

1 Einleitung

1.1 Historie

Erstmals wurde die fetale Struktur, die wir heute Ductus Arteriosus Botalli (DA) nennen, von Galen beschrieben (Galenus 131 a.D.). Die funktionelle Bedeutung wurde jedoch erst erkannt, als Harvey im 17. Jhd. den Blutkreislauf entdeckte (French 1978). Virchow beschrieb als erster den histologischen Unterschied zwischen dem DA und anderen großen Arterien sowie dessen klinische Bedeutung für den postnatalen Verschluss (Gräper 1921).

1.2 Embryogenese

Das embryonale Gefäßsystem geht von endothelialen Vorläuferzellen aus, die im kardiogenen Mesoderm einen Endothelplexus formen. Durch Faltung des Embryos werden diese Zellen von Myokard umschlossen (DeRuiter 1992). Die Entwicklung von Arterien beginnt mit der Differenzierung von embryonalen Vorläuferzellen zu glatten Muskelzellen, je nach Wachstum und Matrixbildung entstehen dann elastische oder muskuläre Arterien (Bergwerff 1999). Der DA geht aus der sechsten Pharyngealbogenarterie der linken Seite hervor (Congdon 1922). Im Gegensatz zu den umliegenden großen Arterien mit elastischen Wänden entwickelt sich im DA eine muskuläre Gefäßwand.

1.3 Der Ductus Arteriosus im fetalen Kreislauf

Die obere Körperhälfte, insbesondere der Kopf- und Halsbereich, wird mit dem aus der Plazenta stammenden O₂-reichen Blut versorgt. Zurück gelangt das nun CO₂-reiche Blut aus der oberen Hohlvene durch das rechte Herz in den Truncus pulmonalis. Vom kardialen Output des rechten Ventrikels, welcher 65% des Herzzeitvolumens ausmacht, passieren nur 8% die noch nicht funktionsfähige Lunge (**Abbildung 1**). Die übrigen 57 % des Blutes umgehen den Lungenkreislauf, indem sie infolge des starken pulmonalen Widerstands durch den DA direkt in die deszendierende Aorta gelangen. Nach Einmündung des DA in die Aorta kommt es zur Vermischung des CO₂-reichen Blutes aus dem DA mit dem O₂-reichen Blut der Aorta. Dieses Mischblut versorgt die untere Körperhälfte. Nach dem Körperkreislauf wird das CO₂-reiche Blut schließlich über die Aa.

umbilicales wieder zum Gasaustausch in die Plazenta geleitet. Für das Offenhalten des Ductus während der Schwangerschaft sorgen verschiedene dilatatorische Faktoren. Dazu gehört der relativ niedrige Sauerstoffpartialdruck, der einen relaxierenden Effekt auf die glatte Muskulatur der Gefäße ausübt. Zudem bestehen im fetalen Blut hohe Serumspiegel verschiedener Prostaglandine (PGE2 und PGI2), die über EP2- und EP4-Rezeptoren eine vasodilatative Wirkung vermitteln. Ein weiterer wichtiger Faktor für die Erhaltung des ductalen Tonus ist NO. Es wirkt ebenfalls vasodilatatorisch, jedoch sind seine Serumwerte im fetalen Kreislauf sehr gering und steigen erst bei hohem Sauerstoffpartialdruck nach der Geburt an (Hahn 2000, Morris 2003).

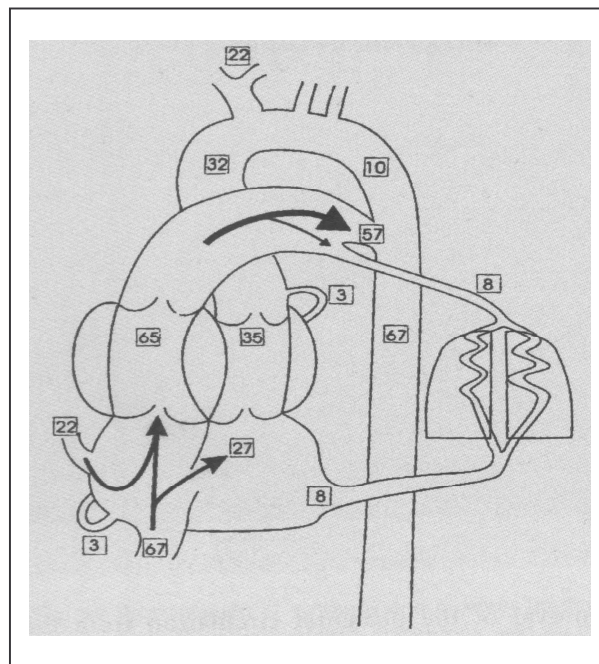


Abbildung 1: Fetaler Kreislauf mit Angabe der prozentualen Beteiligung am kardialen Output.

