Aus der Klinik für Neonatologie des Campus Virchow Klinikum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einfluss der Thrombozytenzahl auf den Erfolg der COX-Hemmer-Therapie bei VLBW-Frühgeborenen mit PDA

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Juliane Christin Dirks
aus Röbel (Müritz)

Datum der Promotion: 09. September 2016

INHALTSVERZEICHNIS Seite

Abkürzungsverzeichnis **IV**

Abstrakt (deutsch) **VI**
Abstract (english) **VII**

1. Einleitung **1**
1.1. Historie 1
1.2. Anatomie und Entwicklungsbiologie 1
1.3. Bedeutung des Ductus arteriosus im fetalen Kreislauf und bei der postnatalen Adaptation 3
1.4. Unterschiede in den Verschlussmechanismen bei Reif- und Frühgeborenen 5
1.5. Rolle der Thrombozyten beim Ductusverschluss 6
1.6. Einfluss von Präeklampsie und Sepsis auf den Ductusverschluss 8
1.7. Epidemiologie und Inzidenz 8
1.8. Diagnose 9
1.9. Therapiemöglichkeiten 10

2. Fragestellung **12**

3. Darlegung der Methode
3.1. Studienpopulation 13
3.2. Erhobene maternale und neonatale Daten 14
3.3. Datenbank 15
3.4. Statistische Methoden 16

4. Ergebnisbeschreibung **17**
4.1. Klinisches Profil der Studienpopulation 17
4.2. Zusammenhang von Thrombozytenzahl und Erfolg der COX-Hemmer-Therapie 18

4.3. Zusammenhang zwischen Therapieversagen sowie Wiedereröffnung des DA und Thrombozytenzahl 29
4.5. Zusammenhang zwischen Therapieversagen sowie Wiedereröffnung des DA und Sepsis 30
4.6. Betrachtung des Therapieversagens bei Präeklampsie 32
4.7 Klinische Verlaufsparameter der Frühgeborenen mit hsPDA 34
4.8. Korrelationen 36

5. Diskussion **37**

6. Literaturverzeichnis **47**

7. Abbildungsverzeichnis **57**

8. Tabellenverzeichnis **58**

Eidesstattliche Versicherung **59**

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen **60**

Lebenslauf **61**

Publikationsliste **63**

Danksagung **64**

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADP	Adenosindiphosphat
AIS	Amnionsinfektionssyndrom
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BPD	bronchopulmonale Dysplasie
BNP	brain natriuretic peptide
Ca^{2+}	Kalzium
CCM	Charité Campus Mitte
CLD	chronic lung disease
COX	Cyclooxygenase
CRIB	clinical risk index for babies
CVK	Charité Virchow Klinikum
DA	Ductus arteriosus
DOL	day of life
ELBW	extremly low birth weight (<1000g)
EP3-R	Prostaglandin E-Rezeptor 3
ET-1	Endothelin-1
g	Gramm
GA	Gestationsalter
GG	Geburtsgewicht
HELLP	**H**aemolysis **E**levated **L**iver enzyme levels **L**ow **P**latelet count
hsPDA	hämodynamisch signifikanter persistierender Ductus arteriosus
ICROP	International Classification of Retinopathy of Prematurity
IVH	intraventrikuläre Hirnblutung
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LT	Lebenstag
NEC	nekrotisierende Enterokolitis
NO	Stickstoffmonoxid
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
NT-proBNP	N-terminale pro brain natriuretic peptide

PDA	persistierender Ductus arteriosus
PG_S	Prostaglandine
PGE_2	Prostaglandin E_2
PGI_2	Prostacyclin I_2
PVL	periventrikuläre Leukomalazie
RDS	Atemnotsyndrom (respiratory distress syndrome)
ROC	receiver operating characteristic
ROP	Frühgeborenenretinopathie (retinopathy of prematurity)
SSW	Schwangerschaftswoche(n)
TGF-ß	Transforming Growth Factor-ß
TK	Thrombozytenkonzentrat
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VLBW	very low birth weight (<1500g)
VSMC	vascular smooth muscle cell

Abstrakt (deutsch)

Der Ductus arteriosus (DA) stellt einen lebenswichtigen intrauterinen Bypass der Lungen dar und verschließt sich im Regelfall innerhalb der ersten 3 Tage nach der Geburt. Bei sehr kleinen Frühgeborenen bleibt dieser Schritt der postnatalen Adaptation häufig aus. In jüngster Zeit wird den Thrombozyten eine wichtige Rolle im Rahmen des Ductusverschlusses zugesprochen. Die bisherige Studienlage zum Einfluss der Thrombozytenanzahl auf den Ductusverschluss bei VLBW-Frühgeborenen ist jedoch uneinheitlich. Die vorliegende retrospektive Fall-Kontroll-Studie untersuchte über einen Zeitraum von 10 Jahren (1998-2008) an einem großen Patientenkollektiv, ob die Thrombozytenwerte vor und unter einer pharmakologischen Ductustherapie (mit Indometacin und/oder Ibuprofen) sowie das Vorliegen von Faktoren wie beispielsweise eine Sepsis und/oder eine Präeklampsie, die möglicherweise die Thrombozytenanzahl beeinflussen bzw. das Risiko für das Auftreten eines PDA erhöhen, einen Einfluss auf den Therapieerfolg eines PDA bei VLBW-Frühgeborenen (n=471) haben.

Anhand der Untersuchung hat sich gezeigt, dass die Höhe der Thrombozytenwerte vor einer pharmakologischen PDA-Therapie nicht mit dem Versagen der Therapie assoziiert ist. Dagegen sind ein niedrigeres Geburtsgewicht, geringes Gestationsalter sowie ein höherer CRIB-Score signifikant mit einem Therapieversagen verbunden. Allerdings zeigte sich in dieser Studie ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe der Thrombozytenzahl während der pharmakologischen Therapie und dem erfolgreichen PDA-Verschluss sowie zwischen einer niedrigen Thrombozytenzahl am 1. Lebenstag und dem Vorliegen einer mütterlichen Präeklampsie.

Anhand der erhobenen Daten lässt sich die Frage nach dem Einfluss der Thrombozytenanzahl auf einen erfolgreichen Verschluss des PDA bei VLBW-Frühgeborenen nicht abschließend beantworten. Zukünftige prospektive Studien zur Bedeutung der Thrombozyten für den Verschluss des PDA bei Reif- und Frühgeborenen sollten neben der Thrombozytenzahl auch Parameter zur Thrombozytenfunktion berücksichtigen. Da der Ductusverschluss multifaktoriell bedingt zu sein scheint, sind die Thrombozyten wahrscheinlich nicht der entscheidende Auslöser, sondern nur ein Baustein im Gesamtgeschehen.

Abstract (english)

The ductus arteriosus is an essential intrauterine bypass of the pulmonary circulation and its closure usually occurs within the first 72 hours of life. In extremely preterm infants this step of postnatal adaption often fails. It has been discovered lately, that platelets seem to play an important role during the definite closure of the DA. However, the results of published studies concerning the influence of the platelet count on the closure of the DA in VLBW preterm infants vary.

This large retrospective case-control-study examined over a period of 10 years (1998-2008) whether the platelet count before or during a treatment with COX-inhibitors (either indomethacin or ibuprofen) had an impact on the successful closure of a hemodynamically significant PDA in 471 VLBW preterm infants. The role of other factors, that might have influenced the platelet count or the incidence of a PDA, e.g. a sepsis and/or a preeclampsia, was also evaluated. We were able to demonstrate, that the platelet count before a pharmacological PDA intervention was not associated with a failure of the therapy.

Instead, a lower birth weight, a lower gestational age and a higher CRIB score were significantly associated with a failure of the COX-inhibitor-therapy. Furthermore we were able to prove a significant relation between the platelet count during COX-inhibitor-therapy and the successful closure of the PDA. We also found a lower platelet count on the first day of life in infants born to mothers with preeclampsia.

In conclusion, we cannot answer the question whether the platelet count influences the successful closure of the PDA in preterm infants consistently by the collected data. Further prospective studies will be necessary to clarify the influence of the platelets on the successful closure of the PDA in preterms. Beside the platelet count future studies should also investigate platelet function.

The DA closure seems to be caused by multiple factors. Therefore, platelets are probably not the key player but rather an adjacent factor in the whole process.

1. Einleitung

1.1. Historie

Die anatomische Struktur des Ductus arteriosus (DA) wurde erstmals von Galen 131 n. Chr. beschrieben, allerdings ohne exakte Kenntnis seiner Funktion [1,2]. Im 19. Jahrhundert Rudolf Virchow erkannte den histologischen Unterschied zwischen den großen Arterien und dem DA sowie dessen klinische Bedeutung für den Verschluss nach der Geburt [3]. Außerdem nahm er an, dass der DA durch die Bildung eines Thrombus verschlossen wird [2].

1.2. Anatomie und Entwicklungsbiologie

Als DA wird die fetale Struktur bezeichnet, welche intrauterin den Pulmonalarterienstamm (Truncus pulmonalis) mit der Aorta descendens verbindet und den größten Teil des in der Plazenta mit Sauerstoff angereicherten fetalen Blutes unter Umgehung der Lungen dem Körperkreislauf zuführt (Abb.1a) [4]. Entwicklungsbiologisch entstammt der DA der sechsten Pharyngealbogenarterie der linken Seite [5].

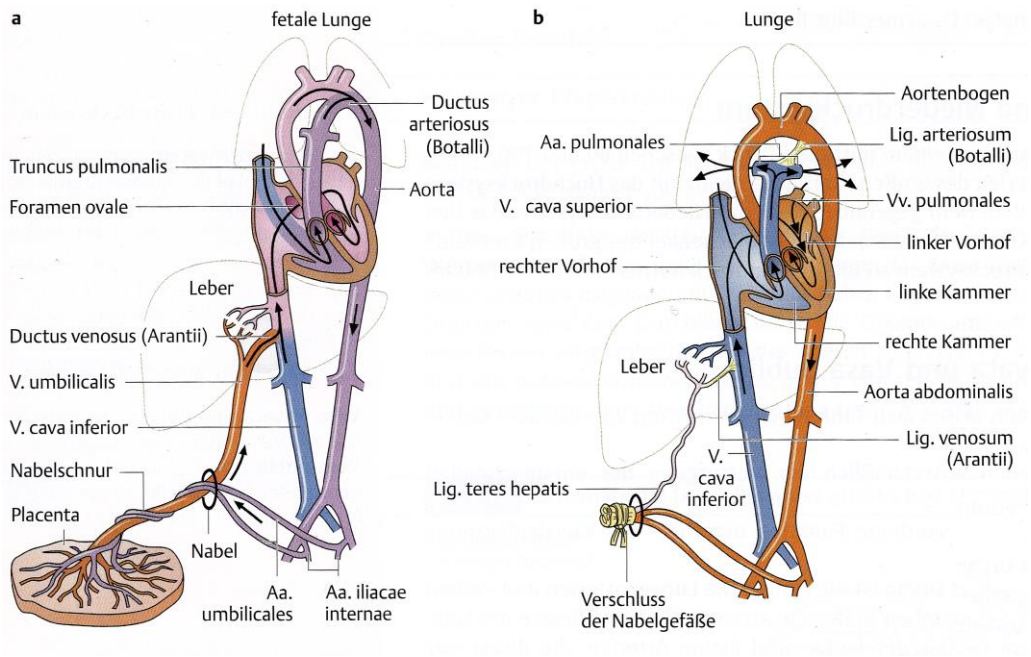

Abb. 1: Unterschiede in den Flussverhältnissen zwischen fetalem (a) **und postnatalem** (b) **Kreislauf** [6]**.**

Die Histologie des DA ist gekennzeichnet durch eine ausgeprägte Media, die aus longitudinalen und spiralförmig angeordneten Schichten glatter Muskelfasern aufgebaut ist und in konzentrischen Schichten aus elastischem Gewebe verläuft [7]. Die Intima ist irregulär und wird bereits intrauterin in Vorbereitung auf den späteren Verschluss des DA mit dicken Kissen aus Neointima ausgestattet, welche aus glatter Muskulatur und endothelialen Zellen bestehen (Abb. 2).

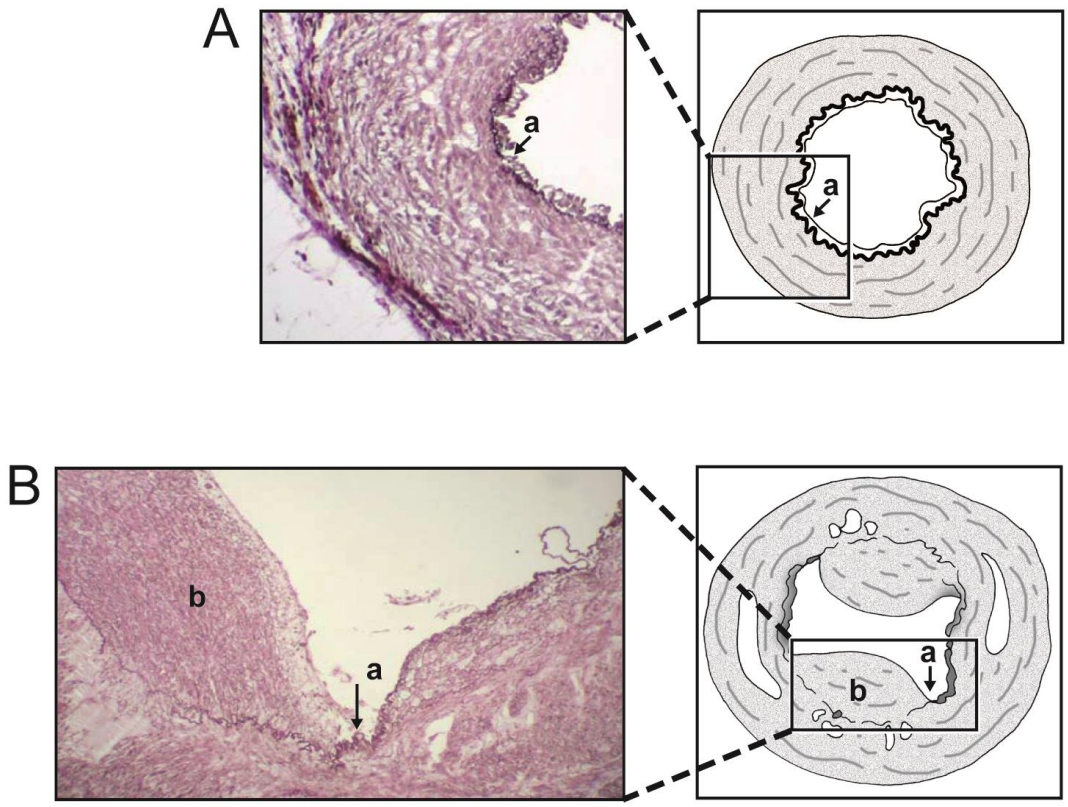

Abb. 2: Schematische und histologische Darstellung des morphologischen Umbaus des humanen DA im Rahmen seines Reifungsprozesses [8,9]**.**
A: Charakteristische Morphologie eines unreifen DA mit palisadenartig angeordnetem Endothel, intakter Lamina elastica und fehlenden Intimakissen.
B: DA im fortgeschrittenen Reifestadium mit flachem Endothel, fragmentierter Lamina elastica und deutlich ausgebildeten neointimalen Kissen. (Histologische Gewebeschnitte des DA nach Elastika van Gieson und Hämatoxylin-Eosin Färbung in 10- und 40-facher Vergrößerung. a: Lamina elastica interna, b: Intimakissen)

Die glatten Muskelzellen des DA sind Messort der Empfindlichkeit gegenüber Sauerstoff. Das Endothel gibt gefäßwirksame Substanzen ab, die sich auf den Tonus des DA auswirken [2].

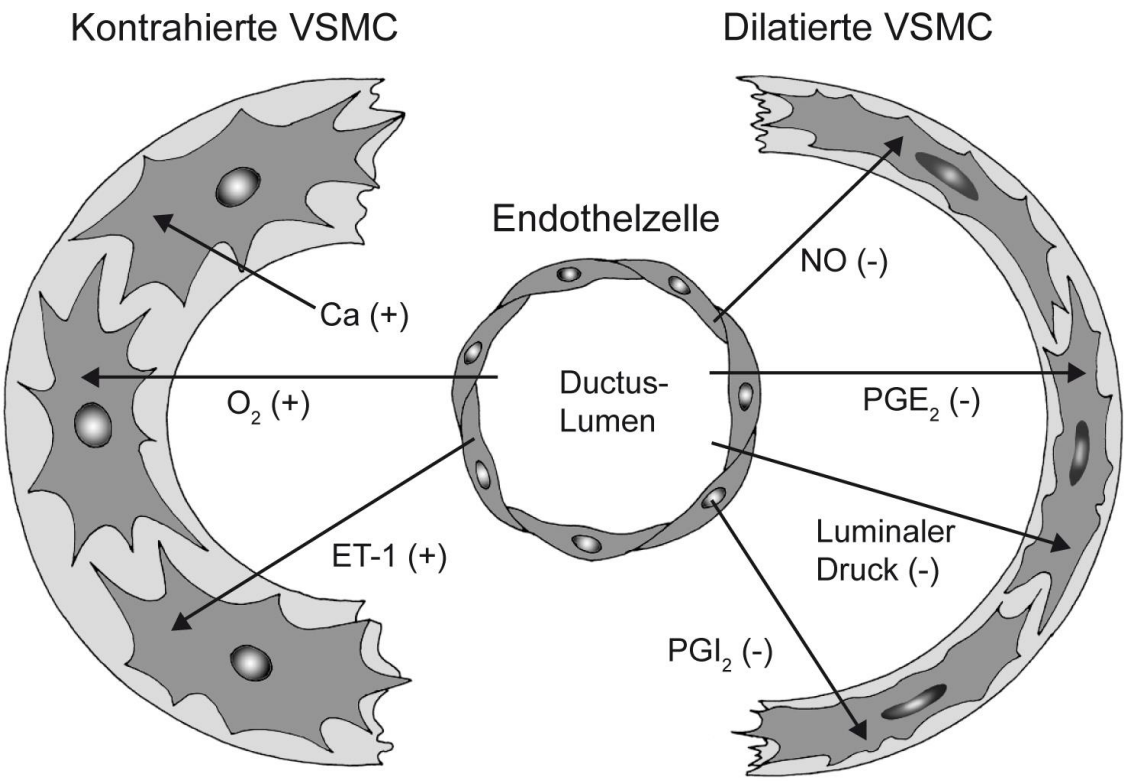

Abb. 3: Faktoren, die den funktionellen Ductusverschluss beeinflussen [8]**.**
Die Prostaglandine PGE_2 und PGI_2 sind neben Stickstoffmonoxid (NO) und dem im Blutgefäß herrschenden Druck wichtige Mediatoren für eine Ductusdilatation. Endothelin-1 (ET-1), Kalzium (Ca^{2+}) und ein steigender Sauerstoffpartialdruck bewirken hingegen eine aktive Konstriktion der Ductusgefäßwand.

1.3. Bedeutung des Ductus arteriosus im fetalen Kreislauf und bei der postnatalen Adaptation

Intrauterin stellt der DA einen Bypass des fetalen Lungenkreislaufes dar. Die Lungen des ungeborenen Kindes sind nicht belüftet, da die Versorgung des Feten mit Sauerstoff über die Plazenta gewährleistet wird (Abb. 1a). Das Offenhalten des DA wird durch die intrauterin niedrige Sauerstoff- und hohe Stickstoffmonoxidkonzentration sowie den hohen Spiegel von vasodilatorischen Prostaglandinen (PG_s), insbesondere Prostaglandin E_2 (PGE_2) und Prostacyclin (PGI_2), bewirkt (Abb. 3) [10]. Die hohe

intrauterine PG-Konzentration ergibt sich aus der Produktion durch die Plazenta und einer verminderten Clearance durch die fetale Lunge [7].

Die Unterbrechung des Plazentakreislaufes nach der Geburt hat einen Anstieg des systemischen Gefäßwiderstandes zur Folge. Der Wegfall der PGE_2/PGI_2-Produktion aus der Plazenta sowie die steigende Sauerstoffkonzentration führen dabei zur Kontraktion des DA, welche den funktionellen Ductusverschluss bewirkt. Durch die Erhöhung des CO_2-Partialdruckes setzt die Atmung des Kindes ein [11]. Der Sauerstoffpartialdruck im Blut des Neugeborenen steigt an und die Pulmonalarterien erweitern sich. Es folgt ein Abfall des Widerstandes im Lungengefäßbett mit Zunahme des pulmonalen Blutflusses und einer erheblichen Reduktion des Rechts-Links-Shunts über das Foramen ovale und den DA. Physiologisch ist der Ductus spätestens 72 Stunden nach der Geburt funktionell verschlossen [4]. Im Anschluss obliteriert der DA über Wochen und wird dann als Ligamentum arteriosum bezeichnet.

