühgeborenen herausgearbeitet.

Insgesamt zeigten sich 9 signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung eines ANV. Dazu gehören das GA, GG, 1 Minuten und 5 Minuten APGAR Wert, angeborene Herzfehler, Hyperbilirubinämie, NEC, Sepsis und die mechanische Beatmung. [24]

In unserem Kollektiv entwickelten am häufigsten VLBW- Neonaten aus der Gruppe der operativen Ductusligatur (75 %) ein ANV. Darauf folgte die Gruppe mit Kombinationstherapie (intravenöse Ibuprofengabe und anschließende operative Ductusligatur) mit 71,4 %. Auch in der Gruppe mit medikamentösem Ductusverschluss zeigte sich bei uns eine Rate von 56,1 % für ein ANV. Im Gegensatz hierzu steht die Studie von Overmeire et al., die die Effektivität und Nebenwirkungen von Indometacin und Ibuprofen bei der Behandlung eines PDA vergleicht. Deren Studienpopulation mit 148 VLBW wurde in zwei gleichgroße Gruppen unterteilt, wobei sich jeweils 74 Patienten in einer Gruppe befanden. Diese Studie zeigte, dass 5 VLBW- Neonaten mit intravenöser Ibuprofentherapie eine Oligurie entwickelten. Definiert wurde Oligurie als eine Urinausscheidung von  $\leq 1\text{ml/ kg KG/ 24h}$ . Ein direkter Vergleich zwischen beiden Studienpopulationen ist aufgrund der unterschiedlich untersuchten Parameter für die Definition vom ANV nicht möglich, da wir in unserer Studie ausschließlich das Serumkreatinin und Overmeire et al. Serumkreatinin und Urinausscheidung untersucht haben. Overmeire et al. zeigten ferner in ihrer Studie, dass es zu keinem Serumkreatininanstieg unter Ibuprofentherapie bei VLBW mit einem GA von  $\leq 32$  SSW kam.[63] Auch Salas et al. untersuchten gastrointestinale und renale Nebenwirkungen unter Ibuprofen und Indometacin-Therapie bei Frühgeborenen mit medikamentösem Ductusverschluss im Vergleich mit Frühgeborenen mit Spontanverschluss bzw. ohne Therapie. Sie schlossen insgesamt 599 Frühgeborene in die Studie ein, wovon 102 mit Indometacin und 96 mit Ibuprofen behandelt wurden. 401 Frühgeborene wurden zu der Kontrollgruppe (Spontanverschluss des PDA oder keine Notwendigkeit zur Therapie) zugeordnet. Sales et al. beschreiben in ihrer Studie nur drei Fälle von ANV, in jeder Gruppe war einer betroffen. Es wird erwähnt, dass diese drei Patienten ein Serumkreatininwert  $>1.8\text{ mg/dL}$  hatten. Es wurde bei keinem eine Oligurie diagnostiziert. Welche Definition für die Diagnose eines ANV angewendet wurde, wird nicht benannt. Auch ein genauer Verlauf der Serumkreatininwerte bleibt unerwähnt.[49] Somit ist ein direkter Vergleich mit unseren Daten nicht möglich. In dem Review von Giniger et al. wurden die Ergebnisse aus einigen Veröffentlichungen zu den renalen Nebenwirkungen von Indometacin und Ibuprofen bei VLBW mit PDA zusammengefasst. Demnach kam es bei den erwähnten Studien unter Indometacin- Therapie zu höheren Serumkreatininwerten und teilweise auch zu Oligurie.[17] Eine ausführliche Analyse von Serumkreatininwerten und die Entwicklung eines AKI unter Ibuprofen- und Indometacintherapie bei Frühgeborenen mit Gentamicintherapie wurde von

Constance et al. publiziert. Ihr Studienkollektiv von insgesamt 594 Frühgeborenen wurde in zwei Gruppen eingeteilt: 297 Patienten, denen NSAR zum Ductusverschluss verabreicht wurde, und 297 Patienten in der Kontrollgruppe. Es wurden im Median 13 Serumkreatininwerte pro Patient bestimmt, wobei insgesamt eine Auswertung der Werte über 35 Tage erfolgte. Ein signifikanter Serumkreatininanstieg konnte zwischen der Gruppe mit NSAR im Vergleich zur Kontrollgruppe gezeigt werden. Die Gruppen wurden nach dem GA in „ultra preterm“ (< 25 SSW), „extremely preterm“ (25 - <28 SSW) und „very preterm“ (28 - <32 SSW) eingeteilt. Zu einem signifikanten Unterschied in den Serumkreatininwerten zwischen NSAR und kein NSAR kam es nur in der Gruppe „extremely preterm“. Die Anzahl von ANV war in der Gruppe mit NSAR Therapie signifikant höher (15% zu 9%).[10] Bagnoli et al. untersuchten in ihrer Studie auch die renalen Nebenwirkungen der Ibuprofentherapie bei VLBW und ELBW Frühgeborenen. Das Gesamtkollektiv von 134 Patienten wurde in zwei Gruppen aufgeteilt: 67 Patienten erhielten leitliniengerecht Ibuprofen, die anderen 67 ein Placebo. In der Gruppe mit Ibuprofentherapie wurden die Serumkreatininmediane und Harnstoffmediane an Tag 1 und am Ende der Ibuprofentherapie bestimmt. Zu einem signifikanten Anstieg kam es nur bei den Harnstoffwerten. Nach Unterteilung der Gruppe nach dem GG in  $\leq 1000\text{g}$  und  $> 1000\text{g}$  konnten Bagnoli et al. einen signifikanten Serumkreatininanstieg in der Gruppe mit einem GG  $\leq 1000\text{g}$  darstellen. In der Gruppe mit einem GG  $> 1000\text{g}$  gab es keinen signifikanten Kreatininanstieg. Es erfolgte eine weitere Unterteilung der Gruppe nach dem GA  $\leq 26$  SSW und  $> 26$  SSW. In der Gruppe mit einem GA  $\leq 26$  SSW zeigte sich ein signifikanter Kreatininanstieg am Ende der Ibuprofentherapie.[4] Vida et al. zeigten in ihrer Studie, dass es bei VLBW einem GA  $\leq 32$  SSW und einer Kombinationstherapie signifikant häufiger zu einem ANV kam, wenn mehr als zwei Zyklen mit Ibuprofen vor der Operation verabreicht wurden. Bei 75% der Patienten (149) konnte ein medikamentöser Ductusverschluss erzielt werden, bei 25% (52) Patientin musste im Anschluss daran eine operative Ductusligatur erfolgen. [64] In der Studie von Gournay et al. wurde eine erhöhte Rate an ANV (69%) bei Frühgeborenen mit einem GA  $\leq 28$  SSW gezeigt, die eine prophylaktische Ibuprofentherapie erhielten. Diese Rate war signifikant höher, als in der Placebo Gruppe. [19]

