

Aus der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Kardiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Interventioneller PDA-Verschluss bei Frühgeborenen
und Kindern mit einem Körpergewicht < 6 kg
– neue Möglichkeiten der off-label Therapie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Carl Philipp Schubert

aus Berlin

Datum der Promotion: 22.09.2017

Inhaltsverzeichnis

	Zusammenfassung	4
	Abstract	5
	Abkürzungsverzeichnis	6
1.	Einleitung	9
1.1	Physiologie des Ductus arteriosus	9
1.2	Persistierender Ductus arteriosus	9
1.2.1	Definition und Epidemiologie	9
1.2.2	Pathophysiologie	10
1.2.3	Klinische Klassifikation	12
1.2.4	Folgeprobleme und Komorbiditäten	13
1.3	Diagnostik	14
1.3.1	Apparative Diagnostik	15
1.3.2	Labor	18
1.4	Indikationsstellung zum Ductus-Verschluss	19
1.5	PDA-Verschluss	22
1.5.1	Pharmakotherapeutischer PDA-Verschluss	22
1.5.2	Interventioneller PDA-Verschluss	23
1.5.3	Chirurgischer PDA-Verschluss	24
1.6	Zielsetzung der Arbeit	26
2.	Methodik	27
2.1	Ein- und Ausschlusskriterien	27
2.2	Indikationsstellung	27
2.3	Intervention	29
2.3.1	Periinterventionelles Vorgehen	29
2.3.2	Devices und Coils	34
2.3.3	Nachuntersuchungen und Follow-up	42
2.4	Statistische Analyse	43
2.5	Ethikkommission	43

3.	Ergebnisse	43
3.1	Basis-Charakteristika der Patienten	43
3.2	Devices und Zugangswege	46
3.3	Komorbiditäten	46
3.4	Komplikationen	47
3.4.1	Apnoe und Bradykardie	47
3.4.2	Device-Wechsel und -Dislokation	48
3.4.3	Operativer PDA-Verschluss	50
3.4.4	Gefäßkomplikationen	50
3.4.5	Gefäßstenosierung	51
3.4.6	Weitere potenzielle Komplikationen	51
3.5	Restshunt	52
3.6	Subgruppenvergleich (nach Device, Gefäßzugang, Geburtsalter, Gewicht)	53
3.7	Nachuntersuchungen und Follow-up	54
3.7.1	Restshunt	56
3.7.2	Stenose der LPA oder Aorta	56
3.7.3	Herzinsuffizienz und pulmonale Hypertonie	57
3.7.4	Subgruppenvergleich (nach Device, Geburtsalter, Interventionsgewicht)	57
4.	Diskussion	58
4.1	Schlussfolgerungen	59
4.2	Stand der Forschung	65
4.3	Wahl der Therapie zum PDA-Verschluss	73
4.4	Limitationen	75
4.5	Fazit und zukünftige Entwicklung	77
	Literaturverzeichnis	79
	Eidesstattliche Versicherung	90
	Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	91
	Lebenslauf	92
	Publikationsliste	94
	Danksagung	95

Zusammenfassung

Hintergrund: Der persistierende Ductus arteriosus mit Links-rechts-Shunt kann eine Lungenüberflutung, Linksherzbelastung, pulmonal arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz und bei Shunt-Umkehr eine Eisenmenger-Reaktion bewirken. Bei Versagen der medikamentösen Therapie ist der interventionelle PDA-Verschluss Therapie der Wahl für Kinder > 6 kg. Heute verfügbare miniaturisierte Devices sind noch nicht für Kinder < 6 kg zugelassen, so dass der Eingriff zunehmend im off-label use vorgenommen wird.

Ziel der Arbeit: Derzeitige Daten sind unzureichend für eine Empfehlung des interventionellen PDA-Verschlusses bei Frühgeborenen und Kindern < 6 kg. Ziel der Studie ist es, die Sicherheit und Effektivität von Coils und Devices bei diesen Patienten als off-label Therapie zu evaluieren.

Methoden: In der Studie wurden Daten der interventionellen PDA-Verschlüsse von 68 Kindern < 6 kg aus dem Deutschen Herzzentrum und Virchow Klinikum der Charité Berlin von 2004 bis 2013 retrospektiv analysiert und ein Follow-up bis Ende 2014 erhoben.

Ergebnisse: Das mediane Alter, Gewicht, der PDA-Diameter und die -Länge lagen bei 89 (15 - 342) d, 3,95 (2,21 - 5,93) kg, 3,28 (0,5 - 8) mm und 7,1 (2,6 - 15,0) mm, die Durchleuchtungszeit und das Flächendosisprodukt bei 7,05 (0 - 66,3) Minuten und 676 (0 - 13882) mGy · cm². Bei zehn Frühgeborenen, 33 ehemaligen Frühgeborenen und 25 Reifgeborenen wurden der ADO II AS, AVP II, ADO, ADO II, AVP 4, AVP, Nit-Occlud[®] PDA oder Coils implantiert. Die Intervention war bei 62 Kindern primär erfolgreich, sechs benötigten eine sekundäre Operation. Die Gesamtkomplikationsrate lag bei 25,0 % (17/ 68) mit zwei Device-Dislokationen und ohne Todesfall. 75,0 % (51/ 68) der Eingriffe zeigten keine schweren Komplikationen oder Begleitkomplikationen. Das Follow-up mit einem medianen Zeitraum von 19,2 (1,5 - 96,2) Monaten für 54 der 62 Patienten mit primär erfolgreicher Implantation zeigte drei späte Todesfälle anderer Ätiologie und zwei Restshunts.

Diskussion: Der interventionelle PDA-Verschluss ist bei Frühgeborenen und Kindern zwischen zwei und sechs Kilogramm insbesondere mit dem ADO II AS sicher und effektiv möglich. Die Therapiewahl sollte in einer interdisziplinären Falldiskussion unter Einbeziehung der klinischen Situation des Kindes, der Erfahrungen des Interventionalisten und Operateurs sowie aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse individuell abgewogen werden. Zukünftig sind weitere Studien hinsichtlich der Langzeitergebnisse der neuen Devices und über die rein echokardiografische Steuerung der Intervention notwendig.

Schlüsselwörter: PDA, Frühgeborene, Intervention, Herzkatheter

Abstract

Background: The patent ductus arteriosus with left-to-right shunt leads to lung flooding, left ventricular load, pulmonary arterial hypertension, heart failure and reversal of shunt with Eisenmenger's reaction. In case of pharmacotherapy failure, percutaneous PDA closure is the first-line therapy for children weighing more than 6 kg. For Children weighing less than 6 kg the miniaturized devices are not approved yet but used as off-label treatment.

Objective: To date the guidelines of the interventional PDA closure in premature infants and children less than 6 kg are insufficient. Aim of the study is to evaluate safety and effectivity of coils and devices as off-label therapy for these children.

Methods: In a retrospective data analysis we investigated the data of 68 children weighing less than 6 kg who underwent interventional PDA closure at Deutsches Herzzentrum and Virchow Klinikum Charité Berlin from 2004 to 2013 with a follow-up until the end of 2014.

Results: The median age, weight, PDA-diameter and -length have been 89 (15 - 342) d, 3,95 (2,21 - 5,93) kg, 3,28 (0,5 - 8) mm and 7,1 (2,6 - 15,0) mm, the median fluoroscopy time and dose-area product takes 7,05 (0 - 66,3) min and 676 (0 - 13882) mGy · cm². Ten premature infants, 33 former premature infants and 25 full-term infants got an ADO- or AVP-Device, Nit-Occlud[®] PDA or Coil implanted. In 62 children interventional PDA closure was successful on first try. In six cases surgical revision was needed. Complications occurred in 25.0 % (17/ 68) of the patients, including two device-dislocations but no death. 75.0 % (51/ 68) of the cardiac catheterisations went without any major or minor complications. In a follow-up study 54 patients with primary successful intervention were observed for a mean time of 19.2 (1.5 - 96.2) months. Three patients showed late deaths of different etiology and two had a residual shunt.

Discussion: The percutaneous PDA closure of premature infants and full-term infants with a body weight between two and six kilograms is safe and effective, particularly with the ADO II AS. The therapy should be selected individually with consideration of the clinical situation of the child, the experience of the treating physician and surgeon as well as the most recent scientific findings. Prospectively further studies are needed regarding the long-term outcome of the new devices as well as the only echocardiographically guided intervention.

Key Words: PDA, premature infants, intervention, cardiac catheterisations

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria (Arterie)
Abb.	Abbildung
ACC	American College of Cardiology
ADO	Amplatzer™ Duct Occluder
ADO II AS	Amplatzer™ Duct Occluder II Additional Size
AHA	American Heart Association
AK	Aortenklappe
Ao	Aorta
ASD	Atriumseptumdefekt, atrial septal defect
AVP	Amplatzer™ Vascular Plug
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BNP	brain-type natriuretisches Peptid
BPD	bronchopulmonary dysplasia, bronchopulmonale Dysplasie
CHD	congenital heart defect (angeborener Herzfehler)
CI	Confidence Intervall
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CVK	Charité Virchow Klinikum
DAo	deszendierende Aorta
DFP	Dosisflächenprodukt, synonym Flächendosisprodukt (FDP)
DGPK	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V.
DHZB	Deutsches Herzzentrum Berlin
DL-Zeit	Durchleuchtungszeit
EF	Ejection Fraction
EKG	Elektrokardiogramm, Elektrokardiografie
ELBW	extremely low birth weight (< 1000 g Geburtsgewicht)
ESC	European Society of Cardiology
FG	Frühgeborene(s)
FKDS	farbkodierte Dopplersonografie
Fr	French (Einheit), synonym Charrière, 1 Ch = 1 Fr
FS	Fractional Shortening

FU	Follow-up
GG	Geburtsgewicht
GIT	Gastrointestinaltrakt
HK	Herzkatheter (-untersuchung)
IDA	interdisziplinärer Abgleich
IRDS	infant respiratory distress syndrome (Atemnotsyndrom des Neugeborenen)
ISTA	Aortenisthmusstenose
IVH	intraventrikuläre Hämorrhagie, intraventricular hemorrhage
IVRT	isovolumic relaxation time
KG	Körpergewicht
LA	left atrium, linkes Atrium
LAO	left anterior oblique (links vorne schräg)
LBW	low birth weight (< 2500 g Geburtsgewicht)
LPA	left pulmonary artery, linke Pulmonalarterie
LVD	linksventrikulärer Druck
LVEF	left ventricular ejection fraction
MAPCA	major aortopulmonary collateral artery
n	number, Anzahl der Merkmalsausprägungen
NEC	necrotising enterocolitis, nekrotisierende Enterokolitis
NICE	National Institute for Clinical Excellence
NIH	National Institutes of Health
NSAIDs	nonsteroidal anti-inflammatory drugs (nichtsteroidale Entzündungshemmer/ Antirheumatika)
NT-proBNP	N-terminales Spaltprodukt des pro-BNP
OP	Operation
OR	Odds Ratio
PA	Pulmonalarterie, pulmonary artery
PAH	pulmonal arterielle Hypertonie, pulmonary arterial hypertension
PAP	pulmonary artery pressure, pulmonalarterieller Druck
PDA	persistierender Ductus arteriosus
PEEP	positive end-expiratory pressure (positiver endexpiratorischer Druck)
PFM	Plastik für die Medizin GmbH
PFO	persistierendes Foramen ovale

PVR	pulmonary vascular resistance (pulmonaler Gefäßwiderstand)
Qp:Qs-Ratio	Verhältnis Lungen- zu Systemperfusion
RA	right atrium, rechtes Atrium
RAO	right anterior oblique (rechts vorne schräg)
RDS	respiratory distress syndrome (Atemnotsyndrom)
RG	Reifgeborene(s)
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROP	retinopathy of prematurity (Frühgeborenenretinopathie)
RPA	right pulmonary artery, rechte Pulmonalarterie
Rp:Rs-Ratio	Verhältnis Lungen- zu Systemwiderstand
RR	relative risk, relatives Risiko
RSB	Rechtsschenkelblock
RSV	respiratory syncytial virus
rt-PA	recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase)
SD	standard deviation (Standardabweichung)
SSW	Schwangerschaftswoche(n)
SVR	systemic vascular resistance (synonym TPR = totaler peripherer Widerstand)
TTE	transthorakale Echokardiografie
V.	Vena (Vene)
V.a.	Verdacht auf
VLBW	very low birth weight (< 1500 g Geburtsgewicht)
VSD	Ventrikelseptumdefekt, ventricular septal defect
Z.n.	Zustand nach

1. Einleitung

1.1 Physiologie des Ductus arteriosus

Der Ductus arteriosus ist eine Gefäßverbindung, die aus der linken A. pulmonalis kurz nach ihrem Abgang aus dem Truncus pulmonalis entspringt und distal des Abgangs der A. subclavia sinistra in die deszendierende Aorta (DAo) mündet [1]. Als Kurzschlussverbindung im fetalen Kreislauf ist der Ductus arteriosus in der Schwangerschaft essentiell für die Drosselung der Lungendurchblutung in den Vasa publica. Der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR) ist intrauterin aufgrund der mit Fruchtwasser gefüllten Alveolen und Konstriktion der Pulmonalgefäße erhöht und der systemische Gefäßwiderstand (SVR) durch den geringen Widerstand des placentaren Gefäßbettes erniedrigt, sodass der Blutfluss aus dem rechten Herzen zu rund 90 % präferenziell über den Ductus und nur geringfügig über die Pulmonalarterien erfolgt [2].

Der postnatale Ductus-Verschluss beruht auf komplexen Mechanismen. Durch die Abnabelung kommt es zur Hypoxie und Hyperkapnie im Sinne von primären Atemstimuli, sodass das Neugeborene direkt postnatal zu atmen beginnt. Nach der Durchtrennung der Nabelschnur steigt der SVR. Der PVR sinkt durch die Resorption des Fruchtwassers aus den Alveolen, die nach zehn Minuten weitestgehend abgeschlossen ist. In der Folge werden die Pulmonalarterien vermehrt durchblutet, die Sauerstoffsättigung steigt und die Serumspiegel der Prostaglandine sinken durch ihre Metabolisierung in der Lunge. Unter diesen Bedingungen kommt es zur Aktivierung spezifischer endothelialer Rezeptoren im Ductusgewebe mit Kontraktion der ductalen Gefäßmuskulzellen [2]. Der Ductus arteriosus obliteriert letztlich und bildet sich in fibröses Gewebe zum sogenannten Ligamentum arteriosum um [3].

1.2 Persistierender Ductus arteriosus

1.2.1 Definition und Epidemiologie

Von einem „persistierenden“ Ductus arteriosus wird gesprochen, wenn sich bei gesunden Neugeborenen der Ductus nach den ersten drei Lebenstagen nicht spontan verschließt. Der Begriff des „offenen“ Ductus arteriosus beschreibt den angeborenen Herzfehler an sich [4]. Ein „pathologisch“ persistierender Ductus arteriosus liegt vor, wenn der Ductus bei RG nach dem dritten Lebensmonat noch offen ist [1,5]. Bei Frühgeborenen (FG) schließt sich der PDA spontan um Tag 8, wenn dies ausbleibt im Mittel innerhalb der ersten 56 Lebenstage und bei nahezu allen FG bis zum Ende des ersten Lebensjahres [4,6].

Der klinisch diagnostizierte PDA ohne assoziierten komplexen Herzfehler tritt bei einem von 2000 Reifgeborenen auf. Damit hat der PDA einen Anteil von 5 - 10 % an der Gesamtheit aller angeborenen Herzfehler [7]. Die Inzidenz inklusive der auskultatorisch stummen,

echokardiografisch detektierten persistierenden Ductus liegt bei einem von 500 Lebendgeborenen [1,8].

Ein PDA ist gehäuft bei Früh- und Neugeborenen mit Beatmungs- oder Kreislaufproblemen zu beobachten. Vor allem bei Überschreiten der Grenze zur Frühgeburtlichkeit von 37 + 0 SSW nimmt die Inzidenz eines PDA ab [1]. 30 - 33 % der FG mit einem Geburtsgewicht (GG) < 1500 g weisen nach den ersten 72 Lebensstunden einen persistierenden Ductus auf und fast 50 % der Kinder mit einem GG < 1000 g. Bei Neonaten < 28 SSW lässt sich in bis zu 75 % der Fälle ein PDA nachweisen, in der 24. und 25. SSW bei 80 % [4,6,9,10].

Als Einflussfaktoren, die beim Neonaten zur Persistenz des Ductus arteriosus führen, werden neben der Unreife des Ductusgewebes, ein pränataler Kortikosteroidmangel, ein relativer Sauerstoffmangel, erhöhte Prostaglandinspiegel, erhöhte Flüssigkeitszufuhr, eine Late-onset Sepsis, pränatale Rötelnvirusinfektion und maternale Phenylketonurie beschrieben [2,6,11].

Gehäuft mit einem PDA assoziiert sind das Down-, Patau-, Klinefelter-, Pallister-Killian-, Wolf-Hirschhorn-, Char-, Carpenter-, Holt-Oram- sowie Bloch-Sulzberger-Syndrom und MYH11-Genmutationen. Untersuchungen konnten in manchen Familien eine genetisch bedingte Häufung des PDA aufzeigen [2,11-14].

Bei der Mehrzahl der Neugeborenen liegt der PDA isoliert vor. Für einige angeborene Herzfehler wie die Transposition der großen Gefäße, Aortenisthmusstenose (ISTA), Fallot-Tetralogie und das Hypoplastische Linksherzsyndrom ist die Persistenz des Ductus arteriosus für das Überleben des Neugeborenen dagegen essentiell [1,2,15].

Das Geschlechterverhältnis liegt bei 2:1 mit Präferenz der weiblichen Neugeborenen [1,5].

1.2.2 Pathophysiologie

Postnatal führt ein persistierender Ductus arteriosus zu einem Links-rechts-Shunt mit pathologischer Rezirkulation des Blutes aus der Aorta in die Pulmonalarterie (PA) und führend linkskardialer Volumenbelastung. Kompensatorisch wird das Schlagvolumen des linken Ventrikels durch den Frank-Starling-Mechanismus und die Herzfrequenz gesteigert. Im Verlauf kommt es zu Anpassungsvorgängen bei den Katecholaminen, dem antidiuretischen Hormon, im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und zur Down-Regulierung der β -Rezeptoren.

Bei chronischer Belastung durch den Links-rechts-Shunt bilden vor allem Kinder mit großem Ductus in den ersten Lebensmonaten eine Herzinsuffizienz aus. In Ausnahmefällen bei postnatal fehlendem physiologischen Abfall des PVR können Kinder mit großem PDA auch über mehrere Monate asymptomatisch bleiben oder nur leichte klinische Symptome entwickeln [2].

Da die Kompensationsmechanismen in der Kindheit meist sehr effizient sind, präsentieren sich Kinder mit moderatem Shunt und Kardiomegalie anfangs in der Regel klinisch komplett asymptomatisch. Ein chronisch über Monate oder Jahre bestehender Shuntfluss führt aber ebenfalls zur Ausbildung einer manifesten Herzinsuffizienz, die gegebenenfalls mit Vorhofflimmern oder -flattern einhergeht. Bei FG sind die Kompensationsvorgänge aufgrund der allgemeinen Unreife meist noch nicht ausreichend [2].

Die hämodynamische Bedeutsamkeit des Ductus ist vom Ausmaß des Shuntflusses abhängig, der durch den Fluss-Widerstand über den Ductus, den Druckgradienten zwischen Aorta und PA und das Schlagvolumen bestimmt wird. Ein langer Ductus mit kleinem Durchmesser weist einen hohen Fluss-Widerstand auf, der bei kürzerem Ductus oder größerem Durchmesser abnimmt. Ein systolisch und diastolisch fördernder Links-rechts-Shunt gilt als hämodynamisch relevanter als ein lediglich während der Systole produktiver PDA [1,2]. Der durch den Shunt verringerte diastolische Systemdruck kann Ischämien, intrakranielle Blutungen und eine nekrotisierende Enterokolitis (NEC) bedingen [16,17].

Ein PDA mit relevantem Shuntfluss führt zum Druckanstieg in den Pulmonalgefäßen. In der Folge erhöht sich meist der PVR, sodass der Links-rechts-Shunt wieder abnimmt. Somit ist die pulmonale Hyperzirkulation temporär kompensierbar und ein Wachstum der Kinder möglich. Dennoch benötigen einige Kinder bei zunehmender Verschlechterung der pulmonalen Funktion eine Atemunterstützung oder Beatmung. Ohne Therapie kann sich durch die chronische Volumen- und Druckbelastung der Lungengefäße eine irreversible PAH entwickeln. Durch den progressiven Umbau der pulmonalen Gefäßwände übersteigt letztlich der pulmonale den systemischen Gefäßwiderstand, was eine Flussumkehr über den PDA in einen Rechts-links-Shunt mit sichtbarer Zyanose zur Folge hat. Dieses pathophysiologische Phänomen wird als Eisenmenger-Reaktion bezeichnet. Ein in diesem Stadium induzierter Ductus-Verschluss würde durch den hohen pulmonalarteriellen Druck (PAP) und Gefäßwiderstand zur Rechtsherzbelastung bis hin zur Herzinsuffizienz und Dekompensation führen. Bei Kindern mit manifestem Eisenmenger-Syndrom ist ein PDA-Verschluss daher streng kontraindiziert. Die Persistenz des offenen Ductus nimmt in diesem Fall eine palliative Funktion ein. Die präventive therapeutische Konsequenz ist der PDA-Verschluss im ersten Lebenshalbjahr.

Kinder mit primärer PAH, die also nicht sekundär durch den PDA bedingt ist, zeigen nach Ductus-Verschluss gegebenenfalls keine klinische Besserung. Diese Patienten sind vor der Intervention schwer von den Kindern zu unterscheiden, die durch den Ductus-Verschluss profitieren. Patienten mit primärer PAH erhalten über den chirurgischen oder interventionellen

Weg eine Art artifiziellen PDA, den sogenannten Pott's Shunt, um die hämodynamischen Vorzüge im Sinne einer Palliation nutzen zu können [1,2].

Eine Shunt-Umkehr in einen Rechts-links-Shunt oder ein bidirektionaler Durchfluss ist ebenfalls bei obstruktiver totaler Lungenvenenfehlmündung, Cor triatriatum oder angeborener Mitralklappenstenose zu beobachten. Bei diesen Krankheitsbildern nimmt der PDA eine essentielle Funktion ein, indem er ein hinreichendes Schlagvolumen des linken Ventrikels gewährleistet und gleichzeitig die Nachlast des rechten Herzens senkt [2].

1.2.3 Klinische Klassifikation

Die klinische Manifestation des PDA ist abhängig von der hämodynamischen Wirksamkeit des Shunts und der Effektivität der Kompensationsmechanismen. Der Begriff des „hämodynamisch relevanten“ PDA definiert messbare Parameter bezüglich des Shunts, der Kreislauf- und Lungenfunktion [4]. Eine einheitliche Definition der Schweregrade des PDA gibt es aber nicht. Orientierend an der AWMF-Leitlinie 2015 [15] werden folgende vier Gruppen unterschieden:

- 1) Der klinisch asymptomatische und auskultatorisch stumme PDA, auch als „silent duct“ bezeichnet, ist meist ein Zufallsbefund in der Echokardiografie. Die Kinder weisen in der Regel einen sehr kleinen PDA auf und sind hämodynamisch nicht beeinträchtigt [2].
- 2) Der klinisch asymptomatische PDA mit Herzgeräusch ist meist klein und hämodynamisch unbedeutend. Kleine Ductus weisen meist nur ein unspezifisches Systolikum auf [2].
- 3) Der hämodynamisch relevante, mittelgroße, auskultierbare PDA kann mit oder ohne Zeichen einer Herzinsuffizienz auftreten. In der Neonatalperiode ist anfangs meist nur ein Systolikum detektierbar, da der PVR postnatal erst allmählich absinkt und damit der diastolische Anteil des Links-rechts-Shunts erst im Verlauf an Bedeutung gewinnt. Das Herzgeräusch geht dann in das links infraklavikulär bis parasternal oder über dem Rücken auskultierbare typische kontinuierlich systolisch-diastolische Maschinengeräusch über. Je größer der Links-rechts-Shunt, desto lauter ist das Herzgeräusch, wobei ein erhöhter PAP das Geräusch abschwächen oder aufheben kann. Der hämodynamisch wirksame Ductus zeichnet sich durch ein präkordiales Schwirren und eine große Blutdruckamplitude aus [2,15]. Die Veränderungen sind in der Regel reversibel [18]. Die ESC beschreibt zusätzlich eine Patientengruppe mit mittelgroßem PDA, bei denen eine PAH mit Rechtsherzbelastung gegenüber der Linksherzüberlastung dominiert [19].
- 4) Die schwerwiegendste Form des PDA ist der sehr große Ductus mit manifester PAH [15].

1.2.4 Folgeprobleme und Komorbiditäten

15 % aller Säuglinge mit PDA entwickeln eine klinisch manifeste Herzinsuffizienz [15]. Ohne Therapie haben diese Kinder ein erhöhtes Risiko an einer Pneumonie zu sterben [2]. Daneben erhöht ein hämodynamisch wirksamer PDA das Risiko einer schweren RSV-Bronchiolitis [1,2]. Die infektiöse Endarteritis ist in Gebieten mit schlechter medizinischer Versorgung oder Erreichbarkeit weiterhin eine typische ernstzunehmende Komplikation des PDA. In Deutschland sank die Inzidenz in den letzten Jahrzehnten aufgrund flächendeckender medizinischer Versorgung, verbesserter zahnärztlicher Vorsorge und antibiotischer Therapiemöglichkeiten [2]. Ductus-Aneurysmen treten in circa 8 % der Fälle auf bei hohem Anteil an Zufallsbefunden und unklarer Zahl asymptomatischer spontan ausheilender Aneurysmen [20]. Die Indikation zur operativen Entfernung besteht bei Funktionseinschränkung durch Affektion der Koronararterien, des linken Nervus laryngeus recurrens oder Bronchialsystems, Thrombusvorwölbung, Thromboembolien, persistierendem Ductus über den 28. Lebensstag hinaus oder ursächlicher Bindegewebserkrankung [2].

Den größten Anteil der PDA-Patienten machen kleine und kranke FG aus, was der Hauptgrund für die mit dem PDA statistisch assoziierte relativ hohe Mortalität ist [4]. Mit zunehmender Unreife des Neonaten sinkt die Spontanverschlussrate des PDA, während gleichzeitig das Risiko für die typischen Erkrankungen der Frühgeborenenperiode zunimmt. FG mit PDA zeigen gehäuft Komorbiditäten wie eine PAH mit Lungenödem, verlängerte Beatmungszeiten und Abhängigkeit von hoher Sauerstoffzufuhr, Barotraumen, Lungenblutung, RDS, BPD, metabolische Azidose, Nierenversagen, NEC, IVH und periventrikuläre Leukomalazie mit Zerebralparese [1].

Einerseits wurde 2011 in einer Metaanalyse über randomisierte Studien mit medikamentös induziertem Ductus-Verschluss in den ersten 24 Lebensstunden keine signifikante Senkung der Mortalität nachgewiesen [4]. Andererseits zeigten Noori et al. 2009 bei $FG \leq 1,5 \text{ kg}$ und $\leq 29 \text{ SSW}$ nach Versagen eines spontanen oder medikamentösen PDA-Verschlusses im Vergleich zu Kindern mit verschlossenem Ductus eine adjustierte hazard ratio für den Tod von 8,34 (95%-CI 4,30 - 16,06) [21]. Sellmer et al. zeigten 2013 bei $FG < 28 \text{ SSW}$ mit großem PDA am dritten Lebenstag für den Tod oder schwere Morbidität eine adjustierte OR von 4,2 (95%-CI 1,3 - 14,0) [22].

In einer australischen retrospektiven Studie konnten aufgrund der großen Entfernung des nächstgelegenen Krankenhauses mit Möglichkeit zum operativen Ductus-Verschluss $FG < 28 \text{ SSW}$ nicht verlegt werden. Die Kinder mit weiter bestehendem hämodynamisch relevanten

PDA nach Versagen der medikamentösen Therapie zeigten im Vergleich zu den FG ohne relevanten PDA eine 4,02-mal so hohe Mortalität (95%-CI 1,12 - 14,51) [4,23,24]. In einer retrospektiven Studie von der geografisch isolierten französischen Insel New Caledonia ohne Operationsmöglichkeit war für Kinder mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (VLBW), 25 - 31 SSW und persistierendem Ductus nach Ibuprofengabe im Vergleich zu Kindern ohne PDA die Mortalität rund 2,3-fach, jedoch nicht signifikant erhöht [25].

Bisher ist der Zusammenhang zwischen einem hämodynamisch wirkenden PDA und den typischen Erkrankungen der Frühgeborenenperiode jedoch noch nicht abschließend wissenschaftlich geklärt [4]. Prospektive randomisiert kontrollierte Studien mit unbehandelten Vergleichsgruppen fehlen, um die Assoziationen zwischen signifikantem PDA, Morbiditätsfaktoren und den Langzeiteffekten der einzelnen Therapiestrategien nachzuweisen.

1.3 Diagnostik

Ziel der PDA-Diagnostik ist die Einordnung in eine der vier oben erläuterten hämodynamisch und echokardiografisch definierten Subgruppen [15].

Heutzutage kann im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen in der Feindiagnostik der Großteil der angeborenen Herzfehler sonografisch bereits intrauterin festgestellt werden. In der Neugeborenenuntersuchung erfolgt das weitere CHD-Screening durch Auskultation des Herzens sowie die prä- und postductale Messung der Sauerstoffsättigung.

Zu den klinischen Zeichen des PDA zählen ein Systolikum oder das Leitsymptom des systolisch-diastolischen Maschinengeräusches mit der klinisch höchsten Spezifität bei geringer Sensitivität, ein präkordiales Schwirren, Tachykardie, kräftige periphere Pulse, ein in der Handfläche palpabler Puls, eine große Blutdruckamplitude und eine fehlende Stabilisierung oder Abnahme der pulmonalen Funktionalität. Die Zunahme der Blutdruckamplitude ist auf das erhöhte Schlagvolumen des linken Ventrikels bei moderatem bis großem PDA und den Druckverlust über den Ductus während der Diastole zurückzuführen. Dies ist das einzige klinische Zeichen, das regelmäßig schon am ersten postnatalen Tag eruierbar ist. Bei Neonaten und vor allem FG ist die Diagnosestellung anhand klinischer Kriterien der Echokardiografie unterlegen. Die Sensitivität für den Nachweis eines hämodynamisch wirksamen PDA durch kräftige periphere Pulse liegt bei gerade einmal 43 % und durch eine Systolikum bei 42 % [2,4,26]. Dennoch sind im klinischen Alltag insbesondere bei FG die klinische Situation, das Gedeihen, Herzinsuffizienzzeichen und der Beatmungsstatus bei der Therapiewahl essentiell [16].

1.3.1 Apparative Diagnostik

Die primäre Diagnose eines PDA wird mit der transthorakalen Echokardiografie (TTE) als Goldstandard über die kurze Achse von parasternal mit der farbkodierten Dopplersonografie (FKDS) gestellt. In der FKDS kann über ein Flussignal in die linke PA heutzutage selbst ein kleiner PDA detektiert werden. Ein großer Ductus kann bei vorliegender PAH in der FKDS maskiert werden. Hinweise auf eine PAH wie eine Abflachung des Ventrikelseptums, eine unklare rechtsventrikuläre Hypertrophie und eine Pulmonalklappeninsuffizienz sollten weitere Diagnostik zum Ausschluss eines potenziell verdeckten PDA nach sich ziehen.

Echokardiografisch werden die anatomische Konfiguration und Ductus-Größe beurteilt. Ein kleiner PDA hat einen Durchmesser $< 1,5$ mm, ein mittlerer $1,5 - 1,9$ mm und ein großer ≥ 2 mm. Die hämodynamische Wirksamkeit ist nicht direkt messbar und wird orientierend eingeschätzt mit FKDS-Messungen der Flussgeschwindigkeit im PDA, Parametern der Volumenbelastung des linken Herzens (Ausdehnung von Ventrikel und Atrium, Relaxationszeit, EF, FS, Flussgeschwindigkeit über der Mitralklappe) und Näherungswerten der Druckverhältnisse in den pulmonalen Gefäßen (PA-Durchmesser, Schweregrad einer Pulmonalklappeninsuffizienz, Flussgeschwindigkeit über der Pulmonalklappe und in der LPA). Jain et al. veröffentlichten 2015 Grenzwerte zur echokardiografischen Diagnostik des PDA. Standardisierte Messmethoden und Grenzwerte fehlen jedoch [2,15,26].