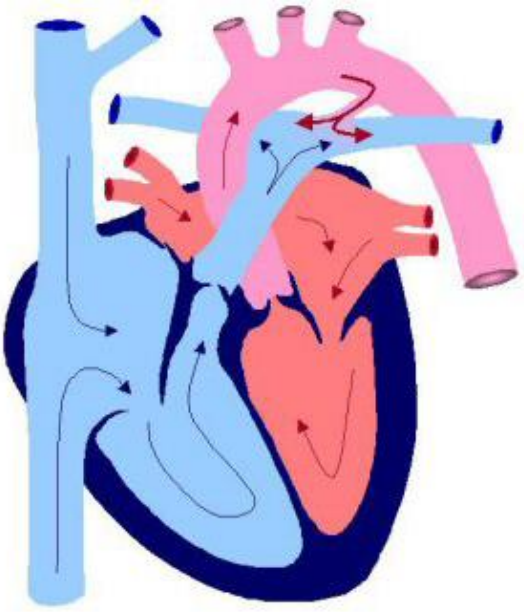

Abb. 4: Flussverhältnisse bei einem PDA mit Links-Rechts-Shunt [12]**.**

Verschließt sich der DA nicht im Rahmen der postnatalen Adaptation innerhalb der ersten 3 Lebenstage, so spricht man von einem persistierenden Ductus arteriosus (PDA).

Ein PDA kann abhängig von der Ausprägung des Links-Rechts-Shunts (Abb.4) aufgrund der Zunahme des pulmonalen Blutflusses eine linksatriale Volumenbelastung,

ein Lungenödem, einen Compliance-Verlust der Lunge und zuletzt eine CLD (chronic lung disease) verursachen [13]. Hierdurch können schwerwiegende Komplikationen wie pulmonale Hypertension, Dysfunktion des rechten Ventrikels und respiratorisches Versagen resultieren [14]. Gleichzeitig kann es durch den Links-Rechts-Shunt zu einem erheblichen diastolischen Flussverlust in den nachgeschalteten Organen (Zentralnervensystem, Niere, Darm) kommen. Daher werden typische Folgeerkrankungen von Frühgeborenen wie bronchopulmonale Dysplasie (BPD), nekrotisierende Enterokolitis (NEC), Hirnblutungen (IVH) oder periventrikuläre Leukomalazie (PVL) mit einem hämodynamisch signifikanten PDA (hsPDA) in Zusammenhang gebracht, obwohl es hierfür bisher keine beweisende Datenlage gibt [15-19].

1.4. Unterschiede in den Verschlussmechanismen bei Reif- und Frühgeborenen

Ein persistierender DA ist in der Regel die Folge eines Defizits im postnatalen Verschluss, der besonders häufig bei sehr kleinen Frühgeborenen auftritt. Ein offener DA ist bis einschließlich zum 3. Lebenstag bei Reif- und Frühgeborenen physiologisch [4].

Der Verschluss des DA nach der Geburt erfolgt in 2 Phasen. In der ersten Phase kommt es 10-72 Stunden postnatal zum funktionellen Verschluss des Ductus [20]. Die initiale Konstriktion des DA wird durch die postnatal fallende Konzentration von vasodilatatorisch wirkenden PG_s (PGE_2/PGI_2) und den Anstieg des Sauerstoffpartialdruckes getriggert. Die glatten Muskelzellen des DA fungieren hierbei als Sauerstoffsensor und registrieren die Veränderungen [2]. Der Sauerstoff löst zudem eine Freisetzung von vasokonstriktorischem Endothelin-1 aus dem Endothel des Ductus aus [21,22]. Die Kontraktion führt zur Bildung einer Hypoxiezone in der Ductuswand, da die zur Versorgung erforderlichen Vasa vasorum komprimiert werden. Es folgt der Zelltod unterversorgter Glattmuskelzellen [23]. Außerdem hemmt die Hypoxie die lokale Produktion von NO und PGE_2 [24]. Daraufhin erfolgt eine Rekrutierung von Thrombozyten, welche das Lumen des DA abdichten. Echtler et al. [25] beobachteten dies mit Hilfe intravitaler konfokaler Mikroskopie.

Es schließt sich die zweite Phase des Ductusverschlusses an, in der sich über 2 bis 3 Wochen der Umbau zum Ligamentum arteriosum vollzieht [26]. Bedingt durch

hypoxieabhängige Wachstumsfaktoren wie VEGF und TGF-ß erfolgt der Gefäßumbau zum Ligamentum arteriosum [27].

Bei Frühgeborenen wird eine Verzögerung oder ein Ausbleiben des physiologischen Spontanverschlusses des DA beobachtet [28]. Außerdem besteht eine Tendenz zur Wiedereröffnung eines echokardiografisch bereits als geschlossen befundeten Ductus [29]. Als Hauptrisikofaktoren werden die niedrige Sauerstoffspannung, die höheren PG_S-Spiegel sowie die unausgereiften funktionellen und anatomischen Verschlussmechanismen beim Frühgeborenen betrachtet [30]. Die Neointimakissen des DA sind bei Frühgeborenen weniger gut ausgebildet, wodurch der Verschluss des Lumens beeinträchtigt wird [31-33]. Zusätzlich weist der DA dieser Kinder eine gesteigerte Sensitivität gegenüber PG_S, NO und ET-1 auf [34]. Außerdem besitzen Frühgeborene höhere NO-Plasmaspiegel als reife Neugeborene [35]. Folglich kommt es zu einer Beeinträchtigung des Gefäßumbaus aufgrund einer unzureichenden Kontraktion des DA mit ausbleibender Ausbildung der Hypoxiezone, welche Voraussetzung für das Remodeling ist [36].
Des Weiteren werden das Atemnotsyndrom (RDS) aufgrund eines Surfactantmangels [34,37], eine sehr unreife Lunge, ein schweres RDS anderer Genese, sowie eine aggressive Beatmung mit dem Persistieren des DA bei Frühgeborenen in Verbindung gebracht [38-40].

1.5. Rolle der Thrombozyten beim Ductusverschluss

Thrombozyten sind Bestandteile der Systeme zur Blutstillung und Gewebereparatur. Sie entstehen im Knochenmark [41]. Reife Neugeborene verfügen durchschnittlich über 150 bis 450×10^9/L Thrombozyten [42]. Bei VLBW-Frühgeborenen wurde im Median ein Wert von $203{,}5 \times 10^9$/L (10. Perzentile 58×10^9/L, 90. Perzentile 550×10^9/L) gemessen und darüber hinaus festgestellt, dass nicht jede Abweichung von der regelhaften Thrombozytenzahl als pathologisch zu werten ist [43]. In der Regel wird in diesem Patientenkollektiv bei Werten von $<50 \times 10^9$/L Thrombozyten von einer symptomatischen Thrombozytopenie ausgegangen [44,45].

Die reversible Kontraktion des DA bewirkt eine Änderung der Lumenauskleidung (Abb. 5). Die aktivierten Endothelzellen setzen vonWillebrandt-Faktor [46] sowie Fibrinogen

frei und lösen sich von der Lamina elastica interna. Auf diesem Wege werden Kollagenfibrillen freigelegt, was wiederum die Rekrutierung von Thrombozyten fördert. An dieser Stelle hat das Ductuslumen ein prothrombotisches Aussehen. Es folgt eine Akkumulierung derjenigen Thrombozyten, die gerade das verbleibende Lumen des DA passieren. Schlussendlich bildet sich ein Pfropf aus Thrombozyten, der das Ductusrestlumen verschließt [25].

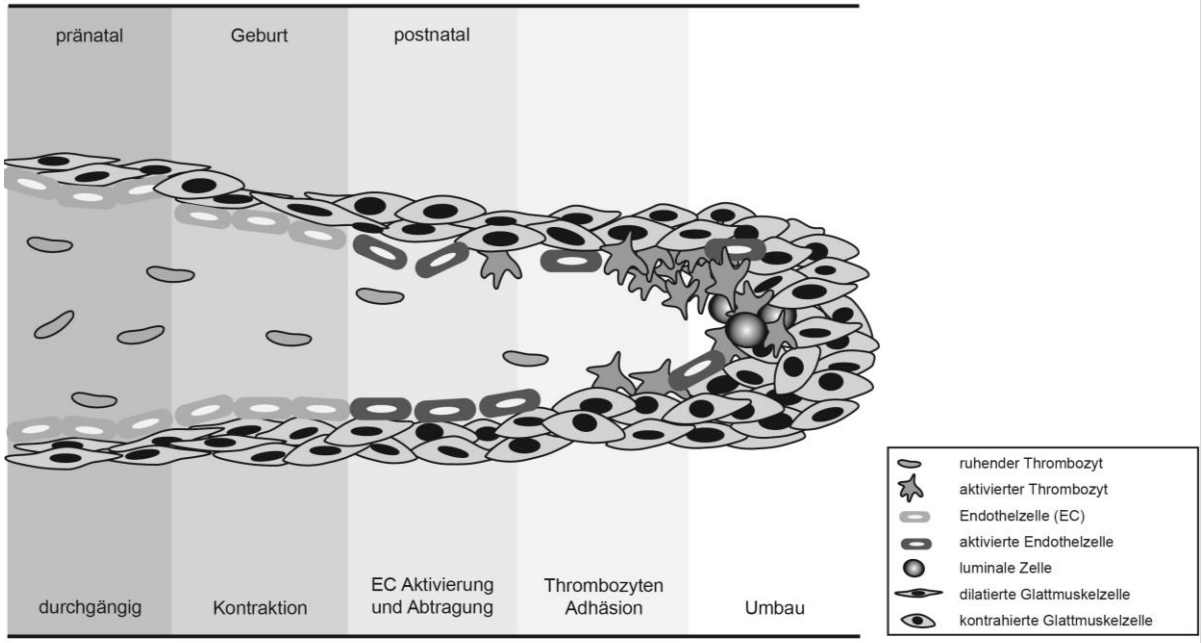

Abb. 5: Modell zum Ductusverschluss von Echtler et al. [25]**.**

Das Zusammenspiel von Ductuskonstriktion und Thrombozytenaggregation im Lumen des DA wird als notwendige Voraussetzung für den vollständigen Verschluss erachtet. Eine Thrombozytopenie (Anzahl der Thrombozyten $<150x10^9$/L) bedingte, trotz vorhandener Ductuskonstriktion und Gabe von Indometacin, einen PDA im Experiment an Mäusen von Echtler et al. [25]. Bei Frühgeborenen können eine gestörte Thrombozytenfunktion wie beispielsweise eine Dysfunktion der Adhäsion oder transgene Defekte in der Thrombopoese eine höhere Inzidenz des PDA bedingen [4,25].

Des Weiteren wirken sich die nach der Geburt abfallenden Spiegel von lokalem NO und systemischem PGE_2 auf die Thrombozytenfunktion aus. NO gilt als der potenteste endogene Thrombozytenantagonist und PGE_2 hemmt in hoher Konzentration die über

Agonisten vermittelte Thrombozytenaktivierung. Außerdem bewirkt eine mittlere bis niedrige PGE_2-Konzentration am Prostaglandin E-Rezeptor 3 (EP3-R) der Thrombozyten einen Anstieg der Empfindlichkeit gegenüber Thrombozytenaktivatoren wie Adenosindiphosphat (ADP) und Kollagen. Die Kontraktion des DA sowie die Akkumulation der Thrombozyten wird auf diesem Wege gefördert [47,48].

1.6. Einfluss von Präeklampsie und Sepsis auf den Ductusverschluss

Die Präeklampsie ist Ausdruck einer gestörten Adaptation des mütterlichen Körpers an die Schwangerschaft und wird nach der 20. Schwangerschaftswoche (SSW) bei einer zuvor gesunden Frau durch eine Proteinurie mit gleichzeitig vorliegender Hypertonie symptomatisch [49]. Eine Präeklampsie der Schwangeren hat häufig eine Verringerung der Thrombozytenzahl beim Neugeborenen zur Folge. Diese zeigt sich jedoch meist als klinisch unbedeutende Thrombozytopenie [41].
Während des initialen Krankenhausaufenthaltes nach der Geburt sind Frühgeborene aufgrund ihrer generellen Immunschwäche besonders für Infektionen wie beispielsweise eine Sepsis gefährdet.
Im Rahmen einer Sepsis ist die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen gesteigert. Diese induzieren eine Kaskade inflammatorischer und antiinflammatorischer Mediatoren, welche einen Anstieg des PGE_2-Spiegels zur Folge hat [34,50]. Dadurch steigt die Wahrscheinlichkeit, dass sich ein bereits geschlossener DA wieder eröffnet.
In 2 Studien konnte gezeigt werden, dass eine Sepsis eine schwere Thrombozytopenie (<50 bzw. $<60 \times 10^9$/L) bedingen kann [51]. Da die Hämostase bei Neugeborenen nur eine geringe funktionelle Reservekapazität aufweist, führen das Vorliegen einer Infektion oder eine Frühgeburtlichkeit schnell zur Erschöpfung der Reserve und damit zur Ausbildung einer Thrombozytopenie [52]. Echtler et al. vermuten aufgrund der Beteiligung der Thrombozyten am Verschluss des DA eine Thrombozytopenie als unabhängigen Prädiktor eines hsPDA [25].

1.7. Epidemiologie und Inzidenz

Die Inzidenz eines PDA liegt bei einem von 500 Reifgeborenen. Es ist eine umgekehrte Proportionalität zwischen Auftreten eines PDA und dem Gestationsalter (GA) zu beobachten [53-57]. So kann bei jedem dritten Frühgeborenen mit einem

Geburtsgewicht (GG) von 501-1500g (VLBW) ein PDA erwartet werden [58]. Andere Studien gehen von einer Inzidenz von 30-70% aus, wenn VLBW-Frühgeborene am 3. Lebenstag betrachtet werden. Bei Frühgeborenen unter 1000g GG (ELBW) steigt die Inzidenz sogar auf 49-70% [59]. Ein spontaner Verschluss des PDA innerhalb des ersten Lebensjahres findet bei der Mehrzahl der VLBW-Frühgeborenen statt [60]. Die stetig besseren Überlebenschancen für sehr kleine Frühgeborene haben eine zunehmende klinische Bedeutung des PDA zur Folge.

1.8. Diagnose

Die klinischen Zeichen eines PDA sind ein typisches „maschinengeräuschartiges“ Systolikum und springende periphere Pulse. Da eine Diagnose des PDA durch klinische Zeichen im Durchschnitt erst 1,8 Tage später zu stellen ist als mittels der Echokardiografie und nur diese einen sicheren Ausschluss eines ductusabhänigen Vitiums ermöglicht, wird letztere Technik bevorzugt [61].

Es werden stets mehrere Echoparameter beurteilt, da bisher kein Goldstandard beziehungsweise kein Konsens für die echokardiografische Diagnose eines hsPDA existiert. Echokardiografische Merkmale, die für das Vorhandensein eines hsPDA sprechen sind neben einem großen Durchmesser des PDA (>1,4 mm/kg KG) der Nachweis eines Links-Rechts-Shuntflusses über dem offenen DA, ein großes Schlagvolumen des linken Ventrikels, eine LA:Ao-Ratio (Verhältnis Durchmesser linker Vorhof zum Durchmesser der Aortenwurzel) von >1,4 sowie ein diastolischer Flussverlust in der Aorta descendens und der Vena cava superior [62-66]. Außerdem kann in der Dopplersonografie der mesenterialen, renalen und zerebralen Gefäße das „ductal steal-Phänomen“ beobachtet werden. Hierbei handelt es sich um eine reduzierte postductale Organperfusion [67-68].

Radiologische Zeichen wie eine große Herzsilhouette und eine Lungenüberflutung mit sichtbarer „weißer Lunge“ geben weiteren Anhalt für einen hsPDA. Klinisch geht dies bei Frühgeborenen häufig mit der Unmöglichkeit der Entwöhnung von der maschinellen Beatmung oder der Notwendigkeit zur Reintubation einher. Außerdem können brain natriuretic peptide (BNP), N-terminales pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) und kardiales Troponin T als vom Untersucher unabhängige biochemische Screeningparameter eingesetzt werden [69].

1.9. Therapiemöglichkeiten

Die Therapie des hsPDA soll die möglichen Folgen eines Links-Rechts-Shunts vermeiden oder mildern. In der pharmakologischen Ductustherapie werden die beiden Cyclooxygenase(COX)-Hemmer Indometacin und Ibuprofen eingesetzt. Beiden Pharmaka wird beim Ductusverschluss eine vergleichbare Wirksamkeit zugesprochen. Unterschiede sind in den unerwünschten Nebenwirkungen (Abb. 6) und der Dosierung zu finden. Hohe Versagerraten sind bei abnehmendem Reifealter und spätem Therapiebeginn (10. Lebenstag und später) zu beobachten [70-73].

Indometacin ist ein nichtsteroidales Antirheumatikum (NSAR), welches die COX-1 und COX-2 nicht-selektiv hemmt, und somit die PG_s-Synthese blockiert. COX sind Enzyme, die u.a. die Geschwindigkeit der PG_s-Synthese aus Arachidonsäure bestimmen. COX-1 setzt den starken Thrombozytenantagonisten Thromboxan A_2 frei, COX-2 setzt die hochpotenten Thrombozytenantagonisten PGE_2 und PGI_2 frei [25]. Besonders zu erwähnen ist, dass die COX-Hemmer in vivo prothrombotisch und in vitro antithrombotisch zu wirken scheinen [74]. In Deutschland ist Indometacin nicht für den pharmakologischen Ductusverschluss zugelassen, allerdings wird es im Rahmen des „Off-Label-Use“ angewendet. Es gibt keine generelle Dosisempfehlung, meist werden 3 Gaben mit 0,2 mg/kg KG in 12-stündigem Abstand verabreicht. 70-90% der Kinder mit einem PDA sprechen gut auf die Indometacintherapie an [75-78]. Eine große prospektive Multicenterstudie hat keinen signifikanten Vorteil einer prophylaktischen Gabe von Indometacin bezüglich der neurologischen Langzeitentwicklung weiblicher Frühgeborener festgestellt [79].
Bei Frühgeborenen mit weniger als 1000g GG oder einem GA von unter 26 SSW sinkt der Therapieerfolg auf 60% und das Risiko für eine Wiedereröffnung steigt auf 20% [80]. Eine Thrombozytopenie ($<150 \times 10^9$/L) ist ebenfalls mit einem höheren Versagen von Indometacin assoziiert [81].

Ibuprofen, ebenfalls ein NSAR, ist seit 2004 für den medikamentösen Verschluss eines PDA bei Frühgeborenen unter 34 SSW zugelassen. Die Verschlussrate eines PDA liegt unter Ibuprofentherapie bei 60-80% [82]. Als Standarddosisempfehlung gelten 10 - 5 - 5 mg/kg KG, die im Abstand von 24 Stunden zu verabreichen sind [83]. Mit steigendem

Reifealter kann eine höhere Dosis nötig sein [84]. Ein Vorteil in der Anwendung von Ibuprofen ist das kleinere relative Risiko, dass die Kinder eine NEC entwickeln (Abb. 6).