Als Vorbereitung für den späteren Verschluss des DA ist eine funktionsfähige Gefäßmuskulatur erforderlich, die sich in der späten Gestation entwickelt (Gittenberger-de Groot 1977, Silver 1981). Bis zum zweiten Trimester der fetalen Reifung ist der DA eine muskuläre Arterie mit einer einzel- oder lokal zweilagigen Lamina elastica interna (**Abbildung 2A**). Im Rahmen der pränatalen morphologischen Veränderungen kommt es zur Entwicklung intimaler Kissen aus der zunächst sehr dünnen Intima, sowie zu einer Fragmentierung der Lamina elastica interna (**Abbildung 2B**) (Hornblad 1969, Clyman 1978, Nakashini 1993, Cocceani 1994).

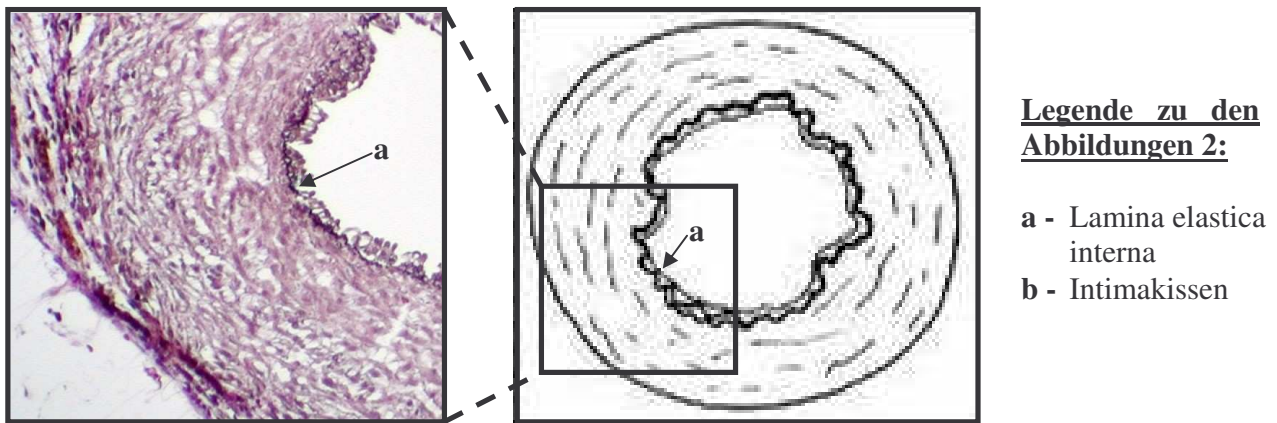


Abbildung 2A: Makroskopisches Bild eines unreifen Ductus ohne Intimakissen.

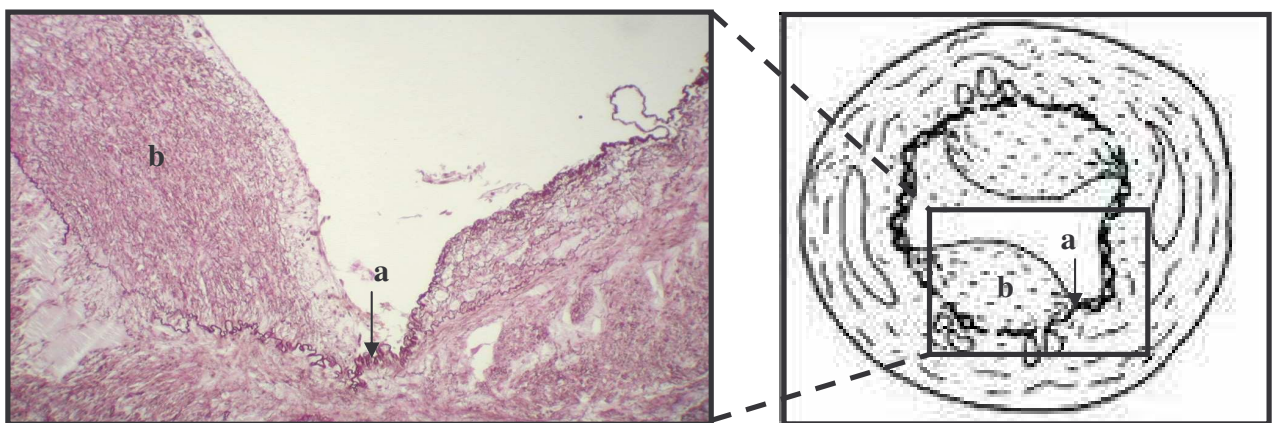


Abbildung 2B: Ductus im fortgeschrittenen Reifestadium mit deutlich ausgebildeten Intimakissen.