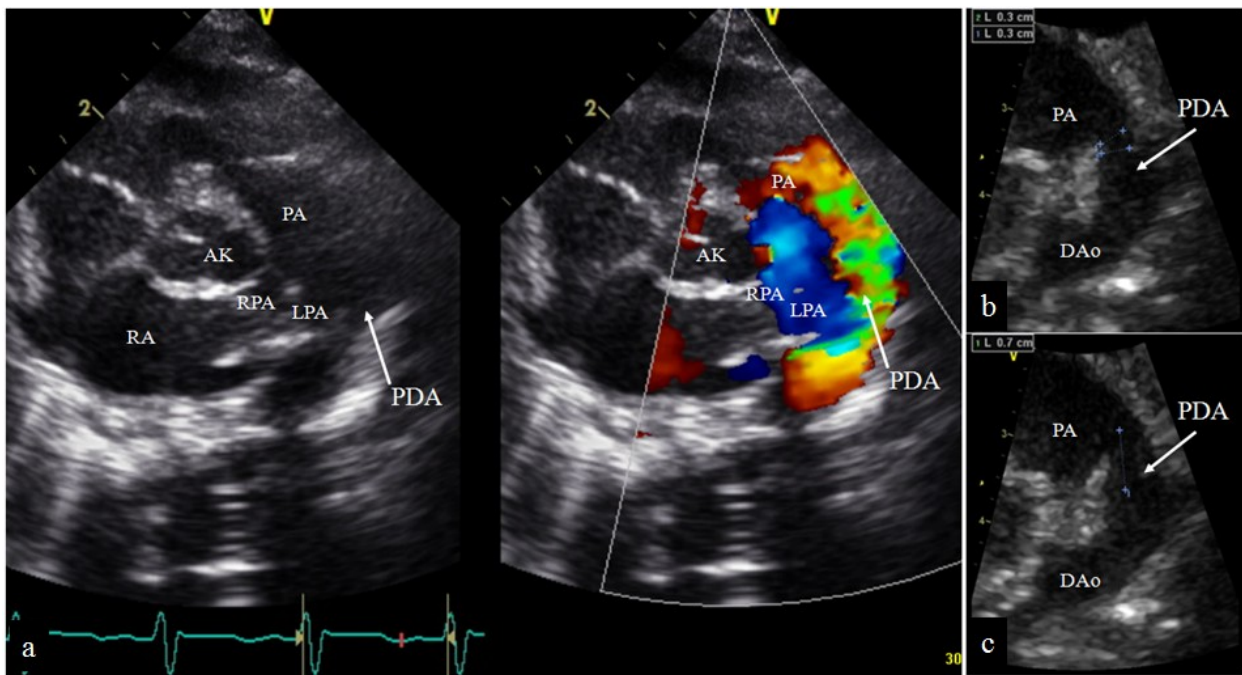


Abb. 1: a TTE in der kurzen Achse und FKDS mit deutlichem Links-rechts-Shunt über dem PDA (roter Jet) bei einem FG mit 26 SSW und 2,7 kg Interventionsgewicht, b/ c PDA in der kurzen sternalen Achse mit Messung des Durchmessers (3 mm) und der Länge (7 mm) [16]

In der Literatur sind mehrere echokardiografische Parameter zur frühen Schweregrad-einschätzung des PDA beschrieben. Die Sensitivität und Spezifität eines einzelnen Messwertes ist unzureichend. Insbesondere intra- und interindividuelle Messunterschiede bedingen Sensitivitäten von 26 - 100 % und Spezifitäten von 6 - 100 %. Die von El-Khuffash und McNamara et al. entwickelten Scoring-Systeme, die verschiedene echokardiografische und klinische Parameter kombinieren, konnten sich bisher nicht durchsetzen [27,28]. In den ersten 3 - 4 Lebenstagen ist der hämodynamisch relevante PDA in der Regel klinisch unauffällig, wobei die echokardiografischen den klinischen Zeichen rund 1,8 Tage vorausgehen. Die hämodynamische Relevanz ist letztlich gemeinsam mit der klinischen Symptomatik des Kindes unter Berücksichtigung die Messwerte beeinflussender Faktoren wie Sauerstoffsättigung, respiratorischer Situation, PAH, Surfactant- oder Diuretikagabe, Hydrierungsstatus, ASD oder PFO zu beurteilen [4,26,29].

Zur frühen Vorhersage eines im Verlauf wahrscheinlich hämodynamisch wirksam werdenden Ductus werden folgende Parameter des PDA, der Herzleistung, Lungenüberflutung und Volumenbelastung des linken Herzens beschrieben:

- 1) **Tabelle 1:** Aussagekraft des endsystolisch gemessenen engsten Ductus-Durchmessers über die potenzielle spätere hämodynamische Relevanz des PDA [4]

Kleinstes Ductus-Diameter	Alter bei Messung	Charakteristika der FG	Sensitivität	Spezifität
≥ 1,4 mm/ kg	< 48h	24-30 SSW	94 %	90 %
≥ 1,5 mm	19 h (ø)	< 1500g GG	81 %	85 %
> 1,6 mm	5 h (ø)	27 SSW (Median)	89 %	67 %
> 2 mm/ kg	72 h (ø)	< 32 SSW	89 %	70 %

- 2) **Tabelle 2:** Aussagekraft der LA:Ao-Ratio (Verhältnis des linken Atriums zum proximalen Aortendurchmesser echokardiografisch in der parasternal langen Achse in der Systole gemessen) über die potenzielle spätere hämodynamische Relevanz des PDA [4]

LA:Ao-Ratio	Alter bei Messung	Charakteristika der FG	Sensitivität	Spezifität
≥ 1,5	18 - 31 Lebensstunden	< 1500 g GG	29 %	91 %
≥ 1,4	< 48 Lebensstunden	24 - 30 SSW	92 %	91 %
≥ 1,3	1., 2. und 3. Lebenstag	< 35 SSW, beatmet	18 %, 46 %, 100 %	80 %, 92 %, 85 %

Eine LA:Ao-Ratio > 1,2 spricht für einen hämodynamisch relevanten PDA. Normale Referenzwerte liegen zwischen 0,8 - 1,0. Ein kleiner Ductus kann nur leichte oder keine Größenänderung der Ventrikel und Atrien bewirken [2].

- 3) Eine diastolisch retrograde oder diffuse Flussrichtung in der Aorta direkt nach der Einmündung des Ductus bei FG < 1500 g GG mit durchschnittlich 19 Lebensstunden weist eine Sensitivität von 68 % und eine Spezifität von 85 % auf [4].
- 4) Eine LVEF > 300 ml/ kg/ min, gemessen bei FG < 1500 g GG mit durchschnittlich 19 Lebensstunden, zeigt eine Sensitivität von 26 % und eine Spezifität von 92 % [4].
- 5) Bei einem Blutfluss in der V. cava superior < 41 ml/ kg/ min bei FG < 30 SSW und einem PDA > 1,6 mm in den ersten 24 Lebensstunden beträgt die OR 2,56 (95%-CI 1,10 - 5,99) bei deutlich interindividuellen Messunterschieden. Der Blutfluss in der V. cava superior ist ein Vergleichsparameter für den Blutfluss im Systemkreislauf und bei 37 % aller FG mit diesem identisch. Erniedrigte Werte sind bei großem PDA, unreifem Herzmuskelgewebe mit eingeschränkter Anpassungsfähigkeit an den postpartal erhöhten Gefäßwiderstand oder bei erhöhtem PAP zu finden [4].
- 6) Ein echokardiografisch über dem PDA gemessener restriktiv kontinuierlicher Shuntfluss mit Spitzenflussgeschwindigkeit > 2 m/ s zeigt einen kleinen nicht relevanten PDA und ein nicht restriktiver pulsatiler Fluss < 2 m/ s einen mittleren bis großen signifikanten Ductus [27,28].
- 7) Die IVRT ist die Zeitspanne zwischen Aortenklappenschluss und Mitralklappenöffnung und auf 45 - 55 ms bei mittlerem und auf < 45 ms bei großem Shuntfluss vermindert [27].
- 8) In der FKDS der A. cerebri media, Aorta abdominalis und des Truncus coeliacus kann der diastolische Shunt indirekt über den verringerten Resistance-Index gemessen werden. Klinische Minderperusionszeichen von Darm und Nieren sind ebenfalls hinweisgebend [30].

Sehgal und Jain et al. führen weitere Grenzwerte zur frühen echokardiografischen Vorhersage eines wahrscheinlich hämodynamisch wirksamen Ductus an. Eine einheitliche Definition des hämodynamisch relevanten PDA fehlt jedoch. Die meisten Studien nutzen die LA:Ao-Ratio oder den PDA-Durchmesser mit Grenzwerten von 1,15 - 1,70 mm und 1,5 - 2,0 mm [26,31].

Zukünftig könnte sich die dreidimensionale Echokardiografie aufgrund der verständlicheren Darstellung der PDA-Konfiguration gegenüber dem Standard durchsetzen [32].

Vor einem interventionellen Eingriff muss echokardiografisch ein Rechts-links-Shunt, weitere anatomische Herz- und Gefäßanomalien, insbesondere eine Aortenisthmusstenose oder ein rechtsläufiger Aortenbogen, ausgeschlossen werden [4].

Elektrokardiografisch können bei hämodynamisch bedeutsamen Ductus eine Sinustachykardie und Linksherzbelastungszeichen auffallen. Die EKG-Veränderungen bilden den Schweregrad proportional ab, sodass ein kleiner Ductus im EKG meist unauffällig ist. Eine PAH kann sich im EKG in Form einer biventrikulären oder Rechtsherzhypertrophie widerspiegeln [2,15].

Eine Röntgenaufnahme des Thorax kann sekundär zur Beurteilung der hämodynamischen Wirksamkeit des Shuntflusses erfolgen. Hinweisgebend sind eine verstärkte Lungengefäßzeichnung, Lungenödem, weitere pulmonalvenöse Lungenstauungszeichen und Kardiomegalie mit Linksherzdilatation. Bei Kindern mit PAH ist in der Regel eine vergrößerte proximale PA nachweisbar. Die PDA-Größe korreliert direkt mit dem Schweregrad der Veränderungen im Röntgenbild. Ein normaler Röntgen-Thorax schließt einen PDA jedoch nicht aus [2,4,15,16]. Eine Computertomografie, Magnetresonanztomografie oder -Angiografie wird bei PDA-Aneurysmen und unklarer Ductus-Anatomie genutzt. Im MRT kann das Qp:Qs-Verhältnis bestimmt werden. [2,15].

Die Herzkatheteruntersuchung ist für die Diagnosesicherung eines PDA nicht notwendig. Bei echokardiografisch erhöhtem Lungendruck dient der diagnostische Herzkatheter der Evaluation des PAP beziehungsweise PVR im Verhältnis zum Systemdruck und -widerstand. Die Reagibilität der Lungengefäße auf die Gabe von vasoaktiven Nachlastsenkern wie inhalatives Stickstoffmonoxid oder Sauerstoff und auf den temporären PDA-Verschluss durch einen eingebrachten Ballon wird analysiert. Bei Verdacht auf strukturelle Lungenveränderungen kann eine Biopsie entnommen werden [2,15]. Galal et al. implantierten bei Kindern mit PAH probatorisch einen AmplatzerTM Duct Occluder (ADO) im PDA, beließen diesen während eines zweitägigen Aufenthaltes auf der Intensivstation am Führungssystem und lösten das Device im Falle einer Besserung der pulmonalarteriellen Druckwerte ab [33].

1.3.2 Labor

Zusätzlich zur Echokardiografie können einige Laborparameter helfen, den Neugeborenen zum optimalen Zeitpunkt die notwendige Therapie zukommen zu lassen. BNP und NT-proBNP mit längerer Halbwertszeit im Serum werden in direkter Korrelation mit dem Schweregrad der myokardialen Volumenbelastung bei Dehnung der Herzmuskelzellen sezerniert.

Tabelle 3: BNP-/ NT-proBNP-Referenzwerte später potenziell therapiebedürftiger PDA [4]

BNP	Alter bei Messung	Charakteristika der FG	Sensitivität	Spezifität
> 550 pg/ ml	2. d	< 28 SSW, beatmet	83 %	86 %
1110 pg/ ml	3. d	25 - 34 SSW	100 %	95 %
NT-proBNP				
10180 pg/ ml	2. d	< 33 SSW	100 %	91 %
11395 pg/ ml	3. d	< 34 SSW	100 %	95 %

Die BNP- und NT-proBNP-Werte werden zur Evaluation des Schweregrades des PDA genutzt, bilden im Verlauf die klinische Entwicklung des Patienten und insbesondere das Ansprechen auf eine Therapie ab [4]. Bei der Interpretation ist eine deutliche Überlappung der Werte zwischen den Gruppen zu beachten. Beispielsweise betragen die BNP-Konzentration bei FG nach den ersten 48 Lebensstunden bei spontan verschlossenem PDA 0 - 118 pg/ ml, bei kleinem PDA 5 - 451 pg/ ml, bei mittlerem Ductus 5 - 1270 pg/ ml und bei großem PDA 33 - 4510 pg/ ml [26]. In Studien wurde ebenfalls das NT-proBNP im Urin mit guter Korrelation zu den Plasmawerten und das kardiale Troponin (cTnT) im Serum evaluiert [4].

1.4 Indikationsstellung zum Ductus-Verschluss

Indikationskriterien für einen therapeutischen PDA-Verschluss werden in der AWMF-Leitlinie mit dem Evidenzgrad 2k + IDA aus dem Jahr 2011 ausführlich erläutert [4].

Tabelle 4: Vergleich internationaler Leitlinienempfehlungen bezüglich Indikation und Therapiewahl beim PDA-Verschluss mit Klasse der Empfehlung und Evidenzlevel

Therapie mit Indikationskriterien	DGKP/ AWMF 2015/ 2011 [4,15]	ESC 2010 [19]	ACC/ AHA 2008/ 2011 [34,35]	Kanada 2010 [18]	NICE 2004/ 2012 [36]
Intervention	individuelle Entscheidung bei FG	Therapie der Wahl, wenn technisch möglich (IC)	Therapie der Wahl, wenn technisch möglich (IB/ IC)	Therapie der Wahl	nur bei verfügbarer Kardiochirurgie
- linksventrikuläre Volumenbelastung	+	+ (IC)	+ (IB)		
- PAH mit PAP <2/3 Systemdruck oder PVR <2/3 SVR	+	+ (IC)			
- PAH mit PAP >2/3 SVR und Links-rechts-Shunt (Qp:Qs > 1,5) oder pulmonal vaskuläre Reagibilität	+	+ (IIaC)	+ (IIbC)	+ (IIaB)	
- kleiner auskultierbarer PDA ohne weitere Symptome	ggf. nach 1. LJ	+ (IIaC)	+ (IIaC)	+/- (IIaB)	
- stummer PDA	-	- (IIIC)	+/- (IIbC)	- (IC)	
- Eisenmenger	-	- (IIIC)	- (IIIC)	- (IIIC)	
- Z.n. Endarteritis			+ (IC)	+ (IIaB)	
				stummer PDA	
Operation					Therapie der Wahl
- zu großer oder anatomisch komplexer PDA (Aneurysma, Endarteritis)	+ bei hämodynamischer Relevanz		+ (IC/ IB)	+ (IC)	

+ empfohlen
 - nicht empfohlen
 +/- kann in Betracht gezogen werden

Abgesehen von den britischen Richtlinien (NICE) gibt es zwischen den europäischen (ESC), deutschen (DGKP, AWMF), amerikanischen (ACC, AHA) und kanadischen (Canadian Cardiovascular Society) Leitlinien keine gravierenden Differenzen bei der Indikationsstellung zum Ductus-Verschluss. Ausnahme stellt der stille kleine PDA dar. Die europäischen und kanadischen Experten empfehlen keinen Eingriff, laut den amerikanischen Kollegen kann bei diesen Kindern eine Intervention in Betracht gezogen werden [4,15,18,19,34-36].

Im Klinikalltag hilft die diagnostische Einordnung nach der klinisch-echokardiografischen Relevanz des PDA, um gegebenenfalls eine Indikation zum therapeutischen Ductus-Verschluss zu stellen. Die DGKP unterscheidet 2015 in ihrer Leitlinie anhand der oben beschriebenen vier Diagnosegruppen bezüglich Indikation und Zeitpunkt einer Intervention:

- 1) Kinder nach der Neugeborenenperiode mit PAH und primärem Links-rechts-Fluss über den PDA sollen zeitnah der Intervention zugeführt werden. Der PAP beziehungsweise PVR sollte weniger als zwei Drittel des systemischen Drucks oder SVR betragen. Der PVR soll überprüft werden, sofern der Patient älter als sechs Monate ist oder ein Rechts-links-Shunt nachgewiesen wurde [15].
- 2) Kinder mit hämodynamisch wirksamem PDA ohne Herzinsuffizienz und ohne PAH sollen nach dem ersten Lebensjahr eine Intervention erhalten. Wird eine Herzinsuffizienz zu einem früheren Zeitpunkt diagnostiziert, soll der Eingriff zeitnah erfolgen [15]. Kinder ohne Symptomatik benötigen bis zum Ductus-Verschluss in der Regel keine akute Medikation. Ein symptomatischer PDA kann eine Therapie mit Diuretika, Digoxin und Nachlastsenkung erforderlich machen. Der Zeitraum der Herzinsuffizienztherapie sollte möglichst kurz gehalten und eine baldige definitive Therapie angestrebt werden [2].
- 3) Kinder mit kleinem, hämodynamisch irrelevantem PDA müssen nicht im ersten Lebensjahr einer Intervention zugeführt werden, da in diesem Alter ein spontaner Ductus-Verschluss möglich ist und ein potenziell erhöhtes Komplikationsrisiko durch den interventionellen Eingriff besteht [37]. Nach Abschluss der Säuglingsperiode kann bei diesen Patienten eine Intervention erwogen werden. Für den Eingriff spricht das Vorliegen der mit einem PDA assoziierten Komplikationen. Dem gegenüber stehen die Risiken der Analgosedierung und des Herzkathetereingriffs. Ein chirurgischer Verschluss sollte in dieser Diagnosegruppe nicht erfolgen [15]. Baruteau et al. sehen bei den Kindern mit einem kleinen hämodynamisch unwirksamen PDA und typischem Maschinengeräusch, normalen echokardiografischen Parametern des linken Herzens und normalem PAP eine relative Indikation zur Intervention mit Bedarf einer individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung [1].

- 4) Kinder mit stillem PDA bedürfen weder einer interventionellen oder chirurgischen Therapie noch Kontrolluntersuchungen, da diesen Fällen eine Zufallsdiagnose zugrunde liegt und laut Expertenmeinung der DGKP das Endarteritisrisiko sehr niedrig ist [15].

Aufgrund der verbesserten und zunehmenden echokardiografischen Diagnostik werden heute mehr persistierende Ductus als früher detektiert. Auch nach den Leitlinien der ESC sollten Kinder mit kleinem PDA ohne Herzgeräusch keine Intervention erhalten. Für den interventionellen Eingriff bei diesen Patienten spricht dagegen das vermeidbare Risiko einer Endarteritis oder Endokarditis. Dabei gilt je jünger das Kind und je kleiner der Ductus-Durchmesser, desto niedriger ist das Endarteritis-Risiko [18,33,38-40]. Belastbare Daten bezüglich der Risiken einer Intervention beziehungsweise infektiösen Endarteritis für Kinder mit stummem PDA fehlen aber, sodass keine abschließende Empfehlung möglich ist [1].

Eine antibiotische Prophylaxe einer infektiösen Endokarditis ist ausschließlich noch für Hochrisikopatienten empfohlen. Dazu zählen unter anderem alle Patienten mit Z.n. infektiöser Endokarditis, angeborenem Herzfehler sechs Monate nach interventioneller Korrektur mit prothetischem Material bis zur Endothelialisierung oder bestehendem Restdefekt [19]. Die Inzidenzdaten einer infektiösen Endarteritis oder Endokarditis bei Patienten mit PDA sind stark variabel und reichen von 0,45 % pro Jahr aus der Zeit ohne breit verfügbare Antibiotika, über 0,14 % in einer Studie aus dem Jahr 1993 bis zu keinem erhöhten Risiko im Vergleich zur Restbevölkerung in neueren Untersuchungen [41,42]. Die antibiotische Prophylaxe für Kinder mit einem PDA ist demnach nicht empfohlen. Nach interventionellem PDA-Verschluss sollte sie aber mindestens sechs Monate gegeben werden [33,43].

Kinder mit schwerer PAH können gegebenenfalls von einer Intervention profitieren. Eine schwere PAH besteht bei einem über zwei Drittel des systemischen Drucks beziehungsweise SVR liegenden PAP oder PVR. Die Patienten sollten als Interventionsindikation einen Links-rechts-Shunt $> 1,5$ (Qp:Qs-Ratio) oder eine positive Testreaktion auf Vasodilatoren wie Stickstoffmonoxid oder eine individuell wirksame vasoaktive Therapie der PAH aufweisen [19,44,45]. In einer Studie über Patienten mit isoliertem PDA und systolischem PAP > 50 mmHg wurde ein Abfall der Druckwerte postinterventionell und vor allem im Verlauf belegt [1,46]. Ewert empfiehlt beim Vorliegen weiterer angeborener Herzfehler insbesondere mit septalen Defekten einen temporären Ductus-Verschluss über einen Ballon unter Messung der Sauerstoffsättigungen im Herzkatheter. Eine Rp:Rs-Ratio $< 0,4$ ermöglicht den PDA-Verschluss und gegebenenfalls den Verschluss weiterer intrakardialer Shunts. Postinterventionell sollte bei PAH individuell über eine vasodilatative medikamentöse Therapie entschieden werden [47].

Für FG gelten grundsätzlich dieselben Indikationskriterien. Die Notwendigkeit der Intervention wird angesichts der oft erfolglosen Entwöhnung von der Beatmung oder Sauerstoffgabe und dem erhöhten Risiko für eine Intubation oder Reintubation bei FG mit PDA deutlich. Dies ist ein entscheidender Faktor bei der individuellen Abwägung des therapeutischen Vorgehens [4,33].

Eine relative Kontraindikation zum interventionellen PDA-Verschluss liegt bei sehr kleinen Kindern mit niedrigem Gewicht und sehr großem Ductus aufgrund des höheren Risikos für Verletzungen des Zugangsgefäßes und arterielle Thrombosen vor. Gleiches gilt für Ductus ähnlich einem aortopulmonalen Fenster und große PDA bei deutlich schmalem Aortenbogen, die interventionell meist nur mit deutlicher Einengung des aortalen Lumens verschließbar sind.

Kontraindikationen für den PDA-Verschluss sind Ductus-abhängige angeborene Herzfehler und ein nahezu systemischer Lungengefäßwiderstand beziehungsweise Eisenmenger-Syndrom. Eine systemische Infektion sollte ausgeschlossen werden und der Verschluss zeitversetzt nach der akuten Phase einer bestehenden Endarteritis oder Endokarditis erfolgen [33].

1.5 PDA-Verschluss

1.5.1 Pharmakotherapeutischer PDA-Verschluss

Der initiale Therapieansatz zum PDA-Verschluss bei Neugeborenen besteht heutzutage im Einsatz von NSAIDs, die über COX-Inhibition den Spiegel vasodilatativer Prostaglandine im Serum senken. Die AWMF-Leitlinie von 2011 erläutert die aktuellen Empfehlungen [4].

Das weltweit zum PDA-Verschluss intravenös eingesetzte Indometacin wird in Deutschland für diese Indikation im off-label use verwendet. Die Verschlussraten liegen bei 48 - 98,5 %. Ein zweiter Therapieversuch ist möglich, aber die Wirksamkeit bei Verschlussraten von nur 40 - 50 % und hohen Wiedereröffnungsraten geringer, insbesondere bei extremer Unreife. Eine Dosissteigerung im zweiten Therapieversuch bei FG erhöht die renalen Nebenwirkungen und die Rate an ROP ohne eine signifikant bessere Erfolgsrate und wird daher nicht empfohlen [4,29].

Ibuprofen wird seit 1995 in Europa zum PDA-Verschluss eingesetzt und ist in Deutschland für die intravenöse Therapie zugelassen. Die Verschlussraten zeigen keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Indometacin. Da Ibuprofen weniger antidiuretisch wirksam ist, eine geringere Minderdurchblutung von ZNS, Nieren und Gastrointestinaltrakt (GIT) bewirkt, einen geringeren Anstieg des Serum-Kreatinins und eine niedrigere Rate an NEC hat, ist es in Deutschland die Therapie der Wahl.

Eine orale im Vergleich zur intravenösen Ibuprofengabe zeigt höhere Erfolgsraten und weniger GIT-Nebenwirkungen. An der Charité wird bei Nahrungsverträglichkeit die orale off-label

Ibuprofentherapie mit initial 20 mg/ kg gemeinsam mit der Muttermilch, gefolgt von 10 mg/ kg nach 24 und 48 Stunden angestrebt. Bei Nahrungsunverträglichkeit wird die Standarddosis von 10 mg/ kg intravenös als Kurzinfusion über 60 Minuten, gefolgt von 5 mg/ kg nach 24 und 48 Stunden gegeben. Die schlechteren Verschlussraten bei FG konnten durch höhere Dosierungen verbessert werden, waren aber gleichzeitig mit höheren Nebenwirkungsraten assoziiert, sodass aktuell noch das standardisierte Dosisregime empfohlen wird. Gleiches gilt für die kontinuierliche Ibuprofeninfusion gegenüber den Bolusgaben. Für einen zweiten Therapieversuch gelten dieselben Aussagen wie für Indometacin [4,48-50].

Seit einigen Jahren wird Acetaminophen zum Ductus-Verschluss eingesetzt. FG und Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht (LBW) zeigen unter oraler Paracetamoltherapie vergleichbare Verschlussraten wie bei oraler Ibuprofentherapie mit kürzeren Zeiten der Sauerstoffsubstitution, geringerer Rate an Hyperbilirubinämien und sonst vergleichbaren Raten an Nebenwirkungen. Valide Daten zu Langzeiteffekten oder potenziellen entwicklungsneurologischen Langzeitschäden fehlen, bevor eine Empfehlung ausgesprochen werden kann [49,51].

Die medikamentöse Ductus-Therapie kann prophylaktisch in den ersten 24 Stunden postnatal, als frühe präsymptomatische Therapie in der ersten Lebenswoche nach echokardiografischer PDA-Diagnostik oder als späte Therapie beim Auftreten klinischer Symptome nach verschiedenen Staging-Systemen initiiert werden [4,10,27,28]. Die Studienlage ist unzureichend, um eine therapeutische Vorgehensweise für selektierte Neugeborene empfehlen zu können [48].

In klinischen Studien wurde eine signifikant niedrigere PDA-Rate bei FG durch eine restriktive gegenüber einer liberalen Flüssigkeitsgabe, eine Koffeinzitrat-Therapie und eine frühe Gabe von synthetischem Surfactant bei Atemnotsyndrom nachgewiesen [26,52-58].

1.5.2 Interventioneller PDA-Verschluss

Bei Versagen des medikamentösen Ansatzes wird das Kind bei weiterhin vorliegender Indikation dem interventionellen oder operativen PDA-Verschluss zugeführt. Der interventionelle Ductus-Verschluss wird seit nahezu fünf Jahrzehnten vorgenommen. Der weltweit erste PDA-Verschluss über einen Herzkatheter erfolgte 1967 unter Porstmann et al. an der Charité Berlin mit dem sogenannten Ivalon Foam Plug bei einem 17-jährigen Jungen über die A. femoralis mit einer 18 Fr Schleuse [1]. Der erste publizierte Einsatz des interventionellen PDA-Verschlusses bei einem nur 3500 g schweren Kind erfolgte 1978 unter Rashkind et al. mit dem Rashkind PDA Occluder System mit Doppelschirm [59,60]. Beide interventionellen Verfahren zeigten signifikant schlechtere Ergebnisse als der damalige Standard des chirurgischen PDA-Verschlusses [1].

Seit Anfang der 1990er Jahre konnte sich der interventionelle PDA-Verschluss durch die deutlich leichtere Coil-Implantation erstmals weltweit etablieren. 1996 wurde der Amplatzer™ Duct Occluder und 2004 der Amplatzer™ Vascular Plug (AVP) von der AGA Medical Corporation, St. Jude Medical™ im Golden Valley, Minnesota in den USA entwickelt. Die Reihen des ADO und AVP werden heute standardmäßig zum Ductus-Verschluss verwendet. Selten werden der Amplatzer™ Atrial Septal Occluder oder VSD-Devices bei sehr großen Ductus, das Gianturco-Grifka Vascular Occlusion Device, relativ neue Devices wie das Nit-Occlud® PDA-R Device für lange Ductus, flexible formfüllende Occlutech® PDA Occluder oder Lifetech PDA Occluder eingesetzt [1,33,61]. Die Langzeitdaten von Coils und ADO untermauern die Stellung der Intervention als sicheren und effektiven Therapiestandard. Für Patienten mit Indikation nach den aktuellen Leitlinien liegt die Verschlussrate bei 90 - 95 % und in der einjährigen Nachuntersuchung sogar bei 90 - 100 % [2,15,62].

1.5.3 Chirurgischer PDA-Verschluss

1939 erfolgte der erste operative PDA-Verschluss unter Gross und Hubbard bei einem 7-jährigen Jungen [63]. Über Jahre war dies die einzige Therapieoption auch bei kleineren Kindern. 1963 wurde erstmals bei einem FG mit 1417 g unter Decancq et al. der PDA chirurgisch verschlossen [64]. 1993 fand unter Laborde et al. die erste videothorakoskopische Ductus-Ligatur statt [33].

Der Eingriff erfolgt in Intubationsnarkose über eine laterale Thorakotomie durch eine doppelte Ligatur oder einen Clip mit oder ohne Durchtrennung des Ductus arteriosus [4]. Die Operation kann bedside auf der neonatologischen Intensivstation erfolgen, um eine Hypothermie und Transportkomplikationen der FG zu vermeiden. Grundsätzlich ist der chirurgische Eingriff bei FG oder niedrigem Geburtsgewicht (LBW) als sicher anzusehen [1,16]. Die Mortalität wurde seit den 1980er Jahren mit 0 % angegeben. Im Vereinigten Königreich betrug die operative 30-Tages-Mortalität 2005 für Kinder < 2,5 kg 8 %. Dieser relative Mortalitätsanstieg erklärt sich dadurch, dass seit den 1990er Jahren die Kinder vermehrt interventionell und vor allem besonders kranke, invasiv beatmete Kinder präferenziell chirurgisch therapiert werden [33,65].

Die Ligatur und das Clipping zeigen Erfolgsraten für einen postoperativ echokardiografisch restshuntfreien Ductus-Verschluss ohne Wiedereröffnung von 94 - 100 %. Damit liegt die Erfolgsrate knapp über den Ergebnissen der ADO-Serie. Die Invasivität des chirurgischen Eingriffs sowie die Risiken und Komplikationen der notwendigen Allgemeinanästhesie sollten aber stets in die Betrachtung einbezogen werden [1,2,15,62].

Unter Galal et al. wurde 1997 jeweils die Hälfte der Patienten mit PDA exklusive der FG chirurgisch oder interventionell behandelt, 2001 betrug der Anteil der Operationen 27 % und

2005 nur noch 14 %. Der operative PDA-Verschluss wird heute immer weiter durch den interventionellen Eingriff verdrängt [33]. Ewert analysierte 2005 retrospektiv die Daten der PDA-Verschlüsse aus dem DHZB. Von 337 Säuglingen erhielten 91 % eine Operation, 9 % eine Intervention und von 439 Kindern älter als ein Lebensjahr wurde lediglich eines operiert. Insbesondere FG und hypotrophe Kinder mit einem hämodynamisch wirksamen PDA und Abhängigkeit von einer respiratorischen Unterstützung wurden chirurgisch therapiert [47]. Im Jahr 2015 erfolgten von 56 PDA-Verschlüssen am DHZB 57 % interventionell und 43 % operativ insbesondere bei FG.

Nach pharmakotherapeutischem Versagen werden als Indikationen für den operativen Verschluss eines hämodynamisch wirksamen PDA in der Regel ein Körpergewicht (KG) < 2 kg, eine geringe Erfahrung des kinder-kardiologischen Zentrums mit der Intervention bei Kindern < 6 kg, das Vorliegen zeitnah operationsbedürftiger weiterer angeborener Herzfehler, zu große oder anatomisch komplexe Ductus und PDA-Aneurysmen bei nicht passenden Devices, sehr kurze Ductus ähnlich einem aortopulmonalen Fenster, Hypoplasie des Aortenisthmus, manifester systolischer Blutdruckgradient zwischen oberer und unterer Extremität sowie Patienten nach durchgemachter Endarteritis angesehen. Die Frühgeburtlichkeit stellt eine relative Indikation dar. Eine sekundäre Operation kann bei schweren Komplikationen unter der Intervention oder frustraner Device-Platzierung erfolgen [1,15,16,33,66].