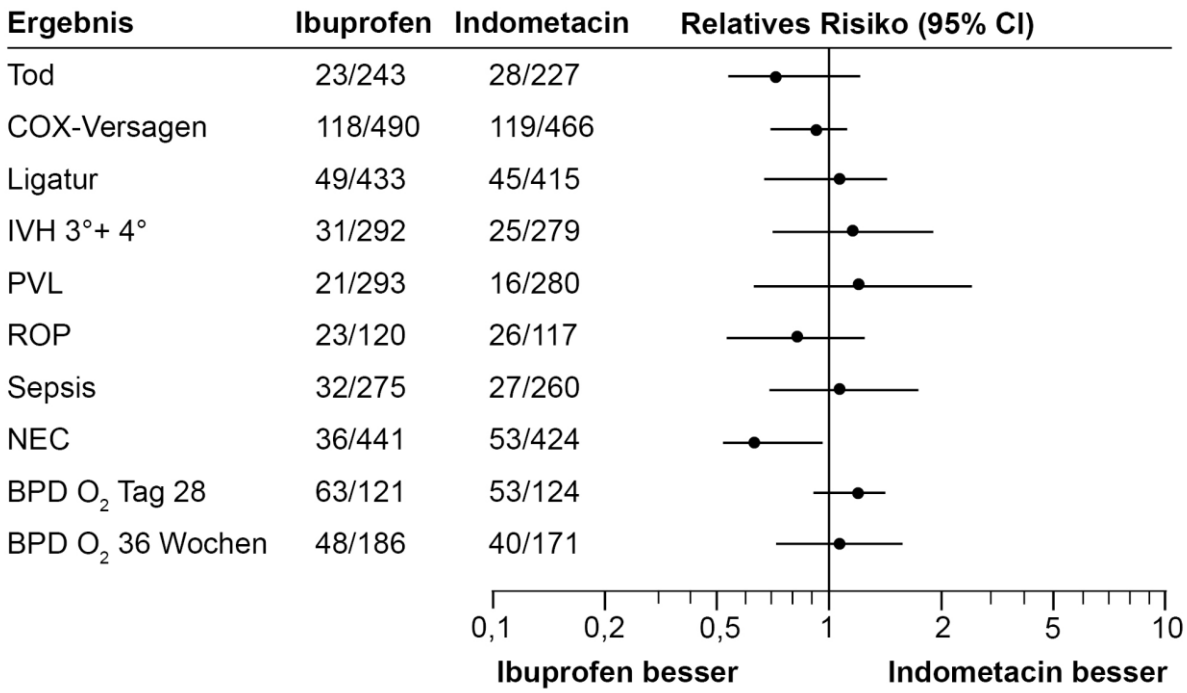

Abb. 6: Metaanalyse von Ohlsson et al. zum Vergleich der Wirksamkeit und der kurzfristigen Ergebnisse nach therapeutischer Anwendung von Indometacin oder Ibuprofen zum Ductusverschluss [85]**.**

Die chirurgische Ductusligatur galt nach erfolgreicher Erstdurchführung durch Robert Gross im Jahr 1938 zunächst als die einzige Therapiemöglichkeit eines PDA. Seit 1976 ist die pharmakologische Ductustherapie mit COX-Hemmern möglich und die operative Ligatur Patienten vorbehalten, bei denen eine Kontraindikation für einen medikamentösen Verschluss besteht, beziehungsweise eine Pharmakotherapie keinen Erfolg erzielen konnte [86-88]. Pneumothoraces und Recurrensparesen können Komplikationen einer Ductusligatur darstellen [89-93]. Zudem gibt es Daten, die auf ein schlechteres neurologisches Langzeitergebnis von Frühgeborenen nach einer Ductusligatur hinweisen [94,95].

2. Fragestellung

Die bisherige Studienlage zum Einfluss der Thrombozytenanzahl [84] auf den Verschluss des PDA bei VLBW-Frühgeborenen ist uneinheitlich. Zudem ist die Fallzahl der existierenden Studien gering.

Das Ziel der vorgelegten Arbeit ist es daher, den Einfluss der Thrombozytenwerte vor und während einer pharmakologischen Ductusintervention (mit den COX-Hemmern Indometacin und/oder Ibuprofen) auf den Ductusverschluss an einer großen Kohorte sehr kleiner Frühgeborener zu untersuchen.

Zu diesem Zweck erfolgte für diese Arbeit über den Untersuchungszeitraum von 10 Jahren (1998-2008) eine retrospektive Erhebung der Thrombozytenwerte von 471 VLBW-Kindern. Des Weiteren wurden zusätzliche Faktoren in die Betrachtung einbezogen, die möglicherweise einen Einfluss auf die Anzahl der Thrombozyten haben bzw. das Risiko für das Auftreten eines PDA erhöhen können. Hierzu zählen das Vorliegen einer mütterlichen Präeklampsie einschließlich eines HELLP-Syndroms, das Auftreten einer Sepsis in den ersten Lebenstagen sowie das GG und GA. Ein weiteres Ziel war es zu prüfen, ob möglicherweise ein kritischer Thrombozytengrenzwert („Thrombozytennadir“) zu ermitteln ist, der für einen erfolgreichen Ductusverschluss notwendig ist.

3. Darlegung der Methode

3.1. Studienpopulation

Der dieser Arbeit zugrunde liegende 10-jährige Untersuchungszeitraum von 1998-2008 umfasst 1641 VLBW-Kinder, die während dieser Zeit an den beiden Kliniken für Neonatologie der Charité, am Campus Virchow Klinikum (CVK) und Campus Mitte (CCM), geboren bzw. primär behandelt worden sind. Die Gesamtinzidenz eines hsPDA bei allen VLBW-Frühgeborenen im Studienzeitraum betrug 28,7%. Einbezogen wurden die Daten von 471 VLBW-Kinder, die laut Datenbank aufgrund eines hsPDA postnatal eine Behandlung mit COX-Hemmern erhielten. Für die Erhebung waren lediglich die Kinder von Bedeutung, die zuerst medikamentös mit Indometacin und/oder Ibuprofen behandelt wurden.

Die Therapieversager entsprechen denjenigen Kindern, bei denen eine chirurgische Ductusligatur durchgeführt wurde oder die nach erfolgloser medikamentöser Ductusintervention mit einem hsPDA entlassen wurden.

Bei 15 Kindern konnten aufgrund unvollständiger Krankenakten nicht alle Parameter einbezogen werden. Während ihres Krankenhausaufenthaltes starben 190 von 1641 Kindern in den ersten Lebenstagen. Hier wurde nicht zwischen hsPDA und geschlossenem Ductus unterschieden. Diese insgesamt 205 Kinder wurden der Gruppe „Kein PDA“ zugeteilt (Abb.7).

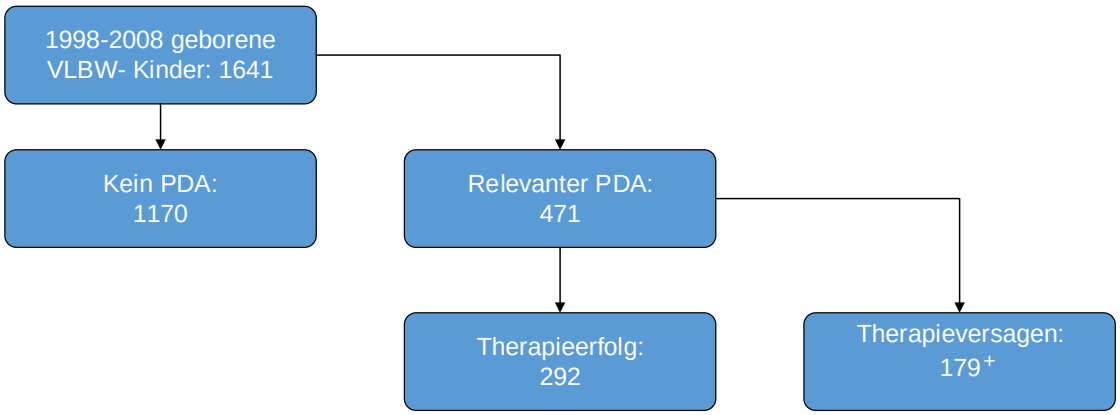

Abb. 7: Grafik zur Verteilung der Studienpopulation und zum Outcome der PDA-Therapie.
+ = 1 Kind ist während des betrachteten Therapiezeitraumes vor echokardiographischer Evaluation des Therapieoutcomes verstorben und wurde in der Gesamtbetrachtung den Therapieversagern zugeschlagen.

3.2. Erhobene maternale und neonatale Daten

Von jedem der eingeschlossenen Frühgeborenen wurden folgende Primärdaten erhoben: das GA, das GG, das Geschlecht, der 5-Minuten-Apgar, der CRIB-Score, die Dauer der Sauerstofftherapie, das Alter bei der Krankenhausentlassung sowie das Auftreten und der Schweregrad einer IVH, PVL, NEC, ROP und BPD.

CRIB steht für „clinical risk index for babies“ und ist ein Messinstrument, dass für die Ermittlung des initialen neonatalen Mortalitätsrisikos eines Neugeborenen eingesetzt wird. Es werden für die folgenden 6 Faktoren: GG, GA, Geschlecht, kongenitale Fehlbildungen, maximaler Base Excess in den ersten 12 Lebensstunden sowie Minimum und Maximum der eingeatmeten Sauerstoffkonzentration in den ersten 12 Lebensstunden Punkte in unterschiedlicher Höhe vergeben, aus deren Summe sich der CRIB-Score errechnen lässt [97].

Des Weiterem wurde erfasst, ob und wann (korrespondierender Lebenstag) ein Frühgeborenes an einer Sepsis erkrankte. Die für diese Arbeit gültige Sepsisdefinition beinhaltet das Auftreten einer typischen Klinik beim Kind sowie das Vorliegen von entsprechenden Entzündungsparametern (Interleukin-6 >100pg/nL, Leukozytose mit I:T-Ratio >2, C-reaktives Protein >5mg/dl). Der präzise Nachweis des ursächlichen Keims mittels Blutkultur ist im klinischen Alltag aufgrund der zum Beimpfen der Kulturflaschen benötigten größeren Blutmengen und dem sehr kleinen Blutvolumen der Frühgeborenen eher selten.

Für jedes Frühgeborene wurden die Thrombozytenzahlen mit korrespondierendem Datum und Lebenstag vor, unter und nach dem 1. bis 3. Therapiezyklus sowie die Thrombozytenzahl vor der Ligatur und der Thrombozyten-Nadir erhoben. Eine eventuelle Gabe von Thrombozytenkonzentraten wurde mit korrespondierendem Datum und Lebenstag festgehalten. Das Vorliegen einer Thrombozytopenie wurde im Rahmen dieser Studie bei einem Thrombozytenwert von $<30x10^9$/L bei stabilen Kindern und $<50x10^9$/L bei instabilen Kindern angenommen.

Bezüglich der Mütter wurde erhoben, ob eine Präeklampsie bzw. ein HELLP-Syndrom im Schwangerschaftsverlauf vorkam.

3.3. Datenbank

Für diese retrospektive Fall-Kontroll-Studie wurde die Anzahl der Fälle und Kontrollen durch die zeitliche Beschränkung auf die Jahre 1998-2008 festgelegt. Die Verteilung von Therapierespondern und Non-Respondern wurde nach Abschluss der Datenermittlung bestimmt.

Grundlage für diese Studie waren zwei bereits existierende Datenbanken, die anhand der in Patientenakten dokumentierten Daten aus den neonatologischen Kliniken der Charité am Campus Mitte und am Campus Virchow Klinikum erarbeitet wurden. Als Ausgangspunkt für die weitere Bearbeitung wurden studienrelevante Inhalte der vorerfassten Daten ausgewählt und in einer neuen Datenbank mit Hilfe des Microsoft Programms Excel 2010 fusioniert. Anschließend wurde die Datenbank anhand der im Altarchiv der Charité am Rohrdamm in Berlin-Spandau eingelagerten Patientenakten um die fehlenden Daten bezüglich der Thrombozytenwerte vor und unter COX-Hemmer-Therapie, dem Vorkommen einer Präeklampsie und der Durchführung von Transfusionen mit Thrombozytenkonzentraten ergänzt.

Die elterliche Zustimmung zur Datenerhebung wurde bereits im Rahmen der primären stationären Aufnahme erteilt und die Durchführung der Erhebung in der Vergangenheit durch die Ethikkomission der Charité gebilligt.

3.4. Statistische Methoden

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit Hilfe der Programme SPSS, Version 22, und Microsoft Excel. Zur Analyse der Daten wurden die Methoden der empirischen Statistik genutzt. Da es sich nicht um eine Normalverteilung der Daten handelt, wurden parameterfreie Tests verwendet.

Für die qualitativen Merkmale wurden anhand von Kreuztablellen absolute und prozentuale Werte für alle gültigen Fälle berechnet. Mittelwert, Median, Minimum, Maximum sowie die Perzentilen 25 und 75 wurden für die quantitativen Merkmale errechnet. Der Mann-Whitney-Test wurde für die statistische Betrachtung von zwei unabhängigen quantitativen Variablen und der Chi-Quadrat-Test für die unabhängigen qualitativen Variablen genutzt. Statistische Signifikanz lag vor bei einem p-Wert unter 0,05. Der p-Wert des Chi-Quadrat-Tests wurde bis auf drei Stellen hinter dem Komma berechnet. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte anhand von Tabellen, Diagrammen und Grafiken. Zur vergleichenden Darstellung der Daten wurden hauptsächlich Boxplots genutzt.
Mit Hilfe von ROC (receiver-operating-characteristic)-Kurven wurde versucht einen möglichen Grenzwert (Cut-off-Punkt) zu bestimmen, ab welchem die Anzahl der Thrombozyten ausreichend für einen Therapieerfolg des PDA wäre.

Unterstützt wurde ich bei der Durchführung der Berechnungen durch den Datenanalytiker Herrn Boris Metze.

4. Ergebnisbeschreibung

4.1. Klinisches Profil der Studienpopulation

Die Studienpopulation setzt sich aus 208 Mädchen und 263 Jungen mit hsPDA zusammen. Bei 123 Mädchen (59,1% der weiblichen Frühgeborenen mit hsPDA) verschloss sich unter COX-Hemmer-Therapie der Ductus. Das entspricht einem Anteil von 42,1% der insgesamt erfolgreich behandelten Kinder. Im Vergleich dazu wurden 169 Jungen (64,3% der männlichen Frühgeborenen mit hsPDA) erfolgreich pharmakologisch therapiert (57,9% der erfolgreich therapierten VLBW-Kinder).
Es konnte kein signifikanter Unterschied (p = 0,293) im Therapieerfolg bezüglich des Geschlechts der Frühgeborenen festgestellt werden.

Tab.1: Demographische Charakteristika der Studienpopulation.

	COX-Hemmer gesamt	COX-Hemmer Erfolg	COX-Hemmer Versagen
N	471	292	179 +
weiblich (n, %)	208 (44)	123 (42,1)	85 (47,5)
GG (g)	867 (270-1490)	875 (442-1490)	749 (270-1480) **
ELBW (n, %)	353 (74,9)	199 (68,2)	154 (86,0)
VLBW (n, %)	118 (25,1)	93 (31,8)	25 (14,0)
GA (SSW)	26,3 (23-34)	26 (23-34)	25 (23-34) **
Zwillinge (n, %)	125 (26,5)	78 (26,7)	47 (26,2)
Drillinge (n, %)	25 (5,3)	16 (5,0)	9 (5,0)
Vierlinge (n, %)	3 (0,6)	1 (0,3)	2 (1,1)
Apgar 5 Minuten	7 (1-9)	7 (1-9)	7 (1-9)
CRIB	6 (0-17)	5 (0-17)	7 (0-17) **
Präeklampsie (n, %)	60 (12,7)	45 (15,4)	15 (8,4)

Zu Tab. 1: Sofern nicht anders gekennzeichnet, sind die Werte als Median (Range) angegeben. ** = statistische Signifikanz bei p <0,001 für den Vergleich von COX-Hemmer-Erfolg und COX-Hemmer-Versagen. + = 1 Zwilling ist während des betrachteten Therapiezeitraumes verstorben und wurde in der Gesamtbetrachtung den Therapieversagern zugeschlagen.

Das GG der Frühgeborenen mit erfolgreichem Ductusverschluss liegt mit 875g (Median) im Vergleich deutlich höher als das GG von 749g bei den Therapieversagern. Insgesamt überwiegt der Anteil an ELBW-Frühgeborenen (74,9%) in unserer Studienpopulation (Tab.1).
Beim Vergleich der GA beider Gruppen fällt auf, dass die Therapieversager im Median eine Schwangerschaftswoche unreifer sind als die erfolgreich therapierten Kinder. Der 5-Minuten-Apgar gibt einen Hinweis auf den Zustand der Kinder 5 Minuten nach der Geburt und berücksichtigt die Kriterien Herzfrequenz, Atemtätigkeit, Muskeltonus, Reflexe und Hautkolorit. Von den maximal 10 erreichbaren Punkten erlangten die VLBW-Kinder im Median 7 Punkte. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, dass sich Frühgeborene mit dem Score nur unzureichend beurteilen lassen, da Merkmale wie Atmung, Muskeltonus und Reflexe vom GA abhängig sind. So kann ein gesundes Frühgeborenes ohne Anzeichen einer Asphyxie möglicherweise nur deshalb einen niedrigeren Apgar-Score erhalten, weil es unreif ist. Die Häufigkeit eines niedrigen Apgar-Scores ist umgekehrt proportional zum GG [100,101]. Bezüglich des zur Einstufung des Mortalitätsrisikos genutzten CRIB-Scores erlangten die erfolgreich therapierten Kinder im Median nur einen Wert von 5 (geringes Mortalitätsrisiko). In der Gruppe mit ausbleibendem Ductusverschluss wurde im Median ein Wert von 7 (höheres Mortalitätsrisiko) erreicht.

Zusammenfassend ergibt sich anhand der ausgewerteten Daten, dass der Therapieerfolg unter COX-Hemmer-Gabe signifikant mit einem höheren GG ($p<0,001$), einem höheren GA ($p<0,001$) sowie einem niedrigeren CRIB-Score ($p<0,001$) assoziiert ist.

4.2. Zusammenhang von Thrombozytenzahl und Erfolg der COX-Hemmer-Therapie

Betrachtet man den Zeitpunkt, an dem der 1. Therapiezyklus mit COX-Hemmern begonnen worden ist, so findet sich eine breite Spannweite (1. bis 52. Lebenstag). Der ermittelte Alters-Median von 3 Lebenstagen zu Therapiebeginn ist gut mit dem im klinischen Alltag angestrebten Beginn einer medikamentösen Ductusintervention zu vereinbaren.
In dieser Studie wurden 182 Kinder (38,6%) intravenös mit Ibuprofen therapiert. Das eingesetzte Dosierungsschema bestand in der Regel aus 3 Dosen (10 – 5 – 5 mg/kg

KG), die im Abstand von 24 Stunden über 3 Tage verabreicht wurden. Im betrachteten Therapiezeitraum wurde die mittlerweile immer häufiger eingesetzte orale Verabreichung von Ibuprofen zur Ductusintervention noch nicht angewendet.

Der hsPDA von 289 (61,4%) Kindern wurde intravenös mit Indometacin therapiert. In den Jahren 1998 bis 2003 wurden in der Regel 3 Dosen von 0,2 mg/kg/KG Indometacin in 12-stündigem Abstand verabreicht. Anschließend wurde die Therapie alle 24 Stunden mit einer Erhaltungsdosis von 0,1 mg/kg/KG für maximal 6 Tage weitergeführt. Ab dem Jahr 2004 erfolgte sowohl am Campus Charité Mitte als auch am Campus Virchow Klinikum die Indometacin-Erhaltungstherapie mit 0,1 mg/kg/KG über 3 Tage im Abstand von 24 Stunden. Blieb der Ductusverschluss nach dem 1. Therapiezyklus aus, schloss sich im Median am 14. Lebenstag ein weiterer Zyklus an (Tab.2).

Tab. 2: Therapiezeitpunkte (LT) des ersten und zweiten COX-Hemmer-Zyklus.

Lebenstag zu Beginn des COX-Hemmer-Zyklus	1. Zyklus (n=471)	2. Zyklus (n=174)
Median	3	14
Minimum	1	4
Maximum	52	63

In Abbildung 8 wird ein Überblick über die PDA-Therapie in der Studienpopulation gegeben. Nach erfolgloser Therapie mit dem initial zum Ductusverschluss eingesetzten COX-Hemmer erhielten 6 Kinder der Ibuprofengruppe und 18 Kinder der Indometacingruppe sekundär den jeweils anderen COX-Hemmer zur weiteren medikamentösen Ductustherapie (Abb.8). Eine Ligatur wurde stets als letztes Mittel zur Ductusintervention genutzt.

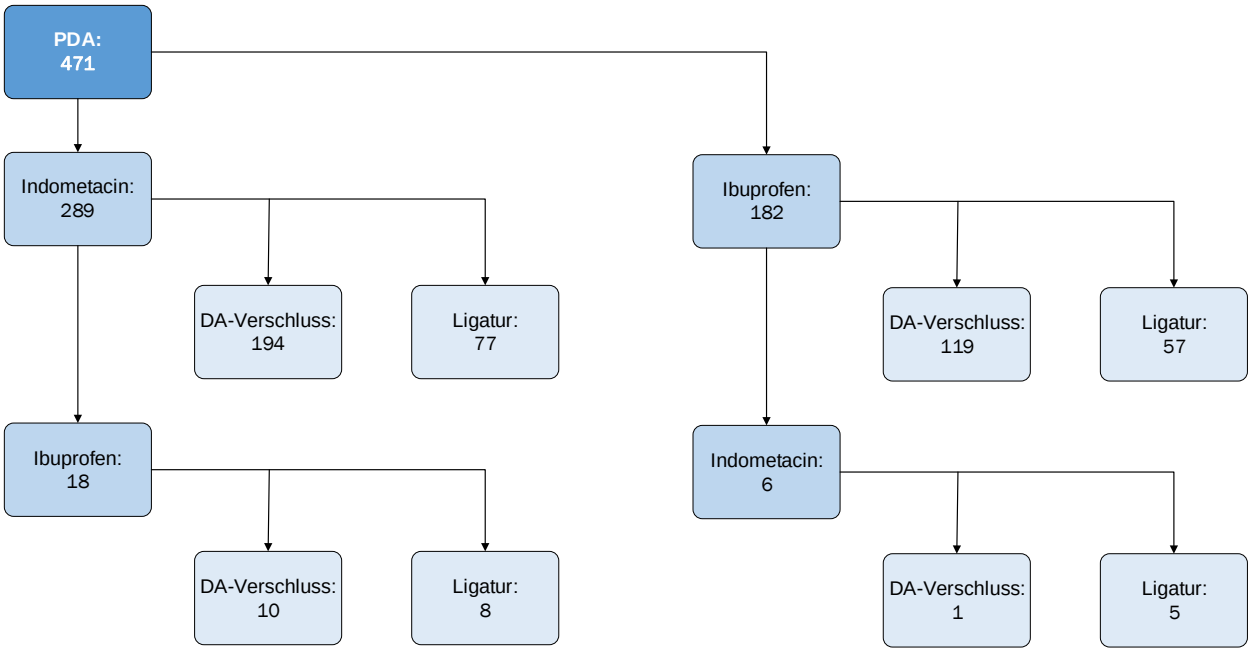

Abb. 8: Ablauf der PDA-Intervention in der Studienpopulation.
Die COX-Hemmer Indometacin und Ibuprofen wurden intravenös verabreicht. n= Anzahl der behandelten Kinder.