1.4 Verschlussmechanismen des Ductus Arteriosus im Rahmen der postnatalen Adaptation

Nach der Geburt steigt durch die Unterbrechung des Plazentakreislaufs der CO_2 -Partialdruck im Blut des Neugeborenen von 30 auf 60-99 Torr an. Das Atemzentrum reagiert, die Atembewegungen setzen ein und die Lunge entfaltet sich (Speer 2004). Dies führt zu einem Abfall des pulmonalen Gefäßwiderstandes und zu einem Anstieg des Blutflusses durch die Lunge. Die Unterbrechung des placentaren Kreislaufs führt gleichzeitig zu einer Erhöhung des systemischen Gefäßwiderstandes, welche in einer Abnahme des ductalen rechts-links-Shunts resultiert. Parallel erhöht sich der Widerstand im Ductus durch eine aktive Konstriktion der Gefäßwand. Es fehlt der dilatatorische Effekt der Prostaglandine aus der Plazenta (Coceani 1991, Coceani 1999), während konstriktorisch wirkende Faktoren wie Endothelin 1 infolge des erhöhten Sauerstoffpartialdrucks vermehrt

exprimiert werden. Daher resultiert ein funktioneller Ductusverschluss meist schon 10-96 Stunden nach der Geburt (Hammerman 1995).

Der funktionelle Verschluss führt in der Ductuswand zu einer lokalen Hypoxie und damit zu einer Expression von Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) und Transforming Growth Factor- β (TGF- β) (Kajino 2000). Diese Wachstumsfaktoren bewirken eine Dedifferenzierung und Apoptose von glatten Muskelzellen und dadurch eine Umbildung des DA zum Ligamentum arteriosum, welches kein Lumen mehr besitzt (Momma 1992, Slomp 1997). Damit tritt 2-3 Wochen nach der Geburt auch der anatomisch-morphologische Verschluss des DA ein (Reller 1988).

Bei Frühgeborenen können sowohl die funktionellen als auch die anatomischen Verschlussmechanismen unausgereift sein und damit den Verschluss des DA verzögern (Gersony 1983). Im Gegensatz zu reiferen Frühgeborenen ist die Sensitivität des DA für Prostaglandine bei sehr kleinen Frühgeborenen (<1000g) erhöht (Brook 1995, Overmeire 2005), ebenso bestehen höhere Plasmaspiegel von NO (Momma 1999, Seidner 2001). Beide Faktoren hemmen zusätzlich den Verschluss des DA und führen zur erhöhten Prävalenz und einer erschwerten Behandlung. Auch sind Frühgeborene anfälliger für eine Wiedereröffnung des DA, z.B. infolge proinflammatorischer Zytokine bei systemischen Infektionen (Clyman 1998).

1.5 Bedeutung des Ductus arteriosus im Rahmen der postnatalen Adaptation von Frühgeborenen

Frühgeborene entwickeln häufig aufgrund eines Surfactantmangels ein Atemnotsyndrom (RDS), das in seiner akuten Phase einen hohen pulmonalen Gefäßwiderstand bewirkt. In dieser Situation besteht über den DA eher ein bidirektionaler oder selten auch ein rechts-links-Shunt zwischen pulmonaler und systemischer Zirkulation (Amorim 1999). Mit Rückbildung des RDS sinkt der pulmonale Gefäßwiderstand und es entwickelt sich aufgrund des höheren systemischen Drucks in der Aorta ein links-rechts-Shunt. Bei weit offenem DA ist die Lunge damit dem systemischen Blutdruck sowie einem erhöhten Blutfluss ausgesetzt. Da bei Frühgeborenen häufig ein niedriger onkotischer Druck im Plasma herrscht und eine erhöhte kapilläre Permeabilität besteht, kann der offene DA zur Entwicklung eines Lungenödems führen. Folgen sind eine akute kardiale Insuffizienz mit Beatmungsnotwendigkeit, Erhöhung der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration und Lungenschädigung (BPD) (Alpan 1991, Kluckow 2000).

Empirisch gesehen ist das Ausbleiben des Ductusverschlusses daher häufig mit einem sehr unreifen Lungenstatus, einem schweren RDS sowie einer aggressiveren Beatmung assoziiert (Cotton 1987, Van de Bor 1988, Clyman 1998). Bei der Mehrzahl der Frühgeborenen >30 Schwangerschaftswochen (SSW) ist der DA auch bei Vorliegen eines unkomplizierten RDS innerhalb des physiologischen Zeitrahmens von 4 Tagen verschlossen (Reller 1991).