Es gelten die allgemeinen Kontraindikationen für eine Operation. Relative Kontraindikationen liegen bei Ductus-Aneurysma, hohem Risiko für eine Allgemeinanästhesie oder verkalkter Ductus-Ampulle vor. In diesen Fällen sollte einer Intervention Vorrang gegeben werden [33].

Der optimale Zeitraum bis zum therapeutischen Ductus-Verschluss bei FG mit symptomatischem PDA nach erfolgloser konservativer Therapie mit oder ohne Medikamente ist weiterhin unklar [1,4,9,67-71].

Beim operativen PDA-Verschluss mit endotrachealer Intubation und Allgemeinanästhesie, belastender Lagerung bei der lateralen Thorakotomie, relativ hohem Blutverlust und postoperativem Schmerz besteht im Vergleich zur Intervention eine höhere kardiorespiratorische Belastung. Weitere spezifisch chirurgische Komplikationen sind die Verletzung des linken Nervus recurrens insbesondere bei FG und folglich erhöhtem Mikroaspirationsrisiko sowie erschwelter Entwöhnung von Magensonde und Beatmung, Schädigung des linken Nervus phrenicus, Pneumo- oder Spannungspneumothorax, Pneumoperitoneum, Chylothorax bei Affektion des Ductus thoracicus, das sogenannte post ligation cardiac syndrome (PLCS),

unbeabsichtigte Ligatur des falschen Gefäßes wie DAo, LPA oder des linken Hauptbronchus, inkomplette Ligatur, intra- und postoperative Blutungen und Infektionen, muskuloskelettale Dysfunktionen nach lateraler Thorakotomie und Rippenspreizung, seltene Fälle einer Skoliose und psychosomatische Belastungen durch die Thorakotomienarbe [4,16]. Der Krankenhausaufenthalt und die Regenerationszeiten sind bei der Intervention in der Regel kürzer, die Komplikationsraten teilweise niedriger [33,72]. Alle genannten Komplikationen sind bei extrem kleinen und unreifen FG gehäuft zu beobachten, sodass sie von erfahrenen Kinderkardiochirurgen operiert und im Anschluss intensivmedizinisch betreut werden sollten [4].

1.6 Zielsetzung der Arbeit

Der PDA-Verschluss über den Herzkatheter ist heutzutage Therapie der Wahl für Kinder > 6 kg nach Versagen der medikamentösen Behandlung. Die verfügbaren Devices sind jedoch von den Herstellern nicht für Kinder mit einem Gewicht < 6 kg oder Alter unter sechs Monaten zugelassen [16,19]. Die Hauptgründe sind die Notwendigkeit relativ großer Schleusen, die Steifheit des Führungssystems mit der Gefahr des Abknickens der Schleuse, die erhöhte Rate an Obstruktionen der im Vergleich zum Device relativ schmalen PA und DAo sowie die technische Herausforderung einer potenziell notwendigen Device-Bergung [1]. Die Wahl des Grenzwertes von sechs Kilogramm ist relativ willkürlich und basierte auf keinen veröffentlichten Daten [71]. Aufgrund der Miniaturisierung und Weiterentwicklung der Devices und Katheter wird der Eingriff zunehmend auch bei leichteren und jüngeren Kindern als off-label Therapie vorgenommen.

Die aktuell verfügbaren Studiendaten für Interventionen bei FG und Kindern < 6 kg sind unzureichend zur Entwicklung standardisierter Leitlinien. Die AWMF-Leitlinie von 2011 über den Ductus-Verschluss bei Frühgeborenen führt den interventionellen Ansatz gar nicht als therapeutische Option auf, sondern beinhaltet nur Studien der medikamentösen und operativen Therapie. Die Autoren betonen, dass mit abnehmenden Gestationsalter der FG sowohl die Wirksamkeit des medikamentösen PDA-Verschlusses abnimmt, als auch die Komplikationsrate einer Operation steigt. Mangels belastbarer Studiendaten wird ein individuell abgestimmtes therapeutisches Vorgehen unter Einbeziehung der aktuellen Erkenntnisse und Erfahrungswerte der Klinik angeraten. Ausschlaggebender Faktor sollte die klinische Situation des Patienten sein und echokardiografische sowie laborchemische Parameter die Entscheidung ergänzen [4].

Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Sicherheit und Effektivität der verschiedenen Devices für den interventionellen PDA-Verschluss bei Frühgeborenen und Kindern außerhalb der Herstellerempfehlungen im sogenannten off-label use zu evaluieren.

2. Methodik

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse von 2004 bis 2013 aus den Herzkatheterlaboren des Deutschen Herzzentrums Berlin (DHZB) und des Virchow Klinikums der Charité Berlin (CVK). Im DHZB wird der interventionelle PDA-Verschluss seit 1998 durchgeführt und in der Charité erstmals unter Porstmann 1967.

Die Datenauswertung und Erhebung des Follow-up (FU) erfolgten durch einen einzelnen Prüfer. Die Daten stammen primär aus den zwei Kliniken. Ein Teil der FU-Daten wurde ambulant oder an externen Krankenhäusern erhoben. Ein Interessenkonflikt besteht nicht.

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Als Einschlusskriterium wurde ein KG < 6 kg zum Interventionszeitpunkt gewählt. Aktuell sind die AmplatzerTM Devices vom Hersteller für ein KG > 6 kg oder ein Alter über sechs Monate zum interventionellen PDA-Verschluss zugelassen und der Nit-Occlud[®] PDA für ein KG > 5 kg. Für die verwendeten Coils sind keine alters- oder gewichtsabhängigen Kontraindikationen bekannt. In unserer Studie nutzten wir das KG als Einschlusskriterium, da es mit der Reife der Säuglinge und vor allem der Gefäßgröße korreliert, die für die Intervention den limitierenden Faktor darstellt. Die Altersgrenze ist bei FG und Neonaten dagegen ein weniger spezifisches Kriterium bei der Entscheidung für eine Herzkatheteruntersuchung.

Alle Patienten beider Zentren mit interventionellem PDA-Verschluss im Untersuchungszeitraum, welche die Einschlusskriterien erfüllten, konnten in die Studie eingeschlossen werden. Jegliche Komorbiditäten und insbesondere weitere angeborene Herzfehler führten nicht zum Ausschluss. Die damit in der Studienpopulation abgebildete Heterogenität widerspiegelt die klinische Realität und unterstreicht die Notwendigkeit von individuellen Entscheidungen bei jedem Kind.

2.2 Indikationsstellung

Die Patienten wurden durch den betreuenden Neonatologen, Pädiater oder Kinderkardiologen den zwei Zentren zugewiesen. Bei allen FG unserer Studiengruppe zeigte der initial medikamentöse Therapieversuch zum PDA-Verschluss keinen Erfolg.

Als Indikationskriterien zum interventionellen Eingriff sind an beiden Häusern vergleichbare Kriterien in Anlehnung an die Empfehlungen der DGKP etabliert:

- 1) Echokardiografischer Nachweis eines hämodynamisch relevanten Links-rechts-Shunts über den Ductus oder unter pulmonal vasodilatativer Medikation reversibler Rechts-links-Shunt,
- 2) kardiologische Dekompensation aufgrund des Shunts mit Zeichen von RDS, BPD, PHT, Gedeihstörung, LVD-Erhöhung, Mitralklappeninsuffizienz oder Herzinsuffizienz,
- 3) keine weiteren zeitnah operationsbedürftigen angeborenen Herzfehler.

Alle Kinder unserer Untersuchungsgruppe zeigten einen hämodynamisch wirksamen PDA als Indikationskriterium zum Ductus-Verschluss. Grundsätzlich ließen sich zwei Indikationsgruppen unterscheiden. Einerseits gab es Kinder mit klinischer Herzinsuffizienz ohne Zeichen einer PAH und andererseits Patienten mit manifester Herzinsuffizienz und PAH. Als klinische Hinweise auf eine Herzinsuffizienz wurden eine Tachydyspnoe, Tachykardie, Belastungsschwäche, vermehrtes Schwitzen, Gedeihstörung, Trinkschwäche mit Abhängigkeit von Sondenernährung, Hepatomegalie, Ödeme und Oligurie gewertet. Die PAH wurde definiert als ein mittlerer PAP > 25 mmHg vor der Intervention. 86,8 % der Patienten (59/ 68) zeigten angio- oder echokardiografisch eine PAH mit oder ohne Herzinsuffizienz. Von den restlichen neun Kindern ohne PAH hatten fünf Zeichen einer Herzinsuffizienz. Die anderen vier Kinder erhielten den interventionellen PDA-Verschluss nach individueller Abwägung in einer interdisziplinären Konferenz. Drei dieser Patienten zeigten eine Volumenbelastung des linken Herzens mit Mitralklappeninsuffizienz, eines der Kinder hatte eine NEC durchgemacht und der vierte Patient hatte einen echokardiografisch und später angiografisch hämodynamisch relevant nachgewiesenen Ductus mit einem Durchmesser von 2,7 mm bei 3/6 systolisch-diastolischem Shuntgeräusch. Kinder mit einem stillen oder hämodynamisch nicht wirksamen PDA wurden in unserer Studiengruppe nicht therapiert.

Tabelle 5: Indikationen des PDA-Verschlusses zum Interventionszeitpunkt

Indikationskriterien	FG (n=10)	ehemalige FG (n=33)	RG (n=25)
PAH in der Echokardiografie	10	28	21
PAH im HK			
manifest (PAP \geq 25 mmHg)	4	23	16
latent (PAP = 21-24 mmHg)	2	4	5
keine (PAP < 21 mmHg)	3	3	1
nicht gemessen	1	3	3
mittlerer PAP in mmHg	24 (12-33)	31,5 (11-69)	32 (13-70)
Herzinsuffizienz	4	19	12
BPD	6	13	1
invasive Beatmung	1	0	2
CPAP	1	2	2
Sauerstoff-Substitution	1	2	0

Das Hauptaugenmerk bei der Indikationsstellung lag auf dem klinischen Status der Patienten. In Grenzfällen und bei kritisch kranken Kindern wurde in einer interdisziplinären Konferenz mit Kinderkardiologen, Kinderkardiochirurgen, Neonatologen, Radiologen und Anästhesisten ein individuell angepasstes therapeutisches Vorgehen erarbeitet [15,16].

Werte für die LA:Ao-Ratio lagen nicht für alle Patienten vor. Aufgrund der intra- und interindividuellen Varianz zwischen den Untersuchern ist der Parameter nur eingeschränkt zur Einschätzung der hämodynamischen Relevanz des PDA geeignet, sodass in unserer Studie keine Analyse vorgenommen wurde.

2.3 Intervention

2.3.1 Periinterventionelles Vorgehen

Die Eltern unserer Patienten wurden zeitnah über Nutzen, Alternativen und Risiken des Herzkathetereingriffs aufgeklärt und die Einverständniserklärung unterschrieben. Als schwere Komplikationen wurden Tod, Device-Embolisation und PDA-Dissektion gewertet. Zu den Begleitkomplikationen zählten Apnoe mit Bradykardie, Device-Wechsel, frustrane Interventionen mit sekundärer Operation, Gefäßverschluss oder -blutung mit therapeutischer Konsequenz, Perikarderguss oder -tamponade, Obstruktion der LPA oder DAo und eine transfusionspflichtig gewordene Anämie [61,62,70].

Vor der Intervention wurde die Durchführbarkeit des Eingriffs bezüglich der klinischen Stabilität und potenzieller anästhesiologischer Risiken des Patienten abgeklärt, eine aktive Infektion ausgeschlossen und eventuell bestehende Pathologien im EKG dokumentiert.

Die Eingriffe erfolgten primär unter der Führung eines von drei Kinderkardiologen. In drei Fällen wurde die Intervention von einem anderen Kinderkardiologen der Kliniken und zweimal vom Chefarzt durchgeführt. Alle behandelnden Ärzte waren Interventionalisten mit mehrjähriger Erfahrung im Herzkatheterlabor. Die Coil- und Device-Implantation wurde nach den standardisierten interventionellen Techniken durchgeführt. Während des Eingriffs wurde das Kind an ein kontinuierliches Monitoring mit Pulsoxymetrie, Herzfrequenzüberwachung, EKG und nichtinvasiver Blutdruckmessung angeschlossen. In der Regel wurde eine gewichtsadaptierte Analgosedierung mit Propofol, Ketamin in kleinen Einzelgaben in einer Gesamtdosis von 1 - 4 mg/ kg und Midazolam mit 0,1 mg/ kg genutzt [16]. Eine Allgemeinanästhesie war für einige Patienten insbesondere bei respiratorischer Instabilität als sicherer anzusehen.

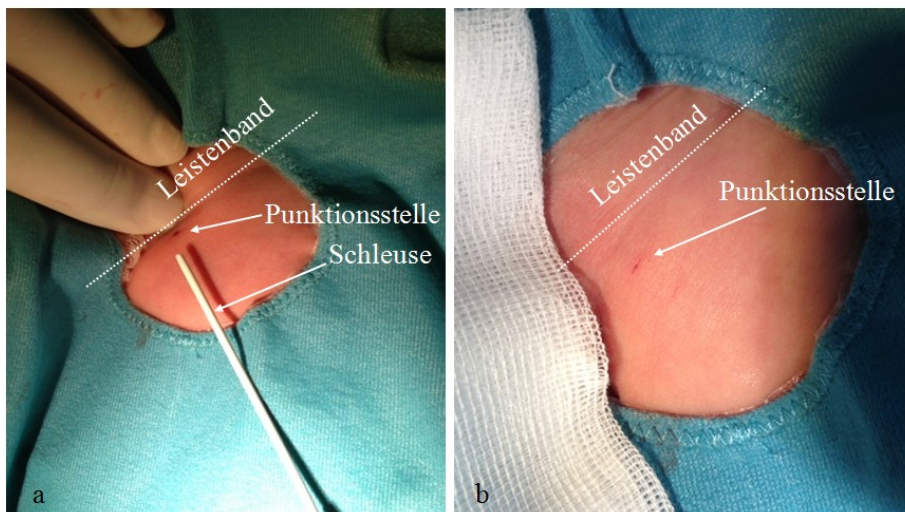


Abb. 2: Punktionsstelle in der linken Leiste und 4 Fr Implantationsschleuse nach PDA-Verschluss bei einem Kind mit 2,9 kg [16]

Die Punktion des Zugangsgefäßes erfolgte unter sonografischer Sichtkontrolle (GE, Vivid E9, General Electric Company, USA). In den meisten Fällen wurde eine 4 Fr Terumo (Wettingen, Schweiz) oder 4 Fr Cook® (Bloomington, USA) Gefäßschleuse verwendet. Über die A. femoralis kann der Ductus von der aortalen Seite retrograd oder über die V. femoralis von der pulmonalarteriellen Seite anterograd verschlossen werden. Der rein venöse Zugang wurde präferiert, um die arteriell häufigere Thrombusbildung und stärkeren Blutungen der kleinen Gefäße Neugeborener zu vermeiden. Vor der Einführung der neueren Devices musste aufgrund der relativ steifen Implantationsschleusen, die bei Manipulation im rechten Herzen vermehrt Herzrhythmusstörungen mit hämodynamischer Verschlechterung auslösen, zwischen arteriellem und venösem Zugang abgewogen werden.

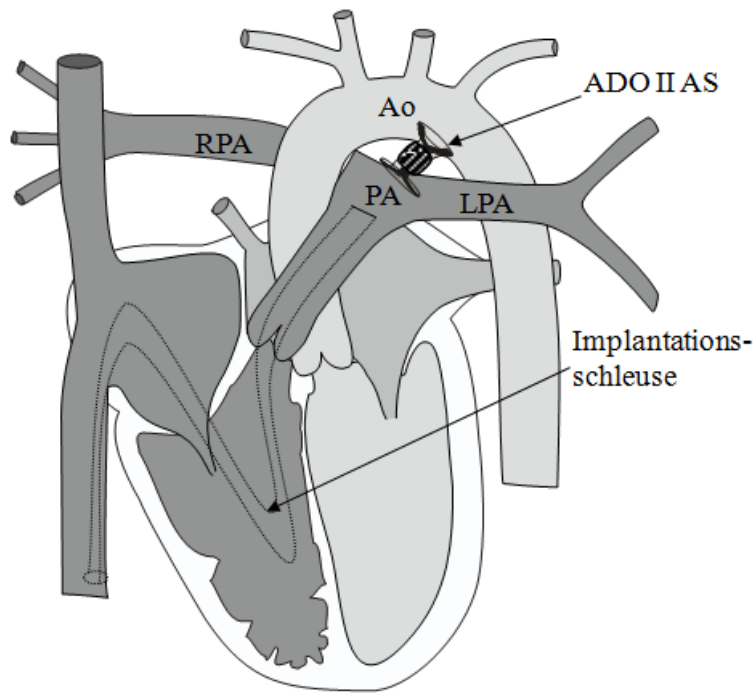


Abb. 3: Schema des interventionellen PDA-Verschlusses mit anterograd eingeführter Implantationsschleuse und im Ductus platziertem Amplatzer™ Duct Occluder II Additional Size [16]

Zur Thromboseprophylaxe wurden teilweise 100 IE/ kg unfraktioniertes Heparin intravenös gegeben. Aufgrund der Implantate werden als antibiotische Prophylaxe während der Intervention intravenös 20 mg/ kg Cefazolin und zwei weitere Gaben innerhalb von 24 Stunden verabreicht [33].

Initial wurden hämodynamische Messungen mit Sauerstoffsättigung und Druckgradienten in der Rückzugtechnik aus der LPA in den Truncus pulmonalis und von der aufsteigenden in die absteigende Aorta zur Evaluation einer Obstruktion, des Shuntflusses und einer potenziellen PAH durchgeführt. Im Anschluss folgte die klassische angiografische Darstellung, Vermessung und Klassifikation des PDA in der lateralen Projektion mit einer biplanen Durchleuchtungs- und Angiografie-Einheit (Phillips Allure XPer, Niederlande). Dafür wurde über einen 4 oder 5 Fr Pigtail-Katheter mit Seitenlöchern Kontrastmittel handgesteuert oder via Kontrastmittelinjektor in die proximale DAo am Abgang des Ductus injiziert. Bei Überlagerungen in der Angiografie oder komplexen anatomischen PDA-Konfigurationen helfen weitere Darstellungen wie die 30° RAO bei linksläufigem Aortenbogen, die 30° LAO bei rechtsläufigem Aortenbogen, die kombinierte 30° LAO 30° kraniale Darstellung der linken PA aus der Aufzweigung des Truncus pulmonalis heraus und analog bei Dextrokardie die RAO-Projektion [1]. Insbesondere Ductus > 7 mm zeigen oft eine atypische Ausrichtung zur Aorta und sind angiografisch schwer erfassbar [33].

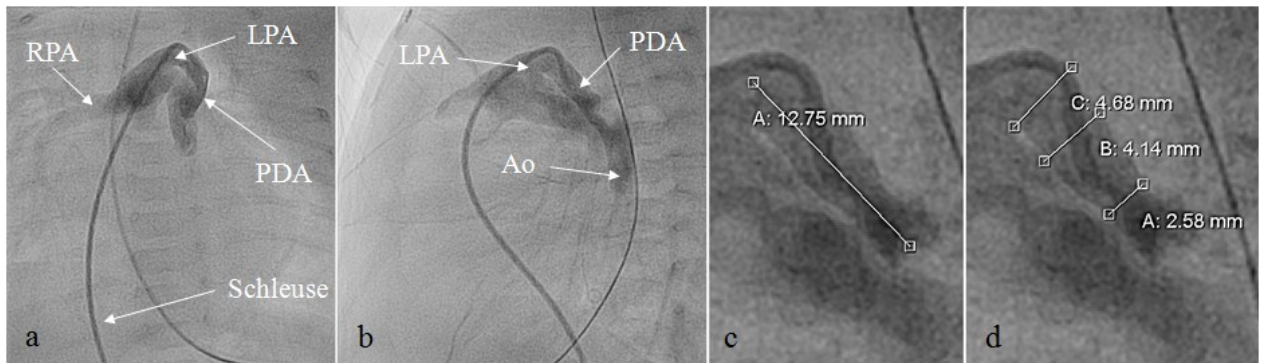


Abb. 4: PA-Angiografien mit Vermessung eines tubulären Ductus bei einem FG mit 26 + 0 SSW, RDS und Interventionsgewicht von 2,4 kg, **a** anterior-posteriore und **b** laterale Aufnahme, **c** Länge und **d** Diameter des PDA

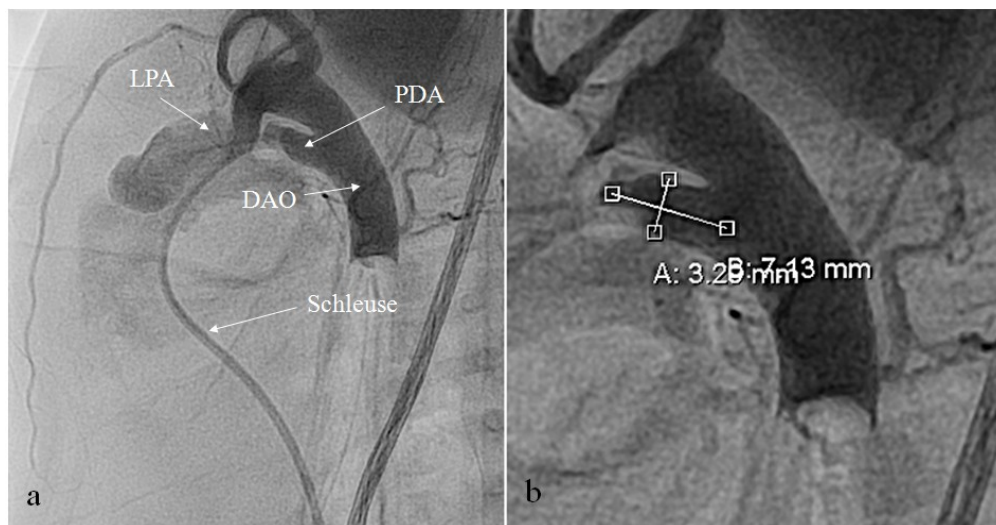


Abb. 5: Aortografie eines Typ A PDA mit Messungen von Durchmesser und Länge bei einem ehemaligen FG mit 28 + 2 SSW, PAH und Interventionsgewicht von 2,7 kg

Krichenko et al. unterschieden nach der anatomischen Konfiguration fünf PDA Typen. Der häufigste ist der konisch geformte Typ A mit größtem Diameter über der aortalen Ampulle und engster Stelle an der Einmündung in die PA. Typ B ist sehr kurz mit großem Durchmesser ähnlich einem aortopulmonalen Fenster. Bei den PDA-Typen A und B werden entsprechend der angiografischen Projektion der Trachea als Fixpunkt links, rechts oder direkt auf die pulmonale Einmündungsstelle jeweils drei Subgruppen unterschieden. Typ C imponiert tubulär mit weitestgehend konstantem Diameter im Ductus-Verlauf, ohne Engstelle auf der pulmonalen oder aortalen Seite und individuellem Ausmaß in der Ductus-Länge. Typ D ist als komplex mit mehrfachen Engstellen im Ductus-Verlauf beschrieben. Typ E zeigt sich langgestreckt mit pulmonalseitiger Engstelle und ist typisch für ehemalige FG [1,2,73]. Philip et al. beschreiben zusätzlich einen großen und langen fetalen Typ F PDA, der für FG typisch ist und gut mit dem AVP II verschlossen werden kann [74]. Ausgehend von den Grundtypen können die Weite der Ampulle, Diameter und Länge des PDA variieren, sodass Subtypen wie der enge konische, der aortal weite konvexe oder der nadelförmige PDA benannt werden [33].

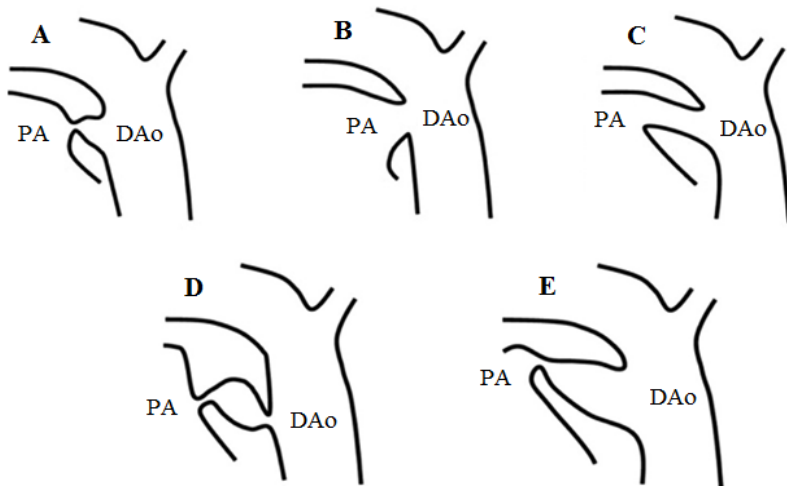


Abb. 6: Schematische Darstellung der PDA- Typen nach Krichenko et al. [2]

Die zweidimensionale Krichenko-Klassifikation wurde in der Zeit erster PDA-Interventionen zur Identifizierung der Ductus-Typen entwickelt, die mit den damaligen Devices therapierbar waren. Bei der Vielfalt heute verfügbarer Devices ist eine die dreidimensionale Gestalt des PDA beschreibende Einteilung von größerem Nutzen. Nicht zuletzt aufgrund der Variationsbreite der Ductus-Morphologie konnte sich noch keine neue Klassifikation etablieren [33].

Die Device-Auswahl durch den Kinderkardiologen ist primär abhängig von der anatomischen PDA-Konfiguration, -Länge und dem kleinsten Durchmesser. Darüber hinaus können aortaler und pulmonaler Ductus-Diameter, Raum der aortalen Ampulle, Winkel der aortalen Ampulle zur Horizontalen und DAo-Durchmesser bei arteriellem Zugang die Device-Wahl erleichtern und Komplikationen verhindern [33]. Als Risikofaktor für eine Coil- oder Device-Embolisation wurden Kinder mit spontanen oder getriggerten Spasmen der Gefäßmuskulatur des PDA und PAH beschrieben. Typischerweise treten die Spasmen bis zu einem Alter von 16 Monaten auf. Angio- oder echokardiografisch werden falsch niedrige Werte gemessen, die konsekutiv zur Auswahl eines zu kleinen Coil oder Device führen. Klinisch können sich Ductus-Spasmen durch plötzliches Verschwinden und Wiederauftreten des charakteristischen Herzgeräusches präsentieren oder während der Echokardiografie als sogenanntes „Ductus-Spiel“ beobachtet werden. Bei Kindern mit bekannten Ductus-Spasmen sollte die Ductus-Darstellung mehrfach wiederholt werden. Der Coil oder das Device wird in diesen Fällen ein bis zwei Nummern größer als der angiografisch gemessene Wert verwendet [1,47,75].

Nach der Implantation erfolgt die angiografische Kontrolle der Device-Lage. Bei Nachweis eines Restshunts oder bereits vor der Implantation auffälligen Druckwerten werden beim Rückzug des Katheters die initialen hämodynamischen Messungen erneut vorgenommen. Der PDA-Verschluss hat eine direkte Abnahme des Blutflusses über die Lunge zur Folge. Entsprechend sinkt der PAP selbst bei fehlender Reduktion des PVR [2].

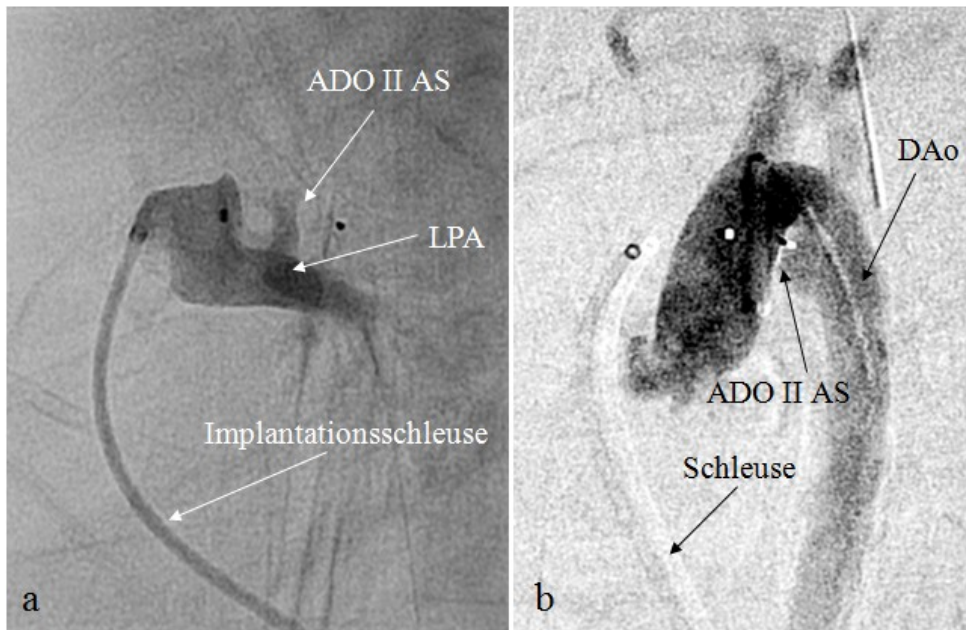


Abb. 7:
a Kontrastmittelgabe über die Schleuse in die PA nach Ablösen des ADO II AS mit freiem Fluss in der LPA bei einem FG mit 2,78 kg [16]
b Aortografie nach Ablösen eines ADO II AS bei einem RG mit 3 kg

2.3.2 Devices und Coils

In unserer Studie wurden für den interventionellen PDA-Verschluss verschiedene Coils, Nit-Occlud® PDA Coils, die Amplatzer™ Device Occluder (ADO, ADO II, ADO II Additional Size) und die Amplatzer™ Vascular Plugs (AVP, AVP II, AVP 4) eingesetzt. Die neuen Devices wie den AVP II und ADO II AS konnten wir seit 2008 verwenden.

Coils werden bei kleinen oder mittleren Ductus Typ A und E nach Krichenko eingesetzt. Sie werden nach dem 3-zu-1-Prinzip implantiert, wenn der PDA mehr als dreimal so lang ist wie sein kleinster Durchmesser. Misst der Ductus an seiner engsten Stelle $< 1,5 - 2$ mm ist eine Device-Implantation oft frustan und einem Coil der Vorzug zu geben. Diese zwei Grundsätze minimieren den Einsatz von Coils bei zu kurzen oder zu großen Ductus mit Durchmessern $> 3 - 3,6$ mm, da die Komplikationsraten für Restshunt und Coil-Embolisation ab diesen Grenzwerten ansteigen. Der Durchmesser einer Coil-Windung sollte mindestens doppelt so groß wie der kleinste gemessene Ductus-Durchmesser gewählt werden, so dass drei bis fünf Umwindungen im PDA entwickelt werden können [1,76-78].

Coils können retro- oder anterograd platziert werden. Auch bei sehr kleinen Kindern ist die Intervention über den komplikationsärmeren venösen Zugang meist möglich [33]. Ein 0,035 Zoll großer Führungsdraht wird in den PDA vorgeschoben und über diesen der Führungsbeziehungsweise Implantationskatheter retrograd bis in die PA beziehungsweise anterograd bis in die DAo eingebracht. Die Lage wird über die Druckmessung an der Katheterspitze kontrolliert und gegebenenfalls korrigiert. Der Führungsdraht wird entfernt und der Implantationskatheter

mit der den Coil tragenden Transportschleuse verbunden. Der Coil wird durch den Draht des Trägersystems („Flipper“, Cook®) über den fixierten Implantationskatheter bis in die PA beziehungsweise DAo vorgeschoben. Dann wird der Coil unter Durchleuchtung in lateraler Projektion langsam in das Ductus-Lumen entwickelt, indem gleichzeitig der Implantationskatheter zurückgezogen und der Draht des Trägersystems vorgeschoben werden bis der Coil die gewünschte Lage erreicht hat. Eine Repositionierung erfolgt durch Zurückziehen des mit dem Coil beladenen Trägersystems in den Implantationskatheter. Rund zehn Minuten nach der Coil-Freisetzung wird über eine Kontrastmittelinjektion die korrekte Lage und Vollständigkeit des PDA-Verschlusses evaluiert. Ein bestehender Restshunt kann durch einen zweiten auf gleiche Art platzierten Coil verschlossen werden [1]. Da die Implantation multipler Coils mit einem erhöhten Embolisations- und Obstruktionsrisiko sowie verlängerten Eingriffszeiten einhergeht, empfiehlt Ewert für Ductus $> 2,5$ mm den effektiveren Device-Verschluss [47]. Haneda et al. betonen, dass insbesondere FG meist einen relativ großen PDA aufweisen und daher mehrerer Coils bedürfen mit dem erhöhten Risiko für eine Embolisation und Obstruktion [79]. Sivakumar et al. beschrieben für Ductus mit weiter aortaler Ampulle die anterograde Implantation multipler Coils unter Zuhilfenahme einer über eine venöse Schleuse eingebrachten Biopsiezange [66]. Heutzutage werden in der Regel nicht ferromagnetische, MRT-taugliche Coils eingesetzt [1].