Eine breite Streuung von minimal $11x10^9$/L bis maximal $608x10^9$/L (Median $199x10^9$/L) zeigte sich bezüglich der Thrombozytenanzahl vor Beginn des 1. COX-Hemmer-Zyklus. Bei den sehr kleinen Frühgeborenen mit einem GG von unter 1000g wurden am 1. Lebenstag niedrigere Thrombozytenwerte (Median $198x10^9$/L; Minimum $18x10^9$/L; Maximum $422x10^9$/L) als bei den VLBW-Kindern (Median $217,5x10^9$/L, Minimum $34x10^9$/L, Maximum $404x10^9$/L) gemessen (Abb. 9). Ein signifikanter Zusammenhang (p= 0,097) zwischen der Thrombozytenzahl am 1. Lebenstag und einer erfolgreichen Therapie mit COX-Hemmern konnte allerdings nicht festgestellt werden.

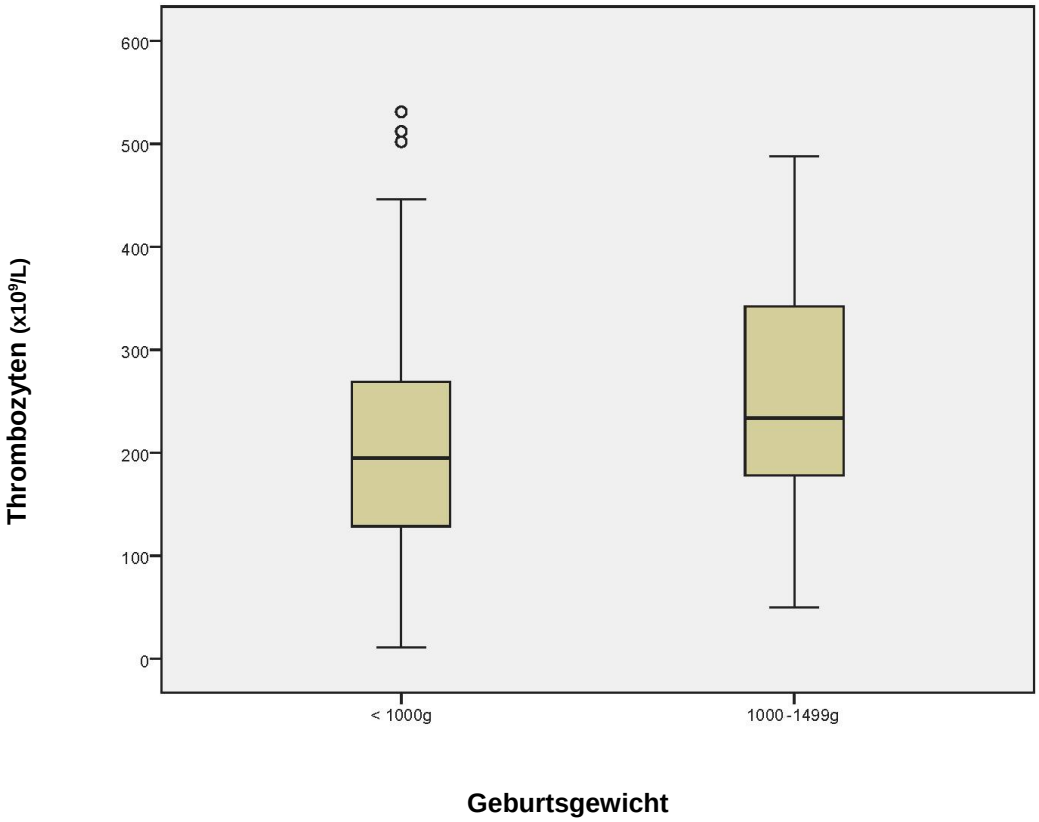

Abb. 9: Thrombozytenzahl von ELBW- und VLBW-Frühgeborenen vor dem 1. Therapiezyklus mit COX-Hemmern.

Es besteht jedoch ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0{,}001$) zwischen der Anzahl der Thrombozyten nach dem 1. Therapiezyklus mit COX-Hemmern und dem Gesamterfolg der medikamentösen Ductustherapie. Die Kinder mit Therapieerfolg (Median 308×10^9/L; Minimum 19×10^9/L; Maximum 812×10^9/L) hatten eine höhere Thrombozytenzahl als die Kinder mit Therapieversagen (220×10^9/L; Minimum 35×10^9/L; Maximum 633×10^9/L) (Abb.10). Bei Kindern mit einem GG unter 1000g, deren Ductus sich erfolgreich unter COX-Hemmer-Therapie verschloss, wurden im Median 290×10^9/L Thrombozyten (Minimum 20×10^9/L, Maximum 693×10^9/L) nach dem 1. Therapiezyklus gezählt. Im Gegensatz dazu hatten ELBW-Kinder mit erfolgloser COX-Hemmer-Therapie zum gleichen Zeitpunkt einen Thrombozytenmedian von 217×10^9/L (Minimum 19×10^9/L, Maximum 598×10^9/L). Auch bei den ELBW-Kindern zeigt sich eine statistische Signifikanz ($p=0{,}001$) zwischen der Anzahl der Thrombozyten nach dem 1. Therapiezyklus mit COX-Hemmern und dem Gesamterfolg der medikamentösen Ductustherapie.

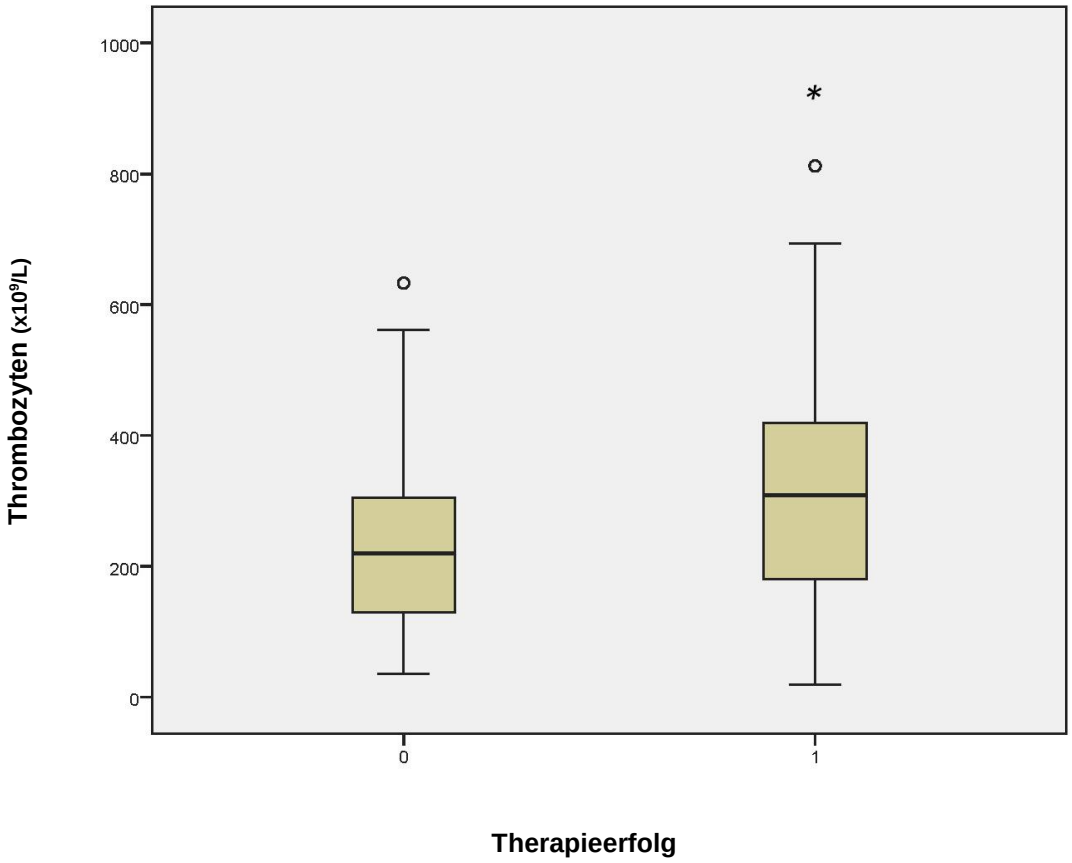

Abb. 10: Vergleichende Darstellung von Therapieerfolg und Thrombozytenzahl nach dem ersten COX-Hemmer-Zyklus.
„0“ entspricht den Therapieversagern und „1“ den erfolgreich behandelten Kindern. * statistische Signifikanz bei p <0,001 für den Vergleich von COX-Hemmer-Erfolg und COX-Hemmer-Versagen.

Außerdem konnte ein signifikanter Zusammenhang (p=0,035 und p=0,003) bezüglich der Anzahl der Thrombozyten vor dem 2. Therapiezyklus mit COX-Hemmern (Median 309x10^9/L, Minimum 56x10^9/L und Maximum 580x10^9/L) sowie nach dem 2. Therapiezyklus (Median 289x10^9/L, Minimum 31x10^9/L und Maximum 598x10^9/L) und einem erfolgreichen Verschluss des PDAs gezeigt werden (Abb.10 und 11). Für die separate Betrachtung der Thrombozytenzahlen von ELBW-Kindern vor und nach dem 2. Therapiezyklus und einem erfolgreichen Ductusverschluss konnte keine statistische Signifikanz (p=0,066 und p=0,775) nachgewiesen werden. Insgesamt erhielten 174 Kinder einen 2. Therapiezyklus mit COX-Hemmern, darunter 152 ELBW-Frühgeborene.

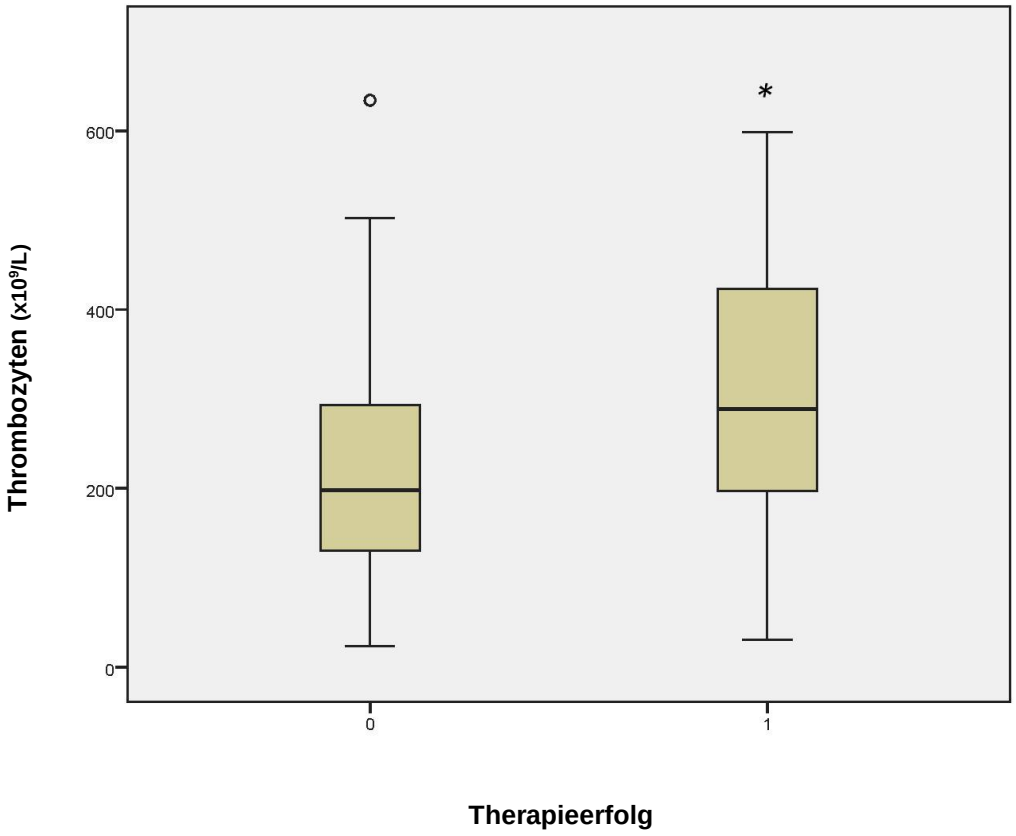

Abb. 11: Vergleichende Darstellung von Therapieerfolg und Thrombozytenzahl nach dem zweiten COX-Hemmer-Zyklus.
„0“ entspricht den Therapieversagern und „1“ den erfolgreich behandelten Kindern. * = statistische Signifikanz bei p = 0,003 für den Vergleich von COX-Hemmer-Erfolg und COX-Hemmer-Versagen.

Tabelle 3 gibt einen Überblick darüber, wie erfolgreich die PDA-Therapie jeweils nach Ende der COX-Hemmer-Zyklen 1 bis 3 bewertet werden konnte. Als Behandlungserfolg wurden ein verschlossener DA sowie ein hämodynamisch nicht mehr signifikanter PDA gewertet. Die Wiedereröffnung des Ductus, z.B. im Rahmen einer Infektion, wird ebenso wie eine Ligatur als Therapieversagen gewertet.

Nach dem 1. Therapiezyklus war bei 332 (70,5%) Kindern der Ductus erfolgreich behandelt. 117 (35,2%) dieser Kinder gehörten zur ELBW-Gruppe. Eine Wiedereröffnung des DA konnte bei 102 Kindern nach dem 1. Therapiezyklus beobachtet werden. So blieb nach dem 1. Therapiezyklus bei 51,1% (n=241) der Frühgeborenen ein hsPDA bestehen. Bei 50 dieser Kinder wurde eine sekundäre Ligatur durchgeführt und bei weiteren 174 Kindern wurde ein 2. Therapiezyklus angeschlossen. Ein erfolgreicher Ductusverschluss konnte nach dem 2. Zyklus bei 89

Kindern (51,1%) festgestellt werden. Für 36 Kinder wurde eine Wiedereröffnung des DA nach dem 2. COX-Hemmer-Zyklus dokumentiert. Der 2. Zyklus der medikamentösen Ductustherapie versagte schlussendlich bei 121 Kindern, darunter waren 44 ELBW-Kinder. In 81 Fällen erfolgte eine sekundäre Ligatur des Ductus. Nach dem 3. Therapiezyklus verschloss sich bei weiteren 17 Kindern der PDA.

Bei insgesamt 147 Kindern wurde in engem zeitlichen Zusammenhang zur erfolglosen pharmakologischen Therapie eine operative Ductusligatur durchgeführt. Die Ligatur erfolgte im Median am 18. Lebenstag.

Die Durchführung eines 4. Therapiezyklus mit COX-Hemmern führte noch bei 3 Kindern zum dauerhaften Verschluss des Ductus.

Tab. 3 : Betrachtung des Therapieerfolges der jeweiligen COX-Hemmer-Zyklen.

Erhobene Parameter	Anzahl (n)	in Prozent (%)
1. Therapiezyklus	**471**	
Initialer Therapieerfolg	332	70,5
Therapieversagen	139	29,5
Wiedereröffnung des Ductus	102	21,7
Dauerhafter Ductusverschluss	230	48,8
hsPDA (Therapieversager + Wiedereröffnungen), davon	241	51,2
- Sekundäre Ligatur	50	10,6
- Verstorben mit hsPDA	4	0,9
- Entlassung mit hsPDA	7	1,5
- Spontanverschluss vor 2. Zyklus	6	1,3
2. Therapiezyklus	**174**	
Initialer Therapieerfolg	89	51,1
Therapieversagen	85	48,9
Wiedereröffnung des Ductus	36	20,7
Dauerhafter Ductusverschluss	53	30,5
hsPDA (Therapieversager + Wiedereröffnungen), davon	121	69,5
- Sekundäre Ligatur	81	46,6
- Entlassung mit hsPDA	1	0,6
- Verstorben mit hsPDA	2	1,2
- Spontanverschluss vor 3. Zyklus	4	2,3
3. Therapiezyklus	**33**	
Initialer Therapieerfolg	17	51,5
Therapieversagen	16	48,5
Wiedereröffnung des Ductus	4	12,1
Dauerhafter Ductusverschluss	13	39,4
hsPDA (Therapieversager + Wiedereröffnungen), davon	20	60,6
- Sekundäre Ligatur	16	48,5
- Entlassung mit hsPDA	1	3,0
4. Therapiezyklus	**3**	
Dauerhafter Ductusverschluss	**3**	100
Ductusverschluss nach Therapieregime	**471**	
Indometacin	194	41,2
Ibuprofen	119	25,3
Indometacin + Ibuprofen	11	2,3

Zu Tab. 3: Die Prozentangaben beziehen sich auf die insgesamt im jeweiligen Zyklus behandelten Kinder.

Bezüglich des „Thrombozytennadirs“, d.h. der niedrigsten gemessenen Thrombozytenzahl, konnte bei Betrachtung der gesamten Studienpopulation kein signifikanter Zusammenhang (p= 0,140) zum Erfolg der COX-Hemmer-Therapie festgestellt werden (Abb.12). Der Thrombozytennadir trat durchschnittlich am 5. Lebenstag auf.

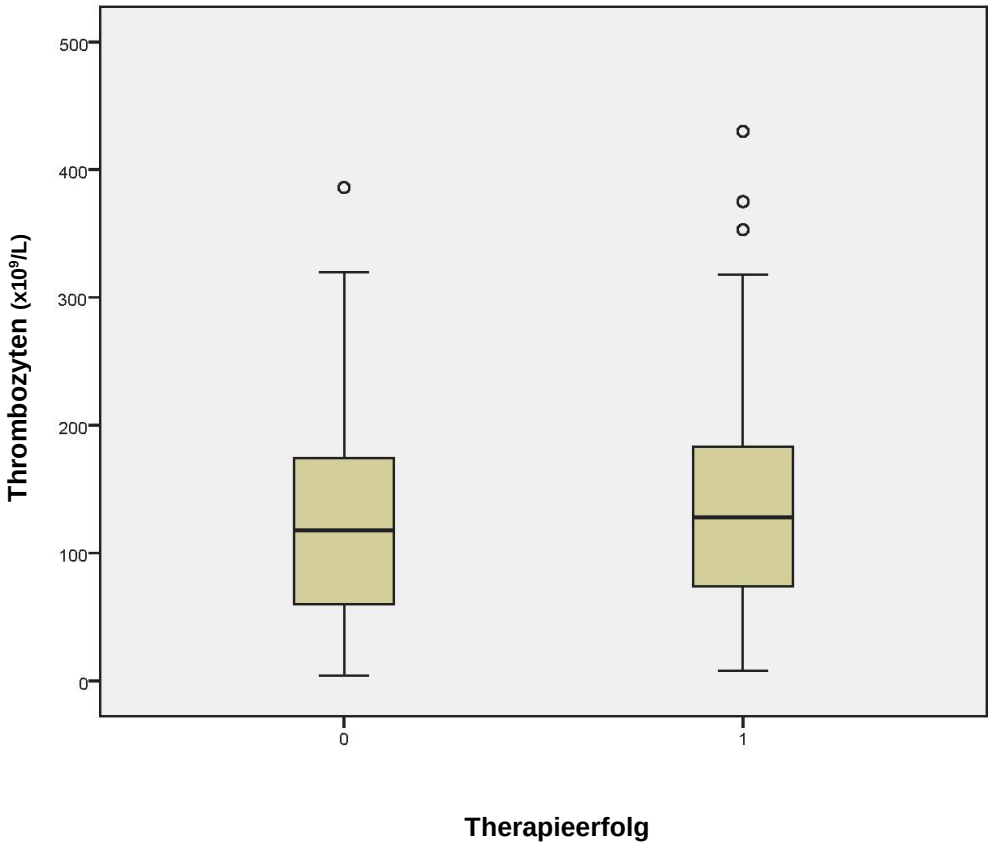

Abb. 12: Vergleichende Darstellung von Therapieerfolg und Thrombozytennadir.
„0“ entspricht den Therapieversagern und „1“ den erfolgreich behandelten Kindern.

