

3 Methoden

3.1 Studienpopulation

Die vorliegende Untersuchung umfasst alle VLBW-Kinder (GG <1500g), die im Zeitraum von Februar 1998 bis Dezember 2003 aufgrund eines hämodynamisch relevanten PDA in der Klinik für Neonatologie der Charité-Universitätsmedizin, Campus Virchow-Klinikum, behandelt wurden. In **Tabelle 1** sind die Charakteristika der Studienpopulation im Vergleich zur Gesamtzahl der während des Untersuchungszeitraumes in unserer Klinik behandelten sehr untergewichtigen Frühgeborenen aufgeführt. Im April 2001 wurde das bisher übliche Regime zur Therapie eines relevanten PDA von Indometacin auf Ibuprofen umgestellt. Der Wechsel erfolgte aufgrund mehrerer Publikationen, die für Ibuprofen im Gegensatz zu Indometacin eine geringere Beeinflussung des cerebralen Blutflusses nachwiesen und der hierdurch erhofften neuroprotektiven Wirkung. Insgesamt erfüllten 182 Kinder die Kriterien zum Einschluss in unsere Studie. Von diesen wurden 89 Kinder mit Indometacin und 93 Kinder mit Ibuprofen behandelt. Bezogen auf das Gesamtkollektiv der VLBW-Aufnahmen betrug der prozentuale Anteil der Kinder mit interventionspflichtigem PDA 30%. Im Anschluss an eine erfolglose medikamentöse Therapie wurden 24 Kinder aus der Indometacingruppe und 28 aus der Ibuprofengruppe ligiert. Eine primäre Ligatur fand bei 5 Kindern statt. Im Vergleich lag das Geburtsgewicht der Kinder, die einer Ductusintervention bedurften, im Median 200g niedriger und das Gestationsalter war im Median 2 SSW geringer als im Gesamtkollektiv aller VLBW-Aufnahmen während des Studienzeitraums. Innerhalb des Studienzeitraums zeigten sich vergleichbare Überlebensraten in Studien- (91%) und Gesamtpopulation (88%). Von den primär ligierten Kindern überlebten alle.

Die Aufteilung der Patienten in die Indometacin- bzw. Ibuprofengruppe entspricht dem Zeitpunkt der stationären Aufnahme, da von 1998 bis 2001 nur mit Indometacin und seit 3/2001 nur mit Ibuprofen behandelt wurde.

Tabelle 1: Vergleich zwischen Studien- und Gesamtpopulation der VLBW-Kinder

Geburtsjahr	1998-2001 (Indometacin- Regime)	2001 – 2003 (Ibuprofen -Regime)	1998-2003 (Gesamt- Studiendauer)
Gesamtzahl, n (%)			
Aufnahmen	304 (100%)	313 (100%)	617 (100%)
Ductusintervention	89 (29%)	93 (30%)	182 (30%)
Gestationsalter, SSW			
Aufnahmen	28,0 (22,0/37,1)	28,0 (20,5/37,2)	28,0 (22,0/37,2)
Ductusintervention	26,0 (23,6/31)	26,2 (23,0/34,5)	26,1 (23,0/34,5)
Geburtsgewicht, g			
Aufnahme	1065 (358/1495)	1080 (400/1495)	1072 (358/1495)
Ductusintervention	845 (465/1490)	850 (530/1490)	845 (465/1490)
Überlebensrate, n (%)			
Aufnahmen	269 (89%)	275 (88%)	544 (88%)
Ductusintervention	80 (90%)	85 (91%)	165 (91%)

Werte sind angegeben als Median (range), sofern nicht anders gekennzeichnet.

3.2 Therapieregime

Zur frühen Diagnose eines hämodynamisch relevanten PDA erfolgte eine echokardiographische Routine-Untersuchung aller VLBW-Kinder innerhalb der ersten 48 Lebensstunden. Bei Nachweis eines offenen PDA mit links-rechts-Shunt wurde dieser bei zusätzlichem Vorliegen eines oder mehrerer der folgenden Kriterien als hämodynamisch relevant eingestuft:

- LA:AO Ratio $\geq 1,4$ (Johnson 1983)
- verminderter diastolischer Fluss in der A. cerebri ant. (RI $\geq 0,85$)
- respiratorische Verschlechterung mit FiO₂ $\geq 0,3$ und/oder Druckbeatmung

Die Indometacinbehandlung wurde anfangs mit 3 Dosen von 0,2 mg/kg/KG Indometacin in 12-Stunden-Intervallen begonnen und anschließend mit einer Erhaltungstherapie von 0,1 mg/kg/KG alle 24 Stunden über maximal 6 Tage fortgeführt. Die Dosierung von Indometacin wurde korrigiert, wenn die Serum- Konzentration 12 Stunden nach Gabe von 0,5-1 µg/ml überschritt (vgl. Yeh 1989).