Der von William Cook in den 1970er Jahren entwickelte Gianturco® Coil (Cook® Embolization Coils, Cook® Cardiology, Bloomington, Indiana, USA) besteht aus Edelstahl mit eingebauten Gortex®-Fäden. Er ist in zehn Größen mit 1 - 10 cm in der ausgestreckten Länge bei Windungsdurchmessern von 1 - 10 mm für eine arterielle 4 Fr oder venöse 4 - 5 Fr Schleuse erhältlich [33]. Später wurde der Cook® detachable Coil aus Edelstahl mit eingebauten Dacron®-Fäden für ein stärkeres Thrombosierungspotenzial entworfen. Er ist in acht Größen mit 3 - 5 Umdrehungen, Windungsdurchmessern von 3 - 8 mm und 4 Fr Zugangsschleuse verfügbar. Der detachable Coil ist auf ein Führungssystem aufgeschraubt, welches den Coil gerade hält und eine kontrollierte Entwicklung der einzelnen Windungen bei der Freisetzung mit geringerem Embolisationsrisiko ermöglicht [80]. Cook® Coils eignen sich für sehr kleine Bleistift-ähnliche Ductus, kleine PDA mit kleinstem Durchmesser ≤ 2 mm und konische Ductus mit voluminöser Ampulle [33].

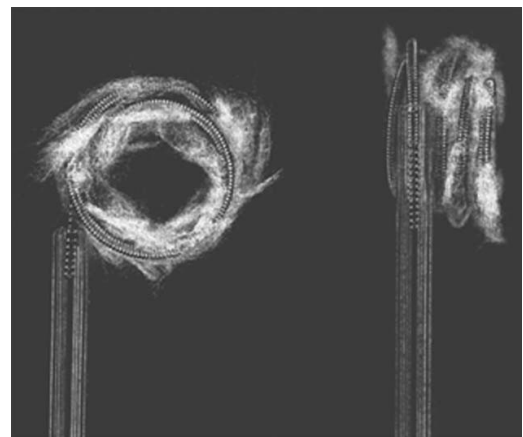


Abb. 8: Gianturco® Coil [33]

PFM Nit-Occlud® PDA Coils sind 1992 speziell für den PDA-Verschluss entworfene MRT-taugliche Spiralen aus Nickel-Titan-Draht, sogenanntem Nitinol®-Draht (NMT Medical Inc., Boston, Massachusetts, USA), der ein besseres Formgedächtnis als reiner Edeldraht zeigt. Nit-Occlud® PDA Coils sind in den Konfigurationen „Flexible“, „Medium“ und „Stiff“ erhältlich. Sie werden in neun Größen hergestellt, wobei der pulmonalseitige kleinste Durchmesser 1 - 5 mm

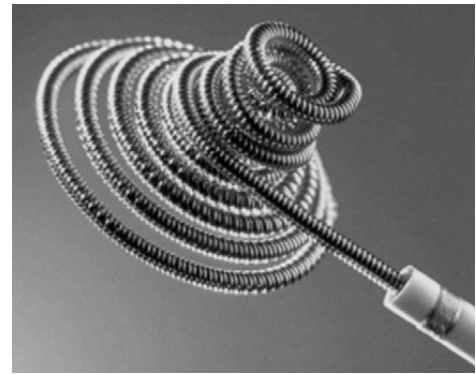


Abb. 9: Nit-Occlud® PDA Coil [2]

und der aortale Durchmesser ≤ 3 bis ≥ 12 mm betragen kann. Sie sind auf ein sperrigeres Führungssystem aufgeschraubt und nur für den anterograden Zugang geeignet. Die Coils werden insbesondere bei Ductus mit konischer oder konvexer Konfiguration eingesetzt [33,81].

Der Amplatzer™ Duct Occluder ist das weltweit am häufigsten eingesetzte Device für den PDA-Verschluss. Seine äußere Gestalt wird von einem Maschennetzwerk aus einem 0,004 Zoll Nitinol®-Draht gebildet. Das Innere des ADO ist mit formfüllenden Polyesterfasern gefüllt, welche die Thrombosierung für den Gefäßverschluss initiieren. Der selbstexpandierende ADO besteht aus einem Schirm auf der aortalen Seite und einem Steg, der im Ductus zu liegen kommt. Der ADO wird im aortalen und pulmonalen Durchmesser des Steges in den Größen 5/4, 6/4, 8/6, 10/8, 12/10, 14/12 und 16/14 mm hergestellt, wobei der Schirm bei den drei kleinen Größen jeweils 4 mm mehr als der aortale Durchmesser misst und 6 mm mehr bei den größeren Ausführungen. Die Länge des kleinsten ADO beträgt 5 mm, für die zwei darauffolgenden Größen 7 mm und für die vier größeren Devices 8 mm [33]. Entsprechend der Device-Größe werden 5 - 7 Fr Schleusen vom Hersteller empfohlen. Der ADO kann bei mittleren und großen Ductus mit kleinstem Durchmesser von 3 - 13 mm und ausreichend großer aortaler Ampulle eingesetzt werden. Er eignet sich besonders für die häufigsten Ductus vom Typ A und E und weniger für den tubulären Typ C. Bei zu kurzem Ductus kann der ADO die PA einengen. Der ADO wird mit einer Steggröße mindestens 2 mm größer als der kleinste gemessene Ductus-Durchmesser gewählt. Sivakumar et al. implantierten bei Kindern < 6 kg den ADO nur 0 - 1 mm größer als den gemessenen pulmonalen Durchmesser [66].



Abb. 10: ADO [82]

Der ADO kann nur antegrad über die V. femoralis eingebracht werden. Der Implantationskatheter wird über einen 0,035 Zoll großen Führungsdraht in die V. cava inferior, den rechten Vorhof und Ventrikel, die linke PA und über den Ductus bis in die DAO vorgeschoben. Bei geeigneter Gefäßsituation sollte die lange Führungsschleuse eine Nummer größer und steifer als in den Herstellerempfehlungen, also 6 - 8 Fr anstatt 5 - 7 Fr, gewählt werden. Ansonsten liegt der ADO dem Inneren des Katheters sehr eng an und das Device kann an kritischen Knickstellen der Schleuse wie der Kurve zwischen rechtsventrikulärem Ausflusstrakt und PA steckenbleiben. Insbesondere bei kleinen Kindern kann sich diese Engstelle nahezu rechtwinklig darstellen. An der Schleuse wird die Ladehilfe mit dem selbstdichtenden Hämostaseventil montiert. Die Position des Führungskatheters in der DAO wird über Kontrastmittelgabe getestet und dann der Führungsdraht entfernt. Anschließend wird das Förderkabel durch die Ladevorrichtung geführt, das Device im Uhrzeigersinn auf die Spitze des Förderkabels geschraubt, in steriler Kochsalzlösung der ADO in die Ladevorrichtung gezogen, die Ladevorrichtung ohne Rotation in den Führungskatheter eingeführt und unter Durchleuchtungskontrolle in lateraler Projektion bis in die DAO vorgeschoben. Zunächst wird unter Durchleuchtung lediglich der Schirm in der Aorta entwickelt und dann mit dem gesamten System vorsichtig pulssynchron zurückgezogen, sodass er sich über der Öffnung des Ductus zur Aorta hin platziert. Die Device-Lage sollte angiografisch mit einem über die arterielle Schleuse in die Aorta eingebrachten Pigtail-Katheter evaluiert und gegebenenfalls korrigiert werden. Anschließend wird unter leichter Spannung der Führungskatheter zurückgezogen und so der ADO im Ductus entwickelt. Eine potenzielle Vorwölbung des Device in die LPA oder DAO und ein Restshunt werden über eine anterior-posteriore Durchleuchtung in 35° LAO kranial und eine horizontal seitliche Angiografie kontrolliert. Die Explantation sollte erfolgen, wenn das Device mehr als 3 mm ins Lumen der PA hineinragt oder über 50 % des Lumens verlegt werden. In Grenzfällen erfolgt eine TTE mit Dopplermessung der pulmonalarteriellen Flussgeschwindigkeit. Die Device-Explantation ist empfohlen bei einem Fluss $> 3,0$ m/s oder einem Anstieg der Werte um über 75 % im Vergleich zu den Werten vor der Intervention. Der ADO wird durch Zug am Förderkabel und Vorwärtsbewegen des Implantationskatheters in diesen zurückgezogen. Ist dies nicht möglich oder knickt der Katheter ab, kann ein entsprechendes Bergungs-Set zum Einsatz kommen. Bei untypischer oder instabiler Device-Lage sollte es zurückgezogen und erneut im Ductus entwickelt werden. Der ADO kann letztlich über eine Drehung des Führungssystems gegen den Uhrzeigersinn vollständig abgelöst werden. Zum Abschluss erfolgt eine erneute angiografische Kontrolle [1,33,62,83-85].

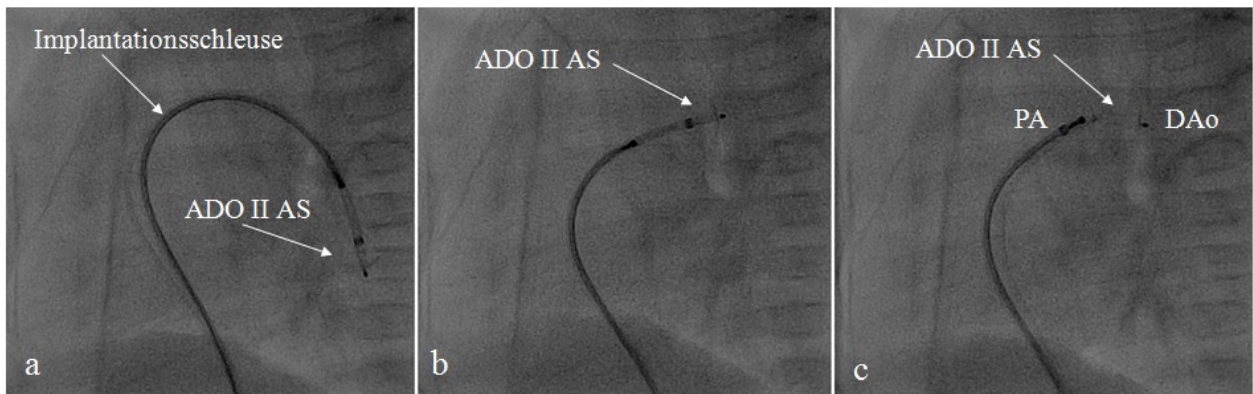


Abb. 11: **a** Angiografische Darstellung der Schirmentwicklung eines ADO II AS in der Aorta, **b** Rückzug in die aortale Ampulle, **c** vollständige Entwicklung im Ductus-Lumen mit pulmonalseitigem Rückhalteschirm

Ein abgewinkeltes Modell des ADO wurde von Masura et al. auch an zwei Kindern < 6 kg getestet. Der konkave aortale Schirm steht in einem 32° -Winkel schräg zum Device-Körper entsprechend dem anatomischen Winkel zwischen Ductus und DAo, sodass sich der Schirm parallel und konkav zur Aortenwand ausrichtet. Die Neuerung soll Vorwölbungen in die Aorta bei kleinen Kindern mit großem PDA oder kleiner Ampulle vorbeugen [86,87].

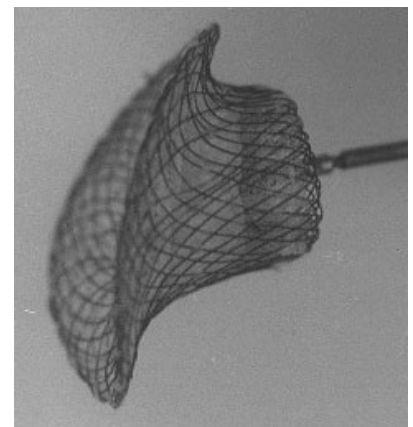


Abb. 12: abgewinkelter ADO [86]

Als Kontraindikationen für die ADO-Implantation werden ein KG < 6 kg und Alter < 6 Monaten angegeben [85].

Der Amplatzer™ Duct Occluder II ist seit 2007 verfügbar und wurde 2009 auch auf dem europäischen Markt eingeführt. Der ADO II ist ein selbstexpandierendes Device aus angeätztem Nitinol®-Draht, einer Edelstahlschraube, röntgengichten Markern aus Platin und Iridium mit einem das Ductus-Lumen füllenden Mittelstück und jeweils einem Schirm auf aortaler und pulmonaler Seite. Er ist nicht für lange tubuläre Typ C, komplexe Typ D oder E Ductus geeignet. Thanopoulos et al. empfahlen bei Kindern < 6 kg und kleiner oder fehlender aortaler Ampulle den Stegdurchmesser des ADO II 1 - 2 mm kleiner als vom Hersteller empfohlen zu wählen [88]. Das Device wird mit einem Durchmesser des Steges von 3 - 6 mm, einem



Abb. 13: ADO II [82]

Schirmdurchmesser von 9 - 12 mm und in den Längen 4,25 oder 6,25 mm für kleine, mittlere und große Ductus produziert. Im Gegensatz zur Nomenklatur des ADO steht die Abkürzung „ADO II 3/4“ für ein Device mit 3 mm Stegdurchmesser und 4 mm Steglänge. Das symmetrische Design ermöglicht den retrograden oder anterograden Zugang. Im Gegensatz zum ADO I ist die zweite Generation ohne Polyesterfasern mit einer höheren Flexibilität gefertigt. Das Device kann daher über das flexible, gefäßschonende und weniger zum Abknicken neigende 4 oder 5 Fr Amplatzer™ TorqVue® Low Profile Delivery System (St. Jude Medical™) eingebracht werden. In den Studien ist eine geringere Dislokations- und Obstruktionsrate nachweisbar [1,83,89-92].

Der Amplatzer™ Duct Occluder II Additional Size wurde 2011 eingeführt [1]. Das Device ist selbstexpandierend und aus einem eng gewebten einschichtigen Nitinol®-Maschennetzwerk für einen schnellen effektiven Shunt-Verschluss gefertigt. Der ADO II AS besteht aus einem das Ductus-Lumen füllenden Mittelstück und einem aortalen und pulmonalen beweglichen Schirm. Die im Vergleich zum ADO II schmalere, flache anstatt gewölbten Schirme sind nur 1 - 1,5 mm größer als die zu verschließende Ductus-Öffnung, sodass die Device-Vorwölbung in eine schmale LPA oder DAo bei kleinen FG minimiert wird. Der ADO II AS ist mit einem Stegdurchmesser von 3, 4 oder 5 mm mit entsprechend 4,00, 5,25 oder 6,50 mm großen Schirmen und einer Steglänge von jeweils 2, 4 oder 6 mm erhältlich. Die Nomenklatur entspricht der des ADO II. Kleine, mittlere und große tubuläre Typ C Ductus können mit dem Device



Abb. 14: ADO II AS [82]

verschlossen werden. Sehr kurze Ductus wie der konische Typ A oder window-like Typ B geben dem Mittelstück gegebenenfalls zu wenig Halt [83]. Der Hersteller empfiehlt einen 4 Fr Amplatzer™ TorqVue® Low Profile Delivery Catheter. Sungur et al. wählten den ADO II AS jeweils 2 - 3 mm größer als den kleinsten PDA-Durchmesser, worunter dennoch zwei Interventionen mit deutlichem Restshunt auftraten, die sie auf die Wahl eines zu kleinen Device zurückführten [93]. Baspinar et al. empfehlen den ADO II AS kürzer als in den Herstellerangaben zu wählen, um eine Gefäßobstruktion zu vermeiden [94-96].

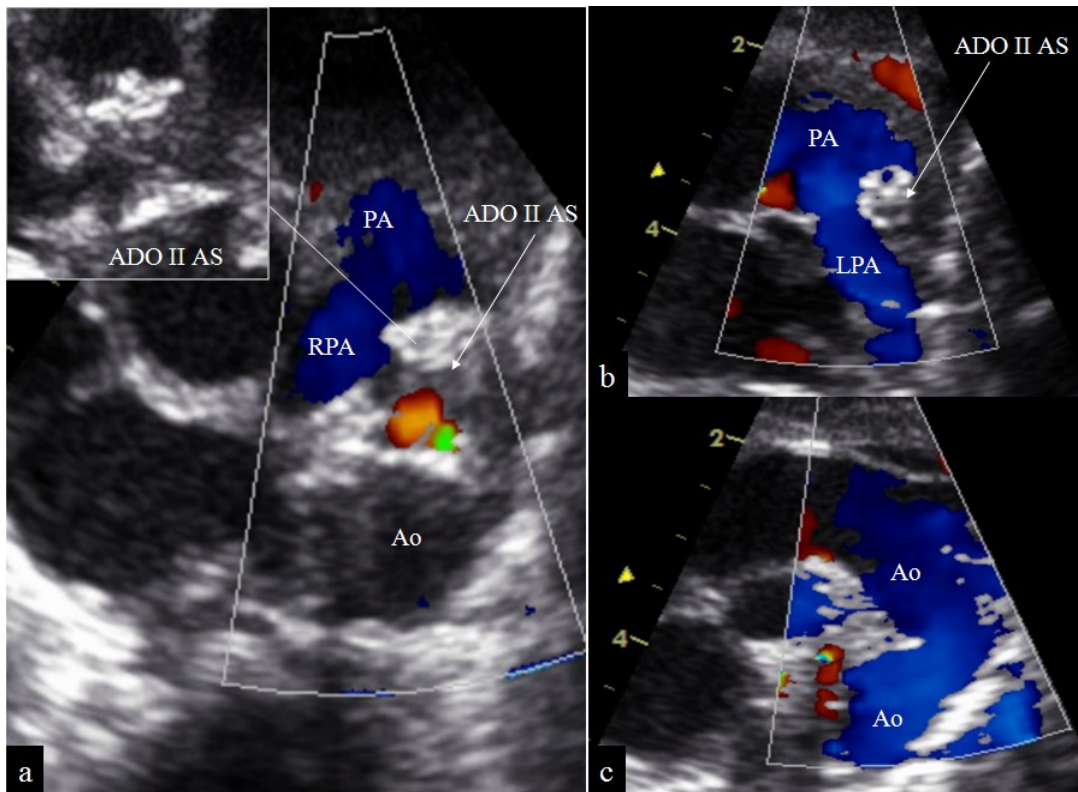


Abb. 15: TTE nach PDA-Verschluss mit einem ADO II AS bei einem 2,7 kg leichten FG, **a** deutliche Echogenität der Rückhalteschirme und minimaler Restshunt, wobei der rote Jet die PA nicht erreicht, **b/ c** LPA und Aorta mit freiem laminarem Flussmuster [16]

Die Devices der Amplatzer™ Vascular Plug-Serie bestehen aus einem selbstexpandierenden Nitinol®-Maschennetzwerk, sind MRT-tauglich und für den venösen und arteriellen Gefäßverschluss geeignet. Der AVP I ist aus einem einschichtigen Nitinol®-Maschennetzwerk in Form eines Zylinders mit konkav eingewölbten Flächen zum Gefäßlumen hin gefertigt. Er ist in sieben Größen mit einem Device-Durchmesser von 4 - 16 mm und einer Länge von 7 beziehungsweise 8 mm erhältlich. Die Schleusen sind 4 - 6 Fr und die Führungskatheter 5 - 8 Fr groß [98]. Benton et al. beschrieben für den AVP inkomplette PDA-Verschlüsse und Obstruktionen. Für eine feste Verankerung sei die Wahl eines im Vergleich zum gemessenen Durchmesser relativ großen Devices notwendig. In der Folge könne es zur Device-Verziehung mit Längenzunahme, zur Aufdehnung und Verkürzung des Ductus mit Device-Vorwölbung und Bildung residualer schneller Shuntflüsse kommen. Die Autoren empfehlen die Implantation von Coils in den AVP vor oder nach seiner Freisetzung [99].



Abb. 16: AVP [97]

Der 2007 eingeführte AVP II besteht aus einem mehrschichtigen, dicht gewebten Nitinol[®]-Maschennetzwerk für einen schnelleren effektiveren Gefäßverschluss. Das Device hat drei Segmente, die einzeln entwickelt werden können und damit die Handhabbarkeit bei der Implantation verbessern. Das mittlere längste zylinderförmige Segment ist auf beiden Seiten über einen Steg mit einem weiteren kürzeren Zylindersegment verbunden. Das Zielgefäß für die Implantation kann komplexere Konfigurationen und auch abgewinkelte Gefäßverläufe aufweisen, da der AVP II mehr Kontaktstellen zum Gefäß hat als der AVP I. Der AVP II ist im „off-label“ Einsatz für alle PDA Typen geeignet. Abu Hazeem et al. sehen den AVP und AVP II als besonders geeignet für den Typ C PDA, der bei FG relativ häufig vorkommt [9]. Das Device wird in elf Ausführungen mit Durchmessern von 3 - 22 mm und Device-Längen von 6 - 18 mm produziert. Die verwendeten Schleusen sind 4 - 7 Fr und die Führungskatheter 5 - 9 Fr groß. Zahn et al. wählten den AVP II mindestens 20 % größer als den gemessenen Ductus-Durchmesser. In unseren Herzkatheterlaboren wurde der AVP II mindestens 50 % beziehungsweise 2 - 3 mm größer als der kleinste gemessene PDA-Diameter eingesetzt. Eines der beiden äußeren Segmente des AVP II sollte außerhalb der engsten Stelle des PDA entwickelt werden, um eine Verziehung des Ductus mit unzureichender Verankerung des Device und konsekutivem Restshunt zu vermeiden. Aufgrund der relativ schmalen flankierenden Rückhaltesegmente sollte das Dislokationsrisiko vor allem bei „Ductus-Spiel“ bei der Device-Wahl bedacht werden [9,84,96,100].



Abb. 17: AVP II [97]

Der AVP 4 besteht ebenfalls aus einem mehrschichtigen Nitinol[®]-Maschennetzwerk und hat die Form von zwei über einen Steg verbundenen Zylindern, die kegelförmig mit leichter Innenwölbung der Oberfläche in das Gefäßlumen hinein auslaufen. Das Device gibt es in fünf Größen mit Durchmessern von 4 - 8 mm und Längen von 10,0 - 13,5 mm. Durch den Einsatz von kleinen 4 Fr Schleusen oder Kathetern ist die Platzierung des AVP 4 auch in Gefäßen mit komplexer Anatomie möglich. Die Devices der AVP-Serie werden prinzipiell wie die ADO-Serie implantiert, wobei der AVP 4 laut Hersteller 30 - 50 % größer als der gemessene PDA-Durchmesser gewählt werden soll [101].



Abb. 18: AVP 4 [97]

Eine interventionell technische Herausforderung stellt der tubuläre PDA mit enger Öffnung zur Aorta bei Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht und schmaler Aorta dar. Diese Ductus konnten mit den Devices der AVP-Serie erfolgreich verschlossen werden [1,89].

2.3.3 Nachuntersuchungen und Follow-up

Nach dem Herzkathetereingriff wird ein Druckverband über der Punktionsstelle angelegt, die Pulse der A. dorsalis pedis und tibialis posterior im Seitenvergleich kontrolliert, ein Pulsoxymeter und EKG-Monitor angeschlossen. Die stationäre Nachüberwachung umfasst neben dem kardiorespiratorischen Monitoring die körperliche Untersuchung mit Verlust des Herzgeräusches, erneute Kontrolle der Punktionsstelle und peripheren Pulse, Aufzeichnung eines EKG und eine TTE zum Ausschluss eines Perikardergusses und Restshunts. Gegebenenfalls erfolgt ein Röntgen-Thorax zur Kontrolle der Device- oder Coil-Lage und des kardiopulmonalen Status. Die klinische Besserung kann postinterventionell anhand der Trinkmenge, dem Gedeihen und der Besserung einer Herzinsuffizienz oder PHT eingeschätzt werden [16].

Die für Hochrisikopatienten empfohlene antibiotische Endokarditisprophylaxe sollte nach Implantation ohne Restshunt über sechs Monate und bei Restshunt lebenslänglich bis zum kompletten Verschluss erfolgen [15,18,19,34].

Die klinischen und echokardiografischen Verlaufskontrollen wurden in den Ambulanzen der Kliniken oder durch einen niedergelassenen Kollegen durchgeführt. Nach erfolgreicher komplikationsfreier Intervention sind regelmäßige Nachuntersuchungen über zwei Jahre ausreichend. Bei Restshunt oder residualen Komplikationen sind Kontrollen über einen längeren Zeitraum notwendig. Lebenslange Nachuntersuchungen in größeren Abständen sollten bei einem nicht interventionell angegangenen, kleinen, hämodynamisch unwirksamen PDA erfolgen [15].

Für das Follow-up wurden die Daten der Patienten zum Entlassungszeitpunkt und aus der aktuellsten Nachuntersuchung analysiert. Die Datenerhebung erfolgte bis Ende Dezember 2014, sodass für die Kinder mit Intervention im Jahr 2013 ein mindestens einjähriges FU erhoben werden konnte. Untersucht wurden echokardiografische Parameter wie Device-Dislokation oder -Stenose, Restshunt, Herzrhythmusstörungen im EKG, klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz oder PHT sowie erneute Herzkatheteruntersuchungen oder kardiologische Operationen.

Als „Loss to Follow-up“ wurden alle Patienten gewertet, bei denen keine Nachuntersuchung über einen Monat post interventionem eruierbar war. Patienten mit sekundär operativem PDA-Verschluss wurden nicht in das FU eingeschlossen.

2.4 Statistische Analyse

Die erhobenen Daten wurden als Median (Range) oder Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) dargestellt. Bei fehlenden Daten wurde die kleinere Populationsgröße (n) angegeben. Die statistische Analyse wurde mit IBM[®] SPSS[®] Statistics Version 23 aus dem Jahr 2015 durchgeführt. Wir verwendeten den Chi-Quadrat-Test nach Pearson, den Likelihood-Quotienten, Kruskal-Wallis- und Mann-Whitney-U-Test. Als signifikant wurde ein p-Wert $< 0,05$ gewertet.

2.5 Ethikkommission

Die vorliegende Studie wurde am 27.03.2014 von der Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin unter der Ethikantragsnummer EA2/026/14 anerkannt.

3. Ergebnisse

3.1 Basis-Charakteristika der Patienten

In der vorliegenden Studie wurden 68 Patienten < 6 kg mit interventionellem PDA-Verschluss untersucht. 40 Kinder wurden von 2004 bis 2013 im DHZB behandelt und 28 Patienten von 2008 bis 2013 im CVK. 41 der Kinder waren weiblich und 27 männlich.

Das mediane Alter bei Intervention betrug 89 Tage und das mediane Gewicht 3,95 kg. Das jüngste Kind war 15 Tage alt und das leichteste wog 2,21 kg.

Zum Interventionszeitpunkt waren zehn der Kinder FG, 33 ehemalige FG, welche die 37. SSW bereits vollendet hatten und 25 RG. Die FG hatten eine Schwangerschaftsdauer von $28+1$ ($25+5 - 32+4$) SSW beziehungsweise korrigierte $36+1$ ($34+5 - 36+6$) SSW und die ehemaligen FG eine Schwangerschaftsdauer von $28+3$ ($24+3 - 36+6$) SSW.

Tabelle 6: Basis-Charakteristika der Patienten zum Interventionszeitpunkt

	Median	Range	Mittelwert	SD	n
Körpergröße in cm	54	36 - 69	53	6,7	68
Gewicht in kg	3,95	2,21 - 5,93	3,87	1,08	68
Alter in d	89	15 - 342	110	70	68
GG in g	1210	460 - 3920	1631	982	55
PDA-Durchmesser in mm	3,3	0,5 - 8	3,6	1,4	68
PDA-Länge in mm	7,1	2,6 - 15,0	7,4	2,5	68

Tabelle 7 a: Parameter der Interventionen sortiert nach verwendetem Coil oder Device

Parameter	ADO II AS	AVP II	Nit-Occlud® PDA	ADO	ADO II	Coil	AVP 4	AVP	p-Wert
Implantiert absolut (%)	22 (30 %)	22 (30 %)	11 (15 %)	7 (10 %)	2 (3 %)	6 (8 %)	2 (3 %)	1 (1 %)	
Alter in d	72,5 (34-247)	89,5 (15-316)	82 (60-166)	103 (29-176)	60-138	136 (88-231)	34-342	189	n.s.
Gewicht in kg	2,80 (2,24-5,17)	4,18 (2,50-5,17)	3,76 (2,30-5,62)	4,40 (3,08-5,20)	3,10-5,50	5,56 (2,90-5,93)	2,21-5,50	4,80	0,015
FG/ ehemalige FG/ RG *	7/ 12/ 3	2/ 9/ 11	0/ 6/ 5	0/ 2/ 5	0/ 2/ 0	0/ 3/ 3	1/ 1/ 0	0/ 1/ 0	0,011
PDA -Diameter in mm	3,2 (2-5)	4,15 (2,3-7)	3,3 (0,5-5,4)	3,7 (1,5-8)	2,65 (2,0-3,3)	2,35 (1,5-3,4)	3,0 (2,7-3,3)	4,6	0,006
-Länge in mm	6,25 (4,3-12,0)	8,1 (6,0-15,0)	7,0 (3,3-9,9)	7,7 (2,9-9)	5,2 (5,1-5,3)	5,3 (2,6-7,2)	9,05 (7,7-10,4)	11,0	0,031
Zugang V./ A. femoralis	20/ 2	20/ 8	11/ 7	7/ 5	2/ 1	3/ 5	1/ 1	1/ 0	n.s.
Schleusengröße (größte) 4/ 5/ 6/ 7 Fr	21/ 1/ 0/ 0	2/ 18/ 2/ 0	7/ 3/ 1/ 0	0/ 0/ 6/ 1	1/ 0/ 1/ 0	5/ 1/ 0/ 0	2/ 0/ 0/ 0	0/ 1/ 0/ 0	< 0,001
Durchleuchtungszeit in min *	3,95 (1,7-13,2)	8,05 (0-66,3)	11,5 (6,3-40,9)	11,5 (9,3-66,3)	24,6 (8,3-40,9)	13,5 (8,2-26,2)	7,3 (6,6-8,1)	9,3	0,001
DFP in mGy·cm² *	196 (75-1348)	746,5 (0-13881)	931 (200-5143)	2660 (800-13881)	2794 (2185-3403)	1095,5 (200-5143)	597,5 (502-693)	2890	< 0,001
HK-Dauer in min *	73,5 (50-148)	97,5 (52-340)	126 (88-259)	160 (124-340)	198 (137-259)	112 (77-150)	167 (134-200)	141	0,001

* Doppelnennungen der Patienten mit Device-Wechsel

Tabelle 7 b: Komplikations- und Restshunt-Raten sortiert nach verwendetem Coil oder Device

Parameter	ADO II AS	AVP II	Nit-Occlud® PDA	ADO	ADO II	Coil	AVP 4	AVP	p-Wert
Schwere Komplikationen (absolut)	0	1	0	1	0	0	0	0	
Tod	0	0	0	0	0	0	0	0	-
Device-Dislokation	0	1	0	1 ^a	0	0	0	0	n.s.
PDA-Dissektion	0	0	0	0	0	0	0	0	-
Begleitkomplikationen (absolut)	2	10	2	4	2	1	3	0	
Apnoe mit Bradykardie	1	2 ^b	0	0	0	0	1 ^c	0	n.s.
Device-Wechsel	1 (auf AVP II)	1 (auf ADO)	0	1 (auf AVP II) ^a	1 (auf Nit Occlud®) ^d	0	0	0	n.s.
sekundäre Operation	0	2	1	2	0	1	0	0	n.s.
therapiebedürftige Gefäßkomplikationen	0	1	0	0	1 ^d	0	0	0	n.s.
Perikarderguss/ -tamponade	0	0	0	0	0	0	0	0	-
Obstruktion LPA/ Aorta (mild) *	0	2 ^{a b}	0	0	0	0	1 ^c	0	n.s.
transfusionspflichtige Anämie	0	2 ^{a b}	1	1	0	0	1 ^c	0	n.s.
Restshunt bei Entlassung *	3	1	3	0	0	0	0	0	n.s.