Betrachtet man gesondert die Gruppe der ELWB-Frühgeborenen, so fällt auf, dass deren Nadir (Median 113x10^9/L; Minimum 4x10^9/L, Maximum 430x10^9/L) niedriger ist als bei den VLBW-Kindern (Median 150,5x10^9/L; Minimum 8x10^9/L, Maximum 298x10^9/L) (Abb. 13). Bei den ELBW-Kindern, deren COX-Hemmer-Therapie erfolgreich war, wurde ein Nadir-Median von 134x10^9/L (Minimum 3,8x10^9/L, Maximum 430x10^9/L) gemessen. ELBW-Kinder mit Therapieversagen erreichten im Median lediglich einen Thrombozytenwert von 101x10^9/L (Minimum 8x10^9/L, Maximum 386x10^9/L). Dieser Unterschied war statistisch signifikant (p=0,006).

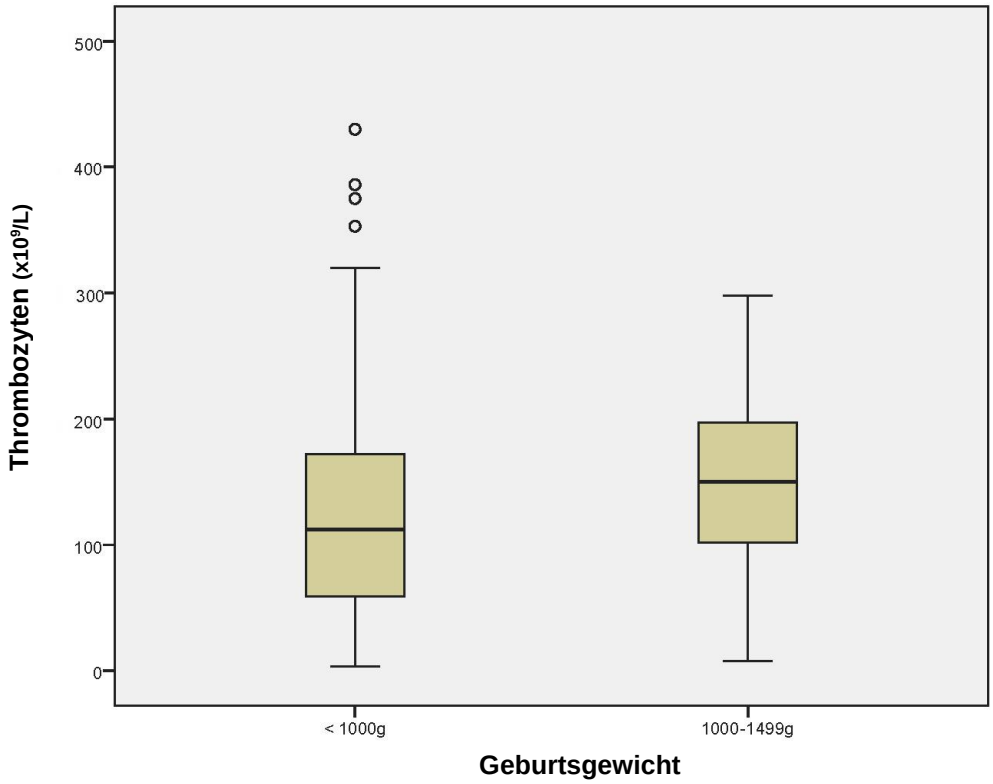

Abb. 13: Vergleichende Darstellung des Thrombozytennadirs von ELBW- und VLBW-Frühgeborenen.

Eine detaillierte Übersicht über die quantitative Verteilung der Thrombozytenzahlen mit Angabe des korrespondierenden Therapiezeitpunktes bei erfolgreicher Therapie und bei Therapieversagen gibt Tabelle 4. Über alle betrachteten Zeitpunkte hinweg fällt auf, dass die Thrombozytenzahl der erfolgreich therapierten Frühgeborenen im Median stets höher ist als bei den Therapieversagern. Es konnte allerdings kein zuverlässiger Cutoff-Wert für die zur erfolgreichen Ductustherapie mit COX-Hemmern erforderlichen Thrombozytenzahl festgelegt werden.

Die Auswertung der Daten von 54 Kindern, die im Verlauf der Therapie Thrombozytenkonzentrate erhalten haben, zeigte, dass diese keinen Einfluss auf den Erfolg der pharmakologischen Ductustherapie hatten. Die 29 der 54 Kinder mit Thrombozytenkonzentrat-Gabe (53,7%) machen 8,6% aller Kinder aus, deren Ductus erfolgreich durch den Einsatz von COX-Hemmern behandelt worden ist.

Tab. 4: Verteilung der Thrombozytenzahlen (in x10^9/L) bei erfolgreicher Therapie sowie bei Therapieversagen unter Berücksichtigung des Therapiezeitpunktes.

	Therapieerfolg	Therapieversagen	Therapiezeitpunkt (Lebenstag)
Thrombozytenzahl vor der 1. COX-Hemmer-Dosis			
Median	201	196	3
Minimum	27	11	1
Maximum	608	531	52
Thrombozytenzahl nach dem 1. Zyklus			
Median	308	220 **	11
Minimum	19	35	3
Maximum	812	633	60
Thrombozytenzahl vor dem 2. Zyklus			
Median	309	233 *	14
Minimum	56	12	4
Maximum	580	497	63
Thrombozytenzahl nach dem 2. Zyklus			
Median	289	198 *	19
Minimum	31	24	7
Maximum	598	634	52
Thrombozytenzahl vor dem 3. Zyklus			
Median	354	200	20
Minimum	96	13	10
Maximum	631	502	66
Thrombozytenzahl nach dem 3. Zyklus			
Median	328,5	181	30
Minimum	105	30	14
Maximum	760	537	76
Thrombozytennadir			
Median	128	117,5	5
Minimum	8	3,8	1
Maximum	430	386	104
Thrombozytenzahl vor Ligatur			
Median	-	222	18
Minimum	-	20	5
Maximum	-	503	51

Zu Tab. 4: *statistische Signifikanz bei * $p < 0{,}05$; ** $p < 0{,}001$ für den Vergleich von COX-Hemmer-Erfolg und COX-Hemmer-Versagen.

4.3. Zusammenhang zwischen Therapieversagen sowie Wiedereröffnung des DA und Thrombozytenzahl

Frühgeborene, bei denen die medikamentöse Ductustherapie erfolglos blieb, hatten vor der Ligatur im Median eine Thrombozytenzahl von $222x10^9$/L (Minimum $20x10^9$/L, Maximum $503x10^9$/L) (Tab.4). In der Gruppe der erfolgreich therapierten Kinder betrug der Thrombozytenwert zu einem vergleichbaren Zeitpunkt im Median $290x10^9$/L (Minimum $203x10^9$/L, Maximum $460x10^9$/L) (Abb.14). Die Thrombozytenzahl vor Ligatur der ELBW-Kinder (Median $226x10^9$/L, Minimum $20x10^9$/L, Maximum $503x10^9$/L) war deutlich niedriger als bei den VLBW-Kindern (Median $260,5x10^9$/L, Minimum $159x10^9$/L, Maximum $469x10^9$/L) vor der Operation.

Insgesamt wurden 147 Ductusligaturen im betrachteten Zeitraum durchgeführt. 113 (76,9 %) der Kinder mit operativem Ductusverschluss gehörten zur Gruppe der ELBW-Frühgeborenen. Bezüglich der Höhe der Thrombozytenzahl vor einer als notwendig erachteten Ligatur konnte kein signifikanter Zusammenhang ($p= 0,153$) mit dem Erfolg der COX-Inhibitor-Therapie festgestellt werden.

Nach dem 1. Therapiezyklus mit COX-Hemmern wurde echokardiografisch bei 102 Kindern eine Wiederöffnung des Ductus festgestellt (siehe auch Tab. 3). Diese Kinder hatten nach dem 1. Zyklus im Median eine Thrombozytenzahl von $279,5x10^9$/L (Minimum $20x10^9$/L, Maximum $663x10^9$/L). Bei 66 dieser Kinder (64,47%) blieb eine weitere medikamentöse Therapie schlussendlich erfolglos. Die nach dem 1. Therapiezyklus erfasste Thrombozytenzahl liegt bei den Therapieversagern im Median bei $223x10^9$/L (Minimum $45x10^9$/L, Maximum $561x10^9$/L).
Bei 76 der Kinder (53,52%), deren Ductus sich nach dem 1. Therapiezyklus wiedereröffnete, konnte nach weiterer COX-Hemmergabe echokardiografisch ein verschlossener bzw. hämodynamisch nicht mehr relevanter Ductus festgestellt werden. Nach dem 1. Therapiezyklus wurden bei diesen Kindern Thrombozytenzahlen von $305x10^9$/L (Minimum $20x10^9$/L, Maximum $663x10^9$/L) ermittelt.
Eine statistische Signifikanz konnte für diese Aspekte nicht nachgewiesen werden.

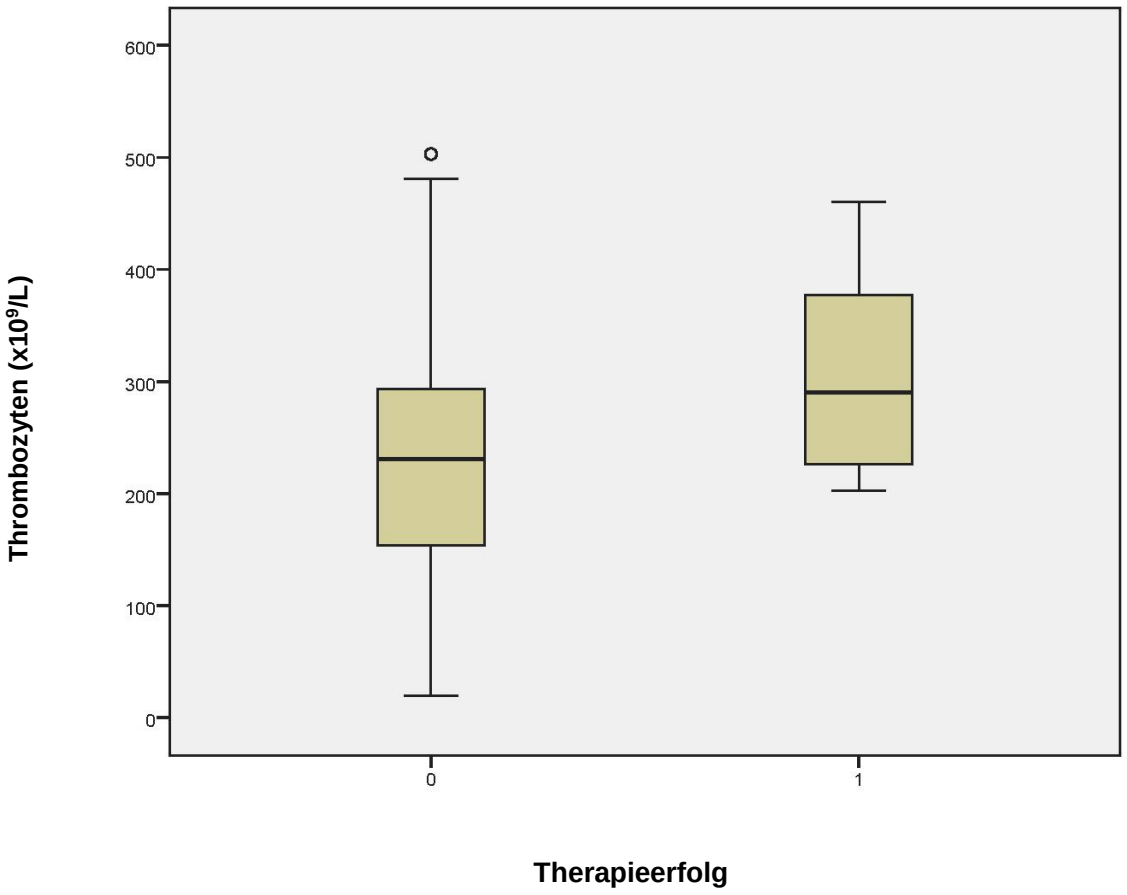

Abb. 14: Vergleichende Darstellung der Thrombozytenzahl bei erfolgreicher medikamentöser Ductustherapie und vor Ligatur.
„0“ entspricht den Therapieversagern und „1“ den erfolgreich behandelten Kindern.

4.5. Zusammenhang zwischen Therapieversagen sowie Wiedereröffnung des DA und Sepsis

Insgesamt waren 417 Kinder während ihres Klinikaufenthaltes von einer Sepsis betroffen. Dies sind 88,5% der Kinder mit einem relevanten PDA. Bei 164 (39,3%) der Kinder, die eine Sepsis erlitten, war die Therapie mit COX-Hemmern erfolglos und der Ductusverschluss blieb aus. Hingegen wurde der DA von 253 Kindern (60,7%) trotz des Auftretens einer Sepsis erfolgreich mittels COX-Hemmer-Therapie verschlossen.
Am 1. und 2. Lebenstag war die höchste Sepsis-Inzidenz zu verzeichnen (Abb. 15). Durchschnittlich wurde die medikamentöse PDA-Therapie zwischen dem 2. und 4. Lebenstag begonnen.

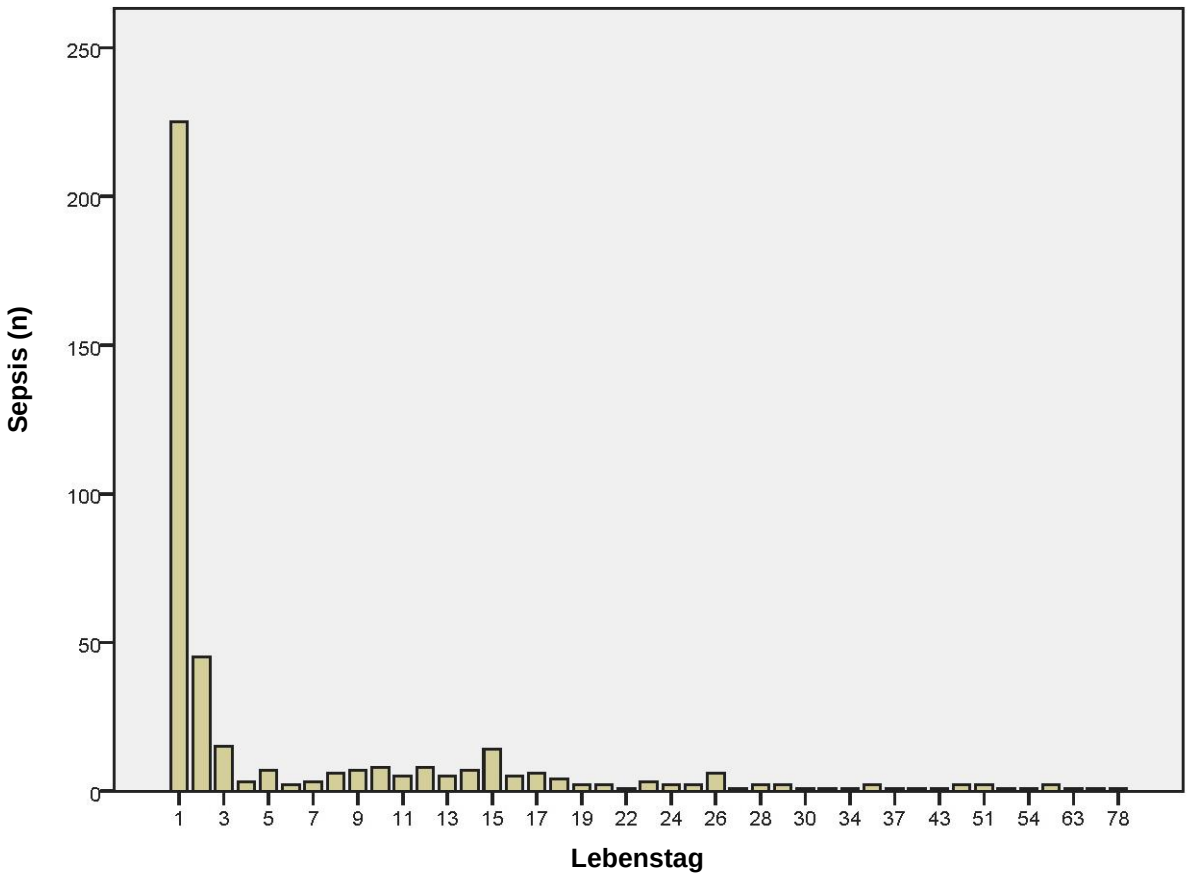

Abb. 15: Darstellung zum Auftreten einer Sepsis innerhalb der Studienpopulation.

Bei den an einer Sepsis erkrankten Kindern waren vor dem 1. Therapiezyklus im Mittel niedrigere Thrombozytenzahlen festzustellen als bei den Kindern ohne Infektion (p=0,135). Insgesamt ergab sich aber kein signifikanter Zusammenhang (p=0,135) zwischen dem Gesamterfolg der COX-Hemmer-Therapie und dem Auftreten einer Sepsis.

Die Thrombozytenzahl vor dem 1. Zyklus mit COX-Hemmern lag bei Kindern, die im Verlauf an einer Sepsis erkrankten und deren DA trotzdem erfolgreich nach dem 1. Therapiezyklus verschlossenen wurde im Median bei $166x^{109}$/L (Minimum $36x10^9$/L, Maximum $381x10^9$/L). Dagegen hatten Kinder mit einer Wiederöffnung oder Zunahme der hämodynamischen Relevanz des DA im Median $195x10^9$/L (Minimum $80x10^9$/L, Maximum $300x10^9$/L) Thrombozyten. Im Vergleich dazu lag die Thrombozytenzahl vor Therapiebeginn bei den Therapieversagern, d.h. denjenigen Kindern mit hsPDA nach dem 1. Zyklus, im Median bei $168x10^9$/L (Minimum $51x10^9$/L, Maximum $404x10^9$/L).

Betrachtet man die hohe Zahl an Wiedereröffnungen des DA nach dem 1. COX-Hemmer-Zyklus (siehe Tab. 3), so liegt ein Zusammenhang zu den hohen Sepsisraten in den ersten Lebenstagen nahe. Bei 173 Kindern (41,5%) bestand ein enger zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Sepsis und dem Beginn der COX-Hemmer-Therapie. 90 dieser Kinder (52%) hatten nach Ende des 1. Therapiezyklus einen echokardiografisch als verschlossen beurteilten DA. Allerdings kam es anschließend bei 33 Kindern (19%) zu einer Wiedereröffnung bzw. Zunahme der hämodynamischen Relevanz. Im Vergleich dazu blieb der DA bei 58 der betrachteten Kinder (33,5%) nach dem 1. COX-Hemmer-Zyklus offen und bei 22 Kindern (12,7%) wurde eine Zunahme der hämodynamischen Relevanz echokardiografisch festgestellt. Bei 3 Kindern erfolgte unmittelbar nach dem 1. Therapiezyklus keine Echokardiographie, jedoch wurde diese im späteren Verlauf nachgeholt und der Ductus als verschlossen bewertet.

4.6. Betrachtung des Therapieversagens bei Präeklampsie

Unter den 446 Müttern der 471 Kinder mit hsPDA trat bei 59 Müttern (13,2%) vor der Entbindung eine Präeklampsie auf. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang ($p>0,001$) zwischen der Thrombozytenzahl am 1. Lebenstag und dem Vorliegen einer Präeklampsie gezeigt werden. Die Thrombozytenzahl von Kindern der an Präeklampsie erkrankten Mütter war niedriger als von Kindern mit gesunden Müttern. Lediglich bei 15 Kindern (25,4%) von an Präeklampsie erkrankten Müttern konnte der hsPDA nicht medikamentös verschlossen werden. Dagegen konnten 45 der Kinder von an Präeklampsie erkrankten Müttern erfolgreich mit COX-Hemmern therapiert werden. Dies entspricht einem Anteil von 15,4% an der Gesamtanzahl von Kindern, deren PDA erfolgreich mittels COX-Hemmer-Therapie verschlossen wurde.