1.6 Verschiedene Definitionen zum offenen Ductus arteriosus

Die beschriebenen strukturellen Unterschiede haben in der anatomischen Nomenklatur zur Abgrenzung des „persistierenden Ductus arteriosus“ vom „patent Ductus arteriosus“ geführt. Der persistierende Ductus arteriosus (PDA) ist dabei definiert als eine im chronologischen Reifealter von mehr als 3 Monaten offen gebliebene Gefäßverbindung, die auf eine primäre kongenitale Malformation der ductalen Gefäßwand zurückgeht (Crowford 2004). Der offene (patent) Ductus arteriosus tritt hingegen bei Frühgeborenen auf und begründet sich in einer Unreife der funktionellen oder anatomischen Verschlussmechanismen. Eine abschließende Festlegung, ab welchem Lebensstag ein offener Ductus bei Frühgeborenen als pathologisch und damit „patent“ klassifiziert wird, existiert in der Literatur bislang nicht. Im klinischen Sprachgebrauch findet diese Unterteilung zumeist nicht statt, es wird vorwiegend der Begriff des persistierenden Ductus arteriosus verwendet.

1.7 Mögliche Komplikationen eines PDA

Ein PDA geht nicht zwangsläufig mit klinisch manifesten Problemen einher. Die Folgen eines PDA sind abhängig vom Shuntausmaß, welches sich einerseits aus der Länge und Größe des PDA ergibt, und andererseits von der kardialen und pulmonalen Reaktion beeinflusst wird (Coombs 1992, Evans 1996, Kluckow 2000). Bei Auftreten eines großen Shunts kann es durch das so genannte „ductal steal“ Phänomen zu einer reduzierten postductalen Organperfusion kommen (Deeg 1987). Dadurch erhöht sich das Risiko für das Auftreten einer intraventrikulären Hämorrhagie (IVH) (Osborn 2003), nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) (Cotton 1978, Bor 1988), pulmonalen Hämorrhagie (Kluckow 2000), chronischen Lungenerkrankung (CLD) (Rojas 1995), renalen Minderdurchblutung (Hammerman 1995) sowie Mortalität (Cotton 1979).

1.8 Epidemiologie des Persistierenden Ductus arteriosus bei Frühgeborenen

In der gesamten Bevölkerung beträgt die Inzidenz von konnatalen Herzfehlern 0,5% - 1,4% (Mitchell 1970, Hoffmann 2002). Der PDA als alleinige angeborene Fehlbildung bei Neugeborenen macht 5-10% aller Herzfehler aus (Myung 2002). Bei Frühgeborenen ohne RDS mit einem Geburtsgewicht (GG) von mehr als 1750g liegt die Inzidenz bei 20% und steigt bei Frühgeborenen mit einem GG von weniger als 1750g auf 33% an (Evans 1993, Reller 1993). In Abhängigkeit vom Gestationsalter und der verwendeten Untersuchungsmethoden (klinisch vs. Doppler-Echokardiographie) schwankt die Ductusprävalenz in der Frühgeborenenpopulation zwischen 15% und 65% (Kitterman 1972, Costeloe 2000, Lee 2000). Insgesamt geht man bei Very Low Birth Weight-Kindern (VLBW, GG <1500g), welche auch die Population dieser Studie bilden, von einer Prävalenz von bis zu 60% aus (Overmeire 2005). Veröffentlichte Daten der Klinik für Neonatologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, ergaben bei Kindern mit einem Gestationsalter (GA) unterhalb von 28 SSW, die innerhalb der 24. und 72. Lebensstunde mittels Echokardiographie untersucht wurden, eine PDA- Prävalenz von 72 % (Obladen 2005).

1.9 Diagnostik

1.9.1 Klinische Zeichen

Die Ausprägung der klinischen Symptome ist vom Ausmaß des links-rechts-Shunts und der Kompensationsfähigkeit des Organismus abhängig. Zu den klinischen Diagnosekriterien eines PDA zählen ein hyperaktives Präkordium, ein Systolikum, kräftige periphere Pulse sowie springende Pulse, eine große Blutdruckamplitude, Hypotension (besonders bei kleinen Frühgeborenen) und Verschlechterung bzw. ausbleibende Verbesserung der respiratorischen Situation mit Unmöglichkeit der Extubation bzw. Entwöhnung von zusätzlichem Sauerstoffbedarf (Yeh 1991).

Zu den radiologischen Zeichen gehören eine große Herzsilhouette mit Vergrößerung des linken Vorhofs und des linken Ventrikels sowie eine Lungenüberflutung im Sinne eines Lungenödems mit radiologisch sichtbar weißer Lunge (Davis 1995).

Bei extrem unreifen Frühgeborenen können diese typischen Symptome fehlen. McGrath et al. (1978) prägten daher den Begriff des „silenten Ductus“, der trotz echokardiographisch nachgewiesenem links-rechts-Shunt nicht zu einem Herzgeräusch oder anderen typischen Symptomen führt. Skelton et al. untersuchten 1994 die Genauigkeit klinischer Symptome in der

Diagnose eines PDA. Die Studie umfasste 55 beatmete Frühgeborene unter 1500g mit einem mittleren GA von 27 SSW. Ab dem 4. Lebenstag (LT) konnte ein PDA anhand klinischer Kriterien diagnostiziert werden. Ihre Spezifität war jedoch gering und es traten zahlreiche falschpositive Diagnosen auf. Die positive likelihood Ratio eines Systolikums lag in den ersten 7 Lebenstagen zwischen 3-14, die negative likelihood Ratio dagegen zwischen 0-0,8. Für springende Pulse betrug die likelihood Ratio 0,3-6, der negative 0-1,3.