Wir haben in unserem Studienkollektiv nur im Allgemeinen die Verteilung des GA in den Gruppen betrachtet. Es stellte sich heraus, dass die Frühgeborenen in der Gruppe mit operativem Ductusverschluss mit im Durchschnitt 26+0 SSW und Kombinationstherapie mit 26+4 SSW etwa 2 Wochen jünger waren als die Frühgeborenen in der Gruppe mit spontanem Ductusverschluss mit im Durchschnitt 29+5 SSW und Ibuprofentherapie mit im Durchschnitt 28+6 SSW (siehe Darstellung 12).

Wir können aus unseren Daten schlussfolgern, dass Frühgeborene mit einem niedrigen GA eher einer operativen Therapie unterzogen werden oder bei diesen Frühgeborenen

die Effektivität von Ibuprofen nicht ausreicht und im Anschluss an eine Ibuprofentherapie die Operation notwendig wird. Jaillard et al. haben in ihrer retrospektiven Studie die Auswirkungen zwischen dem frühen und späten operativen Ductusverschluss verglichen. Es wurden nur Frühgeborene mit einem GA < 28 SSW eingeschlossen, die im Anschluss an zwei Zyklen einer medikamentösen Therapie einen hämodynamisch relevanten PDA aufwiesen. Der Operationszeitpunkt in der frühen Gruppe lag vor dem 21. Lebenstag und in der späten Gruppe nach dem 21. Lebenstag. Es zeigten sich signifikante Unterschiede für den Zeitpunkt der Extubation nach dem Lebenstag (10. Tag in der frühen Gruppe vs. 35. Tag in der späten Gruppe), dem Tag der oralen Nahrungsaufnahme (37.5 Lebenstag in der frühen Gruppe vs. 57. Lebenstag in der späten Gruppe) und dem Gewicht in der 36. Woche nach Konzeption (1800g in der frühen Gruppe vs. 1607g in der späten Gruppe). [28]

Gegen unsere Daten spricht eine Studie von Nielsen et al. aus Dänemark. In dieser Studie kam es bei 69% (115/167) der Frühgeborenen zwischen der 23+5 und 31+6 SSW zu einem Spontanverschluss des PDA, wobei dies bei 58% (67/115) erst nach Entlassung aus dem stationären Krankenhausaufenthalt auftrat. Von den 67 Frühgeborenen hatten 46% (31) einen kleinen PDA, 5% (3) einen kleinen bis mittelgroßen PDA, 25% (17) einen mittelgroßen PDA, 6% (4) einen mittelgroßen bis großen PDA und 13% (9) einen großen PDA. In unserem Kollektiv hatten 49.1% der Frühgeborenen in der Gruppe mit Spontanverschluss einen kleinen PDA, gefolgt von 47.8% mit einem mittelgroßen und 3.1% mit einem großen PDA. Die PDA-Größe zeigt einen signifikanten Unterschied unter den Gruppen. Wir haben in unserer Studie ähnliche Daten zum Spontanverschluss des PDA zeigen können. Der Unterschied liegt in der Häufigkeit des Spontanverschlusses des großen PDA, der bei Nielsen et al. öfter vorkam (13% vs. 3.1%) [43]

Eine ganz aktuelle multizentrisch randomisierte Studie von Hundscheid et al. untersuchte die Mortalität, die Entwicklung einer NEC oder BPD bei , ob eine frühzeitige Therapie des PDA (24-72h postnatal) mit Ibuprofen im Gegensatz zum abwartenden Vorgehen Einfluss auf die Mortalität, eine NEC oder BPD bei ELBW Frühgeborenen hat. Es wurden insgesamt 442 Frühgeborene aus 17 Studienzentren eingeschlossen. Nach Randomisierung waren 136 Frühgeborene in der Gruppe ohne medikamentöse Therapie und 137 in der Gruppe mit frühzeitiger medikamentöser Therapie mit Ibuprofen. Der primäre Endpunkt der Studie (Tod, NEC, BPD) wurde erreicht. Im Hinblick auf den primären Endpunkt entwickelten 46.3% der Frühgeborenen eine NEC, moderate bis schwere BPD oder verstarben. In der Gruppe mit früher Ibuprofentherapie waren insgesamt 63.5% der Frühgeborenen betroffen. Mit dieser Studie konnte gezeigt werden, dass ein abwartendes Vorgehen bei einem PDA kein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko hat. [25][26]