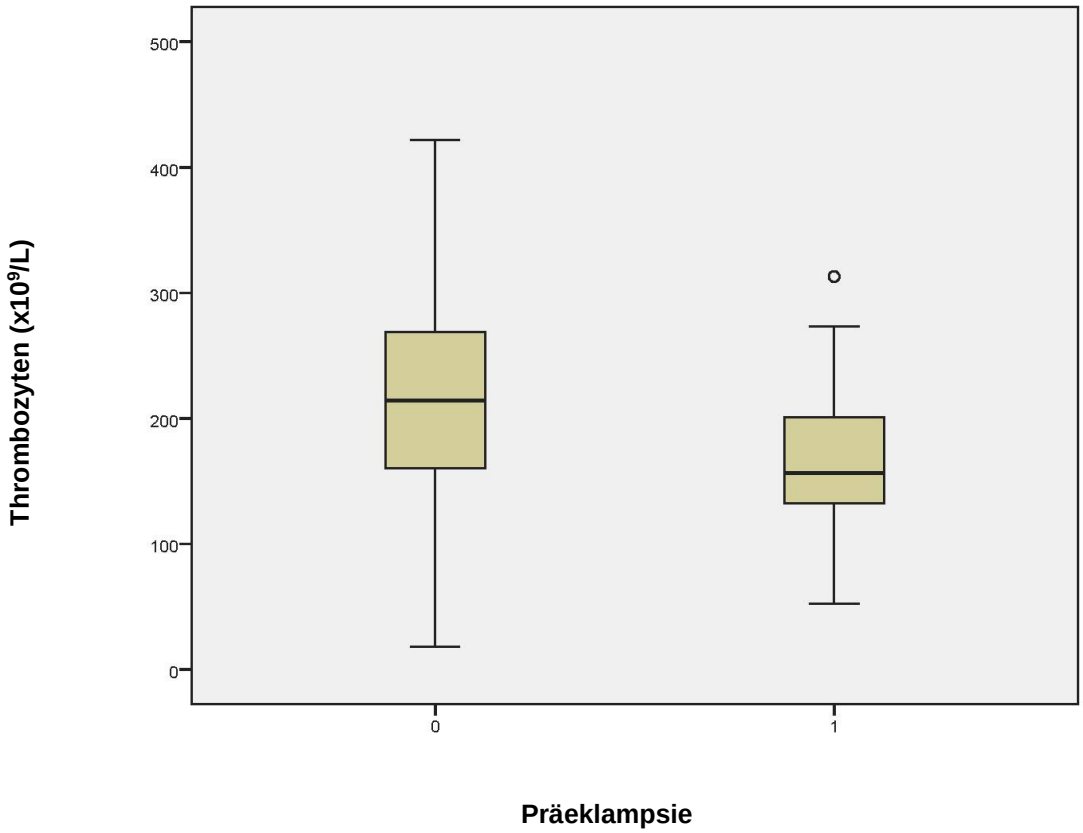

Abb. 16: Vergleichende Darstellung der Thrombozytenzahl am 1. Lebenstag und dem Auftreten einer Präeklampsie.
„0“ entspricht den Therapieversagern und „1“ den erfolgreich behandelten Kindern.

Da sich die mütterliche Präeklampsie vermutlich nur in den ersten Lebenstagen auf das Kind auswirkt, erfolgte eine genauere Betrachtung des Zusammenhangs von Präeklampsie und Therapieerfolg lediglich bezüglich des 1. COX-Hemmer-Zyklus. Die Rate eines erfolgreichen Ductusverschlusses nach dem 1. COX-Hemmer-Zyklus bei Kindern von Müttern mit Präeklampsie lag bei 66,1% (n=39). Bei 13 Kindern (22%) wurde eine Wiedereröffnung des DA beobachtet. Im Vergleich dazu verschloss sich der DA bei den übrigen Kindern nur in 62,2% der Fälle (n=293) und eine Wiedereröffnung wurde bei 89 Kindern (18,9%) echokardiografisch dokumentiert.

4.7 Klinische Verlaufsparameter der Frühgeborenen mit hsPDA

Im Verlauf des primären Krankenhausaufenthaltes der betrachteten Kinder mit behandlungsbedürftigem hsPDA wurden verschiedene klinische Parameter erhoben, welche die gesundheitliche Entwicklung der Studienpopulation näher charakterisieren. In Tabelle 5 ist detailliert aufgeführt, von welchen Erkrankungen diese sehr kleinen Frühgeborenen betroffen waren und wie stark die Ausprägung des jeweiligen Krankheitsbildes war.

Das Vorliegen einer höhergradigen intraventrikulären Hirnblutung sowie die Entwicklung einer periventrikulären Leukomalazie wirken sich auf das spätere entwicklungsneurologische Outcome der Kinder aus. Aufgrund der meist lange benötigten maschinellen Beatmung sowie lokal ablaufender Entzündungsreaktionen entwickeln viele VLBW-Frühgeborene eine bronchopulmonale Dysplasie. Die noch nicht abgeschlossene Gefäßentwicklung der Retina von Frühgeborenen reagiert sehr sensibel, z.B. auf die Sauerstoffkonzentration, sodass retinale Veränderungen im Sinne einer ROP auftreten können.

Bei der näheren Betrachtung von Tabelle 5 fällt auf, dass sich die Häufigkeit des Auftretens typischer klinischer Probleme von Frühgeborenen in Abhängigkeit vom Erfolg der medikamentösen Ductusintervention deutlich unterscheidet. So kann beispielsweise eine zeitnahe Reduktion des zusätzlichen Sauerstoffbedarfes ein Hinweis für einen Behandlungserfolg der Ductustherapie sein. Erfolgreich therapierte Frühgeborene benötigten im Mittel für 34,5 Tage eine Sauerstoffzufuhr von >21%, wohingegen Kinder mit erfolgloser medikamentöser Ductusintervention im Mittel für 67,5 Tage mit zusätzlichem Sauerstoff therapiert werden mussten. Mehr Kinder erkrankten an den typischen Frühgeborenenkrankheiten wie PVL, ROP oder einer schweren IVH, wenn die medikamentöse Ductusintervention erfolglos blieb. Außerdem fällt auf, dass die Therapieversager deutlich später (22,5 Tage) das Krankenhaus verlassen konnten als die erfolgreich therapierten Kinder.

Tab. 5: Häufigkeit ausgewählter klinischer Verlaufsparameter der Studienpopulation.

		Alle	Therapieerfolg	Therapieversager
PVL, n (%) von 471		45 (9,56)	21 (46,7) *	24 (53,3)
IVH-Grad, n (%) von 471	Keine	325 (69,0)	209 (64,3)	116 (35,7)
	Grad ≤ 2	101 (21,4) +	62 (61,4)	39 (38,6)
	Grad 3	25 (5,3)	13 (52,0)	12 (48,0)
	Grad 4	20 (4,3)	8 (40,0)	12 (60,0)
NEC-Grad, n (%) von 470 Kindern	0 (keine)	418 (88,9)	259 (62,0)	159 (38,0)
	≤ 2	38 (8,1)	22 (57,9)	16 (42,1)
	3	14 (3,0)	11 (78,6)	3 (21,4)
BPD, n		445	279 **	166
BPD-Schweregrad, n (%) von 445 Kindern	Keine	119 (26,8)	101 (84,9)	18 (15,1)
	1 (mild)	182 (40,9)	121 (66,5)	61 (33,5)
	2 (moderat)	78 (17,5)	33 (42,3)	45 (57,7)
	3 (schwer)	66 (14,8)	24 (36,4)	42 (63,6)
ROP- Stadium, n (%) von 450 Kindern	Keine	285 (63,3)	205 (71,9)	80 (28,1)
	≤ 2	96 (21,3)	52 (54,2)	44 (45,8)
	3	26 (5,8)	9 (34,6)	17 (65,4)
	4	21 (4,7)	7 (33,3)	14 (66,7)
	5	22 (4,9)	8 (36,4)	14 (63,6)
Sauerstofftherapie, Dauer in LT, Median (Range)		45 (0-209)	34,5 (0-209) **	67,5 (0-205)
Hospitalisierungsdauer in Tagen, Median (Range)		84 (3-288)	77,5 (4-228) **	100 (3-205)
Verstorbene, n		34 +	16	17

Zu Tab.5: Klassifikation der IVH nach Papile [100], Klassifikation der NEC nach Bell [101], BPD Schweregrad nach Bancalari [102] und Jobe [103], ROP-Einteilung nach ICROP [104.]
***** = statistische Signifikanz bei * $p<0,05$ und ** $p<0,001$ für den Vergleich zwischen Therapieerfolg und –versagen. **+** = 1 Kind ist vor Evaluierung des Therapieerfolges verstorben und wurde den Therapieversagern zugeschlagen.

4.8. Korrelationen

Es wurde überprüft, ob GA und GG mit der Thrombozytenanzahl an den erhobenen Therapiezeitpunkten (1. Lebenstag, vor und nach dem 1. bzw. 2. Zyklus) korrelieren. Außerdem wurde berechnet, ob die Thrombozytenwerte an den erfassten Zeitpunkten mit dem GG und GA korrelieren.
Es konnte in beiden Betrachtungen keine Korrelation festgestellt werden, da sich in den Berechnungen kein Wert über 0,5 ergab.

5. Diskussion

Es ist lange bekannt, dass Thrombozyten an den Abläufen der Blutstillung und Gewebereparatur beteiligt sind [41].
Erst im Jahre 2010 wurde die Rolle der Thrombozyten beim Ductusverschluss durch die Erkenntnisse, welche die Arbeitsgruppe um Echtler et al. mittels intravitaler konfokaler Mikroskopie im Tierexperiment gewann, in den Fokus gerückt. Dies gab den Anlass in dieser Studie zu überprüfen, inwieweit sich die Ergebnisse der Tierexperimente auf menschliche Thrombozyten beim Ductusverschluss übertragen lassen. Den Ergebnissen dieser Studie liegen die Betrachtungen von 471 Kindern mit hsPDA aus einer Gesamtpopulation von 1641 VLBW-Frühgeborenen aus dem 10-Jahres-Zeitraum von 1998-2008 zugrunde. Bei 179 dieser Kinder blieb trotz normaler Thrombozytenwerte der mittels der COX-Hemmer Indometacin oder Ibuprofen medikamentös induzierte Ductusverschluss aus.

Die Frage nach dem Einfluss der Thrombozytenanzahl auf einen erfolgreichen Verschluss des PDAs bei VLBW-Neugeborenen lässt sich anhand der von uns erhobenen Daten nicht abschließend beantworten. Es zeigte sich zwar, dass die Höhe der Thrombozytenwerte vor einer pharmakologischen PDA-Therapie nicht mit dem Versagen der Therapie assoziiert ist, aber sehr wohl ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe der Thrombozytenzahl während der pharmakologischen Therapie und dem erfolgreichen PDA-Verschluss existiert. Des Weiteren fiel in dieser Studie ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer niedrigen Thrombozytenzahl am 1. Lebenstag und dem Vorliegen einer mütterlichen Präeklampsie auf. Außerdem sind ein niedrigeres GG, ein niedrigeres GA und ein niedrigerer CRIB-Score signifikant häufiger mit einem Therapieversagen assoziiert.

Im Gegensatz zur retrospektiven Studie von Echtler et al. [25] konnte unsere Studie, ebenso wie ältere Studien aus den USA und Japan [105,106], keine Assoziation zwischen ausbleibendem Ductusverschluss und dem Vorliegen einer Thrombozytopenie vor dem Beginn einer medikamentösen Ductusintervention aufzeigen. Grundlegend für diesen Unterschied kann die Betrachtung kleinerer Fallzahlen in der Vergangenheit gewesen sein. In unserer Studienpopulation befanden sich 208 weibliche und 263 männliche VLBW-Frühgeborene mit einem GA von 23 bis

34 SSW, bei denen sonographisch ein hsPDA festgestellt wurde (Anteil von 28,7% an der Gesamtpopulation). Echtler's Studie [25] betrachtete über einen Zeitraum von fast 6 Jahren (von Januar 2003 bis November 2008) 123 Frühgeborene mit einem GA zwischen 24 bis 30 SSW. 71% (n=78) der 123 Kinder hatten einen PDA. Das Geschlechterverhältnis war ausgeglichen.

Die veröffentlichten Ergebnisse von Fujioka et al. [106] beziehen sich auf 118 japanische VLBW-Frühgeborene, welche ebenfalls mit einem GA zwischen 24 bis 30 SSW im Zeitraum von Januar 2004 bis März 2010 zur Welt kamen. Das japanische Studiendesign orientiert sich an dem der Arbeitsgruppe von Echtler et al. [25]. Insgesamt wurde bei 35 der 118 Kinder ein PDA festgestellt. Das entspricht einer Häufigkeit von 30% und ist somit wesentlich niedriger als die von Echtler et al. berichteten 71% [25] in der deutschen Studienkohorte, allerdings ähnlich der von uns ermittelten PDA-Inzidenz (28,7%).

Die 2011 von Shah et al. [105] veröffentlichte Studie überprüft die von Echtler im Mausmodell gewonnenen Ergebnisse. Mit einer moderat großen Studienpopulation von 497 frühgeborenen Kindern mit ausgewogenem Geschlechterverhältnis, die ein GA von unter 28 SSW aufwiesen und im Zeitraum von Januar 1995 bis Dezember 2009 geboren wurden, ist eine Vergleichbarkeit zu unserer Studie gegeben. In der Studie von Shah et al. hatten 169 Kinder einen echokardiographisch nachgewiesenen PDA. Die Studienpopulation von Boo et al. [81] ist von geringer Größe. Lediglich 60 frühgeborene Kinder (<1750g, <37 SSW und mit ausgeglichenem Geschlechterverhältnis), die von Januar 2002 bis September 2004 auf die Welt kamen, wurden in diese Studie eingeschlossen. Bei 40% (n=24) der Kinder wurde am 7.Tag (Median) ein PDA diagnostiziert. Damit ist die PDA-Inzidenz niedriger als in Echtler's Studie. Ursächlich hierfür kann einerseits das höhere GA sein, aber auch die Tatsache, dass Boo et al. nur Frühgeborene mit klinisch evidentem PDA in die Studie einbezogen haben. Wir schließen aus diesen Daten, dass die deutlich höhere Fallzahl unserer Studie ein repräsentativeres Ergebnis als die früherer Studien zulässt.

In unserer Studie zeigte sich analog zu den in diesem Jahr publizierten Ergebnissen von Ahamed et al. [107], dass die Höhe der Thrombozytenwerte vor einer pharmakologischen PDA-Therapie nicht mit dem Versagen der Therapie assoziiert ist. Dies gilt in unserer Studie auch für die separate Betrachtung von VLBW- und ELBW-Frühgeborenen. Die Ergebnisse unserer Arbeit bestärken weiterhin die Annahme von

Sallmon et al. [96] aus einer deutschen Studie an 1350 Kindern mit vergleichbarem Herkunfts- und Krankheitsprofil, dass eine Thrombozytopenie innerhalb der ersten 24 Lebensstunden nicht mit dem Versagen eines pharmakologischen PDA-Verschlusses in Verbindung gebracht werden kann. Die benannten Risikofaktoren (Sepsis, niedriges GA, niedriges GG) für das Persistieren eines offenen DA nach der Geburt stimmen, die Sepsis ausgenommen, mit denen für das Versagen einer Therapie mit COX-Hemmern in dieser Studie identifizierten Risikofaktoren überein. Zusätzlich zeigt sich anhand unserer Ergebnisse ein hoher CRIB-Score als weiterer Indikator für ein Therapieversagen bei den kränkeren Kindern. In den Veröffentlichungen von Boo [81] und Ahamed [107] wurde ein Zusammenhang zwischen niedrigen Thrombozytenzahlen vor einer Ductustherapie mit Indometacin und einem verringerten Ansprechen auf die Therapie beschrieben. Die prospektive Studie von Boo et al. [81] aus dem Jahr 2006 identifizierte einen großen PDA, ein niedriges GG (Mittelwert 1027g), und niedrigere Thrombozytenzahlen (bei PDA im Mittel von $137{,}1 \times 10^9$/L, ohne PDA $184{,}4 \times 10^9$/L) als wichtigste Prädiktoren für das Versagen von Indometacin in der PDA-Therapie von Frühgeborenen unter 1750g am Ende der ersten Lebenswoche. Wenn die Kinder nicht auf den 1. Indometacin-Zyklus mit Verschluss des PDAs reagierten, beobachteten die Studienautoren auch nur einen geringen Erfolg von Zyklus 2 und 3, insbesondere bei spätem Therapiebeginn. Ahamed et al. [107] zeigten ebenso wie wir, dass auch die Thrombozytenzahl während des 1. Therapiezyklus nicht mit dem erfolgreichen Ausgang der Ductustherapie assoziiert ist. Dagegen schlussfolgerten Boo et al. aus ihren Untersuchungen, 4 Jahre bevor Echtler et al. es mikroskopisch beobachteten, dass eine höhere Anzahl an Thrombozyten einen besseren Verschluss des Ductuslumens ermöglichen würde. Auch wir sahen in unserer Studie, dass sich eine höhere Thrombozytenzahl vor und nach dem 2. Therapiezyklus positiv auf den endgültigen Erfolg einer PDA-Therapie auswirkt. Des Weiteren stellten wir fest, dass die Höhe der Thrombozytenzahl nach dem 1. Therapiezyklus bei ELBW-Kindern signifikant mit dem Gesamterfolg der COX-Hemmer-Therapie assoziiert ist.

Der Fokus der Studie von Shah et al. [105] liegt auf dem ausbleibenden PDA-Verschluss an Tag 3 nach prophylaktischer Therapie und am Tag 7 nach symptomatischer Therapie sowie der Wiedereröffnung des DA trotz prophylaktischer Indometacingabe. Das zum Ductusverschluss verwendete Protokoll unterscheidet sich allerdings grundlegend von dem in dieser Arbeit, da es sich um eine prophylaktische COX-Hemmer-Therapie handelt. Hierzu wurden 3 Dosen Indometacin in 24h-Intervallen

ab einem Lebensalter von 15 Stunden nach der Geburt verabreicht. Dopplersonographisch wurde vor der 3. prophylaktischen Gabe am 3. Tag nach einem PDA gesucht und nur bei positivem Nachweis wurden 3 weitere therapeutische Gaben Indometacin verabreicht. Die Thrombozytenwerte wurden in der 1. Lebenswoche vor jeder COX-Hemmer-Gabe und jeden Tag danach erfasst. Die Therapie wurde unterbrochen, wenn Thrombozytenwerte von <50x10^3 pro µL auftraten und erst nach der Gabe von Thrombozytenkonzentraten fortgesetzt. Der Therapieerfolg wurde mittels Dopplersonographie am 7. Tag nach der letzten Indometacin-Dosis kontrolliert. 34% der beobachteten Frühgeborenen hatten nach 2 Gaben einen PDA. Nach Prophylaxe und Therapie mit Indometacin am 7. LT. wurde bei 19% der Frühgeborenen ein PDA festgestellt. Bei 14% der Kinder wurde eine Wiedereröffnung des DA festgestellt. Im Vergleich dazu ergab sich eine PDA-Häufigkeit von 28,7% (471 von 1641 Neugeborenen) vor Therapiebeginn in unserer Studienpopulation. Problematisch ist ein weiterer Vergleich der Daten, da die prophylaktische Therapie in der Studie von Shah et al. keine Aussage hinsichtlich der Anzahl der Fälle, in denen sich der Ductus auf natürlichem Wege verschlossen hätte, ermöglicht. Von Relevanz ist dagegen die Betrachtung des Thrombozytennadirs in Shahs Studie. Dieser ist signifikant mit der PDA-Inzidenz an Tag 3 und Tag 7 assoziiert, allerdings liegt der Durchschnittsnadir bei Vorhandensein eines PDA über 150x10^3 pro µL, was dem unteren Grenzwert für reife NG entspricht. Die absolute Verteilung der Thrombozyten reicht sich von 20 bis 437 x10^3 pro µL in der ersten Lebenswoche. Daraus schlussfolgert die Arbeitsgruppe um Shah, dass es keinen Zusammenhang zwischen Thrombozytennadir bzw. niedrigen Thrombozyten und der Fähigkeit des Ductus zum Verschluss und Remodelling gibt. In diesem Punkt stimmen die Beobachtungen mit denen aus dieser Arbeit sowie mit den publizierten Ergebnissen von der Arbeitsgruppe um Bas-Suaréz [108] überein. Anhand des Thrombozytennadirs lässt sich auch mit Hilfe unserer Studie keine generelle Aussage über den Erfolg einer Therapie mit COX-Hemmern bei Frühgeborenen mit hsPDA machen. Allerdings konnten wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen Therapierfolg und Thrombozytennadir (p=0,006) für die Gruppe der ELBW-Kinder feststellen.