* exklusive der Patienten mit sekundärer Operation und Device-Explantation

^{a b c d e} Zeichen für mehrere Komplikationen desselben Patienten

Der PDA-Verschluss war in 91,2 % der Fälle bei 62 von 68 Kindern primär erfolgreich, das heißt ein Device konnte in akzeptabler Konfiguration im Ductus implantiert werden. Bei sechs Patienten erfolgte der Verschluss sekundär operativ.

3.2 Devices und Zugangswege

In unserer Studie kamen der ADO II AS mit 5 mm Stegdurchmesser (n=11), der 6 mm AVP II (n=10) und der 4 mm ADO II AS (n=9) am häufigsten zum Einsatz. Die neuen Devices wie der AVP II und ADO II AS wurden erst seit 2008 eingesetzt. Insgesamt wurden nur neun der 68 Kinder von 2004 bis 2007 und 86,8 % aller Patienten in den Jahren nach 2007 behandelt.

Als größter notwendiger Gefäßzugang wurde bei 56 % der Kinder eine Schleusengröße von nur 4 Fr und in 32 % der Fälle von 5 Fr verwendet. 42 Kinder wurden rein venös punktiert, acht nur arteriell und 18 Patienten hatten beide Zugänge. Die Device- oder Coil-Implantation erfolgte in 87 % der Fälle antegrad über die V. femoralis und nur bei neun der 68 Kinder über die A. femoralis.

Die mediane Durchleuchtungszeit betrug 7,05 Minuten mit einem Range von 0 - 66,3 Minuten, das Flächendosisprodukt lag bei 676 (0 - 13882) mGy · cm² und die Gesamtdauer einer Intervention bei 100 (35 - 340) Minuten.

3.3 Komorbiditäten

Die Kinder unserer Studie wiesen diverse für die Intervention potenziell relevante Komorbiditäten auf, wobei zum Teil mehrere Komorbiditäten bei einem Patienten gleichzeitig vorlagen. Zu den diagnostizierten Komorbiditäten zählten ein erhöhter mittlerer PAP (n=58), PFO mit der Differentialdiagnose eines ASD (n=37), ASD mit der Differentialdiagnose eines PFO (n=25), VSD (n=10), Aortenklappenstenose (n=3), ISTA (n=2), Vorhofseptumaneurysma (n=2), drei Lungenvenen (n=2), Dextroversio cordis (n=2), Pulmonalklappenstenose (n=1), hypoplastisches Aortenbogensegment (n=1), Aortenbogen-kinking (n=1), Vena Galeni Malformation (n=1), MAPCAs (n=1) sowie ein Scimitar-Syndrom (n=1). Insgesamt zeigten 56 der 68 Kinder einen zusätzlichen angeborenen Defekt des Herzens oder der großen herznahen Gefäße. Bei einem unserer Patienten wurde in derselben Intervention nach dem PDA-Verschluss eine bikuspide Aortenklappenstenose erfolgreich mit einem Ballon dilatiert.

Tabelle 8: Häufigkeit mit der Frühgeburtlichkeit assoziierter Komorbiditäten

Komorbiditäten	Häufigkeit bei n=68		
RDS	28 (41 %)	V.a. Leukodystrophie	1 (1,5 %)
BPD	20 (29 %)	IVH °II beidseits	1 (1,5 %)
RSV	8 (12 %)	Hydrocephalus e vacuo	1 (1,5 %)
Lungenhypoplasie	4 (6 %)	ROP	6 (9 %)
FG-Anämie	9 (13 %)	Early-onset Infektion	9 (13 %)
NEC	4 (6 %)	Early-onset Sepsis exklusive	
GIT-Perforation	2 (3 %)	der Early-onset Infektionen	3 (4 %)
Balkenhypo-/ -aplasie	2 (3 %)	Late-onset Sepsis	2 (3 %)

In der Untersuchungsgruppe waren 11 der 68 Kinder Zwillinge und ein Patient Drilling. Insgesamt zeigten 12 Kinder eine chromosomale Anomalie oder ein genetisches Syndrom. Zu den diagnostizierten Erkrankungen zählten die Trisomie 21 (n=2), partielle Trisomie 13 (Translokation auf Chromosom 18) (n=1), Mikrodeletionssyndrom 22q11/ DiGeorge-Syndrom (n=1), V.a. partielles DiGeorge-Syndrom (n=1), V.a. VACTERL-Assoziation (n=1), Cri-du-Chat-Syndrom [46, XY, del(5)(:p14.1-qter)] (n=1), balancierte de novo reziproke Translokation [46, X, t(Y;19)(q11.23;q13.4)] mit komplexem Fehlbildungssyndrom (n=1), V.a. Dysmorphie-Retardierungssyndrom (n=1), angeborene Muskelhypotonie (n=1), V.a. Cayler-Syndrom (n=1), Cheilognathopalatoschisis ohne syndromale Zuordnung (n=1) sowie das Rieger-Axenfeld-Syndrom (n=1).

3.4 Komplikationen

Die Komplikationsrate in der Gesamtgruppe lag bei 25,0 % ohne periinterventionellen Todesfall. Die 17 von Komplikationen betroffenen Kinder wiesen meist mehrere Komplikationen gleichzeitig auf. 51 der 68 Kinder zeigten keine der schweren Komplikationen oder Begleitkomplikationen, sodass 75,0 % der Herzkathetereingriffe komplikationslos verliefen. Im Folgenden werden die Komplikationen in unserer Studienpopulation und deren Handhabung erläutert.

3.4.1 Apnoe und Bradykardie

Vier Kinder zeigten während der Intervention eine Apnoe mit Bradykardie als unerwünschte Reaktion auf die Analgosedierung. Drei dieser Patienten waren FG. Alle vier Kinder hatten eine sekundäre PHT und verschiedene pulmonale Vorbelastungen in Form eines RDS, einer RSV-Infektion, einer BPD und einer Lungenhypoplasie. Ein FG benötigte eine Intubation und

maschinelle Beatmung mit kurzzeitiger Herzdruckmassage bei prolongierter Apnoe und Bradykardie, wobei post interventionem eine rasche kardiorespiratorische Stabilisierung und komplikationslose Extubation möglich war. Ein ehemaliges FG zeigte eine schwierige Sedierungssituation mit zweimaligem bebeutelungspflichtigen Sättigungsabfall und Bradykardie, sodass die Intervention unter Rachen-CPAP erfolgte. Die Stabilisierung des Kindes konnte nach der Intervention auf der Station sichergestellt werden. Die beiden anderen Patienten stabilisierten sich unter kurzzeitiger Maskenbeatmung mit Sauerstoffsubstitution.

3.4.2 Device-Wechsel und -Dislokation

Ein Wechsel auf ein anderes Device war bei vier von 68 Kindern notwendig exklusive der Wechsel auf das gleiche Device mit anderem Device-Diameter oder -Länge. Alle vier Kinder hatten einen tubulären Typ C PDA, drei waren ehemalige FG und das vierte ein RG. Aufgrund von Dislokationsneigung des Device, Verlegung der LPA oder DAo wurden bei diesen Patienten ein ADO II AS gegen einen AVP II, ein AVP II gegen einen ADO, ein ADO I gegen einen AVP II und ein ADO II gegen einen Nit-Occlud[®] PDA ausgetauscht.

Bei einem der vier Patienten kam es zur Dislokation eines 6/4 mm ADO I. Vor dem Ablösen zeigte sich eine Lageänderung zur pulmonalen Seite mit Restshuntbildung. Daher wurde das Device nach pulmonal repositioniert, ließ sich dabei aber nur inkomplett in den Katheter zurückziehen. Durch den Zug auf den noch angeschraubten Occluder kam es dann zur Dislokation über die PA in den rechten Ventrikel. Dort verhakte sich das Device in einer schwer manövrierbaren Position. Mehrere Versuche den ADO von der PA aus mit der Snare einzufangen oder über einen Katheter in die PA zu ziehen gelangen nicht. Nach langer Manipulation nahm der Occluder eine freie Position im rechten Ventrikel an und konnte über den Katheter mittels Snare geborgen werden. Es folgte die Implantation eines 6 mm AVP II in letztendlich regelrechter Konfiguration ohne Restshunt. Nach Loslösen des Device zeigte sich eine leichte ovale Impression im Bereich der linken PA mit leicht verzögertem Kontrastmittelabstrom zu den linken Lungengefäßen. In der Angiografie und TTE zeigte sich trotz reduziertem Lumen mit Flussgradienten kein turbulenter Fluss, sodass sich für ein abwartendes Verhalten entschieden wurde. In den engmaschigen Kontrolluntersuchungen konnte kein Restshunt detektiert werden und die leichte Vorwölbung in die LPA stellte sich ohne Flussbeschleunigung oder Turbulenzen dar.

Darüber hinaus zeigte ein ehemaliges FG unserer Studie nach Implantation eines AVP II einen Restshunt ohne Rückbildung in den Nachkontrollen. Aufgrund vermehrter respiratorischer Infekte ohne kardiale Belastungszeichen erfolgte 370 Tage nach Implantation eine erneute

elektive Herzkatheteruntersuchung zum Verschluss des Restshunts. Zu diesem Zeitpunkt wurde erstmals die Dislokation des AVP II in die LPA festgestellt, der komplikationslos geborgen werden konnte. Es zeigte sich eine milde Abgangsstenose zum linken Lungenunterlappen ohne pulmonales Perfusionsdefizit, relevante Verwachsung oder Thrombosierung. Im Anschluss wurde ein ADO restshuntfrei implantiert.

Bei retrospektiver Betrachtung der qualitativ relativ schlechten echokardiografischen Bilder von Tag 1 nach der initialen Intervention, schien sich der AVP II bei minimalem Restshunt in typischer Lage im Ductus zu befinden. Am Tag 2 zeigte die Echokardiografie bei weiterhin schlechter Bildqualität einen deutlichen Restshunt und das Device war nicht im Ductus auszumachen. Im Nachhinein ist davon auszugehen, dass die Dislokation bereits am Tag 2 erfolgte. Daher werteten wir diese als periinterventionelle Komplikation.

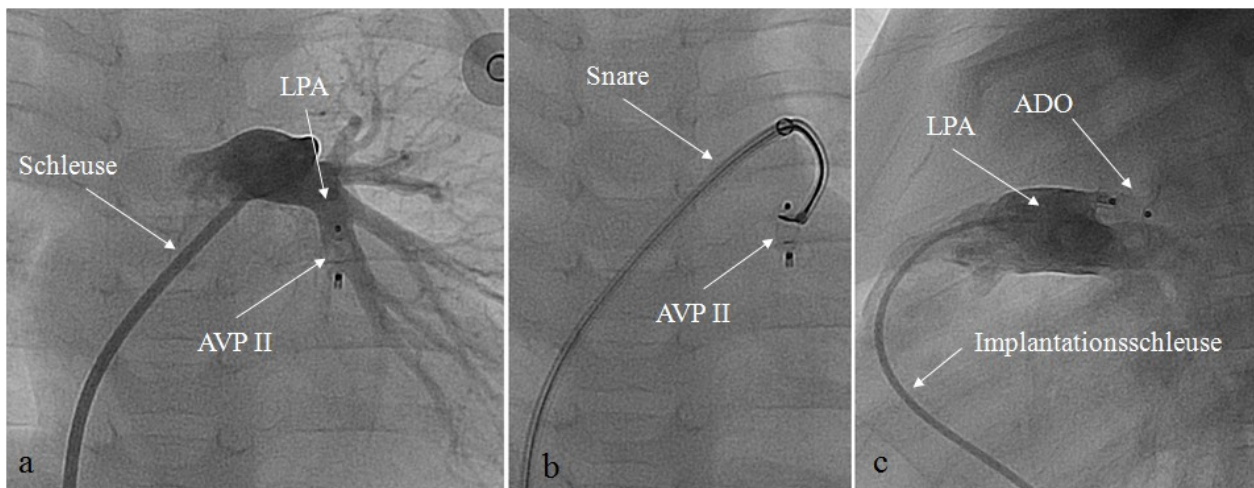


Abb. 19: a Dislozierter AVP II in der LPA, b Bergung des AVP II aus dem Abgang zum linken Unterlappen mittels Snare, c ADO-Implantation ohne Restshunt nach der Bergung

Eine Coil-Dislokation oder -Embolisation tritt in rund 1 % der Fälle auf und liegt damit über der Dislokationsrate von Devices wie dem ADO [1,77]. Ursächlich ist die Wahl eines zu kleinen Coil oder Device bei Ductus-Spasmen oder um einer Vorwölbung in die DAo oder PA vorzubeugen. Vijayalakshmi et al. geben an, dass bei kleinen Kindern mit großem PDA die Wahl eines zu großen Device eigentlich gar nicht möglich sei. Um eine Dislokation zu vermeiden, sollte das Device an exakter Position mit Gefühl und ohne ruckartige Bewegungen in den Ductus entwickelt werden [90]. Die Embolisation erfolgt meist in die Pulmonalarterien und seltener in den Systemkreislauf, wobei eine schwere PAH das Risiko einer systemischen Dislokation erhöht. Es sind auch Fälle beschrieben, bei denen sich der Coil im Halteapparat der Trikuspidalklappe verfangen hatte. Eine Entfernung des Coil oder Device ist über einen Katheter

oder auf chirurgischem Wege möglich. Coils sollten über eine lange MullinsTM-Schleuse, Gooseneck Snare oder Biopsiezange und Devices über entsprechende Rescue-Kits des Herstellers geborgen werden. Ein embolisierter Coil kann in der peripheren Lungenstrombahn belassen werden, wenn er interventionell nicht entfernt werden konnte und asymptomatisch ist. Eine Embolisation verlängert die Durchleuchtungs- und Eingriffszeit [1,33].

Eine weitere komplexe Intervention unserer Studie zeigte sich wie folgt: Ein kurzstreckiger window-like PDA mit deutlichem Links-rechts-Shunt bei erweiterten Pulmonalarterien und knapp halbsystemischer PHT ließ sich mit einem 7/6 mm Nit-Occlud[®] PDA-Coil nicht stabil verschließen. Es folgte der Wechsel auf einen 9/6 mm Nit-Occlud[®] PDA, der allerdings einen deutlichen Restshunt aufwies. Ein daraufhin zentral in den Nit-Occlud[®] PDA eingebrachter 5/4 mm Cook[®] Coil ragte zu weit in die Aorta, sodass er über eine Multi-Snare[®] Micro geborgen werden musste. Letztendlich erfolgte die Implantation eines kleineren 3/3 mm Cook[®] Coil zentral in den Nit-Occlud[®] PDA mit nahezu restshuntfreiem Ductus-Verschluss.

3.4.3 Operativer PDA-Verschluss

Sechs unserer Patienten benötigten einen sekundär operativen PDA-Verschluss. Fünf der Kinder (3 RG, 1 ehemaliges FG, 1 FG) hatten einen tubulären Typ C PDA und ein ehemaliges FG einen großen Typ A PDA. In diesen Fällen zeigten der ADO II AS, ADO I, AVP II oder Cook[®] Coil keine stabile Lage im Ductus oder verlegten die angrenzenden Gefäße. Teilweise waren die Occluder nach mehreren Platzierungsversuchen plattgedrückt und dadurch unbrauchbar.

3.4.4 Gefäßkomplikationen

Als Gefäßkomplikationen können Gefäßthrombosen, Blutungen, Infektionen, Gefäßverletzungen durch den Katheter, ein Hämatom, Aneurysma oder eine arteriovenöse Fistel an der Punktionsstelle auftreten. Da heutzutage vermehrt antegrad über die V. femoralis mit Schleusen zwischen 4 und 6 Fr gearbeitet wird, ist das Risiko einer Gefäßthrombose oder Blutung im Vergleich zur arteriellen Punktion auch bei FG relativ gering [33].

In unserer Studie traten in zwei Fällen (2,9 %) nach arterieller Punktion Gefäßkomplikationen auf, die über einen peripheren Pulsverlust und dopplersonografisch diagnostiziert wurden. Bei einem ehemaligen FG mit Typ C PDA kam es zum Teilverschluss der A. iliaca links, die mit einem Maverick-Ballon dilatiert wurde, zu einer kleinen Dissektion der A. iliaca rechts und zum Teilverschluss der A. femoralis rechts, wobei sich 20 Minuten nach einmaliger intraarterieller Gabe eines rt-PA-Bolus (1,5 mg Actilyse[®]) beide Gefäße ohne relevante Stenosen darstellten.

Bei einem weiteren ehemaligen FG mit tubulärem PDA und schwachem Puls der A. dorsalis pedis waren zwei Gaben niedermolekulares Heparin (je 200 IE/ kg Fraxiparin[®]) ausreichend. Ein Perikarderguss oder eine Perikardtampnade als potenzielle Komplikationen der Intervention konnten bei allen 68 Kindern echokardiografisch ausgeschlossen werden.

3.4.5 Gefäßstenosierung

Ragt das Device aus dem Ductus zu weit in die angrenzenden Gefäße vor, kann dies zur Stenose der PA oder Aorta führen. Ursache ist die Wahl eines zu großen Coil oder Device. Dieses relativ seltene Problem tritt gehäuft bei FG und Kindern mit geringem Geburtsgewicht auf, wenn bei einem im Verhältnis zum kleinen Kind relativ großen PDA ein großes Device verwendet werden muss. Der window-like Typ B PDA zeigt aufgrund seiner weiten Öffnung zum Pulmonalarterienstamm ein geringeres Risiko für PA-Obstruktionen. Eine nach Device-Freisetzung angiografisch feststellbare hämodynamisch relevante Obstruktion mit Flussbeschleunigung in den angrenzenden Gefäßen sollte sofort behoben werden. Entweder wird die Device-Lage im Ductus korrigiert, auf eine andere Device-Größe gewechselt, sich für ein anderes Device entschieden oder der chirurgische PDA-Verschluss erwogen. Kommt es erst post interventionem zur Zunahme des Schweregrades der Stenose oder entwickeln sich klinische Auffälligkeiten aufgrund der Obstruktion, besteht die Indikation zur erneuten interventionellen oder chirurgischen Korrektur. Alle Patienten mit tolerabler Obstruktion durch das Device bedürfen enger klinischer und echokardiografischer Nachkontrollen, um eine Progression auszuschließen. Vor allem bei FG und hypotrophen Kindern kommt es im Rahmen der Entwicklung und des Gefäßwachstums oft von allein zum Bedeutungsverlust der Device-Stenose [1,62,79,94,102].

In unserer Studie zeigten ein FG und ein ehemaliges FG mit tubulärem Typ C PDA in der Herzkatheteruntersuchung eine milde LPA-Obstruktion durch einen AVP II beziehungsweise AVP 4. Bei einem weiteren ehemaligen FG mit Typ A PDA ragte der AVP II in die DAO, wobei das Device aufgrund kräftiger Fußpulse und einem ungestörten Dopplersignal ohne Turbulenzen am Schirm dennoch abgelöst wurde. Keiner unserer Patienten zeigte nach der Intervention in der FKDS eine Device-Obstruktion mit signifikantem Flussgradienten $> 2 \text{ m/s}$ [70].

3.4.6 Weitere potenzielle Komplikationen

Eine postinterventionelle Anämie trat bei sieben Kindern unserer Studie auf, wobei vier dieser Patienten bereits vor dem Eingriff eine diagnostizierte Anämie aufwiesen. Eine Transfusion erfolgte bei fünf Kindern. Bei zwei Patienten genügte eine Eisensubstitution.

Im Allgemeinen treten Blutverluste und Gefäßkomplikationen bei venösem Zugang seltener auf. Ein signifikanter Blutverlust aus der Schleuse ist mit dem Weglassen des selbstdichtenden Hämostaseventils bei der ADO-Implantation assoziiert und für Coil-Implantationen eher untypisch [33]. Gerade bei kleinen Kindern mit geringem Gesamtblutvolumen kann bereits ein geringer Blutverlust zu einem bedeutsamen Abfall des Hämoglobinwertes führen.

In anderen Studien beschriebene Komplikationen wie Affektion des Nervus laryngeus recurrens sinistra durch interventionsbedingte Verkürzung und Verzerrung eines langen Ductus, neue T-Wellen-Inversion im EKG bei großem PDA, allergische Reaktion auf Nickel, Thrombusbildung am Device, Thrombo- oder Luftembolie wurden in unserer Studie nicht festgestellt [85,103].

3.5 Restshunt

Der Restshunt stellt keine Komplikation im eigentlichen Sinne dar und wurde im Rahmen unserer Untersuchungen separat zur Effektivitätsbeurteilung des Verfahrens analysiert.

In unserer Studie war direkt nach der Intervention ein deutlicher Restshunt bei vier Patienten, ein minimaler Restshunt bei 20 Kindern und kein Restshunt bei 61,3 % der Patienten (38/ 62) entsprechend der echokardiographischen Graduierung zu erheben [70]. Bei Entlassung lag ein deutlicher Restshunt bei drei Patienten und ein minimaler hämodynamisch unbedeutender bei vier der insgesamt 62 erfolgreich interventionell behandelten Kinder vor. Damit lag die Verschlussrate bis zur Entlassung am Tag 2 - 3 nach Intervention bereits bei 88,7 %.

Ein Restshunt kann bei ungünstigem Flussprofil durch den partiell offenen Ductus eine Hämolyse oder Endokarditis zur Folge haben. Coils führen im Vergleich zu Devices deutlich häufiger zur Restshuntbildung und Hämolyse mit Raten von 0 - 7 %. Ebenso wird bei großen Ductus ein Restshunt häufiger beobachtet. Der Schweregrad der Hämolyse korreliert im Allgemeinen mit der Restshuntgröße in Abhängigkeit von der Flussbeschleunigung. Obwohl ein kleiner Restshunt meist keine Hämolyse zur Folge hat, sollte er aufgrund der potenziellen Komplikationen vermieden werden [1,33]. Laut der DGPK ist es wegen fehlender Daten über das Endarteritisrisiko unklar, ob ein kleiner postinterventioneller Restshunt verschlossen werden muss [15]. Bei korrekter Device-Lage im PDA und bestehendem Restshunt wird nach einigen Minuten die Kontroll-Angiografie wiederholt. Ein weiter bestehender moderater Blutfluss über den PDA bei Device-Implantation ist akzeptabel, da es bei einem Teil der Patienten erst innerhalb von Stunden bis Tagen oder mehreren Monaten zum vollständigen Ductus-Verschluss kommt. Regelmäßige Verlaufskontrollen sind obligat. Einige Autoren empfehlen bei bestehendem Restshunt nach Coil-Implantation die Intervention erst zu beenden, wenn eine Kontroll-Angiografie den vollständigen Verschluss belegt [1,62].

Sowohl für den interventionellen als auch operativen Verschluss großer Ductus ≥ 3 mm wurde die Ausbildung einer linksventrikulären Dysfunktion kurze Zeit nach dem Eingriff beschrieben. Die Autoren empfehlen eine Kontroll-Echokardiografie vor der Entlassung der Patienten [33]. In einigen Studien wurden Todesfälle beschrieben, wobei zum Teil nicht der Eingriff an sich als Ursache anzusehen war. Vijayalakshmi et al. empfehlen in diesem Zusammenhang den initialen Ausschluss renaler Fehlbildungen und Funktionseinschränkungen [62,90].

3.6 Subgruppenvergleich (nach Device, Gefäßzugang, Geburtsalter, Gewicht)

Die Komplikationsrate pro Patient für die einzelnen Implantate betrug für den ADO II AS 9,1 %, AVP II 36,4 % und für den Nit-Occlud[®] PDA 18,2 %. Über alle Devices gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich der einzelnen Komplikationen. Zwischen den zwei am häufigsten eingesetzten Devices, dem ADO II AS und AVP II, gab es signifikante ($p = 0,006$) Unterschiede im Interventionsgewicht, wobei die Kinder mit den Duct Occludern weniger wogen. Obwohl signifikant ($p = 0,005$) mehr FG einen ADO II AS und mehr RG einen AVP II erhielten, zeigte der ADO II AS insgesamt eine niedrigere Komplikationsrate und eine nur halb so lange Durchleuchtungszeit ($p = 0,003$).

Der Unterschied zwischen arteriellem und venösem Implantationszugang bezüglich transfusionspflichtiger Anämien war nicht signifikant. Unter den Patienten mit retrograder Implantation wog lediglich ein Kind < 4 kg und alle hatten die 37. SSW vollendet, sodass die Patienten mit Implantation über den venösen Zugang signifikant ($p = 0,030$) leichter waren. Die sechs sekundär notwendigen Operationen traten ausschließlich bei antegrader Implantation auf ohne jedoch das Signifikanzniveau zu erreichen. Die Durchleuchtungszeit bei arterieller Implantation mit medianen 5,4 min unterschied sich signifikant ($p = 0,019$) zu den venösen Zugängen mit 8,1 min. Bei den Kindern mit arterieller Implantation gab es zum Entlassungszeitpunkt keinen Restshunt.

Tabelle 9: Komplikationsraten sortiert nach Geburtsalter und Interventionsgewicht

	FG (n=10)	ehemalige FG (n=33)	RG (n=25)	<4 kg (n=34)	≥ 4 kg (n=34)
Schwere Komplikationen (absolut)	0	2	0	0	2
Tod	0	0	0	0	0
Device-Dislokation	0	2 ^a	0	0	2 ^a
PDA-Dissektion	0	0	0	0	0
Begleitkomplikationen (absolut)	5	12	7	17	7
Apnoe mit Bradykardie	2 ^c	1 ^b	1	3 ^{b c}	1
Device-Wechsel	0	3 ^{a d}	1 ^e	3 ^{d e}	1 ^a
sekundäre Operation	1	2	3 ^e	4 ^e	2
therapiebedürftige Gefäßkomplikationen	0	2 ^d	0	2 ^d	0
Perikarderguss/ -tamponade	0	0	0	0	0
Obstruktion LPA/ Aorta	1 ^c	2 ^{a b}	0	2 ^{b c}	1 ^a
transfusionspflichtige Anämie	1 ^c	2 ^{a b}	2	3 ^{b c}	2 ^a

^{a b c d e} Zeichen für mehrere Komplikationen desselben Patienten

In unserer Studie waren zum Interventionszeitpunkt 15 % FG, 48 % ehemalige FG und 37 % RG. Die Komplikationsrate pro Patient lag in diesen drei Subgruppen bei 30 %, 24 % und 24 %. In der untersuchten Population hatte die Hälfte aller Kinder ein KG zwischen zwei und vier Kilogramm und die anderen 50 % wogen vier bis unter sechs Kilogramm. Die Komplikationsrate pro Patient betrug in diesen beiden Subgruppen 32 % und 18 %.

3.7 Nachuntersuchungen und Follow-up

Die reguläre Nachuntersuchungszeit beträgt mindestens sechs Monate. Wenn zu diesem Zeitpunkt kein Restshunt, normale echokardiografische linksventrikuläre Parameter und reguläre pulmonalarterielle Gefäßdrücke nachweisbar sind, kann das Kind bezüglich des Ductus arteriosus als herzgesund betrachtet werden. Patienten mit Auffälligkeiten des linken Ventrikels und Zeichen einer PAH werden je nach Ausprägung alle ein bis drei Jahre zur Verlaufsuntersuchung in einem spezialisierten Zentrum vorgestellt [1,19,104]. Aufgrund fehlender Langzeitergebnisse für einige Devices sollten in diesen Fällen gegebenenfalls alle fünf Jahre Nachuntersuchungen erfolgen [34].

In unserer Untersuchungsgruppe zeigten insbesondere die Kinder mit einem hämodynamisch wirksamen PDA bereits kurze Zeit nach der Intervention eine klinische Besserung mit Rückgang der Herzinsuffizienzzeichen und Normalisierung des Trinkverhaltens. Im Durchschnitt war ein dreitägiger Krankenhausaufenthalt bis zur Entlassung notwendig. Kinder nach dem

Säuglingsalter können teilweise schon 24 Stunden nach dem interventionellen PDA-Verschluss entlassen werden [105]. Nach Thorakotomie und Thorakoskopie ist bei Kindern unter einem Lebensjahr in der Regel ein längerer stationärer Aufenthalt von mehreren Tagen bis Wochen notwendig [106,107].

Tabelle 10: Basis-Charakteristika der Patienten aus den Nachuntersuchungen

	Median	Range	Mittelwert	SD	n
Zeit bis zum FU in Monaten	19,2	1,5 - 96,2	29,1	25,1	54
Alter in Jahren	2,0	0,3 - 8,3	2,7	2,1	54
Gewicht in kg	11,1	4,0 - 23,9	11,7	5,1	53
Größe in cm	84,0	53,0 - 129,0	85,9	19,4	51

In unsere Nachuntersuchungen konnten wir 54 der 62 Kinder mit erfolgreichem interventionellen PDA-Verschluss bei einer medianen Follow-up Zeit von 19,2 (1,5 - 96,2) Monaten einschließen. 29 der Patienten waren weiblich und 25 männlich.

14 von 68 Patienten konnten nicht in die Nachuntersuchungen eingeschlossen werden. Sechs der 14 Patienten wurden wegen einer sekundären Operation ausgeschlossen. Für die restlichen acht der 14 Kinder war keine Nachuntersuchung ≥ 1 Monat nach der Intervention eruierbar aufgrund von Verzug im Inland oder Ausland mit unbekannter Adresse, Telefonnummer oder unbekanntem weiterbehandelnden Kinderkardiologen beziehungsweise verstarb ein RG zwölf Tage nach dem Eingriff an den Folgen einer nicht therapierbaren Lungenhypoplasie. Unter diesen acht Kindern war ein FG mit geringer postinterventioneller LPA-Stenose, wobei der LPA-Abgang schon vor dem Eingriff eng aussah, allerdings bei Entlassung echokardiografisch nur eine maximale Flussbeschleunigung von 1,2 m/s zeigte. Alle acht Patienten mit Loss to FU beziehungsweise Versterben im FU < 1 Monat zeigten weder bei Entlassung noch in einer frühen Nachuntersuchung einen Restshunt.

Während des FU ≥ 1 Monat verstarben zwei Patienten, die formal als später Tod anderer Ätiologie gewertet wurden. Eines der Kinder hatte ein als lebenslimitierend eingeschätztes komplexes Fehlbildungssyndrom mit beidseitiger Nierendysplasie und verstarb 5,2 Monate postinterventionell palliativ im Rahmen eines Atemstillstandes mit Bradykardie. Das zweite Kind war ein ehemaliges FG mit 25 + 3 SSW, zeigte im FU keine Komplikationen und starb 5,3 Monate nach der Intervention an einer unklaren Todesursache, wobei die Eltern eine Autopsie ablehnten.

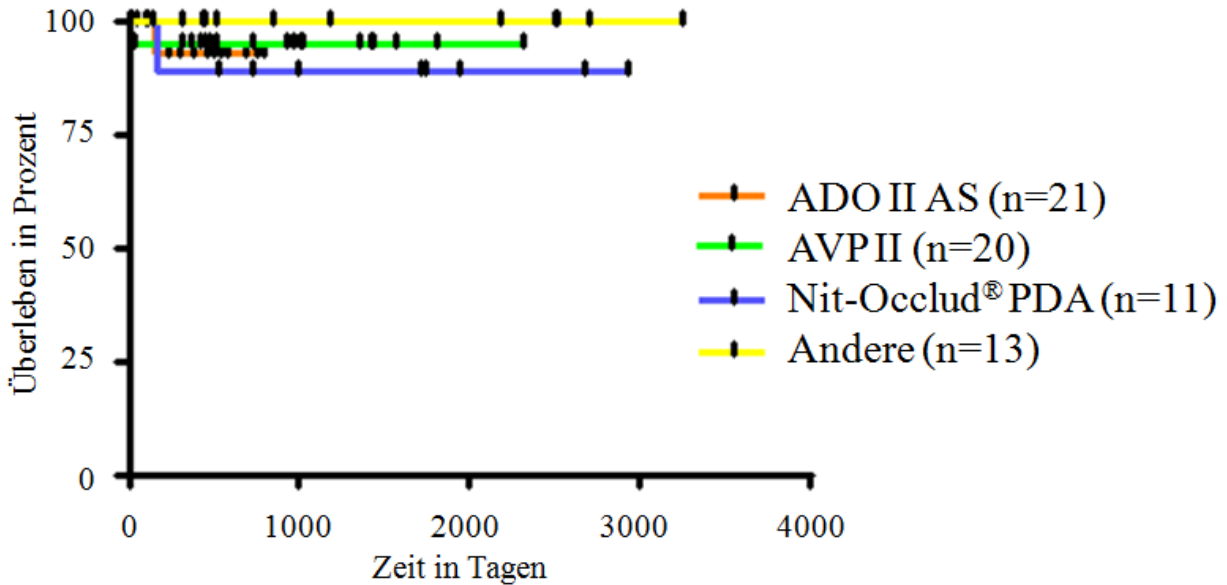


Abb. 20: Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben der Kinder sortiert nach eingesetztem Device

3.7.1 Restshunt

96,3 % der Kinder unserer Studie zeigten im FU nach 12,7 Monaten (3,3 Monate - 5,3 Jahre) keinen Restshunt. Bei sechs von sieben Patienten mit Restshunt zum Entlassungszeitpunkt wurde über den medianen Nachuntersuchungszeitraum von 12,7 Monaten ein restshuntfreier PDA-Verschluss echokardiografisch nachgewiesen. Das ehemalige FG mit unbemerkter Dislokation des AVP II zeigte in seiner letzten Nachuntersuchung nach 370 Tagen einen entsprechend deutlichen Restshunt. Zusätzlich wurde bei einem RG mit Nit-Occlud® PDA im FU nach 8,0 Jahren echokardiografisch ein minimaler Restshunt nachgewiesen, der zum Zeitpunkt der Entlassung aber nicht detektiert worden war.