1.9.2 Echokardiographische und dopplersonographische Bewertung

Für die sichere und zeitgerechte Diagnose eines PDA ist die Echokardiographie unerlässlich (Davis 1995). Die Kenntnis von Größe, Gestalt und hämodynamischer Relevanz sowie der Ausschluss eines ductusabhängigen Herzfehlers sind wesentliche Voraussetzungen für die Indikationsstellung zur Behandlung. Dabei muss betont werden, dass keine einheitliche Definition existiert, ab wann bzw. bei Vorliegen welcher Kriterien ein PDA als „hämodynamisch relevant“ und damit therapiebedürftig einzustufen ist. Zu den echokardiographischen und sonographischen Diagnosekriterien eines PDA zählen der Nachweis eines Shuntflusses, das Verhältnis zwischen Durchmesser des linken Vorhofs und der Aortenwurzel (LA:AO Ratio), der Durchmesser des PDA, der diastolische Fluss in der Aorta descendens, das linksventrikuläre Schlagvolumen, der Fluss in der Vena cava superior sowie ein diastolischer Flussverlust in den Hirnarterien (Johnson 1983, Deeg 1988, Evans 1994, Kluckow 1995, Kluckow 2000).

Ein Durchmesser des PDA von mindestens 1,5 mm in den ersten Lebenstagen korreliert mit dem Auftreten von klinischen Symptomen. In groß angelegten Studien betrug die Sensitivität 89% zur Einstufung dieses Parameters und die Spezifität 85% (Kluckow 1995). Die LA:AO Ratio wurde erstmals 1983 zur Einstufung eines hämodynamisch relevanten PDA beschrieben (Johnson 1983, Mellander 1987). Für die Vorhersage eines klinisch und hämodynamisch bedeutsamen PDA betrug die Sensitivität einer LA:AO Ratio von $\geq 1,3$ bei beatmeten Frühgeborenen mit einem GA von < 35 SSW am 3. LT 85%, die Spezifität 92% (Mellander 1987). Bei einer Population von 56 Frühgeborenen < 1500 g mit einem mittleren GA von 27 SSW ergab sich für eine LA:AO Ratio $\geq 1,5$ eine Sensitivität von 79% und eine Spezifität von 95% in der Differenzierung zwischen einem hämodynamisch bedeutsamen und unbedeutsamen PDA (Iyer 1994). Kluckow et al. berechneten für eine LA:AO Ratio von $\geq 1,5$ eine Sensitivität von 92% und eine Spezifität von 91% in der

Vorhersage eines symptomatischen PDA bei 116 beatmeten Frühgeborenen mit einem mittleren GA von 27 + 4 SSW im postnatalen Alter von 7-31 h (Kluckow 1995).

Der diastolische Fluss in den Cerebralarterien wurde erstmals in den 80er Jahren zur Beurteilung der hämodynamischen Relevanz eines PDA herangezogen (Deeg 1988). Das Ausmaß des diastolischen Volumenverlusts in den Cerebralarterien lässt indirekte Rückschlüsse auf das Shuntvolumen des PDA zu. Ausgehend vom Doppler-Flussprofil können die maximale Flussgeschwindigkeit, die systolische Flussgeschwindigkeit, die endsystolische und enddiastolische Flussgeschwindigkeit sowie der Resistance-Index (RI) berechnet werden. Ein kleiner PDA-Shunt geht mit einem verminderten diastolischen Fluss einher, ein fehlender enddiastolischer Fluss ist hinweisend für einen moderaten links-rechts-Shunt und ein retrograder Fluss entsteht als Folge eines großen PDA (Ment 1994).

Mit Hilfe der echokardiographischen Methoden kann ein bedeutsamer PDA im Mittel 1,8 Tage vor Auftreten klinischer Symptome nachgewiesen werden (Davis 1995). Nach der Bewertung der anhand zahlreicher Einzelstudien vorliegenden Evidenz erscheint die Abklärung eines PDA sowie die Entscheidung zur Therapie bis zum 3.-4. LT sinnvoll (Koehne 2005).