Der Thrombozytennadir trat in unserer Studie nicht immer vor Therapiebeginn auf, sondern durchschnittlich am 5. Lebenstag. Der physiologische Nadir wird, nach dem Abfall der Thrombozyten nach der Geburt, an Tag 4 oder 5 erwartet [109]. Es folgt ein Anstieg der Thrombozyten auf mehr als 150 x10^9/L an den Tagen 7-10. Reifgeborene

verfügen bei Geburt über 150 bis 450 x10^9/L Thrombozyten [42]. Bei VLBW-Frühgeborenen wurden am 3. LT im Median 203,5x10^9/L Thrombozyten (10. Perzentile: 58x10^9/L, 90. Perzentile: 550x10^9/L) gezählt [43]. Dies erschwert die Beurteilung des Einflusses einer Thrombozytopenie auf den Verlauf der pharmakologischen Ductustherapie mit COX-Hemmern. Die Ergebnisse dieser Studie sprechen dafür, dass ein Zusammenhang zwischen der Thrombozytenzahl nach sowie zwischen den Therapiezyklen und dem Gesamterfolg der pharmakologischen Ductustherapie besteht. Dagegen wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Thrombozytennadir und der benötigten Anzahl an Therapiezyklen zum erfolgreichen Ductusverschluss festgestellt.

Bisher gibt es unter Neonatologen keine eindeutige Festlegung, wie eine Thrombozytopenie definiert wird [110]. In einer neonatologischen Untersuchung [111] bei Kindern mit einem GA unter 32 Wochen liegt die 5. Perzentile bei 104x10^9 Thrombozyten/L. Echter et al. berichteten, dass Thrombozytenzahlen zwischen 101x10^9/L und 140x10^9/L am ersten Lebenstag ein unabhängiger Prädiktor für einen PDA seien. Auch in der Metaanalyse von Simon et al. [110] wurde ein geringer, aber signifikanter Zusammenhang zwischen niedrigen Thrombozytenzahlen in den ersten Lebenstagen und dem Auftreten eines PDA bei VLBW-Kindern festgestellt. Allerdings hatte die Mehrzahl der Frühgeborenen, die in der ersten Lebenswoche eine Thrombozytopenie entwickelten, niedrig-normale (150-200x10^9/L) Thrombozytenwerte oder eine milde Thrombozytopenie bei Geburt [108]. Wie in Echtler's Studie lag in unserer Studienpopulation ein ausgeglichenes Verhältnis der Grunddaten vor; ein ähnliches GA sowie ein ähnlich hoher Prozentsatz an thrombozytopenen Frühgeborenen (28%). Von den von Echtler et al. betrachteten Kindern litten 19 unter einer Thrombozytopenie (im Median: 125x10^3 Thrombozyten pro µL). Eine Thrombozytopenie definierte die Arbeitsgruppe um Echtler mit einer Thrombozytenanzahl von weniger als 150x10^3 pro µL. Eine Angabe, zu welchem Zeitpunkt die Thrombozytenwerte erfasst wurden, fehlt. Bei den 19 thrombozytopenen Frühgeborenen (23%) blieb der Ductusverschluss aus und bei den übrigen Kindern verschloss sich in 36 Fällen der PDA (35%). Eine Intervention zum Ductusverschluss im Beobachtungszeitraum wird bei Echtler et al. nicht beschrieben. In unserer Studie zählten wir 114 VLBW-Kinder (5,7%) und 333 ELBW-Kinder (94,3%), die unter einer Thrombozytopenie litten. Der japanischen Studie von Fujioka [106] liegt im Gegensatz

zu unserer Untersuchung ein heterogenes Verhältnis von 1.) 19 thrombozytopenen Frühgeborenen (16%) zu 99 frühgeborenen Kindern (84%) mit einer normalen Anzahl an Thrombozyten (>150x10^9/L) und 2.) 16 männlichen Frühgeborenen (23,5%) mit einer Thrombozytopenie zu 52 männlichen Frühgeborenen mit normalen Thrombozytenzahlen (52%) zu Grunde. Fujioka et al. fanden keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Thrombozytopenie und der PDA-Verschlussrate ihrer Studienpopulation. Ein Kritikpunkt, der die Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen unserer Studie erschwert, ist, dass es im publizierten Artikel der Arbeitsgruppe von Fujioka nicht nachvollziehbar ist, zu welchem Zeitpunkt welche Thrombozytenwerte erfasst wurden. Außerdem kann kein Vergleich bezüglich des Einflusses von COX-Hemmern im Therapieverlauf angestellt werden, da von Fujioka et al. die 16 prophylaktisch mit Indometacin behandelten Kinder nicht in die Studie eingeschlossen wurden. Als Grund für das von Echtlers Publikation abweichende Ergebnis stellten Fujioka et al. Unterschiede im Aufbau des menschlichen DA im Vergleich zum murinen DA zur Diskussion. Des Weiteren fiel ein signifikant niedrigeres GG und GA bei den japanischen thrombozytopenen Frühgeborenen auf. Dass kleinere, unreifere Frühgeborene ein schlechteres Outcome der medikamentösen Ductustherapie haben, konnten wir bereits zeigen [112]. Bei den Frühgeborenen mit niedrigerem GG und GA fielen in dieser Studie vergleichsweise niedrigere Thrombozytenwerte auf, was aber nicht immer das Auftreten einer Thrombozytopenie im Therapieverlauf bedeutete. Bei 333 unserer ELBW-Kinder (94,3%) wurde eine Thrombozytopenie nachgewiesen. Der Thrombozytennadir fiel bei diesen ELBW-Frühgeborenen deutlich niedriger als bei den VLBW-Kindern (siehe Abb.12) aus und hatte nachweislich einen Einfluss auf den COX-Hemmer-Therapieerfolg.

Zieht man die AWMF-Leitlinie [45] zu Rate, so gilt eine Thrombozytopenie als relative Kontraindikation für die Indometacintherapie, obwohl die Veränderung der Thrombozytenfunktion mit Aggregationshemmung nur in vitro relevant ist. NSARs, zu denen auch Indometacin und Ibuprofen gehören, hemmen die Thrombozytenaktivierung und verlängern die Blutungszeit in vitro. In vivo besitzen sie dagegen einen prothrombotischen Effekt [25,113]. Es ergab sich im Studienzeitraum eine unterschiedliche Bevorzugung von Indometacin oder Ibuprofen durch die neonatologischen Teams am jeweiligen Campus. Im April 2001 erfolgte der Wechsel von Indometacin auf Ibuprofen, da mehrere Publikationen Ibuprofen eine neuroprotektive Wirkung bei vergleichbarer Wirksamkeit [85] bezüglich des PDA-

Verschlusses zusprachen. Trotzdem blieb die Vergleichbarkeit der Therapiestandards zur medikamentösen Ductusintervention eines hsPDA an beiden Campi erhalten. 289 Kinder wurden initial mit Indometacin und 182 mit Ibuprofen behandelt (siehe Abb.8).

Die Auswertung unserer Studiendaten ergab, dass 55 der 471 Kinder im Verlauf der COX-Hemmer-Therapie Thrombozytenkonzentrate erhielten und zeigte, dass diese keinen Einfluss auf den Erfolg einer pharmakologischen Ductustherapie haben. Dieses Ergebnis bestätigt die Aussage von Andrew et al. [33], das die Gabe von Thrombozytenkonzentraten bei milder (100-150x10^9/L) bis moderater (50-100x10^9/L) Thrombozytopenie die PDA-Inzidenz nicht beeinflusst. In der Studie von Shah et al. [105] wurden 6 der 497 Kinder Thrombozytenkonzentrate verabreicht, aber nicht beschrieben, ob sich diese Gabe auf den PDA-Verschluss ausgewirkt hat. Obwohl der Nutzen nicht zweifellos belegt ist, werden Thrombozytenkonzentrate in der Praxis unter bestimmten Umständen als Prophylaxe, d.h. beim nicht blutenden Patienten, eingesetzt. Die publizierten Empfehlungen klaffen weit auseinander und eine neonatologische Leitlinie ist derzeit noch nicht vorhanden [114,41]. Als Grenzwerte für den Einsatz einer Thrombozytentransfusion bei den Frühgeborenen aus dieser Studie galten folgende: Thrombozytenkonzentrate (TK) wurden als Prophylaxe bei stabilen Kindern mit einer Thrombozytenzahl von <30x10^9/L und bei instabilen Kindern mit einer Thrombozytenzahl von <50x10^9/L eingesetzt. Frühgeborene mit einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) oder einer gesicherten Thrombozytenfunktionsstörung erhielten ohne Einschränkungen bei klinischer Notwendigkeit ein TK.
In der Literatur geht man bei Neugeborenen davon aus, dass bei 0,5-0,9% eine milde Thrombozytopenie <150x10^9/L im Nabelschnurblut [115] vorliegt. Weiterhin beobachteten Ferrer-Marin et al., dass unabhängig vom Vorhandensein eines PDAs die Inzidenz einer Thrombozytopenie umgekehrt proportional zum GA ist und bei ELBW-Kindern 70% erreicht [51]. Daraus lässt sich wie aus den Ergebnissen dieser Arbeit schließen, dass nicht die Anzahl der Thrombozyten allein ein Problem darstellt, sondern vielmehr eine Einschränkung ihrer Funktionstüchtigkeit einen erfolgreichen Verschluss des DA behindert. Auch die Erkenntnis, dass Reifgeborene mit einer schweren Thrombozytopenie (0,12-0,14% mit <50x10^9/L im Nabelschnurblut [91]), mit einem Wiskott-Aldrich-Syndrom oder einer alloimmunen Thrombozytopenie keine höhere PDA-Inzidenz haben [105], bestärkt diesen Gedanken.

Eine Präeklampsie sowie eine aszendierende Infektion der Mutter sind häufige Gründe für vorzeitige Wehentätigkeit und Auslöser einer Frühgeburt. Das mütterliche Amnioninfektionssyndrom (AIS, Chorioamnionitis) als Folge der aufsteigenden bakteriellen Infektion stellt eine große Gefahr für das Auftreten einer kindlichen Sepsis dar. Es kann sowohl prä- als auch peripartal zur Übertragung der Bakterien und Infektion des Kindes kommen. Schwere Infektionen, die durch Bakterien, aber auch Pilze und Viren, entstehen, können eine neonatale Thrombozytopenie auslösen [41]. In unserer Studie erkrankten im Verlauf ihres primären stationären Aufenthaltes 417 der 471 Kinder an einer Sepsis. Am 1.und 2. Lebenstag war das höchste Sepsisvorkommen zu verzeichnen (siehe Abb. 15). Somit handelt es sich um die early onset-Form. Bei den an einer Sepsis erkrankten Kindern waren im Mittelwert niedrigere Thrombozytenwerte festzustellen. 89 der Kinder (18,9%) zeigten eine schwere Thrombozytopenie mit Thrombozytenwerten unter $50x10^3$ pro µL.
Im Rahmen einer Sepsis erhöht sich der PGE_2-Spiegel, was ein Persistieren bzw. eine Wiedereröffnung des DA zur Folge haben kann. 133 der 471 Kinder (28,2%) in unserer Studie erkrankten an einer late onset Sepsis. Brown et. al. [115] beobachteten, dass eine Sepsis mit disseminierter intravasaler Gerinnung und eine NEC 80% der nach dem 3. LT auftretenden neonatalen Thrombozytopenien ausmachen und mit einer reaktiven Steigerung der Thrombopoese einhergehen. Da die Häufigkeit einer NEC aufgrund wesentlicher Therapieverbesserungen in den letzten Jahren stark gesunken ist [95], ist mittlerweile eine Änderung der Häufigkeitsverteilung anzunehmen. In unserer Studie konnten wir, im Gegensatz zu Kim et al. [118], keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Sepsis und dem Versagen einer COX-Hemmer-Therapie feststellen. In der Studie von Boo et al. [81] wurde beschrieben, dass 9 der 60 Kinder an einer Sepsis erkrankten, allerdings gehen die Autoren nicht auf eine mögliche Beeinflussung der Thrombozytenzahl oder des Ductusverschlusses ein.

In unserer Studie beobachteten wir bei 21,7% der Kinder (n=102) eine Wiedereröffnung des Ductus nach dem 1. Therapiezyklus mit COX-Hemmern. Eine Abhängigkeit des Therapieerfolges von der Thrombozytenzahl konnten wir für keinen der bis zu 3 COX-Hemmer-Zyklen nachweisen. Die Arbeitsgruppe um Shah hat eine Wiedereröffnungsrate von 14% nach dem 1.Therapiezyklus mit Indometacin festgestellt, konnte aber ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen der Höhe der Thrombozytenzahl und einem Therapieversagen feststellen.

Rheinlaender et al. [94] berichteten 2009, dass sie in ihrer Studienpopulation aus 182 VLBW-Kindern mit hsPDA einen signifikanten Zusammenhang zwischen Grad der Frühgeburtlichkeit, neonataler Morbidität und neonataler Mortalität feststellen konnten. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kommen auch die Arbeitsgruppen um Ahamed und Bas-Suárez [107,108]. Die vorgestellten Ergebnisse bezüglich GG, GA und CRIB-Score entsprechen denen in unserer Studienpopulation (siehe Tab. 1). Bei Betrachtung der klinischen Verlaufsparameter in unserer Studienpopulation fällt auf, dass wir ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen Therapieversagen und dem Auftreten einer BPD, der Dauer einer Sauerstofftherapie sowie der Hospitalisierungsdauer feststellen konnten. In wieweit dies tatsächlich auf die längere Persistenz des Ductus bei diesen Kindern zurückzuführen ist oder lediglich mit der ausgeprägteren Unreife der Therapieversager zusammenhängt, ist unklar. Im Gegensatz zu Rheinlaender et al. zeigte sich bei unseren VLBW-Kindern auch ein signifikanter Zusammenhang zwischen Therapieversagen und dem Auftreten einer PVL. Einen Zusammenhang zwischen dem Ausgang einer COX-Hemmer-Therapie und dem Auftreten einer IVH, einer NEC und einer ROP >2° konnten wir nicht bestätigen.

Das in unserer Studie vorwiegend auf Berlin und Brandenburg beschränkte Patienteneinzugsgebiet der neonatologischen Kliniken der Charité bedingt eine leicht eingeschränkte Abbildung der Verhältnisse in Deutschland und kann regionale Einflüsse nicht in dem Maße ausschließen, wie es in einer Multicenter-Studie möglich wäre. Ein ähnliches Problem ergibt sich für die Studie von Fujioka [106], da nur Kinder asiatischer Herkunft betrachtet wurden. Ob ein Vergleich zu europäischen Frühgeborenen aufgrund des abweichenden ethnischen Hintergrundes möglich ist, bleibt daher fraglich.
Weiterhin weist der retrospektive Charakter dieser Studie Schwächen auf, da die für die Auswertung nutzbaren Daten auf die vorhandenen Datensätze und archivierten Laborparameter limitiert sind. Retrospektiv können nicht alle Einflussfaktoren identifiziert oder berücksichtigt werden. Da die Laborparameterkontrollen entsprechend dem klinischen Zustand der Kinder und im Sinne des neonatologischen Minimalhandling-Prinzips erfolgten, variiert der Umfang der Datensätze.

Zukünftige prospektive Studien zur Untersuchung der Bedeutung der Thrombozyten für den Verschluss des DA bei Reif- und Frühgeborenen sollten neben der Thrombozytenzahl auch Parameter der Thrombozytenfunktion berücksichtigen.

6. Literaturverzeichnis

1. Galenus. Opera Omnia IV:243. 131 a.D.
2. Obladen M. History of the Ductus Arteriosus: 1. Anatomy and Spontaneous Closure. Neonatology 2011;99:83-89
3. Gräper L. Die anatomischen Verhältnisse kurz nach Geburt. III. Ductus Botalli . Zeitschrift für Anatomie und Entwicklungsgeschichte 1921;61:312- 29
4. Skinner J.Diagnosis of patent ductus arteriosus. Semin Neonatol. 201;6(1):49-61
5. Congdon E. Transformation of the aortic arch system during development of the human embryo. Contrib Embr Carnegie Instit Washington 1922;14:47-110
6. Duale Reihe Anatomie, 1. Auflage, Thieme Verlagsgruppe, Stuttgart, New York, Delhi, Rio; 2008, S.117
7. Schneider DJ, Moore JW. Patent ductus arteriosus. Circulation 2006;114:1873-82
8. Obladen M, Koehne P. Interventions for Persisting Ductus Arteriosus in the Preterm Infant. Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2005, S.17
9. Rheinlaender C, Weber SCT, Sarioglu N, Strauß E, Obladen, Koehne P. Changing Expression of Cyclooxygenases and Prostaglandin Receptor EP4 During Development of the Human Ductus Arteriosus. Pediatr Res 2006; 60:270-275
10. Smith GC. The pharmacology of the ductus arteriosus. Pharmacol. Rev. 1998;50:35-58
11. Thorburn GD. The placenta, PGE2 and parturition. Early Hum Dev 1992;29:63-73
12. Persistierender Ductus arteriosus, Kinderherzchirurgie Uniklinik RWTH Aachen, (Seitenaufruf am 17.11.2015 über http://www.ukaachen.de/kliniken-institute/kinderherzchirurgie/fuer-patienten/herzfehler/persistierender-ductus-arteriosus-pda.html)
13. Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. Pediatrics 2010;125:1020-1030
14. Hermes-DeSantis ER, Clyman RI. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management. J. Perinatol. 2006;26:Suppl1, S14-S18 discussion S22-S23
15. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. Am J Obstet Gynecol 2007;196:147 e1-8

16. Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, Claure N, Poole C, Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. J Pediatr 1995;126:605-10.
17. Cassady G, Crouse DT, Kirklin JW, et al. A randomized, controlled trial of very early prophylactic ligation of the ductus arteriosus in babies who weighed 1000 g or less at birth. N Engl J Med 1989;320:1511-6.
18. Evans N, Kluckow M. Early ductal shunting and intraventricular haemorrhage in ventilated preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1996;75:F183-6.
19. Kluckow M, Evans N. Low superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2000;82:F188-94.
20. Hammerman C. Patent ductus arteriosus. Clinical relevance of prostaglandins and prostaglandin inhibitors in PDA pathophysiology and treatment. Clin Perinatol 1995;22:457-79
21. Coceani F, Kelsey L. Endothelin-1 release from lamb ductus arteriosus: relevance to postnatal closure of the vessel. Can J Physiol Pharmacol 1991;69:218-21
22. Coceani F, Liu Y, Seidlitz E, et al. Endothelin A receptor is necessary for O(2) constriction but not closure of ductus arteriosus. Am J Physiol 1999;277:H1521-31
23. Clyman RI. Mechanisms regulating the ductus arteriosus. Biol. Neonate 2006;89:330-335
24. Kajino H, Chen YQ, Chemtob S, Waleh N, Koch CJ, Clyman RI. Tissue hypoxia inhibits prostaglandin and nitric oxide production and prevents ductus arteriosus reopening. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2000;279:R278-86
25. Echtler K, Stark K, Lorenz M et al. Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus. Nature Medicine 2010;16:75-82.
26. Reller MD, Ziegler ML, Rice MJ, Solin RC, McDonald RW. Duration of ductal shunting in healthy preterm infants: an echocardiographic color flow Doppler study. J Pediatr 1988;112:441-6
27. Slomp J, Gittenberger-de Groot AC, Glukhova MA, et al. Differentiation, dedifferentiation, and apoptosis of smooth muscle cells during the development of the human ductus arteriosus. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17:1003-9
28. Reller MD, Ziegler ML, Rice MJ, Solin RC, McDonald RW. Duration of ductal shunting in healthy preterm infants: an echocardiographic color flow Doppler study. J Pediatr 1988;112:441-6

29. Weiss H, Cooper B, Brook M, Schlueter M, Clyman R. Factors determining reopening of the ductus arteriosus after successful clinical closure with indomethacin. J Pediatr 1995;127:466-71
30. Clyman RI, Mauray F, Roman C, Rudolph AM. PGE2 is a more potent vasodilator of the lamb ductus arteriosus than is either PGI2 or 6 keto PGF1alpha. Prostaglandins 1978;16:259-64
31. Clyman RI. Mechanisms regulating the ductus arteriosus. Biol Neonate. 2006; 89:330–5.
32. Kajino H, Goldbarg S, Roman C, Liu BM, Mauray F, Chen YQ, et al. Vasa vasorum hypoperfusion is responsible for medial hypoxia and anatomic remodeling in the newborn lamb ductus arteriosus. Pediatr Res. 2002; 51:228–35.
33. Andrew M, Vegh P, Caco C, Kirpalani H, Jefferies A, Ohlsson A, et al. A randomized, controlled trial of platelet transfusions in thrombocytopenic premature infants. J Pediatr. 1993; 123:285–91.
34. Clyman RI. Ibuprofen and patent ductus arteriosus. N Engl J Med 2000;343:728-30.
35. Seidner SR, Chen YQ, Oprysko PR, et al. Combined prostaglandin and nitric oxide inhibition produces anatomic remodeling and closure of the ductus arteriosus in the premature newborn baboon. Pediatr Res 2001;50:365-73
36. Momma K, Toyono M. The role of nitric oxide in dilating the fetal ductus arteriosus in rats. Pediatr Res 1999;46:311-5
37. Levin M, McCurnin D, Seidner SR, et al. Postnatal constriction, ATP depletion, and cell death in the mature and immature ductus arteriosus. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2006;290:R359-64
38. Clyman RI, Waleh N, Black SM, Riemer RK, Mauray F, Chen YQ. Regulation of ductus arteriosus patency by nitric oxide in fetal lambs: the role of gestation, oxygen tension, and vasa vasorum. Pediatr Res 1998;43:633-44
39. Cotton RB, Stahlman MT, Bender HW, Graham TP, Catterton WZ, Kovar I. Randomized trial of early closure of symptomatic patent ductus arteriosus in small preterm infants. J Pediatr 1978;93:647-51
40. van de Bor M, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, Ruys JH. Patent ductus arteriosus in a cohort of 1338 preterm infants: a collaborative study. Paediatr Perinat Epidemiol 1988;2:328-36