Neben dem Kind mit unbemerkter Dislokation des AVP II hatten drei weitere Patienten unabhängig vom PDA-Verschluss ebenfalls eine zweite Herzkatheteruntersuchung.

3.7.2 Stenose der LPA oder Aorta

In unserer Studie zeigten zum Zeitpunkt der Entlassung zwei Patienten eine LPA-Stenose und einer eine DAo-Stenose jeweils ohne signifikanten Flussgradienten > 2 m/ s. Im FU zeigten zwei dieser Patienten eine rückläufige Tendenz und wurden ohne Behandlung kontrolliert. Eines der Kinder mit milder LPA-Stenose konnte aufgrund des Loss to FU nicht nachkontrolliert werden. Darüber hinaus gab es im FU vier Patienten mit einer neu aufgetretenen LPA-Stenose mit gering erhöhten maximalen Blutflussgeschwindigkeiten von 1,5 - 2,2 m/ s. Keiner der Patienten musste aufgrund der Stenose behandelt werden. Die Gefäßeinengungen wurden durch zwei AVP II,

einen ADO II AS und einen Nit-Occlud[®] PDA hervorgerufen. In den Kontrolluntersuchungen gab es keine neu detektierte Stenose der Aorta.

3.7.3 Herzinsuffizienz und pulmonale Hypertonie

Fünf Kinder hatten im FU eine PHT. Eines der fünf mit AVP II benötigte in der Nachuntersuchung nach 308 Tagen noch eine PHT- und Herzinsuffizienz-Therapie mit Bosentan, Sildenafil, Captopril und HCT, zeigte in der TTE einen rechtsventrikulären Druck von 47 mmHg sowie einen noch leicht vergrößerten rechten Ventrikel bei relativ guter rechtsventrikulärer Funktion. Die vier anderen Kinder mit PHT im FU, von denen drei einen AVP II und eines einen ADO II AS erhalten hatten, zeigten bereits eine deutliche Befundbesserung.

In den Nachuntersuchungen wurden bei einem ehemaligen FG mit ADO II AS knapp zwei Monate nach der Intervention vereinzelt neu aufgetretene Sinusarrhythmien und bei sieben Kindern ein inkompletter Rechtsschenkelblock (RSB) nachgewiesen, die vor dem Eingriff im EKG nicht zu verzeichnen waren. Drei der Patienten mit inkomplettem RSB hatten gleichzeitig eine PHT im Sinne einer Rechtsherzbelastung. Ein inkompletter RSB per se stellt jedoch keine Herzrhythmusstörung dar.

3.7.4 Subgruppenvergleich (nach Device, Geburtsalter, Interventionsgewicht)

Im FU traten keine schweren Komplikationen auf, abgesehen von dem deutlichen Restshunt des Patienten mit vermutlich früher Dislokation des AVP II. Der AVP II war von den in den Nachuntersuchungen erhobenen Komplikationen tendenziell häufiger betroffen als andere Devices. Als Loss to FU waren fünf AVP II, vier ADO II AS, je zwei ADO und AVP 4 sowie ein Nit-Occlud[®] PDA zu verzeichnen.

Tabelle 11: Ergebnisse des FU gesamt und sortiert nach Geburtsalter sowie Interventionsgewicht

FU-Parameter	gesamt (n=54)	FG (n=7)	ehemalige FG (n=27)	RG (n=20)	<4 kg (n=25)	≥ 4 kg (n=29)
Restshunt	2/ 54 (4 %) ^{ab}	0	1 ^a	1 ^b	0	2 ^{ab}
Device-Dislokation	0/ 54 (0 %)	0	0	0	0	0
Stenose durch Device	4/ 54 (7 %)	0	2	2	0	4
Herzinsuffizienz	1/ 54 (2 %) ^c	0	0	1 ^c	0	1 ^c
PHT	5/ 54 (9 %) ^{cd}	0	2 ^d	3 ^{cc}	3 ^c	2 ^{cd}
HRST	1/ 48 (2 %) ^f	0	1 ^f	0	1 ^f	0
inkompletter RSB	7/ 48 (15 %) ^{bcdef}	0	4 ^{df}	3 ^{bcc}	4 ^{cf}	3 ^{bcd}
Re-HK	4/ 54 (7 %) ^{ac}	0	3 ^a	1 ^c	1	3 ^{ac}
Re-OP	0/ 54 (0 %)	0	0	0	0	0
FU in Jahren	1,6 (0,1-8,0)	1,2 (0,3-2,1)	1,9 (0,1-7,3)	2,2 (0,2-8,0)	1,5 (0,1-7,3)	1,9 (0,3-8,0)
Loss to FU	14/ 68	3/ 10	6/ 33	5/ 25	9/ 34	5/ 34

^{abcdef} Zeichen für mehrere FU-Parameter desselben Patienten

In den Verlaufskontrollen über 19,2 (1,5 - 96,2) Monate waren 13 % der Kinder FG, 50 % ehemalige FG und 37 % RG. In der Gruppe der zum Interventionszeitpunkt FG wurde keiner der untersuchten Parameter detektiert. Zwischen den anderen beiden Subgruppen gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Häufigkeit der erhobenen Parameter. In den Nachuntersuchungen hatten 46,3 % der Kinder ein Interventionsgewicht < 4 kg und 53,7 % ≥ 4 kg. Die Parameter Restshunt, Device-Stenose und Herzinsuffizienz traten nur bei den Kindern ≥ 4 kg auf. Bezüglich der anderen Parameter gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

4. Diskussion

Der interventionelle Verschluss des hämodynamisch relevanten PDA hat sich bei Kindern nach nahezu 50 Jahren Erfahrung als Standard durchgesetzt. Die meisten eingesetzten Devices sind nur für Kinder mit einem KG > 6 kg zugelassen. Aufgrund der neuen miniaturisierten Schleusen, Katheter und Devices ist auch bei einem geringeren Gewicht eine Intervention als off-label Therapie möglich. Für Kinder < 6 kg gibt es jedoch keine standardisierten Richtlinien für das Vorgehen im klinischen Alltag. Die Leitlinie der DGPK umreißt relativ detailliert Indikationskriterien für eine Therapie des PDA, allerdings werden FG von den Empfehlungen grundsätzlich ausgeschlossen und eine Grenzwertfestlegung bezüglich des Körpergewichtes fehlt [15]. In der AWMF-Leitlinie für Frühgeborene mit PDA wird die interventionelle

Verschlussmöglichkeit aktuell gar nicht als Option erwähnt [4]. Die Daten für Kinder < 6 kg sind also noch unzureichend. Studien wie die vorliegende können zeigen, welche Patienten bezüglich des Körpergewichtes und der Komorbiditäten schon heute sicher und effektiv durch eine Intervention therapiert werden können. Insbesondere für die neuen Devices können die Erfahrungen aus großen Patientenkollektiven die Entscheidungsfindung bei der Therapiewahl des PDA vereinfachen.

4.1 Schlussfolgerungen

In unserer retrospektiven bizenrischen off-label Studie konnte bei 62 von 68 Kindern mit einem medianen Körpergewicht von 3,95 (2,21 - 5,93) kg der hämodynamisch relevante PDA mit einem Diameter von 3,3 (0,5 - 8) mm interventionell verschlossen werden. Die primäre Erfolgsrate lag bei 91,2 %. Sechs Patienten benötigten eine sekundäre Operation, wobei vier von diesen Kindern die neueren Devices wie der ADO II AS und AVP II noch nicht zur Verfügung standen. 63 % unserer Patienten waren FG, von denen zehn Kinder auch am Tag der Herzkatheteruntersuchung die 37. SSW noch nicht vollendet hatten.

Zum Zeitpunkt der Entlassung zeigten 88,7 % einen suffizienten Ductus-Verschluss. Nach einem FU von 12,7 Monaten (3,3 Monate - 5,3 Jahre) waren 96,3 % der Kinder unserer Studie restshuntfrei. Ein Patient mit Restshunt erhielt nach 370 Tagen eine erneute Intervention mit restshuntfreiem PDA-Verschluss, während wir für ein anderes Kind mit einem seit acht Jahren unverändert minimalen Restshunt keine Indikation für einen erneuten Eingriff sahen. Die Interventionen in unserer relativ großen Studiengruppe mit Kindern unter sechs Kilogramm zeigten retrospektiv somit eine hohe Effektivität.

Die Komorbiditätsrate der behandelten Kinder war relativ hoch. 77 % der FG zeigten typische Komorbiditäten der Frühgeborenenperiode wie IRDS, BPD, NEC, IVH, ROP, Frühgeborenen-Sepsis oder -Anämie. 87 % aller Patienten hatten eine PAH, 51 % Herzinsuffizienzzeichen und 16 % benötigten eine invasive Beatmung, CPAP oder Sauerstoff-Substitution. Neben den Indikationskriterien Herzinsuffizienz, PAH oder Notwendigkeit einer respiratorischen Unterstützung wurde in Grenzfällen nach interdisziplinärer Fallkonferenz ein PDA mit einem medianen Durchmesser von 3,3 mm bei Kindern < 6 kg per se als hämodynamisch wirksam angesehen [16].

Insgesamt hatten die Frühgeburtlichkeit oder Komorbiditäten keinen wesentlichen Einfluss auf den Interventionserfolg. Bezüglich der Rate an sekundären Operationen gab es ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen FG und RG. Aus unserer Sicht ist ein interventioneller

Ductus-Verschluss auch bei Frühgeborenen und multiplen Komorbiditäten, wie sie in unserer Patientengruppe auftraten, möglich.

Bezüglich der schweren Komplikationen Tod, Device-Dislokation und PDA-Dissektion wurde in unserer Studiengruppe bei zwei ehemaligen FG eine Device-Embolisation nachgewiesen. Ein RG verstarb zwölf Tage nach dem Eingriff an den Folgen einer nicht therapierbaren Lungenhypoplasie. Im FU verstarben zwei weitere Kinder an einer unklaren Todesursache, wobei ein Zusammenhang mit der Intervention sehr unwahrscheinlich war. Um eine frühe Device-Dislokation zeitnah revidieren zu können, sollten die echokardiografischen Kontrollen bei Kindern mit Restshunt in kürzeren Zeitabständen und durch erfahrene Untersucher erfolgen. Insgesamt war die Komplikationsrate mit 25,0 % relativ hoch. Ursächlich waren unter anderem interventionsunabhängige, für die Altersgruppe typische Komplikationen der Früh- und Neugeborenenperiode wie Apnoen, Bradykardien und Anämien. Diese Komplikationen betrafen die FG und ehemaligen FG zusammen doppelt so häufig wie die RG. Insgesamt traten Begleitkomplikationen bei FG und ehemaligen FG zusammen in 23,3 % der Fälle (10/ 43) im Vergleich zu 24 % bei den RG (6/ 25) auf. Direkt Device-assoziierte Komplikationen wie Device-Dislokation, -Obstruktion, -Wechsel, Gefäßkomplikationen und Perikarderguss oder -tamponade gab es dagegen nur bei 10 % der FG (1/ 10), 15 % der ehemaligen FG (5/ 33) und 4 % der RG (1/ 25).

Im FU hatten zwei ehemalige FG und zwei RG eine milde Obstruktion durch das Implantat, ein RG Herzinsuffizienzzeichen, fünf Kinder eine PHT, ein ehemaliges FG eine intermittierende Sinusarrhythmie, sieben Patienten einen inkompletten RSB und vier eine wiederholte Herzkatheteruntersuchung, wobei nur die frühe Device-Dislokation als Interventionsindikation auf den ursprünglichen PDA-Verschluss zurückzuführen war. In den Nachuntersuchungen zeigte keines der zum Interventionszeitpunkt FG eine weiterbestehende oder neu aufgetretene Komplikation, auch wenn sie mit sieben von 54 Kindern nur die kleinste Subgruppe darstellten.

In unserer Patientengruppe mit $KG < 4$ kg traten im Vergleich zu der Gruppe mit $KG \geq 4$ kg bei mehr als doppelt so vielen Kindern akute Begleitkomplikationen auf. Dagegen zeigten beide von schweren Komplikationen in Form einer akuten und einer frühen Device-Dislokation betroffenen Kinder ein Interventionsgewicht ≥ 4 kg. Im FU traten die Hauptprobleme wie Restshunt, Device-Stenose und Herzinsuffizienz paradoxerweise nur bei den Kindern ≥ 4 kg auf.

In unserer Studie wurden insgesamt 88 % der Kinder venös und nur 38 % arteriell punktiert. Die arteriellen Zugänge betrafen eher die größeren Kinder. 21 der 26 arteriell punktierten Patienten hatten ein $KG \geq 4$ kg, 14 waren RG und keines der FG wurde arteriell punktiert. Bei neun der

26 Kinder erfolgte auch die Implantation retrograd über den arteriellen Zugang. Bei 52 % der Interventionen war die größte verwendete Gefäßschleuse nur 4 Fr und in 33 % 5 Fr. Insbesondere der ADO II AS konnte in 91 % der Fälle mit einer rein venösen Punktion über eine 4 Fr Schleuse implantiert werden, sodass von diesem Device das geringste Komplikationspotenzial für arterielle Thrombosen und Blutverluste ausging.

Tabelle 12: Durchleuchtungszeiten verschiedener Subgruppen nach Komplikationen

Subgruppe	Patientenzahl	Durchleuchtungszeit in min
Patienten mit Komplikationen	17/ 68 (25,0 %)	9,3 (3,4 - 66,3)
Patienten ohne Komplikationen	51/ 68 (75,0 %)	6,3 (0 - 26,2)
Device-assoziierte Komplikationen	8/ 68 (11,8 %)	12,2 (5,3 - 66,3)
Nicht Device-assoziierte Komplikationen	7/ 68 (10,3 %)	6,5 (0 - 66,3)

Die mediane Durchleuchtungszeit in der Gruppe ohne Komplikationen war vergleichbar mit der medianen Durchleuchtungszeit in der Gruppe nicht Device-assoziiertes Komplikationen wie Apnoen mit Bradykardie oder transfusionspflichtiger Anämien. Die typischen Komplikationen der Frühgeborenenperiode zeigten also keinen signifikanten Einfluss auf die Strahlenbelastung oder Eingriffsdauer. Im Gegensatz dazu wurde die mediane Durchleuchtungszeit durch Device-assoziierte Komplikationen wie Device-Wechsel, -Dislokation und -Obstruktion, Perikarderguss oder -tamponade sowie Gefäßkomplikationen nahezu verdoppelt. Die Hauptgründe waren in der Wahl eines zu kleinen oder zu großen Device mit konsekutiv unpassendem Sitz des Device im PDA sowie in den komplizierten Ductus-Anatomien vom tubulären Typ C nach Krichenko mit enger Öffnung zur Aorta oder dem kurzstreckigen window-like PDA mit weiter pulmonalarterieller Ampulle zu sehen. Der weite Range von 0 - 66,3 Minuten ist einerseits durch die rein echokardiografisch gesteuerte Punktion und die komplizierten Interventionen mit Device-Bergung andererseits zu erklären.

Die höchste Sicherheit und eine primäre Verschlussrate von 95,5 % konnte mit dem ADO II AS erzielt werden, der erst seit 2012 in unseren Kliniken eingesetzt wird. Lediglich ein RG mit ADO II AS benötigte einen Device-Wechsel und in der Folge eine sekundäre Operation. Drei Kinder mit ADO II AS zeigten bei Entlassung einen minimalen Restshunt, der sich bei allen im FU selbständig verschloss. Der ADO II AS hatte mit 9,1 % neben dem einmalig implantierten AVP die niedrigste Komplikationsrate. Gerade in der Gruppe des ADO II AS waren aber 70 % der FG und 36 % der ehemaligen FG, was 86 % aller FG der Kohorte entspricht. Auch im FU zeigte der ADO II AS neben den anderen Devices beste Ergebnisse.

Die primäre Verschlussrate für größere Devices wie den AVP II lag in unserer Studie bei 86,4 % und für den Nit-Occlud® PDA bei 90,9 %. Da der ADO I und II, AVP I und 4 sowie andere Coils seltener eingesetzt wurden, zeigten diese Devices hochvariable, wenig repräsentative Verschlussraten von 50 - 100 %.

In unseren Kliniken wurde der AVP II erstmalig 2008, der AVP 4 2010 und der ADO II AS 2012 implantiert, sodass die Vorzüge der neuen Devices den Interventionen in den Jahren 2004 bis 2007 noch nicht zur Verfügung standen. Auffällig war, dass zwei Drittel aller sekundär notwendigen Operationen in die Jahre 2004 bis 2007 fielen, in denen nur neun der 68 Kinder (6 RG, 3 ehemalige FG) ihren PDA-Verschluss erhielten. Die prozentuale Gesamtkomplikationsrate von 2004 bis 2007 lag bei 55,6 % (5/ 9) und von 2008 bis 2013 dagegen bei nur 20,3 % (12/ 59). Der Rückgang der Komplikationsrate im Verlauf der Studie stützt unsere Annahme der höheren Sicherheit und Effektivität der neuen Devices. In den letzten beiden Jahren unserer Studie von 2012 bis 2013 war die niedrigste Komplikationsrate mit 10,3 % (3/ 29) zu verzeichnen, wobei in dieser Zeit bei 76 % der Kinder ein ADO II AS implantiert wurde.

Tabelle 13: Komplikationsraten nach Implantationsjahr

	2004/ 2005	2006/ 2007	2008/ 2009	2010/ 2011	2012/ 2013
	(n=4)	(n=5)	(n=16)	(n=14)	(n=29)
Schwere Komplikationen (absolut)	0	0	1	1	0
Tod	0	0	0	0	0
Device-Dislokation	0	0	1	1 ^a	0
PDA-Dissektion	0	0	0	0	0
Begleitkomplikationen (absolut)	3	2	6	9	4
Apnoe mit Bradykardie	0	0	0	2 ^{b c}	2
Device-Wechsel	0	0	2 ^d	1 ^a	1 ^e
sekundäre Operation	3	1	1	0	1 ^e
therapiebedürftige Gefäßkomplikationen	0	0	2 ^d	0	0
Perikarderguss/ -tamponade	0	0	0	0	0
Obstruktion LPA/ Aorta	0	0	0	3 ^{a b c}	0
transfusionspflichtige Anämie	0	1	1	3 ^{a b c}	0

^{a b c d e} Zeichen für mehrere Komplikationen desselben Patienten

Im FU lag die Komplikationsrate bezüglich der wichtigsten Parameter Restshunt, Device-Dislokation und -Stenose, Herzinsuffizienz, PHT und HRST für die Interventionen von 2004 bis 2007 bei 20,0 % (1/ 5) und von 2008 bis 2013 bei 20,4 % (10/ 49).

Zusammenfassend können als Ursachen für Komplikationen beim interventionellen PDA-Verschluss verschiedene Punkte genannt werden. Hierzu zählen zu große Schleusen, Katheter und Devices bei relativ kleinen Zugangsgefäßen insbesondere bei FG, die Steifheit der Führungssysteme mit dem Risiko durch Manipulation Herzrhythmusstörungen und konsekutiv eine hämodynamische Instabilität auszulösen, das Abknicken der langen Führungskatheter, die Verfügbarkeit eines geeigneten Device für das Zugangsgefäß, für die PDA-Anatomie und -Größe, die technisch herausfordernde Konfiguration des tubulären PDA mit enger Öffnung zur Aorta, die Wahl eines zu großen oder zu kleinen Device mit dem Risiko der Gefäßobstruktion oder instabilem Sitz des Device bei unzureichender Verankerung im Ductus, eine vorzeitige oder spontane Loslösung des Device vom Führungssystem und die komplizierte Device-Bergung in einem relativ kleinen Gefäßsystem.

Im Rückblick auf die Interventionen unserer off-label Studie waren die Komplikationen unabhängig von der relativ hohen Komplikationsrate bei allen Kindern gut therapierbar.

Nach den Erfahrungen am DHZB und CVK kann bei der Entscheidung zwischen interventionellem und operativem PDA-Verschluss ein Körpergewicht von zwei Kilogramm als Grenzwert genutzt werden. Die rein venöse Punktion ab zwei Kilogramm ist sicher und effektiv möglich [16]. Bei der Definition der 2-kg-Grenze spielen vor allem die Größen der verfügbaren Schleusen, Katheter und Devices die limitierende Rolle. Darüber hinaus ist die Bergung eines dislozierten Device vergleichsweise schwerer als bei größeren Gefäßverhältnissen.

Unsere Studienergebnisse belegen, dass mit den heute verfügbaren Devices Kinder mit hämodynamisch signifikantem PDA zwischen zwei und sechs Kilogramm sicher und effektiv interventionell therapiert werden können, wenn die entsprechende Expertise des Zentrums und der Interventionalisten gegeben ist. Insbesondere die Interventionen in unserer Studiengruppe mit dem ADO II AS zeigten retrospektiv eine hohe Sicherheit und Erfolgsrate.

Ein Kind unserer Untersuchungsgruppe wurde 2012 über eine rein echokardiografisch gesteuerte Intervention bedside am Inkubator behandelt. Das RG wog 4 kg, war 44 Tage alt und benötigte eine High-Flow-Beatmung bei Lungenhypoplasie und Dextroversio cordis. Der 10 mm lange tubuläre PDA mit 7 mm Durchmesser wurde nach rein arterieller Punktion über eine 5 Fr Schleuse mit einem AVP II ohne Restshunt verschlossen. Der Herzkathetereingriff dauerte nur 70 Minuten im Vergleich zur medianen Interventionsdauer von 100 (35 - 340) Minuten. Als Komplikation trat eine reversible Apnoe mit Bradykardie auf. Das Kind verstarb zwölf Tage nach der Intervention an den Folgen der nicht therapierbaren Lungenhypoplasie.

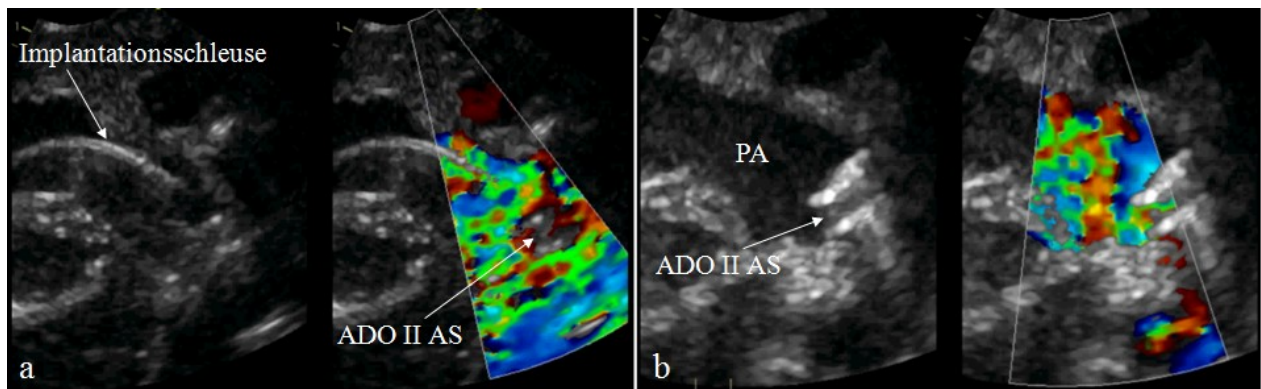


Abb. 21: Echokardiografische Darstellung (kurze Achse) der Implantation eines ADO II AS in den PDA bei einem RG mit ASD, PAH, Gedeihstörung und nur 3 kg Interventionsgewicht, **a** Device am Führungssystem und **b** abgelöst

Benton et al. konnten 2010 bei einem 5,5 kg schweren Kind, das ebenfalls eine angeborene Lungenhypoplasie bei diaphragmaler Hernie mit initialer ECMO-Abhängigkeit zeigte, den PDA mit einem AVP II komplikationslos verschließen. Die Nachuntersuchung nach vier Monaten war unauffällig [99]. Bentham et al. zeigten 2011 an drei Kindern zwischen 1,4 - 2,2 kg ohne FU, dass eine rein echokardiografisch gesteuerte Implantation von Flipper[®] detachable Coils und ADO II ohne Komplikationen möglich ist. Als Vorteile wurden die Möglichkeit der Intervention bedside auf der neonatologischen Intensivstation unter Vermeidung des insbesondere für FG mit Risiken behafteten Transports in das Herzkatheterlabor oder den Operationssaal, die fehlende Strahlenbelastung sowie die Farbdopplerdarstellung akuter Komplikationen und eines potenziellen Restshunts aufgeführt. Als Nachteile wurden die schwere Darstellbarkeit der Spitze des kleinen Führungskatheters und der Device-Konfiguration im Ductus sowie die fehlende schnelle und sichere Beurteilbarkeit akuter Komplikationen wie Device-Dislokation im Vergleich zur Angiografie gesehen. Aus Sicht der Autoren sind die Nachteile mit ausreichender Erfahrung kompensierbar. Die Möglichkeit eines schnellen Transportes ins Herzkatheterlabor zur Device-Bergung unter Durchleuchtungskontrolle sollte stets zur Verfügung stehen [108].

Roberts et al. publizierten 2007 die primär echokardiografisch gesteuerte Implantation bei zehn FG zwischen 1,6 - 2,6 kg mit einer Erfolgsrate von 90 %, zwei Restshunts, einem FU von 21 Monaten und keinem Todesfall. Alle Kinder erhielten Angiografien bei einer Durchleuchtungszeit von 16 (8,2 - 27,3) Minuten [65]. Zahn et al. behandelten bis 2015 sechs FG < 32 SSW mit 1,18 (0,87 - 2,24) kg, tubulärem Typ C oder E PDA, Erfolgsrate von 100 % ohne schwere Komplikationen und FU von 201 (19 - 278) Tagen. Sie nutzten die Angiografie nur für die Drahtplatzierung und zur Sicherheit für potenzielle Notfallsituationen. Die restliche Intervention erfolgte echokardiografisch gesteuert [96].

Zukünftig sind Herzkatheterlabore direkt auf der neonatologischen Intensivstation vorstellbar, um den riskanten Transport der FG zu minimieren [94].

4.2 Stand der Forschung

Das weltweite wissenschaftliche Netzwerk bietet kaum prospektive Studien und nahezu keine randomisierten Publikationen im Sinne der Evidenzbasierten Medizin zum Thema des interventionellen PDA-Verschlusses für Kinder < 6 kg. Die neuesten Erkenntnisse aus den consensus meetings der Fachspezialisten finden sich in den Empfehlungen der wissenschaftlichen Fachgesellschaften. In Deutschland ist dies primär die DGPK. Bei einem Verfahren wie dem PDA-Verschluss über den Herzkatheter ist gerade diese klinische Erfahrung der einzelnen Interventionalisten für das Outcome der Patienten von Bedeutung [33].

Bis Dezember 2016 wurden inklusive unserer Publikation 28 Studien veröffentlicht, in denen ausschließlich Probanden ≤ 6 kg oder eine entsprechende Subgruppe explizit analysiert wurden. Damit liegen publizierte Ergebnisse zum off-label use für über 579 Patienten vor. Die Erfolgsraten lagen zwischen 77,8 % und 100 % bei drei direkt mit der Intervention assoziierten Todesfällen. Der Interventionserfolg war uneinheitlich definiert als Implantationserfolg beziehungsweise minimaler oder fehlender Restshunt zu einem bestimmten Zeitpunkt nach der Implantation. Die Ergebnisse und Nachuntersuchungen von durchschnittlich 13,5 Monaten zeigen für FG und Kinder < 6 kg, dass der interventionelle PDA-Verschluss eine sichere und effektive Methode ist. Die Autoren der Studien sprachen sich einstimmig für die Intervention bei Kindern zwischen zwei und sechs Kilogramm aus. Eine Ausnahme stellt die Untersuchung von Abadir et al. aus dem Jahr 2009 mit einem Todesfall und ohne Verwendung der neueren Devices dar. Die Autoren sahen für Kinder mit niedrigem GG < 2,5 kg (LBW) die Operation als Therapie der Wahl. Zwei Studien mit Einsatz der neueren Devices hatten ebenfalls einen Todesfall unter einer Device-Bergung beziehungsweise durch eine Perikardtamponade zu verzeichnen. Retrospektiv sei dies für die Autoren aber kein Grund zur Wahl eines anderen therapeutischen Vorgehens bei den betroffenen Patienten gewesen. In anderen Zentren wurden sogar Frühgeborene < 2 kg erfolgreich interventionell behandelt, wobei das leichteste nur 755 g wog. Die Ergebnisse und Empfehlungen unserer Studie lassen sich durch die Erfahrungen der anderen Autoren bestätigen [9,16,24,37,61,65,66,70,71,78-80,90,93,94,96,99,108-118].