Auch andere Studien beschäftigten sich mit der Frage des Spontanverschlusses des PDA und einer möglichen restriktiveren Therapieindikation. [48] Einer möglichen früh elektiven bzw. prophylaktischen Therapie steht das Risiko einer Übertherapie und deren Nebenwirkungen gegenüber. Bei einer verspäteten Therapie sind Risiken des hämodynamisch relevanten PDA mit einem Links- rechts- Shunt und eine niedrigere Erfolgsrate der Therapie zu befürchten.[16] [41] [57] In einer randomisiert kontrollierten Studie von Clyman et. al wurde genau dieser Fragestellung nachgegangen. Insgesamt wurden 202 Frühgeborene mit einem GA <28 SSW in zwei Gruppen randomisiert. Die erste Gruppe erhielt eine frühe prophylaktische Gabe von Ibuprofen, Indomethacin oder Paracetamol nach einem festgelegten Schema der zuständigen Klinik oder keine Therapie. Es konnten keine signifikanten Unterschiede bzgl. einer Ductusligatur oder eines bestehenden PDA bei Entlassung sowie den möglichen Komplikationen dadurch gezeigt werden. [7]

Neue Ansätze versuchen ein Model für die Vorhersage eines spontanen Ductusverschlusses zu erarbeiten. Bravo et al. konnten aus ihrem Kollektiv eine Gleichung ermitteln, in die das GA und ein PDA Screening Score einhergehen. Der PDA Screening Score berechnet sich aus mehreren echokardiographisch messbaren Daten, die nach dem Score von Sehgal et al. adaptiert wurden. [6] [54]

Insgesamt finden in der Literatur gegensätzliche Ergebnisse zum genauen Zeitpunkt des Therapiebeginnes. Während in einigen Studien das abwartende Vorgehen keine Nachteile im Hinblick auf Komplikationen durch einen hämodynamisch relevanten PDA zeigten (s.o.), kommen andere zu dem Entschluss, dass es ein zu spät therapierter PDA die Rate von BPD erhöht.[15] [46] Da sich die meisten Studien eher mit der Fragestellung einer frühen oder späten Therapie beschäftigen, lässt sich noch keine Antwort darauf finden, ob ein hämodynamisch relevanter PDA therapiert werden muss und wie lange der Spontanverschluss abgewartet werden kann. [8] In dieser Hinsicht sind weitere Studien für die Ermittlung des optimalen Therapiebeginnes und den Kriterien für die Therapie notwendig. Besonders das Kriterium eines hämodynamisch relevanten PDA ist stark vom jeweiligen Untersucher abhängig.

Ein hämodynamisch relevanter PDA liegt bei echokardiografisch sichtbaren Veränderungen wie zum Beispiel einem Durchmesser >1.5mm, einem Verhältnis des linken Vorhofs/Aorta >1.4, einer pathologischen Flussrate <0.1 m/sec, fehlenden oder umgekehrten diastolischen Flüssen in drei Gefäßstrombahnen (gastrointestinal: A.mesenterica/ Truncus coeliacus; renal: A. renalis und cerebral: A.cerebri media) vor.[34] Die zu bestimmenden Parameter sind neben der Erfahrung des Untersuchers auch von dem verwendeten Ultraschallgerät, der Bildqualität, den Schallbedingungen, der anatomischen Struktur/Lage des Gefäßes und der Gefäßbewegung abhängig. [62]

Dies ist ein Punkt, an dem man neben der guten Ausbildung des Untersuchenden, der Verwendung eines modernen Ultraschallgerätes und Durchführung in einem möglichst ruhigen Setting, keine weiteren Änderungen durchführen kann.

Wir untersuchten in unserer Studie auch die Serumkreatininwerte nach der Unterteilung der einzelnen in Gruppen nach dem GG in der ersten Lebenswochen bzw. bis 5 Tage nach Therapieende. Für die Kontrollgruppe (Gruppe I) zeigte sich bei den VLBW mit niedrigstem GG die höchsten Kreatininwerte mit einem max. am 5 Lebenstag mit über 1.6 mg/dL. Bei allen normalisierten sich die Werte nach 10 Lebenstagen. In den drei Interventionsgruppen konnten wir keine einheitliche Verteilung der Serumkreatininwerte nach den Gewichtsklassen feststellen. Ein Grund hierfür könnte die niedrige Anzahl an VLBW in den Interventionsgruppen sein, die sich dann nochmals durch die Aufteilung in die vier Gewichtsklassen verkleinerten. In der Gruppe mit medikamentösem Ductusverschluss (n=82) fielen 15 in die Gewichtsklasse  $\leq 750$ g, 16 in die Gewichtsklasse zw. 750-999g, 28 in die Gewichtsklasse zw. 1000g – 1249g und 23 in die Gewichtsklasse zw. 1250 – 1499g. Während in dieser Gruppe die Zahlen ausgewogen erscheinen, waren in der Gruppe mit operativer Ductusligatur (n=24) 16 von 24 in der Gewichtsklasse  $\leq 750$ g. In den restlichen Gewichtsklassen befanden sich nur 2 (100-1249g) bzw. 3 VLBW (750-99g, 1250-1499g). Auch bei den VLBW mit medikamentös und operativer Therapie hatten die meisten (47.6%) ein GG  $\leq 750$ g. Im Gegensatz zu Bagnoli et al. konnten wir in den Interventionsgruppen keinen signifikanten Kreatininanstieg feststellen. Zu beachten ist an dieser Stelle aber, dass wir 4 Gewichtsklassen und Bagnoli et al. 2 Gewichtsklassen verwendeten.[4] Es muss auch erwähnt werden, dass in unseren Studienkollektiv VLBW mit Spontanverschluss des PDA ein ANV entwickelten. Ursächlich hierfür sind am ehesten nephrotoxische Medikamente wie Aminoglykoside (Gentamicin) sowie Schleifendiuretika. Auch Arcinue et al. beschreiben in ihrer Studie den Einfluss von nephrotoxischen Medikamenten bei ELBW- Neonaten auf die Entwicklung eines ANV.[1]