1.10 Therapiemöglichkeiten

1.10.1 Prävention

Eine Ursache für das Persistieren des DA kann eine gesteigerte Flüssigkeitszufuhr sein (Stevenson 1977). Bei gleichzeitig reduzierter Urinausscheidung kann es insbesondere während der ersten Lebensstage bei Frühgeborenen zu einer Volumenbelastung kommen. In einer Metaanalyse von Bell et al. an insgesamt 358 Kindern konnte eine signifikante Senkung der Inzidenz des PDA nach restriktiver Flüssigkeitsverabreichung nachgewiesen werden (RR 0,4; 95% CI 0,26-0,63; NNT 5) (Bell 2001). Neben dem Fehlen nachteiliger Auswirkungen wurde eine Senkung der Inzidenz der NEC deutlich. Obwohl keine konkreten Therapieempfehlungen existieren, wird eine Flüssigkeitsrestriktion häufig als präventive Maßnahme durchgeführt.

Zudem besteht bei Frühgeborenen die Möglichkeit, mit einer frühen postnatalen Surfactantsubstitution nicht nur die Inzidenz des RDS sondern auch des PDA zu senken (Heldt 1989, Reller 1991). Dies wird auf die Verminderung des pulmonalen Gefäßwiderstandes und den infolge dessen verminderten Blutfluss im DA zurückgeführt.

1.10.2 Chirurgischer Verschluss

Am 26. August 1938 führte Robert Gross die erste erfolgreiche chirurgische Korrektur eines kongenitalen Herzdefektes durch und ligierte einen PDA bei einem 7 Jahre alten Kind am Boston Children´s Hospital (Gross 1939). Die thorakoskopische Ligatur des PDA wurde in den frühen 90er Jahren in Paris entwickelt (Laborde 1993). Bis heute ist die Ligatur des PDA bei Frühgeborenen das Therapieverfahren der zweiten Wahl und wird in der Regel erst nach erfolgloser medikamentöser Therapie bzw. beim Vorliegen von Kontraindikationen gegen diese eingesetzt (Little 2003, Su 2003). Im Vergleich zur medikamentösen Behandlung ist die Verschlussrate zwar signifikant höher (RR 0,04; 95%CI 0,01- 0,27; NNT 3), es treten jedoch auch mehr schwere Retinopathien (RR 3,8; 95%CI 1,12- 12,93; NNT 9) und Pneumothoraces (RR 2,68; 95%CI 1,45- 4,93; NNT 4) auf (Wagner 1984, Perez 1998). Bei VLBW-Kindern können schwere Thoraxdeformierungen und sogar Skoliosen nach einer Thorakotomie entstehen. Eine ebenfalls schwere Komplikation ist die Recurrensparese, die selbst nach minimal invasiven Eingriffen vorkommen kann (Burke 1999). Es wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Raten chirurgischer PDA-Verschlüsse und der Prävalenz von neurosensorischen Beeinträchtigungen festgestellt (Kabra 2004). Ob allerdings die PDA-Ligatur die direkte Ursache oder nur ein Marker für das ungünstige Langzeitergebnis war, konnte nicht abschließend beurteilt werden, da ein chirurgischer Eingriff primär bei den kränkeren Kindern erfolgte.

1.10.3 Indometacin

Indometacin wird zur Behandlung des PDA seit den 70er Jahren eingesetzt (Friedman 1976, Heymann 1976) und war für diese Indikation bis Ende der 90er Jahre das Medikament der ersten Wahl (Gersony 1983). Indometacin ist ein nicht-steroidales Antiphlogistikum, das durch nicht-selektive Hemmung der Cyclooxygenasen (COX) 1 und 2 die Prostaglandinsynthese reversibel blockiert. Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Indometacin unterliegen einer großen individuellen Schwankungsbreite (Shaffer 2002, Thomas 2005). Die Serum-Halbwertszeit beträgt 20 Stunden (Morris 2003). Obwohl in England zugelassen, besitzt Indometacin keine europaweite Zulassung für den Einsatz zur Ductusintervention. Die Anwendung von Indometacin ist mit einer Verminderung des cerebralen, mesenterialen und renalen Blutflusses assoziiert. Dies wiederum kann zu einigen Komplikationen führen, wie der Reduktion der cerebralen intrazellulären Oxygenierung

(Edwards 1990), gastrointestinalen Blutungen (Rennie 1986) oder der Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Betkerur 1981, Bel 1991). Der Einfluss auf die Entstehung einer NEC wird vermutet (Grosfeld 1996, Fujii 2002), ist aber nicht abschließend geklärt.