Tabelle 14: Publierte Studien über den interventionellen PDA-Verschluss mit Analyse der Kinder ≤ 6 kg

Autor Jahr	Studiendesign	Gewicht in kg	Alter in Monaten	Coils/ Devices	Erfolgs- rate	Komplikationen	DL-Zeit in Minuten	FU in Monaten	Schlussfolgerungen
Baspinar * 2015 [94]	n=69, 16 FG 1 rein echokardiografisch gesteuerte Implantation	3,9±1,4 (1,1-5,9)	4,3±3,0 (0,4-15)	ADO Serie, Cook® Coil, Nit-Occlud® PDA, AVP, Amplatzer™ VSD Occluder	81,2 % (16 FG) 94,3 % (n= 53)	1 Todesfall durch Perikardtamponade, 3 Dislokationen	-	-	Intervention bei FG und Kindern < 6 kg relativ sicher und effektiv, Erfolg abhängig von Device- Wahl nach PDA Typ, Alter war Hauptrisikofaktor (P < 0,0001, 95%-CI 0,83-0,91), keine Risikofaktoren: Geschlecht/ Gewicht/ pulmonaler PDA-Durchmesser/ PDA-Länge/ -Typ
Schubert 2014 [16]	n=68, 43 FG 1 rein echokardiografisch gesteuerte Implantation	3,95 (2,21- 5,93)	2,9 (0,5- 11,2)	ADO Serie, AVP Serie, Nit- Occlud® PDA, Coils	91,2 %	6 sekundäre Operationen, 4 Device-Wechsel, 2 Dislokationen, kein Todesfall , 2 Gefäßkompli- kationen, 3 Obstruktionen, 5 Bluttransfusionen	7,05 (0-66,3)	19,2 (1,5-96,2) n=54 3 Todes- fälle ***	Off-label Intervention eines hämodynamisch relevanten PDA bei ausgewählten FG und Kindern mit Komorbiditäten zwischen 2 und 6 kg insbesondere mit dem ADO II AS unter Präferenz des venösen Zugangs sicher und effektiv möglich
Dimas 2010 [71]	n=62	4,6 (2,5-6)	4,7±2,8	Coil, ADO, Gianturco- Grifka-Vascular Occluder Device	94 %	4 sekundäre Operationen, 3 Bluttransfusionen, kein Todesfall , Verletzung der V. femoralis, Trikuspidal- klappeninsuffizienz	34±22	32±37 n=57	Intervention für Großteil der Kinder mit 2,5 - 6 kg sicher und effektiv möglich, Grenzfälle: KG < 6kg/ symptomatische mittlere bis große Ductus, kleine asymptomatische Ductus kontrollieren und später therapieren, Operation als sekundäres Therapieverfahren
Vijayalakshmi 2013 [90]	n=61 Vergleichsgruppe mit operativem PDA- Verschluss	5,3 (2,2-6)	8,9 (0,3-12)	ADO, ADO II, Lifetech duct Occluder, Amplatzer™ Muscular VSD Occlude	98,4 %	1 Todesfall bei Bergung	12 (3-18)	12	Intervention bei < 6 kg und großem PDA anspruchsvoll aber sicher und effektiv möglich, ADO II gut bei tubulärem PDA und PHT, Device- Bergung gegebenenfalls schwierig, neue Bergungstechnik (Fixierung der Ankerschraube am dislozierten Device innerhalb der Aorta)
Abadir 2009 [70]	n=58 multizentrisch	5 (3,4-6)	5,5 (2,1- 15,3)	ADO	89,7 %	interventionsbedingte Mortalität/ schwere-/ Begleitkomplikationen: 1,7 %/ 6,9 %/ 31,0 %	10,0 (6,6)	10	aktuell noch Operation erste Wahl bei LBW, Risikofaktoren für Komplikationen: Typ C-PDA/ minimaler Diameter ≥ 3,7 mm/ Ratio von minimalem angiografischen Diameter dividiert durch KG > 0,91

Tabelle 14 (Fortsetzung): Publierte Studien über den interventionellen PDA-Verschluss mit Analyse der Kinder ≤ 6 kg

Autor Jahr	Studiendesign	Gewicht in kg	Alter in Monaten	Coils/ Devices	Erfolgs- rate	Komplikationen	DL-Zeit in Minuten	FU in Monaten	Schlussfolgerungen
Backes * 2016 [24]	n= 52 FG 13 < 2,5 kg	2,9 (1,2-3,9)	2,1 (1,0-3,0)	AVP II (46), ADO (6)	88 % (AVP II 91 %)	Komplikationen in 33 % der Fälle, 3 Dislokationen, kein Todesfall	-	48 (12-108) n=50 2 Todes- fälle ***	Intervention < 4 kg sicher, kein Zusammenhang zwischen KG/ Interventionsdauer/ Strahlendosis/ Komplikationsrisiko, kein Zusammenhang zwischen KG/ Schleusengröße/ Interventionsdauer/ Gefäßkomplikationen, postinterventionell respiratorische Verbesserung
El-Said * 2013 [37]	n=37 multizentrisch (n=459 ≥ 6 kg)	2,2-5,9	-	ADO (32), Coil (5)	-	kein Todesfall , 29 % Komplikationen (2 Dislokationen, 3 Gefäßkomplikationen, 3 Apnoen/ HRST)	-	-	Intervention < 6 kg im Studienrahmen Therapiewahl vor der Operation, Devices sicherer als Coils, Kinder < 6 kg höhere (nicht signifikant) Komplikationsrate als Kinder ≥ 6 kg/ signifikant mehr Komorbiditäten/ signifikant höhere Interventionsdauer und Kontrastmittelmenge
Sivakumar 2008 [66]	n=28 PDA ≥ 4 mm	4,7 (3,8-6)	5,5 (2-18)	Coil (4), ADO (22)	92,9 %	2 frustrane Interventionen, 4 Bluttransfusionen	15±12	25,5±14,8	Intervention ≤ 6 kg und PDA ≥ 4 mm sicher und effektiv, venöse Biopsiezangen-Technik oder detachable Coils bei Implantation multipler Coils zur Vermeidung von zwei arteriellen Zugängen
Sungur * 2013 [93]	n=26, 7 FG < 4 kg Intervention präferenziell echokar- diografisch gesteuert	4,15 (1,19-6)	3 (0,5-8)	ADO II AS (25), ADO (1)	96,2 %	3 Restshunts/ kein Restshunt nach 24 h, 1 sekundäre OP, kein Todesfall , keine schweren Komplikationen	-	6 (1-18) n=24	ADO II AS auch bei kleinen Kindern und ehemaligen FG mit mittlerem und kleinem PDA effektiv und sicher
Brunetti 2010 [61]	n=25 multizentrisch (n=334 ≥ 6 kg)	< 6	-	ADO (18), Gianturco® Coil (7)	77,8 % (ADO) 100 % (Coils)	4 Restshunts, 1 HRST (ADO), 1 Dislokation (Coils)	-	-	ADO Device der Wahl bei PDA > 3 mm, bei PDA < 3 mm Gianturco® Coil sicher und effektiv/ geringere Strahlenbelastung und Kosten als ADO
Zahn* 2016 [118]	n=24 FG < 32. SSW PDA-Länge > 6mm Typ F Ductus (n=24) bedside (n=5) TTE und Angiografie	1,25 (0,76- 2,38)	1,0 (0,2-2,6)	AVP II	88,0 %	3 Operationen wegen LPA- Stenose, kein Todesfall , keine weiteren Komplikationen	10 (0-28)	11,1 n=24 1 Todes- fall *** 1 LPA- Stent	KG/ Alter/ Komorbiditäten/ Ductus-Diameter keine Ausschlusskriterien, OP bei PDA-Länge < 6 mm wegen Stenose-Risiko, Intervention bei extrem FG sicher/ hohe Erfolgs- und geringe prozedurale Morbiditätsrate, ADO II AS nicht verfügbar (USA)

Tabelle 14 (Fortsetzung): Publierte Studien über den interventionellen PDA-Verschluss mit Analyse der Kinder ≤ 6 kg

Autor Jahr	Studiendesign	Gewicht in kg	Alter in Monaten	Coils/ Devices	Erfolgs- rate	Komplikationen	DL-Zeit in Minuten	FU in Monaten	Schlussfolgerungen
Lin 2009 [109]	n=18 20 Kinder < 3 kg (n=2 > 6 kg)	3,8 (2,7-5,5)	1,6 (0,6-2,9)	ADO	100 %	kein Todesfall, keine schweren Komplikationen	8 (7-14)	≥ 12 kein Todesfall, 1 winziger Restshunt	Intervention bei symptomatischen Kindern möglich, kürzere Krankenhausverweildauer/ geringere Gesamtkosten/ gleiche Komplikationsrate zu vergleichbarer chirurgischer Therapiegruppe, Komplikationen durch genaue präinterventionelle Diagnostik und feinfühlig Intervention vermeidbar
Pepeta 2013 [110]	n=14 (n=22 ≥ 6 kg)	5,0 (3,9-5,9)	5,5 (2-15)	ADO II	100 %	2 Restshunts, keine schweren Komplikationen	20,2 (14,1-30,7)	-	Intervention mit ADO II < 6 kg möglich außer sehr große Ductus, Stenoserisiko bei enger Ampulle oder kleiner LPA oder DAo
Roberts * 2007 [65]	n=10 FG Implantation primär über TTE, aber alle auch Angiografie	2,1 (1,60-2,60)	24-33 SSW**	ADO (1), Cook® Coil (8)	90,0 %	2 Restshunts, 2 transiente Hypotensionen, 2 arterielle Gefäßkomplikationen, 5 LPA-Stenosen	16 (8,2-27,3)	21	bei selektierten FG Intervention Alternative zur OP
Rodriguez 2013 [111]	n=9 LBW-FG	1,54 (1,00-1,90)	27±2,3 (24-32) SSW**	ADO II AS	88,9 %	2 Restshunts für 24h, 1 Dislokation, 2 LPA-Stenosen mit Verlust im FU	14 (5,6-27) +	3 (1-17)	ADO II AS bei streng selektierten FG effektive und sichere Alternative zur OP
Kenny 2012 [112]	n=9 (n=8 > 6 kg) 2 rein echokardiografisch gesteuerte Implantationen	4,4 (1,7-5,65)	-	ADO II AS	88,9 %	kein Todesfall, 1 Embolisation mit sekundärer OP, 1 Gefäßkomplikation	-	-	ADO II AS exzellente Verschlussrate bei Kindern bis 1,7 kg mit variabler PDA-Anatomie, bei großem oder tubulärem PDA Device größer als empfohlen wählen, Device gegebenenfalls vorteilhaft bei PHT und großem PDA
Wang-Giuffre 2016 [117]	n=8 FG 28 (23-35) SSW TTE und Angiografie	2,55 (1,80-3,50)	1,7 (0,5-3,7)	Medtronic Micro Vascular Plug (MVP™)	100 %	kein Todesfall, keine Komplikationen, 1 späte Dislokation nach 9 d	12,4 (4,7-14,6)	1,1 (0,2-8,5) n=8	Vermeidung eines arteriellen Zugangs und starrer Führungsschleusen, ADO II AS nicht verfügbar (USA), MVP™ ohne Rückhalteschirme und daher kaum Risiko für Gefäßobstruktionen

Tabelle 14 (Fortsetzung): Publierte Studien über den interventionellen PDA-Verschluss mit Analyse der Kinder ≤ 6 kg

Autor Jahr	Studiendesign	Gewicht in kg	Alter in Monaten	Coils/ Devices	Erfolgs- rate	Komplikationen	DL-Zeit in Minuten	FU in Monaten	Schlussfolgerungen
Abu Hazeem 2013 [9]	n=8 (Intervention) retrospektive Fall- Kontroll-Studie 8 vergleichbare Paare < 4 kg mit PEEP- Beatmung (Interven- tion versus Operation)	2,8 (2,2-3,9)	3,7 (1-5,3)	ADO (2), AVP II (6)	100 %	kein Todesfall , 3 milde Restshunts mit Verlust im FU, 2 milde Aorten- Stenosen, 1 milde LPA- Stenose, Thrombose beider Vv. femorales, 2 Thrombosen A. femoralis	-	4,2 (1,3-31,2) 2 Todes- fälle ***	Sorgsamkeit kann Device-Obstruktionen verhin- dern, nach strenger Abwägung bei Kindern < 4 kg Sicherheit und Effektivität vergleichbar zwischen Intervention und OP, bei respiratorischer Unterstüt- zung Zeit bis Entlassung nach Intervention kürzer/ schnellere Entwöhnung von Beatmung, aktuell noch OP Therapie der Wahl für Kinder < 2 kg
Francis 2010 [78]	n=8 FG alle < 2 kg	1,1 (0,93- 1,80)	28,7±1,9 (27-32) SSW**	(multiple) Coils mit 3 Fr Führungssystem	100 %	1 kleiner Restshunt, keine interventions-/ zugangsbedingten Komplikationen	8,1±1,9	9 (3-72)	Coils bei streng selektierten symptomatischen LBW-FG sichere Alternative zur OP, Biopsiezangen-Technik, Erfolg abhängig von Erfahrung des Interventionalisten und genauer Darstellung der Ductus-Konfiguration (große aortale Ampulle vorteilhaft)
Zahn* 2015 [96]	n=6 FG < 32. SSW Angiografie nur für Drahtplatzierung	1,18 (0,87- 2,24)	0,7 (0,5-2,6)	AVP II	100 %	keine schweren Komplikationen	9,4 (0-19,5)	6,6 (0,6-9,1)	Intervention bei extrem FG möglich mit hoher Erfolgs- und niedriger Komplikationsrate, Vermeidung des arteriellen Zugangs durch Kombination Angiografie und Echokardiografie
Bhalgat 2012 [113]	n=5 Neonaten mit schwerer PHT (n=71 > 1 Monat mit n=16: 5,3±1,3 kg)	2,6±0,3	-	ADO, Muscular VSD Closure Device	100 %	kein Todesfall , 4 Blutdruckverluste, 2 LPA-/ 3 DAo-Stenosen, 1 Gefäßkomplikation	-	≥ 6 kein Restshunt	Intervention selektierter Kinder mit schwerer PHT und großem PDA sicher und effektiv, zügige aufmerksame Intervention bei Neonaten wegen Risiko hämodynamischer Instabilität
Bentham * 2011 [108]	n=3 FG Erstbeschreibung rein über TTE gesteuerter Implantation	1,7 (1,4- 2,2)	2,0 1,2 2,7	Flipper® detachable Cook® Coil, ADO II	100 %	kein Restshunt, keine Komplikationen	0	-	rein echokardiografische Kontrolle der Intervention bedside auf neonatologischen Intensivstation möglich
Forsey 2009 [114]	n=3 27 Kinder (n=24 > 6 kg)	5,1 (4,7-6)	-	ADO I, ADO II	100 %	keine Todesfälle , 1 Gefäßkomplikation	-	-	ADO II hat Potenzial auch bei Kindern jüngerer Altersgruppe

Tabelle 14 (Fortsetzung): Publierte Studien über den interventionellen PDA-Verschluss mit Analyse der Kinder ≤ 6 kg

Autor Jahr	Studiendesign	Gewicht in kg	Alter in Monaten	Coils/ Devices	Erfolgs- rate	Komplikationen	DL-Zeit in Minuten	FU in Monaten	Schlussfolgerungen
Zhou 2016 [115]	Fallbericht, FG	1,95	1	ADO	100 %	keine Komplikationen	-	13	Intervention bei FG möglich mit guten Langzeitergebnissen, im FU altersentsprechende körperliche Entwicklung und Intelligenz
Agnoletti 2012 [116]	Fallbericht, FG	2,01	2	ADO II AS	100 %	kein Restshunt, keine Komplikationen	5	-	Vorteile ADO II AS : fehlende Vorwölbung in Gefäße/ weniger Spannung der Schleuse auf die Gefäße/ hohe Verschlussraten
Benton 2011 [99]	Fallbericht, Typ C PDA, Z.n. ECMO	5,5	3	AVP II	100 %	kein Restshunt, keine schweren Komplikationen	-	4	AVP II exzellentes Device für große tubuläre PDA
Thukaram 2005 [80]	Fallbericht, FG 27. SSW	1,40	0,9	Flipper® detachable Cook® Coil	100 %	kein Restshunt, keine Komplikationen	-	12	Coils bei streng selektierten LBW-FG möglich
Haneda 2001 [79]	Fallbericht, FG 34+6 SSW, window-type PDA Erstbeschreibung bei FG	1,18	0,5	Cook® detachable Coil	100 %	trivialer Restshunt, leichte Hämolyse über 1 Monat	-	15	Intervention bei LBW-RG sicher möglich, Erfolg dabei nicht abhängig vom KG sondern von Ductus-Größe/ Klinik des Kindes/ Erfahrung der Ärzte, Obstruktion A. femoralis durch rein venösen Zugang vermeidbar

* Überlappung der Zeiträume der Patientenrekrutierung zweier Studien am gleichen Zentrum: Zahn et al. 2013-2014 und Zahn et al. 2013-2015, Baspinar et al. 2009-2014 und Sungur et al. 2011-2012, Backes et al. 2005-2014 und El-Said et al. 2007-2014, Roberts et al. und Bentham et al. jeweils ohne Angaben des Zeitraumes

** Alter bei Geburt (restliche Angaben Alter bei Intervention)

*** Tod wahrscheinlich nicht durch Intervention oder Device bedingt

Abadir et al. konnten 2009 bei Kindern ≤ 6 kg drei signifikante Risikofaktoren für nicht erfolgreiche Interventionen feststellen. Dazu zählten der tubuläre Typ C PDA ohne Engstelle und ohne große aortale Ampulle (OR 22,4, 95%-CI 2,4 - 205,7), ein angiografisch minimaler Ductus-Durchmesser $\geq 3,7$ mm (OR 12,4, 95%-CI 1,4 - 110,9) oder ein Verhältnis von angiografisch minimalem Ductus-Durchmesser zum KG in Kilogramm $> 0,91$ (OR 27,5, 95%-CI 2,8 - 267,6). Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht und ADO zeigten ein erhöhtes Risiko für arterielle Verletzungen durch die relativ großen Schleusen und mehr aortale Device-Obstruktionen durch den im Verhältnis zur Device-Größe relativ engen Isthmus. Die Vorwölbung des Schirms war oft bei Typ B oder C PDA ohne große aortale Ampulle zu sehen [70]. Zusätzlich beschrieben Benton et al. 2011 bei kleinen Kindern mit PHT oder großem Ductus ein erhöhtes interventionelles Embolisations- und Obstruktionsrisiko [99]. Abadir et al. sahen einen Lösungsansatz in der genauen dreidimensionalen Darstellung des PDA und Isthmus vor der Intervention durch eine Echokardiografie, Computer- oder Magnetresonanztomografie. Die alleinige Messung von minimalem Ductus-Durchmesser, PDA Typ, -Winkel und -Länge seien bei kleinen Kindern eventuell unzureichend für die optimale Device-Wahl. Für Kinder mit KG < 6 kg, symptomatischem PDA und einem der oben genannten drei Risikofaktoren wurde der chirurgische PDA-Verschluss von den Autoren als Therapie der ersten Wahl gesehen [70].

Ewert beschrieb bereits 2005 eine Technik zum potenziell komplizierten Verschluss gerader tubulärer PDA ohne Engstelle oder Knick im Verlauf. Dabei soll das Device innerhalb des Ductus entwickelt und mit deutlicher Spannung in der Gefäßwand festgeklemmt werden, um eine aortale Obstruktion oder Embolisation zu verhindern [47]. Prsa und Ewert sahen 2010 dennoch bei kleinen Kindern mit tubulärem oder sehr kurzem Ductus das Risiko einer komplizierten Intervention mit längerer Eingriffsdauer und Durchleuchtungszeit, sodass gegebenenfalls eine operative Therapie in Betracht gezogen werden sollte [119]. Delaney und Fletcher wählten 2012 in solchen Fällen stets die primäre Operation [84].

Baspinar et al. sahen auch 2015 beim fetalen tubulären Typ C PDA weiterhin das größte Interventionsrisiko [94]. In den ersten Jahren unserer Studie wurden vergleichbare Erfahrungen gemacht. Mit Einführung der neuen Devices ADO II und ADO II AS war auch der tubuläre PDA suffizient therapierbar. Bei der Betrachtung der einzelnen Autorenmeinungen sollte beachtet werden, dass gerade für Kinder mit einem KG < 6 kg erfolgsversprechende Devices wie der ADO II und ADO II AS erst seit 2008 beziehungsweise 2011 zur Verfügung standen. In den USA ist der ADO II AS auch 2016 noch nicht erhältlich [117,118].

Beispielsweise zeigte die multizentrische Studie von El-Said et al. von 2007 bis 2010 bei Kindern < 6 kg eine erhöhte Komplikationsrate beim PDA-Verschluss, wobei lediglich der ADO

und Coils verwendet wurden [37]. Ebenso fanden es Roberts et al. in ihrer Studie aus dem Jahr 2006 umso schwerer einen deutlichen Vorteil für FG durch einen interventionellen PDA-Verschluss mit ADO oder Coil aufzuzeigen, je jünger das Kind war [65]. Abu Hazeem et al. bevorzugten 2013 in ihrer Studie mit ADO und AVP II die Strategie einer späten Therapie, wobei der interventionelle Eingriff soweit wie möglich in ein höheres Lebensalter verschoben wurde. Die Autoren empfahlen den venösen Gefäßzugang insbesondere bei Kindern mit PFO, um arterielle Thrombosen und Gefäßverletzungen mit relevanten Blutungen zu vermeiden [9].

Dennoch gab es auch vor der Einführung der neuen Devices Autoren, die den interventionellen Ductus-Verschluss bei relativ kleinen Kindern erfolgreich durchführten. Beispielsweise sahen Dimas et al. bereits 2010 für die meisten Kinder mit einem KG > 4 kg und einem symptomatischen, mittleren bis großen PDA in der Intervention die Therapie der Wahl. Für einige selektierte Kinder mit einem KG $> 2,5$ kg und einem symptomatischen, gut verschließbaren, beispielsweise konischen PDA zogen die Autoren eine Intervention mit einem ADO in Betracht. Die Entscheidung sollte die Erfahrung und Erfolgsrate des alternativ zur Verfügung stehenden Kinderkardiochirurgen mit einbeziehen. Dimas et al. empfahlen die chirurgische Therapieoption für Kinder zwischen 2,5 und 6 kg nur sekundär nach frustraner Intervention oder bei unpassender Ductus-Konfiguration. Kinder mit kleinem asymptomatischen PDA und KG < 6 kg sollten regelmäßigen Kontrollen und erst beim Erreichen eines KG > 6 kg einer Intervention unterzogen werden [71].

Baruteau et al. benannten 2014 zwei zentrale Schwerpunkte, die noch nicht abschließend geklärt werden konnten: Patienten mit kleinem PDA, Herzgeräusch und normwertigen Parametern in der Echokardiografie und Kinder mit asymptomatischem sehr kleinen Ductus erhalten aktuell standardmäßig keine therapeutische Intervention. Die Risiko-Nutzen-Abwägung zwischen dem Herzkathetereingriff oder einem potenziell hämodynamisch relevant werdenden Links-rechts-Shunt mit Nettofluss Qp:Qs von 1,2:1 erfordere weiteren Forschungsbedarf. Weiterhin gäbe es für Kinder < 6 kg keine übereinstimmend festgelegten Indikationskriterien, um in dieser Patientengruppe die geeigneten Kandidaten für eine erfolgversprechende Intervention selektieren zu können. Baruteau et al. kamen 2014 zu dem Schluss, dass für FG und Kinder mit niedrigem GG $< 2,5$ kg (LBW) der interventionelle Ductus-Verschluss mit den verfügbaren Verschlusssystemen noch nicht Therapie der ersten Wahl sein sollte. Eine interdisziplinäre Falldiskussion mit Abwägung der Erfahrungen des Operateurs gegenüber dem Interventionalisten wurde empfohlen. Die Autoren betonten, dass die Zulassungsgrenze für die Devices weiter sinken wird und auch Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht und FG standardmäßig interventionell versorgt werden könnten [1]. Bentham und Thomson sahen 2015

den interventionellen PDA-Verschluss für Kinder > 3,5 kg als sicher, für Neonaten und FG sogar bis zu 1,5 kg als möglich und zukünftig auch als Standardverfahren [120].

Unserer Meinung nach sind große multizentrische Studien notwendig, um den heute noch diskutierten Grenzfällen im klinischen Alltag anhand von evidenzbasierten Leitlinien die beste Therapie zukommen lassen zu können. Insbesondere für FG sollte ein Scoring-System zur Risikostratifizierung unter Berücksichtigung der Komorbiditäten zur Verfügung stehen.

4.3 Wahl der Therapie zum PDA-Verschluss

Heutzutage sind noch keine genauen Aussagen über den optimalen Zeitpunkt möglich, wann bei welchem Kind von einem konservativen beobachtenden oder medikamentösen auf ein invasives Therapieregime gewechselt werden sollte. Nach der Analyse von Jain et al. aus dem Jahr 2015 zeigen die Studien mit Vergleich zwischen den verschiedenen konservativen Therapieansätzen teils erhöhte, unveränderte oder auch verringerte Mortalitätsraten [26].

Ebenso ist die Wahl zwischen operativem oder interventionellem Verfahren Gegenstand aktueller Kontroversen. Die klinische Evidenz zum Thema ist gering, sodass die beste klinische Erfahrung das Handeln bestimmt. Valide Studien über den Vergleich des interventionellen und chirurgischen PDA-Verschlusses mit konservativ therapierten Kontrollgruppen sowie Selektion nach den Basis-Charakteristika wie Geburtsalter, Gewicht, PDA-Diameter und Komorbiditäten fehlen. Abu Hazeem et al. haben 2013 in einer retrospektiven Studie mit acht Paaren das interventionelle Vorgehen mit dem operativen Eingriff bei Kindern zwischen 2,2 und 4,2 kg direkt verglichen. Der Herzkathetereingriff für kleine Kinder mit Atemunterstützung wurde als gleichwertig zum operativen Vorgehen angesehen, wobei die Interventionsgruppe eine signifikant kürzere Entwöhnungszeit von der respiratorischen Supporttherapie zeigte. Insgesamt liegt jedoch eine unzureichende Datenlage für die Patienten < 6 kg vor. Die Autoren empfehlen nach aktuellem Wissensstand Kinder < 2 kg operativ zu therapieren, sehen aber in den neuen Devices das Potenzial diese Gewichtsgrenze zukünftig zu unterschreiten [9].

Der Mangel an validen Studien liegt teilweise darin begründet, dass die Entscheidung für ein Therapieverfahren eine rationale individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung unter Einbeziehung der lokal verfügbaren Ressourcen auf der interventionellen und chirurgischen Seite erfordert und nicht durch eine randomisierte Zuordnung getroffen werden sollte. Insbesondere Grenzfälle wie asymptotische Kinder mit hämodynamisch relevantem PDA oder FG mit komplexen Komorbiditäten und sehr kleinen Gefäßen sind Gegenstand aktueller Diskussionen. Unserer Meinung nach bedürfen diese Patienten einer individuellen Abwägung durch die behandelnden Experten unter Berücksichtigung der Komorbiditäten und klinischen Gesamtsituation.

Ein weiterer Punkt bei der Wahl des geeigneten therapeutischen Verfahrens ist die Strahlenbelastung durch die Angiografie. Da neue Herzkatheterlabore eine deutlich niedrigere Strahlendosis als in der Vergangenheit benötigen, gewinnt der interventionelle Eingriff gerade für die kleinen Patienten immer mehr an Relevanz [1]. Die Durchleuchtungszeit ist erhöht bei großen Ductus, unklarer PDA-Konfiguration, Device-Wechsel, -Embolisation und -Bergung [33,121]. Diesbezüglich kann eine ausführliche präinterventionelle echokardiografische und gegebenenfalls radiologische Diagnostik mit exakter dreidimensionaler Ductus-Darstellung und Ausschluss von Ductus-Spasmen die Durchleuchtungszeit minimieren.

Strahlenschäden treten einerseits stochastisch ohne Schwellenwert nach Jahren bis Jahrzehnten und deterministisch ab einem Schwellenwert von rund 100 mSv beziehungsweise 100 mGy nach Stunden bis Tagen auf. Dabei gilt je jünger das Kind und je höher die kumulative Strahlendosis, desto höher ist das Risiko Strahlenschäden und insbesondere eine maligne Erkrankung zu entwickeln. Im Vergleich zu Erwachsenen gelten Kinder als zehnmal so strahlensensibel gegenüber stochastischen Schäden. Das stochastische Modell der Strahlenschäden besagt, dass es keinen Schwellenwert gibt, unter welchem der Patient kein Krebsrisiko hat. Ein erhöhtes Krebsrisiko besteht nachgewiesenermaßen bei kumulativen Dosen von 50 - 100 mGy. Die Schwellenwerte für deterministische Schäden wie Erythem oder Epilation werden mit 2 - 3 Gy angegeben. In unserer Studie lag die höchste kumulative Strahlendosis, der ein Patient ausgesetzt war, bei rund 0,40 mGy. Deterministische Strahlenschäden traten bei unseren Patienten nicht auf [122,123].

Der interventionelle PDA-Verschluss über die rein echokardiografische Steuerung ist der nächste Schritt, um komplett ohne Strahlenbelastung zu arbeiten. Ob sich dieses Verfahren zukünftig durchsetzen wird, hängt primär von der technischen Entwicklung der Echokardiografiegeräte mit hochauflösenden Bildern und der benötigten Ausbildungszeit in dieser Methode ab. Bei Komplikationen wie einer Embolisation muss der angiografisch gesteuerte Herzkathetereingriff mit hochauflösenden stabilen Bildern für die Device-Bergung schnell realisierbar sein.

Ein anderer Diskussionspunkt ist die Invasivität des Eingriffes. In der Literatur gibt es keine evidenzbasierte Analyse über das Schmerzempfinden der Patienten bei interventionellem PDA-Verschluss. Die Punktion des Gefäßzuganges erfolgt nach Lokalanästhesie mit einprozentigem Lidocain. Die Intervention kann in der Regel nur leichte Schmerzen verursachen, die spätestens nach ein bis zwei Tagen abgeklungen sind. Der chirurgische Eingriff über die laterale Thorakotomie wird mit einem höheren Schmerzlevel als die Sternotomie angegeben und kann

eine Woche oder darüber hinaus anhalten [33]. Grundsätzlich ist die Intervention das deutlich schonendere Verfahren auch in Hinblick auf Langzeitkomorbiditäten.

Zuletzt ist die Kosten-Nutzen-Analyse der Verfahren zu betrachten. Die Intervention mit detachable Coils dauert rund 32 Minuten und mit dem ADO 102 Minuten [121,124]. Der videothorakoskopische Eingriff benötigt nur 20 Minuten [38]. Ein längerer Eingriff ist mit einer kumulativ höheren Dosis an Anästhetika, einem größeren Hypothermierisiko, einer längeren Wartezeit für die Eltern und einer niedrigeren Kapazität des Herzkatheterlabores verbunden [33]. Da eine Intervention in der Regel aber geringere indirekte Kosten verursacht, gibt es keine signifikanten ökonomischen Unterschiede beim direkten Vergleich von chirurgischem und interventionellem Eingriff. Im Jahr 1995 beliefen sich die direkten Kosten des operativen PDA-Verschlusses auf rund 4667 US-Dollar im Vergleich zu 4690 US-Dollar beim interventionellen Vorgehen [33,125]. Brunetti et al. zeigten zwischen dem rund 2000 US-Dollar teuren ADO und Gianturco[®] Coils für 85 US-Dollar vergleichbare Erfolgs- und Komplikationsraten mit kürzeren Durchleuchtungszeiten bei längerer Interventionsdauer für die Gianturco[®] Coils [61]. Andere Studien beschreiben für Coils im Vergleich zu Devices höhere Restshunt-Raten mit der Notwendigkeit sekundärer Interventionen und bei der Implantation multipler Coils längere Durchleuchtungszeiten [126].

Unserer Meinung nach sind multizentrisch kontrollierte Studien notwendig, um eine adäquate Nutzen-Risiko-Abwägung zwischen interventionellen, chirurgischen oder konservativen Therapieansätzen im klinischen Alltag zu ermöglichen. Als Staging-System sollten Risiko-Stratifizierungs-Modelle entwickelt werden, welche das Geburts- und aktuelle Gewicht, Komorbiditäten, klinische Symptomatik, die Ductus-Anatomie, echokardiografische Parameter des PDA sowie bereits erfolgte Therapien berücksichtigen.

4.4 Limitationen

Als potenzielle Confounder unserer Studie kommen das Alter und Geschlecht, die Komorbiditäten, die verfügbaren Devices im Jahr der Intervention und die Erfahrung des katheterisierenden Arztes in Frage.

Der Selektionsbias konnte aufgrund der Heterogenität in unserer Studienpopulation nur begrenzt minimiert werden. Tendenziell sind chirurgisch behandelte Patienten kleiner und leichter, haben von vornherein ein komplexeres Komorbiditätsprofil und weisen daher ein erhöhtes Komplikationsrisiko auf, was die Aufstellung einer adäquaten Vergleichsgruppe erschwert. Ein

Performance- und Detection Bias können aufgrund der retrospektiven Natur unserer Studie mit unterschiedlichen Schweregraden bei den Komorbiditäten, Interventionalisten auf unterschiedlichem Ausbildungsniveau und verschiedenen Ärzten bei der Nachuntersuchung nicht ausgeschlossen werden.

Die Subgruppenanalysen bezüglich des Geburtsalters und Interventionsgewichtes stellen kein valides Ergebnis unserer Studie dar, sondern können einen potenziellen Ansatz für weitere Studien geben, um einen expliziten Zusammenhang separat zu untersuchen.

Bei der Quantifizierung der hämodynamischen Relevanz eines PDA mittels Echokardiografie gibt es keine Normierung durch eine ROC-Analyse, standardisierte Messmethoden fehlen und die erhobenen Daten variieren aufgrund intra- und interindividueller Messunterschiede. Für einige Parameter wie den Durchmesser des linken Atriums oder Ventrikels stehen Z-Scores zur Beschreibung der Normabweichung zur Verfügung [4].

Echokardiografische Grenzwerte wie der Ductus-Durchmesser zur Evaluation der späteren hämodynamischen Relevanz werden teilweise in Bezug auf das KG in mm/kg angegeben, da beispielsweise ein PDA von 2 mm bei einem 900 g schweren FG andere hämodynamische Wirkungen als bei einem RG mit 6 kg hat. In unserer Studie wurden diese Werte nicht standardmäßig sondern in Grenzfällen bei der Entscheidung zur Intervention herangezogen.

Aufgrund der retrospektiven Studienplanung gab es historisch bedingte Unterschiede im Diagnostik- und Therapieablauf. Zu Beginn der Studie waren insbesondere die Möglichkeiten bei der Auswahl eines Device zum PDA-Verschluss eingeschränkt, da die neueren Devices erst nach 2007 zum Einsatz kamen. Bei der Interpretation potenzieller Auswirkungen auf die Komplikationsrate und FU-Ergebnisse sollte die relativ geringe Größe unserer Kohorte bei einem Untersuchungszeitraum von zehn Jahren in die Betrachtungen einbezogen werden.

Für acht Patienten lag der Zeitpunkt der FU-Untersuchung nach der Intervention bei unter einem Monat, weshalb diese Patienten vom FU ausgeschlossen wurden. 14 Kinder hatten eine Nachuntersuchungszeit zwischen einem Monat und einem Jahr. Einerseits wäre die in unserer Studie erstmals nach 370 Tagen detektierte Device-Dislokation von einem nur einjährigen FU nicht erfasst worden. Auf der anderen Seite waren von den 14 Kindern mit maximal einjährigem FU die drei Patienten mit zum Entlassungszeitpunkt noch bestehendem Restshunt in den Kontrolluntersuchungen bereits restshuntfrei.