Aufgrund der vielen gegensätzlichen Studienergebnisse zu den renalen Nebenwirkungen der Ibuprofentherapie ist es durchaus wichtig, die möglichen Ursachen dafür herauszuarbeiten. Ein direkter Vergleich der Studien ist leider nicht immer möglich, da keine einheitlichen Parameter und keine einheitliche Definition des ANV verwendet wurde. Da es sich bei unserer Studie um eine retrospektive Studie handelt, wurden die Parameter gesammelt und ausgewertet, die wir über die Jahre bei den Patienten bestimmt hatten. Es wäre sinnvoll, eine einheitliche Definition des ANV für Neugeborene ggf. auch für Frühgeborene herauszuarbeiten und anhand dieser Definition eine prospektive Studie durchzuführen. Jetton et al. hatten bereits 2012 beschrieben, dass das ANV bei Neugeborenen das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko erhöht.[30] Die

Bestimmung des Serumkreatinins bei Neugeborenen soll ein eher unbestimmtes und schwer auszuwertendes Kriterium für die Diagnose des ANV sein, da die gemessenen Werte die maternalen Kreatininwerte widerspiegeln [30] Das Serumkreatinin ist jedoch ein häufig bestimmter Parameter. Constance et al. verwendeten in ihrer Studie auch die KDIGO Kriterien für die Diagnose und Schweregradeinteilung des ANV. Als Baseline wurde der Wert min. 48h postnatal bestimmt. Bei der Verwendung eines Serumkreatininwertes < 48h als Baseline und das Auftreten eines ANV, wurde die Diagnose „ANV mit einem Auftreten nach dem zweiten Lebenstag“ gestellt.[10] Es wurde in anderen Studien die Notwendigkeit einer einheitlichen Definition für das ANV bei Neugeborenen angesprochen, wobei sowohl die Serumkreatininwerte als auch eine Oligurie in der Definition beachtet werden sollen. [31] [64]

Es gibt bereits mehrere Definitionen für das ANV, wie die AKIN, RIFLE und die Kriterien nach KDIGO. Die ersten beiden (AKIN und RIFLE) haben in der Pädiatrie keine Resonanz bekommen. Durch die Anwendung von den RIFLE Kriterien wurde vor allem das Auftreten eines ANV im ersten Stadium überschätzt, bei den AKIN Kriterien wurde das Vorkommen eines ANV im dritten Stadium unterschätzt. Die neue, für die Neonatologie modifizierte Definition der KDIGO Kriterien, unterscheidet sich nur in der Definition des dritten Stadiums. Somit ist das dritte Stadium mit einer Serumkreatininwerterhöhung  $\geq$  das 3-fache der Baseline, ab einem Serumkreatininwert von  $\geq 2.5\text{mg/dL}$ , der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie, einer Ausscheidung <  $0.3\text{ (ml/kg/h)}$  für über 24 Stunden oder einer anurischen Phase länger als 12 Stunden definiert. [21] Auch Ting et al. verwendeten in ihrer Pilotenstudie zur Erfassung vom ANV bei Frühgeborenen mit NSAR Therapie die modifizierten KDIGO Kriterien. [60]

Für weitere Studien, Meta-Analysen und zur besseren Vergleichbarkeit aber auch Aussagekraft der erfassten Parameter, sollte eine einheitliche Definition vom ANV verwendet werden.

Wir haben in unserer Kontrollgruppe den Mittelwert der Serumkreatininwerte des ersten Lebenstages berechnet und diesen als Baseline bzw. Referenzwert verwendet. Bei den Interventionsgruppen wurden die Serumkreatininmittelwerte aus den Tagen vor der jeweiligen Intervention bestimmt und als Baseline verwendet. Der Anstieg der Serumkreatininwerte in den einzelnen Gruppen wird nicht vollständig durch die Einteilung in die Grade eines ANV reflektiert. Für prospektive Studien müssten vorab Protokolle entwickelt werden, in denen festgesetzt wird, wann Laborkontrollen erfolgen und welche Serumkreatininwerte als Baseline verwendet werden. Somit würde die Problematik einer möglichen fehlerhaften Serumkreatinindarstellung durch Reflektion der maternalen Werte und Verfälschungen am ersten Lebenstag wegfallen. Prinzipiell ist auch ein größeres Studienkollektiv notwendig, damit die einzelnen Gewichtsklassen repräsentativ dargestellt werden können.

Interessanterweise zeigten unsere Daten in der univariaten Analyse, dass eine Operation ein wichtiger Faktor zur Entwicklung eines ANV sowohl in der Gruppe mit operativer Ductusligatur als auch in der Kombinationsgruppe darstellt. Im Gegensatz dazu waren die Ergebnisse für unsere Kontrollgruppe und den medikamentösen Ductusverschluss nicht signifikant. Möglicherweise werden hier in der Gruppe mit operativer und Kombinationstherapie die erhöhte Morbidität bei niedrigem GA und GG und die beeinträchtigte Nierenfunktion durch eine großen hämodynamischen PDA mit verminderter renaler Perfusion, reflektiert.