41. Jorch, Gerhard et al. Neonatologie- Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen, 2010 Thieme Verlagsgruppe, Stuttgart, New York, Delhi, Rio; 285
42. Forestier F, Daffos F, Galactéros F et al. Hematological values of 163 normal fetuses between 18 and 30 weeks of gestation. Pediatr Res 1986; 20(4): 342-6
43. Obladen M, Diepold K, Maier RF.Venous and arterial hematologic profiles of very low birth weight infants. European Multicenter rhEPO Study Group. Pediatrics 2000; 106(4):707-11
44. Rajasekhar D, Kestin AS, Bednarek FJ et al. Neonatal platelets are less reactive than adult platelets to physiological agonists in whole blood. Thromb Haemost 1994; 72:957-963
45. Diagnostik und Therapie des symptomatischen Ductus arteriosus des Frühgeborenen. Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 024/015, 2011 (Seitenaufruf am 15.09.2014 über http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024015l_S2k_Ductus_arteriosus_Fruehgeborene_2011-08.pdf)
46. Theilmeier G. et al. Endothelial von Willebrand factor recruits platelets to atherosclerosis-prone sites in response to hypercholerolemia. Blood 2002;99:4486-4493
47. Cassady G, Crouse DT, Kirklin JW, et al. A randomized, controlled trial of very early prophylactic ligation of the ductus arteriosus in babies who weighed 1000 g or less at birth. N Engl J Med 1989;320:1511-6.
48. Evans N, Kluckow M. Early ductal shunting and intraventricular haemorrhage in ventilated preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1996;75:F183-6.
49. Pfleiderer A, Breckwoldt M, Martius G.Gynäkologie und Geburtshilfe. 4. Auflage Stuttgart 2001
50. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. N Engl J Med 2001;344:1966-72
51. Ferrer-Marin F, Liu ZJ, Gutti R, Sola-Visner M. Neonatal thrombocytopenia and megakaryocytopoiesis. Semin Hematol. 2010;47(3):281-288
52. Kuhne T, Imbach P. Neonatal platelet physiology and pathophysiology. Eur J Pediatr 1998;157:87-94

53. Lagercrantz H, Katz-Salamon M, Forssberg H. The Stockholm Neonatal Project: neonatal mortality and morbidity at the Children's Centre, Karolinska Hospital. Acta Paediatr Suppl 1997;419:11-5
54. The Vermont-Oxford Trials Network: very low birth weight outcomes for 1990. Investigators of the Vermont-Oxford Trials Network Database Project. Pediatrics 1993;91:540-5.
55. Wyllie J. Treatment of patent ductus arteriosus. Semin Neonatol 2003;8:425-32.
56. Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. Pediatrics 2000;106:659-71.
57. Lee SK, McMillan DD, Ohlsson A, et al. Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU network: 1996-1997. Pediatrics 2000;106:1070-9.
58. Investigators of the Vermont-Oxford Trials Network Database Project. The Network Database Project: very low birth weight outcomes for 1990. Pediatrics. 1993;91(3):540-545
59. Echtler K, Stark K, Genzel- Boroviczény O et al. Does thrombocytopenia contribute to patent ductus arteriosus? Nature Medicine 2011;1:29-31
60. Hermann K, Bose C, Lewis K et al. Spontaneous closure of the patent ductus arteriosus in very low birth weight infants following discharge from the neonatal unit. Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition. 2009;94(1)F48-F50.
61. Skelton R, Evans N, Smythe J. A blinded comparison of clinical and echocardiographic evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. J Paediatr Child Health 1994;30:406-11
62. Mellander M, Larsson LE, Ekstrom-Jodal B, Sabel KG. Prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants using Doppler and M-mode echocardiography. Acta Paediatr Scand 1987;76:553-9.
63. Johnson GL, Breart GL, Gewitz MH, et al. Echocardiographic characteristics of premature infants with patient ductus arteriosus. Pediatrics 1983;72:864-71.
64. Schmitz L, Stiller B, Koch H, Koehne P, Lange P. Diastolic left ventricular function in preterm infants with a patent ductus arteriosus: a serial Doppler echocardiography study. Early Hum Dev 2004;76:91-100.
65. Schmitz L, Stiller B, Pees C, Koch H, Xanthopoulos A, Lange P. Doppler-derived parameters of diastolic left ventricular function in preterm infants with a birth

weight <1500 g: reference values and differences to term infants. Early Hum Dev 2004;76:101-14

66. Tacy TA. Abnormalities of the ductus arteriosus and pulmonary arteries. In: Lai WL, Mertens LL, Cohen MS, Geva T eds. Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease. West Sussex, United Kingdom: Wiley-Blackwell;2009:283-296
67. Deeg KH, Gerstner R, Bundscherer F, Harai G, Singer H, Gutheil H. [Doppler sonographic detection of reduced flow velocity in the celiac trunk of the newborn infant with patent ductus arteriosus Botalli compared to a healthy control group]. Monatsschr Kinderheilkd 1987;135:24-9.
68. Deeg KH, Rupprecht T. [Pulsed Doppler sonographic determination of normal values of blood flow velocities in the anterior cerebral artery in premature and newborn infants]. Klin Padiatr 1988;200:307-15
69. El-Khuffash AF, Molloy EJ. Influence of a patent ductus arteriosus on cardiac troponin T levels in preterm infants. J Pediatr 2008;153:350-3
70. Weiss H, Cooper B, Brook M, Schlueter M, Clyman R. Factors determining reopening of the ductus arteriosus after successful clinical closure with indomethacin. J Pediatr 1995;127:466-71
71. Shaffer CL, Gal P, Ransom JL, et al. Effect of age and birth weight on indomethacin pharmacodynamics in neonates treated for patent ductus arteriosus. Crit Care Med 2002;30:343-8
72. Chorne N, Jegatheesan P, Lin E, Shi R, Clyman RI. Risk factors for persistent ductus arteriosus patency during indomethacin treatment. J Pediatr 2007;151:629-34.
73. Desfrère L, Zohar S, Morville P, et al. Dose-finding study of ibuprofen in patent ductus arteriosus using the continual reassessment method. J Clin Pharm Ther 2005;30:121-32.
74. Struthmann L et al. Prothrombotic effects of diclofenac on arteriolar platelet activation and thrombosis in vivo. J. Thromb.Haemost. 2009;7:1727-1735
75. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2010:CD003481

76. Thomas RL, Parker GC, Van Overmeire B, Aranda JV. A meta-analysis of ibuprofen versus indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. Eur J Pediatr 2005;164:135-40
77. Cooke L, Steer P, Woodgate P. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2003:CD003745
78. Evans N. Current controversies in the diagnosis and treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. Adv Neonatal Care 2003;3:168-77
79. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. N Engl J Med 2001;344:1966-72
80. Van Overmeire B, Chemtob S. The pharmacologic closure of the patent ductus arteriosus. Semin Fetal Neonatal Med 2005;10:177-84
81. Boo NY, Mohd-Amin I, Bilkis AA, Yong-Junina F. Predictors of failed closure of patend ductus arteriosus with indomethacin. Singapore Med. J. 2006;47:763-768
82. Van Overmeire, B., et al., Ibuprofen pharmacokinetics in preterm infants with patent ductus arteriosus. Clin Pharmacol Ther, 2001. 70(4): p. 336-43.
83. Varvarigou A, Bardin CL, Beharry K, Chemtob S, Papageorgiou A, Aranda JV. Early ibuprofen administration to prevent patent ductus arteriosus in premature newborn infants. JAMA 1996;275:539-44
84. Besunder JB, Reed MD, Blumer JL. Principles of drug biodisposition in the neonate. A critical evaluation of the pharmacokinetic-pharmacodynamic interface (Part I). Clin Pharmacokinet 1988;14:189-216.
85. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2010:CD003481
86. Obladen M. History of the Ductus Arteriosus: 2. Persisting Patency in the Preterm Infant. Neonatology 2011;99:163-169
87. Little DC, Pratt TC, Blalock SE, Krauss DR, Cooney DR, Custer MD. Patent ductus arteriosus in micropreemies and full-term infants: the relative merits of surgical ligation versus indomethacin treatment. J Pediatr Surg 2003;38:492-6.
88. Su PH, Chen JY, Su CM, Huang TC, Lee HS. Comparison of ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. Pediatr Int 2003;45:665-70

89. Perez CA, Bustorff-Silva JM, Villasenor E, Fonkalsrud EW, Atkinson JB. Surgical ligation of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants: is it safe? Am Surg 1998;64:1007-9.
90. Zbar RI, Chen AH, Behrendt DM, Bell EF, Smith RJ. Incidence of vocal fold paralysis in infants undergoing ligation of patent ductus arteriosus. Ann Thorac Surg 1996;61:814-6.
91. Clement WA, El-Hakim H, Phillipos EZ, Cote JJ. Unilateral vocal cord paralysis following patent ductus arteriosus ligation in extremely low-birth-weight infants. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2008;134:28-33.
92. Malcolm WF, Hornik C, Evans A, Smith PB, Cotten CM. Vocal fold paralysis following surgical ductal closure in extremely low birth weight infants: a case series of feeding and respiratory complications. J Perinatol 2008;28:782-5.
93. Benjamin JR, Smith PB, Cotten CM, Jaggers J, Goldstein RF, Malcolm WF. Long-term morbidities associated with vocal cord paralysis after surgical closure of a patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. J Perinatol 2010;30:408-13
94. Rheinlaender, C., et al., Neurodevelopmental outcome after COX inhibitor treatment for patent ductus arteriosus. Early Hum Dev, 2010. 86(2): p. 87-92.
95. Kabra, N., et al., Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: results from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms. J Pediatr (Rio J), 2007. 150: p. 229-34, 34 e1.
96. Sallmon H, Weber SC, Hüning B et al. Thrombocytopenia in the First 24 Hours After Birth and Incidence of Patent Ductus Arteriosus. Pediatrics 2012;130: e623-e630.
97. Cockburn F, Cooke RWI, Gamsu HR et al. The CRIB (critical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. The Lancet 1993;342:193-198.
98. Virginia Apgar: A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. In: Curr. Res. Anesth. Analg. 32 (1953), 260–267
99. Catlin EA, Carpenter MW, Brann BSt, Mayfield SR, Shaul PW, Goldstein M, et al. The Apgar score revisited: influence of gestational age. J Pediatr. 1986 Nov;109(5):865-8.

100. Papile L, Burstein J, Burstein R, Koffer H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage. A study of infants with birth weight less than 1500 grams. J Pediatr 1978; (92): 529 – 534
101. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, Brotherton T. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. Ann Surg 1978 Jan;187(1):1-7.
102. Bancalari E, Gonzalez A. Clinical course and lung function abnormalities during development of neonatal chronic lung disease. In: Bland RD, Coalson JJ editors. Chronic lung disease in early infancy. New York: Marcel Dekker; 2000. p. 41-64
103. Jobe AH. The new BPD: an arrest of lung development. Pediatric Research 1999;46:641–643
104. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. Arch Ophthalmol. 2005 Jul;123(7):991-9.
105. Shah NA, Hills NK, Waleh N et al. Relationship between circulating platelet counts and ductus arteriosus patency after indomethacin treatment. J Pediatr. 2011;158(6):919-923 e1-e2.
106. Fujioka K, Morioka I, Miwa A et al. Does thrombocytopenia contribute to patent ductus arteriosus? Nat Med 2011;17(1):29-30, author reply 30-31
107. Ahamed MF, Verma P, Lee S, Vega M, Wang D, Kim M, Fuloria M: Predictors of successful closure of patent ductus arteriosus with indomethacin. J Perinatol 2015, DOI: 10.1038/jp.2015.33.
108. Bas-Suárez MP, González-Luis GE, Saavedra P, Villamor E. Platelet counts in the first seven days of life and patent ductus arteriosus in preterm very low-birth-weight infants. Neonatology. 2014;106(3):188-94.
109. Murray NA: Evaluation and treatment of thrombocytopenia in the neonatal intensive care unit. Acta Paediatr Suppl 2002;91:74-81.
110. Simon SR, van Zogchel L, Bas-Suárez MP, Cavallaro G, Clyman RI, Villamor E. Platelet Counts and Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. Neonatology 2015;108:143-151
111. Wiedmeier SE, Henry E, Sola-Visner MC, Christensen RD: Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47,000 patients in a multihospital healthcare system. J Perinatol 2009;29:130-136.
112. Sallmon H, Weber S, Dirks J, Schiffer T, Hansmann G, Bührer C, Koehne P: Einfluss der Thrombozytenwerte auf den Erfolg einer pharmakologischen Therapie

des persistierenden Ductus arteriosus bei VLBW-Frühgeborenen. Monatsschr Kinderheilkd 161, Suppl. 1 (2013): 55

113. Struthmann L, Hellwig N, Pircher J, Sohn HY, Buerkle MA, Klauss V, et al. Prothrombotic effects of diclofenac on arteriolar platelet activation and thrombosis in vivo. J Thromb Haemost. 2009;7:1727–35.
114. Obladen M, Maier RF. Neugeborenenintensivmedizin. 7. Auflage Heidelberg: Springer 2006
115. Brown RE, Rimsza LM, Pastros K et al. Effects of sepsis on neonatal thrombopoiesis. Pediatr Res 2008; 64(4): 399-404
116. Rajasekhar D, Kestin AS, Bednarek FJ et al. Neonatal platelets are less reactive than adult platelets to physiological agonists in whole blood. Thromb Haemost 1994; 72:957-963
117. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants (Review). Evid.-Based Child Health 9:3: 584–671 (2014)
118. Kim ES, Kim EK, Choi CW, Kim HS, Kim BI, Choi JH et al. Intrauterine inflammation as a risk factor for persistent ductus arteriosus patency after cyclooxygenase inhibition in extremely low birth weight infants. J Pediatr 2010; 157(5):745–750 e741

7. Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1:	Unterschiede in den Flussverhältnissen zwischen fetalem und postnatalem Kreislauf	1
Abbildung 2:	Schematische und histologische Darstellung des morphologischen Umbaus des humanen DA im Rahmen seines Reifungsprozesses	2
Abbildung 3:	Faktoren, die den funktionellen Ductusverschluss beeinflussen	3
Abbildung 4:	Flussverhältnisse bei einem PDA mit Links-Rechts-Shunt	4
Abbildung 5:	Modell zum Ductusverschluss von Echtler et al.	7
Abbildung 6:	Metaanalyse von Ohlsson et al. zum Vergleich der Wirksamkeit und der kurzfristigen Ergebnisse nach therapeutischer Anwendung von Indometacin oder Ibuprofen zum Ductusverschluss	11
Abbildung 7:	Grafik zur Verteilung der Studienpopulation und zum Outcome der PDA-Therapie	13
Abbildung 8:	Ablauf der PDA-Intervention in der Studienpopulation	20
Abbildung 9:	Thrombozytenzahl von ELBW- und VLBW-Frühgeborenen vor dem 1. Therapiezyklus mit COX-Hemmern	21
Abbildung 10:	Vergleichende Darstellung von Therapieerfolg und Thrombozytenzahl nach dem ersten COX-Hemmer-Zyklus	22
Abbildung 11:	Vergleichende Darstellung von Therapieerfolg und Thrombozytenzahl nach dem zweiten COX-Hemmer-Zyklus	23
Abbildung 12:	Vergleichende Darstellung von Therapieerfolg und Thrombozytennadir	26
Abbildung 13:	Vergleichende Darstellung des Thrombozytennadirs von ELBW- und VLBW-Frühgeborenen	27
Abbildung 14:	Vergleichende Darstellung der Thrombozytenzahl bei erfolgreicher medikamentöser Ductustherapie und vor Ligatur	30
Abbildung 15:	Darstellung zum Auftreten einer Sepsis innerhalb der Studienpopulation	31
Abbildung 16:	Vergleichende Darstellung der Thrombozytenzahl am 1. Lebenstag und dem Auftreten einer Präeklampsie	33

8. Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Demographische Charakteristika der Studienpopulation 17

Tabelle 2: Therapiezeitpunkte (LT) des ersten und zweiten COX-Hemmer-Zyklus 19

Tabelle 3: Betrachtung des Therapieerfolges der jeweiligen COX-Hemmer-Zyklen 25

Tabelle 4: Verteilung der Thrombozytenzahlen bei erfolgreicher Therapie sowie bei Therapieversagen unter Berücksichtigung des Therapiezeitpunktes 28

Tabelle 5: Häufigkeit ausgewählter klinischer Verlaufsparameter der Studienpopulation 35

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Juliane Dirks, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Einfluss der Thrombozytenzahl auf den Erfolg der COX-Hemmer-Therapie bei VLBW-Frühgeborenen mit PDA“ 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, Graphiken 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/der Betreuer/in, 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.“

01.12.2015
Datum Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Juliane Dirks hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Sallmon H, Weber S, Dirks J, Schiffer T, Hansmann G, Bührer C, Koehne P. *Einfluss der Thrombozytenwerte auf den Erfolg einer pharmakologischen Therapie des persistierenden Ductus arteriosus bei VLBW-Frühgeborenen.* Monatsschrift Kinderheilkunde 161, Suppl. 1 (2013): 55

Beitrag im Einzelnen:
Frau Juliane Dirks hat gemeinsam mit Frau Tamara Schiffer retrospektiv die Daten erhoben, die diesem Kongressbeitrag zugrunde liegen. An der Ausgestaltung des Posters war sie nicht beteiligt. Ihr Anteil an der Veröffentlichung des Abstracts beträgt ca. 20%.

Publikation 2: Sallmon H, Cremer M, Weber SC, Klippstein T, Dirks J, Schiffer T, Stein A, Bührer C, Felderhoff-Müser U, Hansmann G, Koehne P. *Platelet counts and prediction of treatment failure in pharmacological ductus artiosus closure.*
Will be submitted December 2015 to the European Journal of Pediatrics.

Beitrag im Einzelnen:
Frau Juliane Dirks hat im Wesentlichen die retrospektiven Daten erhoben, die dieser Veröffentlichung zugrunde liegen. An der schriftlichen Abfassung des Manuskripts ist sie nur in geringem Maße beteiligt. Ihr Anteil an der Veröffentlichung beträgt ca. 20%.

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift der Doktorandin

Lebenslauf

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

Publikationsliste

„Einfluss der Thrombozytenwerte auf den Erfolg einer pharmakologischen Therapie des persistierenden Ductus arteriosus bei VLBW-Frühgeborenen.“
Sallmon H, Weber S, Dirks J, Schiffer T, Hansmann G, Bührer C, Koehne P.
Monatsschrift Kinderheilkunde 161, Suppl. 1 (2013): 55

„Platelet counts and prediction of treatment failure in pharmacological ductus arteriosus closure.”
Sallmon H, Cremer M, Weber SC, Klippstein T, Dirks J, Schiffer T, Stein A, Bührer C, Felderhoff-Müser U, Hansmann G, Koehne P. Will be submitted December 2015 to the European Journal of Pediatrics.

Danksagung

An erster Stelle danke ich Frau PD Dr. Petra Koehne für die Überlassung des Themas für meine Dissertation. Ihre kompetente Betreuung und Anregungen halfen mir, mich kritisch und intensiv mit den ermittelten Ergebnissen auseinander zusetzen ohne den roten Faden, der durch diese Arbeit führen soll, aus den Augen zu verlieren. Herrn Boris Metze bin ich sehr dankbar für die Unterstützung bei der Datenanalyse und Beratung bezüglich der angewandten Statistik.

Besonders Stephan und natürlich auch meinen Eltern möchte ich dafür danken, dass sie mir, vor allem durch die Betreuung unserer Kinder Sophie und Louisa, den zeitlichen Freiraum ermöglicht haben, der nötig war um diese Arbeit realisieren zu können.