Die meisten Empfehlungen in der vorliegenden Arbeit basieren auf hohen technischen Standards, erfordern eine qualitativ und quantitativ anspruchsvolle Ausbildung des Personals und setzen entsprechende logistische und ökonomische Gegebenheiten voraus. Die Interventionen unserer Studie wurden von Kinderkardiologen mit mehrjähriger Erfahrung im Herzkatheterlabor durchgeführt. Die Empfehlungen sind daher in weniger spezialisierten Zentren oder Entwicklungsländern nur teilweise oder in vereinfachter abgewandelter Form umsetzbar.

4.5 Fazit und zukünftige Entwicklung

Für den interventionellen PDA-Verschluss bei Frühgeborenen und Kindern < 6 kg sprechen zusammenfassend mehrere Argumente, die durch die Daten unserer relativ großen Kohorte mit 68 Kindern untermauert werden können. Die Intervention ist ein schonender Eingriff mit immer niedrigeren Komplikationsraten und gut erprobten Lösungsstrategien bei potenziell auftretenden Problemen, einer akzeptablen Eingriffsdauer und Strahlenbelastung, verfügbaren Devices für nahezu jede anatomische Spielart des PDA, hohen Erfolgsraten und einer kurzen Hospitalisierungszeit. Nach unseren Erfahrungen ist der interventionelle Verschluss eines hämodynamisch relevanten PDA bei ausgewählten Frühgeborenen und Kindern mit Komorbiditäten und einem Körpergewicht zwischen zwei und sechs Kilogramm im off-label use insbesondere mit dem ADO II AS unter Präferenz des venösen Zugangs sicher und effektiv möglich.

Unsere Studie zeigt, dass der Interventionserfolg primär von der Verfügbarkeit eines passenden Device und weniger vom Körpergewicht zwischen zwei und sechs Kilogramm abhängig ist. Insbesondere die Weiterentwicklung der Katheter und Devices trägt das Potenzial, die Gewichtsgrenze von zwei Kilogramm bei der Entscheidung zwischen Operation und Intervention zukünftig weiter zu senken [16].

Bereits heute wird an der Entwicklung kleinerer Devices für 3 Fr Einführschleusen mit einem noch höheren Sicherheitsprofil in der Anwendung bei Kindern < 6 kg gearbeitet. Eine Innovation wäre die Entwicklung eines biologisch abbaubaren Devices, das nach der Ausbildung einer ausreichend stabilen Endothelschicht zu den angrenzenden Gefäßen resorbiert wird und den Ductus dennoch dauerhaft verschließt. Ebenso zukunftsweisend wäre die Entwicklung eines Device aus einem Material, das sich von allein dem dreidimensionalen Raum des PDA-Lumens individuell anpasst und so für jegliche anatomische PDA-Konfiguration einsetzbar wäre [33].

Interventionelle off-label Therapien wie in unserer Kohorte sollten weiterhin im Rahmen von Studien durchgeführt werden, um die Sicherheit und Effektivität zukünftig noch besser evaluieren zu können. Dies gilt insbesondere für interventionelle Eingriffe bei Frühgeborenen unter rein echokardiografischer Kontrolle bedside am Inkubator auf der neonatologischen Intensivstation. Darüber hinaus sind für Langzeitergebnisse insbesondere in Hinblick auf die neuen Devices weitere Studien notwendig.

Zukünftig könnten auf der Basis von Studien wie der Vorliegenden die Ergebnisse und Expertenmeinungen zusammengetragen und in einer Leitlinie mit Empfehlungen für den interventionellen PDA-Verschluss bei Frühgeborenen und Kindern auch unter sechs Kilogramm festgehalten werden.

Literaturverzeichnis

- 1 Baruteau AE, Hascoet S, Baruteau J, Boudjemline Y, Lambert V, Angel C, Belli E, Petit J, Pass R. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus: past, present and future. *Arch Cardiovasc Dis* 2014;107:122-32.
- 2 Schneider DJ. The patent ductus arteriosus in term infants, children and adults. *Semin Perinatol* 2012;36:146-53.
- 3 Drenckhahn D, Waschke J. *Benninghoff Taschenbuch Anatomie*. München: Urban & Fischer in Elsevier, 2008:329-338.
- 4 Koehne P, Stopfkuchen H, Bernsau U. Diagnostik und Therapie des symptomatischen Ductus arteriosus des Frühgeborenen. *AWMF-Leitlinien-Register* 2011; 024/015:1-16.
- 5 Forsey JT, Elmasry OA, Martin RP. Patent arterial duct. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4:17.
- 6 Heuchan AM, Clyman RI. Managing the patent ductus arteriosus: current treatment options. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99:F431-6.
- 7 Mitchell SC, Korones SB, Berendes HW. Congenital Heart Disease in 56,109 Births. Incidence and natural history. *Circ* 1971;153:323-32.
- 8 Lloyd TR, Beekman RH. Clinically silent patent ductus arteriosus. *Am Heart J* 1994;127:1664-5.
- 9 Abu Hazeem AA, Gillespie MJ, Thun H, Munson D, Schwartz MC, Dori Y, Rome JJ, Glatz AC. Percutaneous closure of patent ductus arteriosus in small infants with significant lung disease may offer faster recovery of respiratory function when compared to surgical ligation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;82:526-33.
- 10 Perez KM, Laughon MM. What is new for patent ductus arteriosus management in premature infants in 2015? *Curr Opin Pediatr* 2015;27:158-64.
- 11 Mitra S, Ronnestad A, Holmstrom H. Management of patent ductus arteriosus in preterm infants - where do we stand? *Congenit Heart Dis* 2013;8:500-12.
- 12 Nora JJ. Multifactorial inheritance hypothesis for the etiology of congenital heart diseases. The genetic-environmental interaction. *Circ* 1968;38:604-17.
- 13 Blue GM, Kirk EP, Sholler GF, Harvey RP, Winlaw DS. Congenital heart disease: current knowledge about causes and inheritance. *Med J Aust* 2012;197:155-9.
- 14 Mani A, Meraji SM, Houshyar R, Radhakrishnan J, Mani A, Ahangar M, Rezaie TM, Taghavinejad MA, Broumand B, Zhao H, Nelson-Williams C, Lifton RP. Finding genetic

contributions to sporadic disease: a recessive locus at 12q24 commonly contributes to patent ductus arteriosus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:15054-9.

15 Lindinger A, Kozlik-Feldmann R, Cesnjevar R. Leitlinie: Persistierender Ductus arteriosus. *AWMF-Leitlinien-Register* 2015;023/014:1-7.

16 Schubert S, Opgen-Rhein B, Ewert P, Schmitt K, Schubert CP, Assa S, Berger F. Interventioneller Verschluss eines persistierenden Ductus arteriosus: Neue Möglichkeiten für Frühgeborene und Kinder mit einem Körpergewicht < 6 kg. *Monatsschr Kinderheilkd* 2014; 162:798-806.

17 Lemmers PM, Benders MJ, D'Ascenzo R, Zethof J, Alderliesten T, Kersbergen KJ, Isgum I, de Vries LS, Groenendaal F, van Bel F. Patent Ductus Arteriosus and Brain Volume. *Pediatrics* 2016;137:e2015-3090.

18 Silversides CK, Dore A, Poirier N, Taylor D, Harris L, Greutmann M, Benson L, Baumgartner H, Celermajer D, Therrien J. Canadian Cardiovascular Society 2009 Consensus Conference on the management of adults with congenital heart disease: Shunt lesions. *Can J Cardiol* 2010;26:e70-9.

19 Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, Gatzoulis MA, Gohlke-Baerwolf C, Kaemmerer H, Kilner P, Meijboom F, Mulder BJ, Oechslin E, Oliver JM, Serraf A, Szatmari A, Thaulow E, Vouhe PR, Walma E. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J* 2010; 31:2915-57.

20 Sheng-Ling Jan BH, Yun-Ching Fu, Jyh-Wen Chai, Ching-Shiang Chi. Isolated neonatal ductus arteriosus aneurysm. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:342-8.

21 Noori S, McCoy M, Friedlich P, Bright B, Gottipati V, Seri I, Sekar K. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants. *Pediatrics* 2009;123:e138-44.

22 Sellmer A, Bjerre JV, Schmidt MR, McNamara PJ, Hjortdal VE, Host B, Bech BH, Henriksen TB. Morbidity and mortality in preterm neonates with patent ductus arteriosus on day 3. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013;98:F505-10.

23 Brooks JM, Travadi JN, Patole SK, Doherty DA, Simmer K. Is surgical ligation of patent ductus arteriosus necessary? The Western Australian experience of conservative management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F235-9.

24 Backes CH, Cheatham SL, Deyo GM, Leopold S, Ball MK, Smith CV, Garg V, Holzer RJ, Cheatham JP, Berman DP. Percutaneous Patent Ductus Arteriosus (PDA) Closure in Very Preterm Infants: Feasibility and Complications. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002923.

- 25 Tazuin L, Joubert C, Noel AC, Bouissou A, Moulies ME. Effect of persistent patent ductus arteriosus on mortality and morbidity in very low-birthweight infants. *Acta Paediatr* 2012;101:419-23.
- 26 Jain A, Shah PS. Diagnosis, Evaluation, and Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Neonates. *JAMA Pediatr* 2015;169:863-72.
- 27 El-Khuffash AF, Jain A, McNamara PJ. Ligation of the patent ductus arteriosus in preterm infants: understanding the physiology. *J Pediatr* 2013;162:1100-6.
- 28 McNamara PJ, Sehgal A. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F424-7.
- 29 Evans N. Management of the patent ductus arteriosus in the very pre-term infant. *Paediatr Child Health* 2011;21:247-53.
- 30 Serwer GA, Armstrong BE, Anderson PA. Noninvasive detection of retrograde descending aortic flow in infants using continuous wave doppler ultrasonography. Implications for diagnosis of aortic run-off lesions. *J Pediatr* 1980;97:394-400.
- 31 Sehgal A, Paul E, Menahem S. Functional echocardiography in staging for ductal disease severity: role in predicting outcomes. *Eur J Pediatr* 2013;172:179-84.
- 32 Roushdy A, Fiky AE, Din DE. Visualization of patent ductus arteriosus using real-time three-dimensional echocardiogram: Comparative study with 2D echocardiogram and angiography. *J Saudi Heart Assoc* 2012;24:177-86.
- 33 Galal MO, Hussain A, Arfi AM. Do we still need the surgeon to close the persistently patent arterial duct? *Cardiol Young* 2006;16:522-36.
- 34 Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, John SC, Connolly HM, Dearani JA, del Nido P, Fasules JW, Graham Jr. TP, Hijazi ZM, Hunt SA, King ME, Landzberg MJ, Miner PD, Radford MJ, Walsh EP, Webb GD. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease) Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:e1-121.
- 35 Feltes TF, Bacha E, Beekman 3rd RH, Cheatham JP, Feinstein JA, Gomes AS, Hijazi ZM, Ing FF, de Moor M, Morrow WR, Mullins CE, Taubert KA, Zahn EM. Indications for cardiac catheterization and intervention in pediatric cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ* 2011;123:2607-52.

- 36 Dillon, A. Endovascular closure of patent ductus arteriosus: National Institute for Health and Clinical Excellence. Manchester, NHS 2004;1-9.
- 37 El-Said HG, Bratincsak A, Foerster SR, Murphy JJ, Vincent J, Holzer R, Porras D, Moore J, Bergersen L. Safety of percutaneous patent ductus arteriosus closure: an unselected multicenter population experience. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000424. DOI:10.1161/JAHA.113.
- 38 Villa E, Vanden Eynden F, Le Bret E, Folliguet T, Laborde F. Paediatric video-assisted thoracoscopic clipping of patent ductus arteriosus: experience in more than 700 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:387-93.
- 39 Houston AB, Gnanapragasam JP, Lim MK, Doig WB, Coleman EN. Doppler ultrasound and the silent ductus arteriosus. *Br Heart J* 1991;65:97-9.
- 40 Huggon IC, Qureshi SA. Is the prevention of infective endarteritis a valid reason for closure of the patent arterial duct? *Eur Heart J* 1997;18:364-6.
- 41 Thilén U, Aström-Olsson K. Does the risk of infective endarteritis justify routine patent ductus arteriosus closure? *Eur Heart J* 1997;18:503-6.
- 42 Schräder R, Kneissl GD, Sievert H, Bussmann WD, Kaltenbach M. Nonoperative closure of the patent ductus arteriosus: the Frankfurt experience. *J Interv Cardiol* 1992;5:89-98.
- 43 Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, Gewitz MH, Shulman ST, Nouri S, Newburger JW, Hutto C, Pallasch TJ, Gage TW, Levison ME, Peter G, Zuccaro Jr. G. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. *Clin Infect Dis* 1997;25:1448-58.
- 44 Gournay V. The ductus arteriosus: physiology, regulation, and functional and congenital anomalies. *Arch Cardiovasc Dis* 2011;104:578-85.
- 45 Rigby ML. Closure of a large patent ductus arteriosus in adults: first do no harm. *Heart* 2007;93:417-8.
- 46 Zabal C, García-Montes JA, Buendía-Hernández A, Calderón-Colmenero J, Patiño-Bahena E, Juanico-Enriquez A, Attie F. Percutaneous closure of hypertensive ductus arteriosus. *Heart* 2010;96:625-9.
- 47 Ewert P. Challenges encountered during closure of patent ductus arteriosus. *Pediatr Cardiol* 2005;26:224-9.
- 48 Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; DOI:10.1002/14651858.CD003481.
- 49 Oncel MY, Erdevé O. Oral medications regarding their safety and efficacy in the management of patent ductus arteriosus. *World J Clin Pediatr* 2016;5:75-81.

50 Czernik C, Bühner C. SOP der Klinik für Neonatologie: Therapie des offenen Ductus arteriosus bei Frühgeborenen < 28 SSW oder < 1000 g in den ersten 10 Lebenstagen. Berlin: Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, 2015:1-2.

51 Ohlsson A, Shah P. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low-birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; DOI:10.1002/14651858.CD010061.

52 Bell E, Acarregui M. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; DOI:10.1002/14651858.CD000503.

53 Bell EF, Warburton D, Stonestreet BS, Oh W. Effect of fluid administration on the development of symptomatic patent ductus arteriosus and congestive heart failure in premature infants. *N Engl J Med* 1980;302:598-604.

54 Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, Solimano A, Tin W. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2006;354:2112-21.

55 Soll RF, Özek E. Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; DOI:10.1002/14651858.CD000511.

56 Seger N, Soll R. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;DOI:10.1002/14651858.CD007836.

57 Carlo WA, Finer NN, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, Yoder BA, Faix RG, Das A, Poole WK, Schibler K, Newman NS, Ambalavanan N, Frantz 3rd ID, Piazza AJ, Sánchez PJ, Morris BH, Laroia N, Phelps DL, Poindexter BB, Cotten CM, Van Meurs KP, Duara S, Narendran V, Sood BG, O'Shea TM, Bell EF, Ehrenkranz RA, Watterberg KL, Higgins RD. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010; 362:1959-69.

58 Saugstad OD, Aune D. Optimal oxygenation of extremely low birth weight infants: a meta-analysis and systematic review of the oxygen saturation target studies. *Neonatology* 2014;105:55-63.

59 Rashkind WJ, Cuaso CC. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus. Successful use in a 3.5 kilogram infant. *Pediatr Cardiol* 1979;1:3-7.

60 Rashkind WJ, Mullins CE, Hellenbrand WE, Tait MA. Nonsurgical closure of patent ductus arteriosus: clinical application of the Rashkind PDA Occluder System. *Circ* 1987; 75:583-92.

- 61 Brunetti MA, Ringel R, Owada C, Coulson J, Jennings JM, Hoyer MH, Everett AD. Percutaneous closure of patent ductus arteriosus: a multiinstitutional registry comparing multiple devices. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;76:696-702.
- 62 Pass RH, Hijazi Z, Hsu DT, Lewis V, Hellenbrand WE. Multicenter USA Amplatzer patent ductus arteriosus occlusion device trial: initial and one-year results. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:513-9.
- 63 Gross RE, Hubbard JP. Surgical ligation of a patent ductus arteriosus. Report of first successful case. *JAMA* 1939;251:1201-2.
- 64 Decancq Jr. HG. Repair of Patent Ductus Arteriosus in a 1,417 Gm Infant. *Am J Dis Child* 1963;106:402-10.
- 65 Roberts P, Adwani S, Archer N, Wilson N. Catheter closure of the arterial duct in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F248-50.
- 66 Sivakumar K, Francis E, Krishnan P. Safety and feasibility of transcatheter closure of large patent ductus arteriosus measuring ≥ 4 mm in patients weighing ≤ 6 kg. *J Interv Cardiol* 2008;21:196-203.
- 67 Weisz DE, McNamara PJ. Patent ductus arteriosus ligation and adverse outcomes: causality or bias? *J Clin Neonatol* 2014;3:67-75.
- 68 Yee WH, Scotland J. Does primary surgical closure of the patent ductus arteriosus in infants <1500 g or ≤ 32 weeks' gestation reduce the incidence of necrotizing enterocolitis? *Paediatr Child Health* 2012;17:125-8.
- 69 Malviya MN, Ohlsson A, Shah SS. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;DOI:10.1002/14651858.CD003951.
- 70 Abadir S, Boudjemline Y, Rey C, Petit J, Sassolas F, Acar P, Fraisse A, Dauphin C, Piechaud JF, Chantepie A, Lusson JR. Significant persistent ductus arteriosus in infants less or equal to 6 kg: percutaneous closure or surgery? *Arch Cardiovasc Dis* 2009;102:533-40.
- 71 Dimas VV, Takao C, Ing FF, Mattamal R, Nugent AW, Grifka RG, Mullins CE, Justino H. Outcomes of transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus in infants weighing ≤ 6 kg. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:1295-9.
- 72 Chen ZY, Wu LM, Luo YK, Lin CG, Peng YF, Zhen XC, Chen LL. Comparison of long-term clinical outcome between transcatheter Amplatzer occlusion and surgical closure of isolated patent ductus arteriosus. *Chin Med J (Engl)* 2009;122:1123-7.

- 73 Krichenko A, Benson LN, Burrows P, Moes CAF, McLaughlin P, Freedom RM. Angiographic Classification of the Isolated, Persistently Patent Ductus Arteriosus and Implications for Percutaneous Catheter Occlusion. *Am J Cardiol* 1989;63:877-80.
- 74 Philip R, Rush Waller 3rd B, Agrawal V, Wright D, Arevalo A, Zurakowski D, Sathanandam S. Morphologic characterization of the patent ductus arteriosus in the premature infant and the choice of transcatheter occlusion device. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016;87:310-7.
- 75 Batlivala SP, Glatz AC, Gillespie MJ, Dori Y, Rome JJ. Ductal spasm during performance of transcatheter ductal occlusion. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;83:762-7.
- 76 Forbes TJ, Harahsheh A, Rodriguez-Cruz E, Morrow WR, Thomas R, Turner D, Vincent JA. Angiographic and hemodynamic predictors for successful outcome of transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus in infants less than 8 kilograms. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;61:117-22.
- 77 Ghasemi A, Pandya S, Reddy SV, Turner DR, Du W, Navabi MA, Mirzaaghayan MR, Kiani A, Sloan K, Forbes TJ. Trans-catheter closure of patent ductus arteriosus-What is the best device? *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;76:687-95.
- 78 Francis E, Singhi AK, Lakshmivenkateshaiah S, Kumar RK. Transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus in pre-term infants. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:550-5.
- 79 Haneda N, Masue M, Tasaka M, Fukui C, Saito K, Yamaguchi S. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus in an infant weighing 1180 g. *Pediatr Int* 2001;43:176-8.
- 80 Thukaram R, Suarez WA, Sundararaghavan S. Transcatheter closure of the patent arterial duct using the Flipper coil in a premature infant weighing 1,400 g: a case report. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;66:18-20.
- 81 Pfm medical ag. PFM Nit-Occlud® PDA: Instructions for Use. Köln, Deutschland, 2012:1-27.
- 82 Amplatzer™ Family of Duct Occluder: Overview. Minnesota, USA: St. Jude Medical, 2016. (14.01.2017, 15:11 auf <https://www.sjmglobal.com/en-int/professionals/featured-products/structural-heart/structural-heart-occluders/pda-closure-devices>).
- 83 Agnoletti G, Marini D, Villar AM, Bordese R, Gabbarini F. Closure of the patent ductus arteriosus with the new duct occluder II additional sizes device. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012;79:1169-74.
- 84 Delaney JW, Fletcher SE. Patent ductus arteriosus closure using the Amplatzer(R) vascular plug II for all anatomic variants. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012;81:820-4.

85 AGA Medical Corporation. Amplatzer™ Duct Occluder and Delivery System: Instructions for Use. Plymouth, USA, 2011:1-10.

86 Masura J, Gavora P, Podnar T. Transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus using a new angled Amplatzer duct occluder: initial clinical experience. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;58:261-7.

87 Vijayalakshmi IB, Chitra N, Rajasri R, Prabhudeva AN. Amplatzer angled duct occluder for closure of patent ductus arteriosus larger than the aorta in an infant. *Pediatr Cardiol* 2005;26:480-3.

88 Thanopoulos BV, Eleftherakis N, Tzannos K, Stefanadis C, Giannopoulos A. Further experience with catheter closure of patent ductus arteriosus using the new Amplatzer duct occluder in children. *Am J Cardiol* 2010;105:1005-9.

89 Liddy S, Oslizlok P, Walsh KP. Comparison of the results of transcatheter closure of patent ductus arteriosus with newer Amplatzer devices. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013; 82:253-9.

90 Vijayalakshmi IB, Chitra N, Praveen J, Prasanna SR. Challenges in device closure of a large patent ductus arteriosus in infants weighing less than 6 kg. *J Interv Cardiol* 2013; 26:69-76.

91 AGA Medical Corporation. Amplatzer™ Duct Occluder II: Instructions for Use. Plymouth, USA, 2013:1-9.

92 Trefz M, Wilson N, Acton R, Hess DJ, Bass JL. Echocardiographic assessment of ductal anatomy in premature infants - lessons for device design. *Echocardiography* 2010;27:575-9.

93 Sungur M, Karakurt C, Ozbarlas N, Baspinar O. Closure of patent ductus arteriosus in children, small infants, and premature babies with Amplatzer duct occluder II additional sizes: multicenter study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;82:245-52.

94 Baspinar O, Sahin DA, Sulu A, Irдем A, Gokaslan G, Sivasli E, Kilinc M. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus in under 6 kg and premature infants. *J Interv Cardiol* 2015;28:180-9.

95 AGA Medical Corporation. Amplatzer™ Duct Occluder II Additional Sizes: Instructions for Use. Plymouth, USA, 2011:1-154.

96 Zahn EM, Nevin P, Simmons C, Garg R. Novel Technique for Transcatheter Patent Ductus Arteriosus Closure in Extremely Preterm Infants Using Commercially Available Technology. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015;85:240-8.

97 Amplatzer™ Family of Vascular Plugs: Overview. Minnesota, USA: St. Jude Medical, 2016. (14.01.2017, 15:13 auf <https://www.sjmglobal.com/en-int/professionals/featured-products/vascular/peripheral-vascular-embolization/embolization-devices/amplatzer-family-of-vascular-plugs?halert=alert-shown>).

98 AGA Medical Corporation. Amplatzer™ Vascular Plug: Instructions for Use. Plymouth, USA, 2011:1-4.

99 Benton N, Schneider DJ, Hokanson JS. Closure of tubular patent ductus arteriosus in infants and small children with the Amplatzer Vascular Plug II. *Congenit Heart Dis* 2011; 6:64-9.

100 AGA Medical Corporation. Amplatzer™ Vascular Plug II: Instructions for Use. Plymouth, USA, 2011:1-5.

101 AGA Medical Corporation. Amplatzer™ Vascular Plug 4: Instructions for Use. Plymouth, USA, 2012:1-6.

102 Allen HD, Beekman 3rd RH, Garson Jr. A, Hijazi ZM, Mullins C, O'Laughlin MP, Taubert KA. Pediatric therapeutic cardiac catheterization: a statement for healthcare professionals from the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circ* 1998;97:609-25.

103 Javois AJ, Patel D, Roberson D, Husayni T. Pre-existing left pulmonary artery stenosis and other anomalies associated with device occlusion of patent ductus arteriosus. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;70:83-9.

104 Masura J, Tittel P, Gavora P, Podnar T. Long-term outcome of transcatheter patent ductus arteriosus closure using Amplatzer duct occluders. *Am Heart J* 2006;151:755 e7-e10.

105 Galal O, Abbag F, Fadley F, Redington A, Szurman P, Oufi S. Transcatheter closure of the patent arterial duct as a day-case procedure. *Cardiol Young* 1995;5:48-50.

106 Mavroudis C, Backer CL, Gevitz M. Forty-six years of patient ductus arteriosus division at Children's Memorial Hospital of Chicago. Standards for comparison. *Ann Surg* 1994; 220:402-10.

107 Hines MH, Bensky AS, Hammon Jr. JW, Pennington DG. Video-assisted thoracoscopic ligation of patent ductus arteriosus: safe and outpatient. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:853-9.

108 Bentham J, Meur S, Hudsmith L, Archer N, Wilson N. Echocardiographically guided catheter closure of arterial ducts in small preterm infants on the neonatal intensive care unit. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;77:409-15.

- 109 Lin CC, Hsieh KS, Huang TC, Weng KP. Closure of large patent ductus arteriosus in infants. *Am J Cardiol* 2009;103:857-61.
- 110 Pepeta L, Dippenaar A. Ductal closure using the Amplatzer duct occluder type two: experience in Port Elizabeth hospital complex, South Africa: cardiovascular topic. *Cardiovasc J Afr* 2013;24:202-7.
- 111 Rodriguez A, Ballesteros F, Álvarez T, Medrano C, Centeno M, Gil N, Camino M, Panadero E, Zunzunegui JL. Transcatheter Occlusion of Patent Ductus Arteriosus in Low-Weight Pre-term Neonates (< 2 kg) with Amplatzer Occluder II Additional Size. London, England: 47th Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology, 2013.
- 112 Kenny D, Morgan GJ, Bentham JR, Wilson N, Martin R, Tometzki A, Oslizlok P, Walsh KP. Early clinical experience with a modified Amplatzer ductal occluder for transcatheter arterial duct occlusion in infants and small children. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012;82:534-40.
- 113 Bhalgat PS, Pinto R, Dalvi BV. Transcatheter closure of large patent ductus arteriosus with severe pulmonary arterial hypertension: Short and intermediate term results. *Ann Pediatr Cardiol* 2012;5:135-40.
- 114 Forsey J, Kenny D, Morgan G, Hayes A, Turner M, Tometzki A, Martin R. Early clinical experience with the new Amplatzer Ductal Occluder II for closure of the persistent arterial duct. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;74:615-23.
- 115 Zhou KY, Tang J, Hua YM, Shi XQ, Wang YB, Qiao LN, Wang XQ, Mu DZ. Transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus in a preterm infant and review of literatures. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2016;54:43-6.
- 116 Agnoletti G, Bordese R, Gabbarini F. Closure of a large ductus arteriosus in a preterm infant using the ADO II AS device. *Heart* 2012;98:1394.
- 117 Wang-Giuffre EW, Breinholt JP. Novel use of the medtronic micro vascular plug for PDA closure in preterm infants. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016;DOI: 10.1002/ccd.26855.
- 118 Zahn EM, Peck D, Phillips A, Nevin P, Basaker K, Simmons C, McRae ME, Early T, Garg R. Transcatheter Closure of Patent Ductus Arteriosus in Extremely Premature Newborns: Early Results and Midterm Follow-Up. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:2429-37.
- 119 Prsa M, Ewert P. Transcatheter closure of a patent ductus arteriosus in a preterm infant with an Amplatzer Vascular Plug IV device. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;77:108-11.
- 120 Bentham JR, Thomson JD. Current state of interventional cardiology in congenital heart disease. *Arch Dis Child* 2015;100:787-92.

- 121 Al-Ata J, Arfi AM, Hussain A, Kouatli AA, Jalal MO. The efficacy and safety of the Amplatzer ductal occluder in young children and infants. *Cardiol Young* 2005;15:279-85.
- 122 Swoboda NA, Armstrong DG, Smith J, Charkot E, Connolly BL. Pediatric patient surface doses in neuroangiography. *Pediatr Radiol* 2005;35:859-66.
- 123 Kitahara CM, Linet MS, Rajaraman P, Ntowe E, Berrington de Gonzalez A. A New Era of Low-Dose Radiation Epidemiology. *Curr Environ Health Rep* 2015;2:236-49.
- 124 Zhang Z, Qian M, Wang H, Li Y. Transcatheter closure in 354 pediatric cases of patent ductus arteriosus using five different devices. *Chin Med J (Engl)* 2001;114:456-8.
- 125 Human DG, McIntyre L, Gniewek A, Hanna BD. Technology assessment of nonsurgical closure of patent ductus arteriosus: an evaluation of the clinical effectiveness and costs of a new medical device. *Pediatrics* 1995;96:703-6.
- 126 Bruckheimer E, Godfrey M, Dagan T, Levinzon M, Amir G, Birk E. The Amplatzer Duct Occluder II Additional Sizes device for transcatheter PDA closure: initial experience. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;83:1097-101.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Carl Philipp Schubert, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Interventioneller PDA-Verschluss bei Frühgeborenen und Kindern mit einem Körpergewicht < 6 kg – neue Möglichkeiten der off-label Therapie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Grafiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Carl Philipp Schubert hatte folgende Anteile an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Schubert S, Opgen-Rhein B, Ewert P, Schmitt K, Schubert CP, Assa S, Berger F. Interventioneller Verschluss eines persistierenden Ductus arteriosus: Neue Möglichkeiten für Frühgeborene und Kinder mit einem Körpergewicht < 6 kg. Monatsschrift Kinderheilkunde 2014;162:798-806.

Beitrag im Einzelnen: Patientenrekrutierung, Unterstützung bei den Interventionen durch eigenständige Übernahme anästhesiologischer Aufgaben und anderer Assistententätigkeiten, eigenständige Erhebung der Daten für das Follow-up, statistische Auswertung der Primärdaten, Literaturrecherche sowie Teilhabe an der Verfassung der Publikation.

Publikation 2:

Schubert CP, Opgen-Rhein B, Ewert P, Schmitt K, Assa S, Berger F, Schubert S. Sicherheit und Effektivität des interventionellen PDA-Verschlusses bei Frühgeborenen und Kindern unter 6 kg. The Thoracic and Cardiovascular Surgeon. 46th Annual Meeting of the German Society for Pediatric Cardiology (DGPK). Abstracts. 2014;62:S150.

Beitrag im Einzelnen: Präsentation der Ergebnisse aus der Publikation, weiterer unveröffentlichter Daten aus der Dissertation und untermauernder Echokardiografie- und Herzkatheterfilme im Rahmen der 46. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V. am 05.10.2014 in Weimar sowie Beantwortung der Nachfragen aus dem wissenschaftlichen Fachkreis in der Podiumsdiskussion.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Schubert S, Opgen-Rhein B, Ewert P, Schmitt K, Schubert CP, Assa S, Berger F. Interventioneller Verschluss eines persistierenden Ductus arteriosus: Neue Möglichkeiten für Frühgeborene und Kinder mit einem Körpergewicht < 6 kg. Monatsschrift Kinderheilkunde 2014;162:798-806.

Schubert CP, Opgen-Rhein B, Ewert P, Schmitt K, Assa S, Berger F, Schubert S. Sicherheit und Effektivität des interventionellen PDA-Verschlusses bei Frühgeborenen und Kindern unter 6 kg. The Thoracic and Cardiovascular Surgeon. 46th Annual Meeting of the German Society for Pediatric Cardiology (DGPK). Abstracts. 2014;62:S150.

Danksagung

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Stephan Schubert für die tatkräftige Unterstützung während der Datenerhebung und der Erstellung der Dissertation. Er hat viel Geduld bewiesen und häufig Licht ins Dunkle gebracht.

Desweiteren möchte ich mich bei meinen Betreuern Frau PD Dr. Katharina Schmitt und Herrn Dipl. med. Bernd Opgen-Rhein bedanken, die mir bei der Rekrutierung der Patienten behilflich waren und stets ein offenes Ohr für mich hatten.

Ein weiterer Dank richtet sich an Herrn Prof. Dr. Felix Berger, Herrn Prof. Dr. Peter Ewert, Dr. Sagi Assa, Johannes Piel, Lena Walzer, alle Patienten und ambulanten Kinderkardiologen, die sich die Zeit für die Datenerhebung nahmen und einen wertvollen Beitrag zu der vorliegenden Arbeit leisten konnten.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, meiner Freundin und meinen Freunden, die während der Datenerhebung und bei der Fertigstellung der Dissertation häufig auf mich verzichten mussten, die mir auch in schweren Zeiten gute Ratgeber waren, die stets für mich da waren und mich jederzeit unterstützten.