Bezüglich der Effektivität des Ductusverschlusses nach einem Zyklus der Ibuprofentherapie berichteten Overmeire et al. von einer 70% Wahrscheinlichkeit.[63] Auch wir verzeichneten ähnliche Werte. Bei uns führte die Ibuprofentherapie bei etwa 80 % der Patientin zum Ductusverschluss, wobei 2.0 % einen zweiten Zyklus erhielten. Vergleicht man die verwendete Ibuprofendosis bei Overmeire et al. und unserer Studie, so sind einige Unterschiede festzustellen. Während bei Overmeire et al. alle Patienten Ibuprofen leitliniengerecht erhielten, waren bei uns die Dosierungen teilweise unterschiedlich (siehe Darstellung 23). Es erhielten nur 39.0 % Ibuprofen leitliniengerecht. Es wird also deutlich, dass auch niedriger Dosierungen von Ibuprofen gute Verschlussraten erzielen können.[63] Bei dem Review von Giniger et al. kommen die Autoren zu dem Entschluss, dass die Effektivität der medikamentösen Therapie (Indometacin und Ibuprofen) mit abnehmendem GA, vor allem < 28 SSW, abnimmt.[17] Es sind weiterführende Studien notwendig um herauszuarbeiten, ob auch niedrigere Dosierungen von Ibuprofen eine gleichwertige Effektivität erzielen und ob es Unterschiede bzgl. des GG und GA gibt.

Wir haben in unserer Studie auch weitere Risikofaktoren für die Entwicklung eines ANV und Patientencharakteristika der Untergruppen herausgearbeitet. Es ist bereits bekannt, dass ein niedriges GA mit dem Versagen einer medikamentösen Therapie des PDA und einem ANV assoziiert ist. [4] Somit ist es nicht verwunderlich, dass es signifikante Unterschiede in Bezug auf das GA und das GG in den Untergruppen gab. Die VLBW in der Gruppe mit operativer Ductusligatur hatten das niedrigste GG und das höchste Vorkommen des ANV (75%). Auch in anderen Studien wurde gezeigt, dass das ANV gewichtsabhängig ist und damit negativ korreliert.[37] [67] Außerdem konnten signifikante Unterschiede in Bezug auf den PDA Durchmesser korrigiert nach dem GG und die Anzahl der betroffenen Gefäßstrombahnen in den Untergruppen gezeigt werden. (siehe Darstellung 14) Dies könnte es zu einer arteriellen Hypotension und damit einhergehend renalen Minderperfusion geführt haben. Als Konsequenz wurden häufiger inotrope Substanzen und Vasopressoren in den ersten 28 Lebenstagen bei Frühgeborenen mit operativer Ductusligatur oder Kombinationstherapie verwendet.



Möglicherweise wäre der PDA Durchmesser korrigiert nach der Länge ein vorteilhafterer Parameter aufgrund der Gewichtsänderungen über die Zeit. Die perinatale Asphyxie ist ein weiterer wichtiger Faktor, der zur Entwicklung eines ANV beiträgt. [55] Auch wenn wir nicht die genaue Rate an perinataler Asphyxie in unserer Studienkohorte bestimmten, so war der 10 Minuten APGAR Wert sowohl in der univariaten als auch multivariaten Analyse mit dem Vorkommen eines ANV assoziiert. Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied in den Nabelschnurarterien-pH Werten und die APGAR Werte zeigten eine gute postnatale Adaptation der Frühgeborenen.