In zahlreichen prospektiv randomisierten Studien und Metaanalysen wurde die Effektivität von Indometacin bei der Behandlung des PDA belegt (Friedman 1976, Heymann 1976, Gersony 1983, Yeh 1991, Fowlie 2002, Cooke 2003, Ohlsson 2003). In 70-90% der Fälle sprechen Kinder auf eine Indometacin-Behandlung an (Gersony 1983, Evans 2003). Ein geringerer Erfolg ist allerdings bei Extremely Low Birth Weight-Kindern (ELBW, GG<1000g) zu beobachten, was unter anderem mit einer erhöhten Sensitivität gegenüber PGE₂ erklärt wird (Momma 1999, Seidner 2001). Die Dosierung betrug in den methodisch hochwertigen Studien in der Regel 3 Gaben mit 0,2 - 0,1 - 0,1 mg/kg/KG Indometacin in jeweils 12-stündigem Abstand (Overmeire 1999, Herrera 2001). Zum jetzigen Zeitpunkt fehlen entsprechende kontrollierte Studien zum Vergleich unterschiedlicher Dosierungen von Indometacin, welche eine abschließende Dosierungsempfehlung ermöglichen. Der Therapiebeginn lag dabei zumeist zwischen dem 1. und 3. LT (Clyman 1996, Thomas 2005) aufgrund nachweislich schlechterer Ergebnisse bei einem späteren Beginn (Fowlie 2003). Eine generelle Empfehlung bezüglich der Therapiedauer existiert ebenfalls nicht. Bei Vergleichen zwischen einer längeren Behandlungsdauer von mindestens 4 Gaben mit einer kürzeren Behandlungsdauer von höchstens 3 Gaben ergab sich eine ähnliche Effektivität bezüglich der Verschlussrate bei vergleichbaren Nebenwirkungen (Herrera 2001). Lee et al. beschrieben eine Tendenz zu gesteigerten Raten an Oligurien nach geringer Gesamtdosis, wohingegen nach erhöhter Gesamtdosis die Inzidenz der NEC anstieg (Lee 2003). Allerdings ist die längere Therapiedauer mit einer signifikant geringeren Rate an Wiedereröffnungen assoziiert.

1.10.4 Ibuprofen

Ibuprofen übt seinen pharmakologischen Effekt ebenso wie Indometacin durch nicht-selektive Hemmung der Cyclooxygenase aus (Adams 1976). Ibuprofen ist in Wasser unlöslich und daher an Lysin oder an THAM gebunden (Heyman 2003). Seit den 70er Jahren wurden experimentelle Untersuchungen mit alternativen COX-Inhibitoren durchgeführt (Coceani 1979), Ibuprofen wird seit 1995 in klinischen Studien als alternative medikamentöse Therapie zum Ductusverschluss eingesetzt (Mosca 1997, Patel 1995, Overmeire 1997, Overmeire 2000). Im Gegensatz zu Indometacin ist Ibuprofen seit 2005 für die medikamentöse Ductusintervention in Europa zugelassen. Ibuprofen hat

eine vergleichbare Effektivität wie Indometacin, führt im Gegensatz dazu aber nicht zu relevanten Einschränkungen der cerebralen, renalen und mesenterialen Perfusion (Coceani 1979, Chemtob 1991, Mosca 1997, Pezzati 1999, Overmeire 2000, Patel 2000). In Tierversuchen zeigte sich eine neuroprotektive Wirkung (Chemtob 1990, Pellicer 1999), andere Studien wiesen eine erhöhte cerebrale Autoregulation nach Ibuprofenbehandlung nach (Grosfeld 1983, Kaplan 1994, Hardy 1996). *In vitro* erhöht Ibuprofen den Anteil des nicht-gebundenen Bilirubins durch Verdrängung aus der Albuminbindung (Ahlfors 2004).

Hauptsächliche Ursache der pharmakologischen Unterschiede zwischen Indometacin und Ibuprofen ist ihre unterschiedlich ausgeprägte COX1 und COX2-Wirkung (Overmeire 1997). Zudem bestehen Unterschiede bezüglich der Ausprägung ihrer antiinflammatorischen und antiproliferativen Eigenschaften (Malcolm 1993). Die Serumhalbwertszeit von Ibuprofen beträgt, abhängig vom GA, bis zu 30 Stunden und ist somit länger als die von Indometacin (Overmeire 2001). Das effektivste Dosierungsregime lag bei Frühgeborenen mit einem GA von 27-29 SSW bei 10 - 5 - 5 mg/kg/KG im Abstand von 24 Stunden (Desfrere 2005). Die Wahrscheinlichkeit des Ductusverschlusses lag hierunter bei 77% (95%CI: 56 - 92%). Höhere Dosierungen waren mit einer größeren Inzidenz renaler Nebenwirkungen assoziiert. Bei den Frühgeborenen mit einem GA < 27 SSW lag die wirksamste Dosierung bei 20 - 10 - 10 mg/kg/KG, führte jedoch nur mit einer geschätzten Wahrscheinlichkeit von 54,8% (95%CI: 22 - 84%) zum Ductusverschluss. Die Inzidenz der renalen Nebenwirkungen zeigte innerhalb dieser Patientengruppe keine strikte Dosisabhängigkeit, war insgesamt aber höher als innerhalb der älteren Population. Trotz der eventuell besseren Verschlussraten in der Gruppe < 27 SSW kann auf Grund der kleinen Studienpopulation keine vom bisherigen Therapieschema (10 - 5 - 5 mg/kg/KG mit 24 Stunden Abstand) abweichende Dosierung empfohlen werden (Desfrere 2005).