Aus unseren Studienergebnissen können wir schlussfolgern, dass die medikamentöse Therapie eines hämodynamisch relevanten PDA mit Ibuprofen zu einem akuten Nierenversagen führen kann. Neben den behandlungsabhängigen Risikofaktoren gibt es auch endogene Risikofaktoren, die die Entwicklung eines ANV fördern. Da die Studienlage in diesem Punkt sehr widersprüchlich ist, sind weitere Studien notwendig, um einen genauen Zusammenhang zwischen Ibuprofen und dem akuten Nierenversagen zu stellen, da in unserem Studienkollektiv auch die Frühgeborene mit Spontanverschluss des PDA in der Hälfte der Fälle ein ANV entwickelten. Es sollte hierbei eine einheitliche Definition des ANV, die auf die pädiatrisch- neonatologischen Patienten abgestimmt ist, verwendet werden. Ferner konnten wir zeigen, dass mit einer medikamentösen Therapie eine hohe PDA Verschlussrate erzielt werden kann. Ibuprofen ist ein weltweit günstiges und gut zugängliches Medikament. Insgesamt scheint die Therapie mit Ibuprofen relativ sicher zu sein und führte in unserem Kollektiv zu keiner höheren Rate an IVH, NEC, BPD oder ROP. Es müssen noch weiteren Studien durchgeführt werden, um die klinische Signifikanz eines reversiblen ANV bei Frühgeborenen zu evaluieren.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Arcinue R, Kantak A, Elkhwad M (2015) Acute kidney injury in ELBW infants (<750 grams) and its associated risk factors. *J Neonatal Perinatal Med* 8:349–357
2. Schmitz F (2017) Herz und Herzbeutel. In: Aumüller G, Aust G, Engele J et al. *Duale Reihe Anatomie*. Thieme, Stuttgart, pp 578-622
3. Aygün A, Poryo M, Wagenpfeil G, Wissing A, Ebrahimi-Fakhari D, Zemlin M, Gortner L, Meyer S (2019) Birth weight, Apgar scores and gentamicin were associated with acute kidney injuries in VLBW neonates requiring treatment for patent ductus arteriosus. *Acta Paediatr Int J Paediatr* 108:645–653
4. Bagnoli F, Rossetti A, Messina G, Mori A, Casucci M, Tomasini B (2013) Treatment of patent ductus arteriosus (PDA) using ibuprofen: renal side-effects in VLBW and ELBW newborns. *J Matern Neonatal Med* 26:423–429
5. Bartmann P (2018) Neurologische Erkrankungen. In: Gortner L, Mayer S (eds) *Duale Reihe Pädiatrie*. Thieme, Stuttgart, pp 137-140
6. Bravo MC, Sánchez R, Blanco AI, Losantos I, Pellicer A (2021) Predictive Model of Early Spontaneous Ductus Arteriosus Closure Based on Neonatologist Performed Echocardiography in Preterm Infants. *Front Pediatr* 9:1–8
7. Clyman RI, Liebowitz M, Kaempf J, Erdevé O, Bulbul A, Håkansson S, Lindqvist J, Farooqi A, Katheria A, Sauberan J, Singh J, Nelson K, Wickremasinghe A, Dong L, Hassinger DC, Aucott SW, Hayashi M, Heuchan AM, Carey WA, Derrick M, Fernandez E, Sankar M, Leone T, Perez J, Serize A, Fields S, Whitten L, Rogers S, Okulu E, Tunc G, Ucar T, Ünal ET, Steen J, Arnell K, Holtschlag S, Schreiber M, Peters C, Gilmore M, McKay L, Carole D, Shaw A, Harris M, Amsbaugh A, Liedl LM, Wolf S, Groner A, Kimball A, Kim J, Bridge R, Knodel E, Weng C, Barbosa MD, Polin R, Weindler M, Noori S, Reese J, Sun Y (2019) PDA-TOLERATE Trial: An Exploratory Randomized Controlled Trial of Treatment of Moderate-to-Large Patent Ductus Arteriosus at 1 Week of Age. *J Pediatr* 205:41-48.e6
8. Coates DR, Chin JM, Chung STL (2012) Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all? *Semin Perinatol* 36:123–129
9. Coleman C, Tambay Perez A, Selewski DT, Steflík HJ (2022) Neonatal Acute Kidney Injury. *Front Pediatr* 10:1–13
10. Constance JE, Reith D, Ward RM, Balch A, Stockmann C, Korgenski EK, Thorell EA, Sherwin CMT (2017) Risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated renal dysfunction among neonates diagnosed with patent ductus arteriosus and treated with gentamicin. *J Perinatol* 37:1093–1102

11. Dang D, Wang D, Zhang C, Zhou W, Zhou Q (2013) Comparison of Oral Paracetamol versus Ibuprofen in Premature Infants with Patent Ductus Arteriosus: A Randomized Controlled Trial. *PLoS One* 8:77888
12. Ditting T, Veelken R (2018) Akutes Nierenversagen. In: Arastéh K, Baenkler H, Bieber C et al. (eds) *Duale Reihe Innere Medizin*. Thieme, Stuttgart, pp 886-900
13. Duppré P, Sauer H, Giannopoulou EZ, Gortner L, Nunold H, Wagenpfeil S, Geisel J, Stephan B, Meyer S (2015) Cellular and humoral coagulation profiles and occurrence of IVH in VLBW and ELWB infants. *Early Hum Dev* 91:695–700
14. El-Mashad AER, El-Mahdy H, El Amrousy D, Elgendy M (2017) Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Eur J Pediatr* 176:233–240
15. Erdeve Ö, Okulu E, Singh Y, Sindelar R, Oncel MY, Terrin G, Boscarino G, Bülbül A, Sallmon H, Atasay B, Ovalı F, Clyman RI (2022) An Update on Patent Ductus Arteriosus and What is Coming Next. *Turkish Arch Pediatr* 57:118–131
16. Evans N, Kluckow M (1996) Early ductal shunting and intraventricular haemorrhage in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 75:F183
17. Giniger RP, Buffat C, Millet V, Simeoni U (2007) Renal effects of ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in premature infants. *J Matern Neonatal Med* 20:275–283
18. Gortner L (2018) Krankheiten der Atmungsorgane. In: Gortner L, Mayer S (eds) *Duale Reihe Pädiatrie*. Thieme, Stuttgart, pp.140-148
19. Gourmay V, Roze JC, Kuster A, Daoud P, Cambonie G, Hascoet JM, Chamboux C, Blanc T, Fichtner C, Savagner C, Gouyon JB, Flurin V, Thiriez G (2004) Prophylactic ibuprofen versus placebo in very premature infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 364:1939–1944
20. Grehn F (2019) *Augenheilkunde*. 32nd edition. Springer Berlin Heidelberg, Berlin
21. Gul R, Anwar Z, Sheikh M, Salamat A, Iqbal S, Saleem F (2022) Neonatal AKI profile using KDIGO guidelines: A cohort study in tertiary care hospital ICU of Lahore, Pakistan. 1–8
22. Haas NA, Kleideiter U, editors (2011) *III Krankheitsbilder: 15 Angeborene Herzfehler*. Thieme, Stuttgart
23. Hammerman C, Alona B-N, Markovitch E, Schimmel MS, Kaplan M, Fink D (2011) Ductal Closure With Paracetamol: A Surprising New Approach to Patent Ductus Arteriosus Treatment abstract. URL: [www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2011-0359](http://www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2011-0359)
24. Hu Q, Li SJ, Chen QL, Chen H, Li Q, Wang M (2021) Risk Factors for Acute

- Kidney Injury in Critically Ill Neonates: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr* 9:660
25. Hundscheid T, Onland W, van Overmeire B, Dijk P, van Kaam AHLC, Dijkman KP, Kooi EMW, Villamor E, Kroon AA, Visser R, Vijlbrief DC, de Tollenaer SM, Cools F, van Laere D, Johansson AB, Hocq C, Zecic A, Adang E, Donders R, de Vries W, van Heijst AFJ, de Boode WP (2018) Early treatment versus expectative management of patent ductus arteriosus in preterm infants: A multicentre, randomised, non-inferiority trial in Europe (BeNeDuctus trial). *BMC Pediatr* 18:1–14
  26. Hundscheid T, Onland W, Kooi EMW, Vijlbrief DC, Vries WB de, Dijkman KP, Kaam AH van, Villamor E, Kroon AA, Visser R, Tollenaer SMM, Bisschop B De, Dijk PH, Avino D, Hocq C, Zecic A, Meeus M, Baat T de, Derriks F, Henriksen TB, Kyng KJ, Donders R, Nuytemans DHGM, Overmeire B Van, Mulder AL, Boode WP de (2022) Expectant Management or Early Ibuprofen for Patent Ductus Arteriosus. <https://doi.org/101056/NEJMoa2207418>
  27. IQTIG – Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (2018) Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2017. Geburtshilfe. Qualitätsindikatoren. Berlin. URL: <https://www.iqtig.org>
  28. Jaillard S, Larrue B, Rakza T, Magnenant E, Warembourg H, Storme L (2006) Consequences of delayed surgical closure of patent ductus arteriosus in very premature infants. *Ann Thorac Surg* 81:231–234
  29. Jandek C, Kellner U, Lorenz B, Seiberth V (2008) Leitlinie zur augenärztlichen Screening-Untersuchung von Frühgeborenen. *Der Ophthalmologe* 105:81–90
  30. Jetton JG, Askenazi DJ (2012) Update on acute kidney injury in the neonate. *Curr Opin Pediatr* 24:
  31. Jetton JG, Askenazi DJ (2014) Acute Kidney Injury in the Neonate. *Clin Perinatol* 41:487–502
  32. Jobe AH, Bancalari E (2012) Bronchopulmonary Dysplasia. <https://doi.org/101164/ajrccm16372011060> 163:1723–1729
  33. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, Herzog CA, Joannidis M, Kribben A, Levey AS, MacLeod AM, Mehta RL, Murray PT, Naicker S, Opal SM, Schaefer F, Schetz M, Uchino S (2012) KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2:1
  34. Khalil M (2019) Herz und Gefäße. In: Speer CP, Gahr M, Dötsch J (eds) *Pädiatrie*. Springer, Berlin, Heidelberg, pp 453-480
  35. Krautzig S (2013) Akutes Nierenversagen. In: Krautzig S, Renz- Polster H (eds) *Basislehrbuch Innere Medizin*. Elsevier, München, pp 752-753
  36. Kumar Dash S, Kabra NS, Avasthi BS, Sharma SR, Ahmed J (2015) Enteral

- paracetamol or Intravenous Indomethacin for Closure of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Neonates: A Randomized Controlled Trial. *INDIAN Pediatr* 573:
37. Lee CC, Chan OW, Lai MY, Hsu KH, Wu TW, Lim WH, Wang YC, Lien R (2017) Incidence and outcomes of acute kidney injury in extremely-low-birth-weight infants. *PLoS One* 12:
  38. Lindinger A., Zemlin M., Hoffmann W. (2018) Herz-Kreislauf- Erkrankungen. In: Gortner L, Meyer S (eds) *Duale Reihe Pädiatrie*. Thieme, Stuttgart, pp 352- 409
  39. Hein L, Lüllmann H, Mohr K, Wehling M (eds) (2016) *Pharmakologie und Toxikologie*. 18th ed. Thieme, Stuttgart
  40. Meena V, Meena D, Rathore P, Chaudhary S, Soni J (2020) Comparison of the efficacy and safety of indomethacin, ibuprofen, and paracetamol in the closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates – A randomized controlled trial. *Ann Pediatr Cardiol* 13:130
  41. Meyer S, Ayguen A, Zemlin M, Poryo M (2020) Patent ductus arteriosus-dependent cardiovascular compromise as a potential link between acute kidney injury and intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *Neonatology* 117:200–201
  42. Neumann R (2013) Akutes Atemnotsyndrom. In: Von Mutius E, Gappa M, Eber E et al. (eds) *Pädiatrische Pneumologie*. Springer, Berlin, Heidelberg, pp 335- 342
  43. Nielsen MR, Aldenryd AE, Hagstrøm S, Pedersen LM, Brix N (2022) The chance of spontaneous patent ductus arteriosus closure in preterm infants born before 32 weeks of gestation is high and continues to increase until 5 years of follow-up. *Acta Paediatr* 111:2322–2330
  44. Oncel MY, Yurttutan S, Erdeve O, Uras N, Altug N, Oguz SS, Canpolat FE, Dilmen U (2014) Oral paracetamol versus oral ibuprofen in the management of patent ductus arteriosus in preterm infants: A randomized controlled trial. *J Pediatr* 164:
  45. Poryo M, Boeckh JC, Gortner L, Zemlin M, Duppré P, Ebrahimi-Fakhari D, Wagenpfeil S, Heckmann M, Mildenerger E, Hilgendorff A, Flemmer AW, Frey G, Meyer S (2018) Ante-, peri- and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants. *Early Hum Dev* 116:1–8
  46. Relangi D, Somashekar S, Jain D, Vanbuskirk S, Bancalari E, Sosenko I, Claure N (2021) Changes in Patent Ductus Arteriosus Treatment Strategy and Respiratory Outcomes in Premature Infants. *J Pediatr* 235:58–62
  47. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR (2017) Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane*