1.10.5 Indometacin versus Ibuprofen

Es fanden bereits zahlreiche randomisierte Studien zum Vergleich der Wirksamkeit von Ibuprofen und Indometacin statt (Patel 1995, Mosca 1997, Overmeire 1997, Pezzati 1999, Overmeire 2000, Patel 2000, Lago 2002, Su 2003). In einer Metaanalyse von Ohlsson et al. wurde bei 509 Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich der PDA-Verschlussrate nachgewiesen. Ebenfalls nicht signifikant war die Inzidenz von Mortalität, operativer

Ligatur, Beatmungsdauer, IVH, PVL, NEC, Zeitpunkt der vollständigen enteralen Nahrungszufuhr, ROP, Sepsis, Hospitalisationsdauer und gastroenteraler Blutungen. Der einzige statistisch signifikante Unterschied, der für eine Therapie mit Ibuprofen spricht, ist eine geringere Inzidenz von Oligurien (NNT 9; 95%CI 5-14). Eine chronische Lungenerkrankung (Sauerstoffzufuhr am 28. LT) trat jedoch signifikant häufiger in der Ibuprofengruppe auf (RR 1,37; 95%CI 1,01-1,86) (Ohlsson 2003). Weitere Studien bestätigten diese Ergebnisse und zeigten zusätzlich einen signifikant geringeren Anstieg des Serumkreatinins innerhalb der Ibuprofenpopulation, sowie geringeren Einfluss auf den cerebralen und mesenterialen Blutfluss (Overmeire 2000, Su 2003, Thomas 2005). Es gibt bislang keine Studien über die neurologische Langzeitentwicklung der Kinder nach therapeutischer COX-Inhibitor-Behandlung. Auch fehlen Studien, welche beide Medikamente gegen einen Placebo vergleichen (Shah 2003). Zusammenfassend konnte eine abschließende Therapieempfehlung für Indometacin oder Ibuprofen aufgrund der noch unzureichenden Datenlage bisher nicht abgegeben werden.

1.11 Überlebensqualität Frühgeborener

Bei Frühgeborenen besteht ein erhöhtes Risiko für entwicklungsneurologische Dauerschäden, die die spätere Überlebensqualität dieser Patienten entscheidend beeinflussen (Saigal 1991, Hack 1994). Das Ausmaß der neurologischen Beeinträchtigung steht insbesondere in Zusammenhang mit sinkendem Gestationsalter, Geburtsgewicht und der damit einhergehenden Anfälligkeit gegenüber äußeren Einflüssen (Hack 1999, Vohr 2000). Bis jetzt ist jedoch nur wenig über den Einfluss eines PDA oder der Behandlung mit Cyclooxygenase-Hemmern auf die Langzeitentwicklung von Frühgeborenen bekannt. In einer Tierstudie wurden motorische Einschränkungen sowie verhaltensneurologische Veränderungen nach Indometacinbehandlung festgestellt (Benesova 2001). Vergleichbare Untersuchungen zu Ibuprofen existieren nicht. Wichtige Vorhersagewerte für die spätere neurologische Entwicklung sind neben neonatologischen Erkrankungen wie BPD und ROP insbesondere das Auftreten einer schweren PVL und IVH (Perlman 1998, Ohlsson 2000, Schmidt 2003, Felderhoff-Mueser 2005). Während insbesondere prophylaktisches Indometacin mit einer Senkung der Rate hochgradiger PVL und IVH assoziiert ist, geht es jedoch gleichzeitig mit einer Einschränkung des cerebralen Blutflusses bzw. des cerebralen Blutvolumens einher (Schmidt 2001). Die Minderdurchblutung kann zu einer reduzierten intrazellulären Sauerstoffversorgung führen (Edwards 1990, Ohlsson 2000), die in Tierstudien mit Indometacin nicht ausreichend kompensiert

werden konnte (Leffler 1985, Leffler 1986). So ergab sich in einer groß angelegten Studie von Schmidt et al. nach Indometacin- Prophylaxe kein signifikanter Vorteil gegenüber der Kontrollgruppe bezüglich der neurosensorischen Langzeitentwicklung (Schmidt 2001). Ibuprofen hingegen führte im Tierversuch sowohl zu einem geringeren Blutflussverlust als auch zu einer Steigerung der cerebralen Autoregulation, wodurch eine bessere cerebrale Sauerstoffversorgung gewährleistet wird (Chemtob 1990, Chemtob 1991, Mosca 1997, Patel 2000).