Database Syst Rev 2017:

48. Rolland A, Shankar-Aguilera S, Diomandé D, Zupan-Simunek V, Boileau P (2015) Natural evolution of patent ductus arteriosus in the extremely preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 100:F55–F58
49. Salas R, Lavín P, Rincón Y, Miranda J, López M (2016) Digestive and renal complications in premature infants with patent ductus arteriosus treated with indomethacin and ibuprofen. *Rev Chil Pediatr*
50. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, Solimano A, Tin W (2006) Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. *N Engl J Med* 354:2112–2121
51. Schöni-Affolter F, Dubuis-Grieder C, Strauch E Organogenese Modul 20 Harntrakt. URL:  
<http://www.embryology.ch/allemand/turinary/planmodurinary.html>
52. Schulte Erik (2020) Niere und ableitende Harnwege. In: Aumüller G, Aust G, Engele J et al. *Duale Reihe Anatomie*. Thieme, Stuttgart, pp 763-786
53. Schumacher G (2008) Systematik der angeborenen Herfehler. In: Schumacher G, Hess J, Bühlmeier K (eds) *Klinische Kinderkardiologie*. 4th edition. Springer, Berlin, Heidelberg, pp 153-449
54. Sehgal A, Paul E, Menahem S (2013) Functional echocardiography in staging for ductal disease severity: Role in predicting outcomes. *Eur J Pediatr* 172:179–184
55. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, Guillet R, Mhanna MJ, Askenazi DJ, Kent AL (2015) Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics* 136:e463–e473
56. Speer CP (2019) Neonatologie. In: Speer CP, Gahr M, Dötsch J (eds) *Pädiatrie*. Springer, Berlin, Heidelberg, pp 79-133
57. Su BH, Lin HY, Chiu HY, Tsai ML, Chen YT, Lu IC (2020) Therapeutic strategy of patent ductus arteriosus in extremely preterm infants. *Pediatr Neonatol* 61:133–141
58. Sutherland MR, Gubhaju L, Moore L, Kent AL, Dahlstrom JE, Horne RSC, Hoy WE, Bertram JF, Black MJ (2011) Accelerated maturation and abnormal morphology in the preterm neonatal kidney. *J Am Soc Nephrol* 22:1365–1374
59. Thomas W, Speer CP (2013) Bronchopulmonale Dysplasie Frühgeborener. In: Von Mutius E, Gappa M, Eber E et al. (eds) *Pädiatrische Pneumologie*. Springer, Berlin, Heidelberg, pp 342-348
60. Ting JY, McDougal K, De Mello A, Kwan E, Mammen C (2022) Acute kidney injury among preterm infants receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A pilot study. *Pediatr Neonatol*
61. Uhl B (2018) *Gynäkologie und Geburtshilfe compact*. Alles für Station, Praxis

- und Facharztprüfung. 6th edition. Thieme, Stuttgart
62. Van Laere D, Van Overmeire B, Gupta S, El-Khuffash A, Savoia M, Mcnamara PJ, Schwarz CE, De Boode WP Application of Neonatologist Performed Echocardiography in the assessment of a patent ductus arteriosus.
  63. Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, De Groote K, Langhendries J-P (2000) A Comparison of Ibuprofen and Indomethacin for Closure of Patent Ductus Arteriosus. N Engl J Med 343:674–681
  64. Vida VL, Lago P, Salvatori S, Boccuzzo G, Padalino MA, Milanese O, Spegiorin S, Stellin G (2009) Is There an Optimal Timing for Surgical Ligation of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants?
  65. Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin. Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie. Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin. Leitlinie: Diagnostik und Therapie des symptomatischen Ductus arteriosus des Frühgeborenen, 1. überarbeitete Version, 17.08.2011, Verfügbar unter: <https://gnpi.de/wp-content/uploads/2020/07/024>
  66. Leitlinien - DGfN. URL: <https://www.dgfn.eu/leitlinien.html>
  67. The Vermont-Oxford Trials Network: very low birth weight outcomes for 1990. Pediatrics 1993; 91: 540–5

## **8. Danksagungen und Publikation**

An dieser Stelle möchte ich allen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein größter Dank gilt dabei meinem Doktorvater Prof. Dr. Sascha Meyer und meinem Betreuer Dr. Martin Poryo für die Geduld während der Fertigstellung der Dissertation, für die Hilfestellung bei der Publikation, der Hilfe bei der Literaturrecherche und die ständige Erreichbarkeit.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Wagenpfeil für die Hilfe bei den statistischen Berechnungen bedanken.

Die Dissertation wurde am 31.08.2018 in der Fachzeitschrift Acta Paediatrica (Impact Factor 4.056) veröffentlicht.[3]



Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Tag der Promotion: 26.10.2023

Dekan: Prof. Dr. M.D. Menger

Berichterstatter: Prof. S. Meyer

Prof. H.-J. Schäfers

Prof. D. Fliser