Nach Verschluss des PDA während der Indometacintherapie wurde diese nicht unterbrochen, bei ausbleibendem Verschluss wurde die Behandlung jedoch auch nicht über eine Gesamtdauer von 9 Tagen hinaus verlängert.

Die Therapie mit Ibuprofen wurde mit einer Dosis von 10 mg/kg begonnen und mit zwei Dosen à 5 mg/kg in 24-Stunden-Intervallen fortgesetzt. Nach Versagen des ersten Zyklus oder bei Wiedereröffnung des PDA wurde ein zweiter Therapiedurchlauf vorgenommen. Ein Abbruch der Cyclooxygenase-Inhibitor-Therapie fand bei Verdacht auf NEC, Nierenversagen, schwerer Thrombozytopenie oder Sepsis statt. Eine chirurgische Behandlung war Kindern mit Kontraindikationen für Cyclooxygenase-Inhibitoren bzw. bei Nichtansprechen auf die pharmakologische Therapie vorbehalten. Die Anwendung von Cyclooxygenase-Inhibitoren galt als kontraindiziert bei: ductusabhängigem Vitium, schwerer IVH (Papile Grad III und IV), Thrombozytopenie < 50.000/µl) oder Oligurie (Diurese < 1 ml/kg/h).

3.3 Datenerhebung

Die Untersuchung beinhaltet eine retrospektive Auswertung archivierter Akten, einen Abgleich mit der von der Klinik geführten VLBW-Datei sowie der Neonatalerhebung. Anhand dieser Unterlagen wurden folgende Daten erhoben:

3.3.1 Maternale Daten

- Entbindungsort (inborn/outborn)
- Mehrlingsschwangerschaft
- Entbindungsart: spontan, primäre Sectio, sekundäre Sectio
- Plazentabefund: Einteilung nach Vogel (1986) in ein Minimal-, Teil- und Vollbild.
Minimalbild: Zellinfiltrate in Eihaut ohne Chorionplatte
Teilbild: Zellinfiltrate in - Eihaut und/oder Chorionplatte (subamniotisch) und/oder Nabelschnur
Vollbild: Zellinfiltrate in - Eihaut, Chorionplatte und Nabelschnur
- Nationalität der Mutter
- Pränatale Induktion der Lungenreifung (Kortikosteroide)

3.3.2 Neonatale Daten

- Patientennummer, Geburtsdatum, Geschlecht, Gestationsalter (vollendete Schwangerschaftswochen und -tage), Geburtsgewicht in Gramm, Kopfumfang und Körperlänge in cm zum Zeitpunkt der Geburt, Aufnahme datum
- APGAR (1-, 5- und 10-Minutenwert)- und CRIB-Score
- Nabelarterien-pH-Wert
- Körpertemperatur des Kindes bei Aufnahme in der Klinik für Neonatologie
- Surfactantsubstitution (quantitativ)
- FiO₂ minimal/maximal innerhalb der ersten 12 Lebensstunden
- BE maximal innerhalb der ersten 12 Lebensstunden

3.3.3 Klinische Daten im Verlauf des stationären Aufenthalts

PDA- Diagnostik

- Datum/ Lebenstag zum Zeitpunkt der Untersuchung
- Echokardiographische Parameter:
Erhoben wurden sämtliche echokardiographischen Befunde zu Beginn, während und nach Abschluss der medikamentösen Behandlung sowie im weiteren stationären Verlauf bzw. bei Entlassung. Hauptkriterien waren: PDA-Nachweis, Ductusdurchmesser, PDA-Shuntrichtung, LA:AO Ratio sowie ggf. weitere Auffälligkeiten (Vitium/ PFO)
- Maximaler Ductusdurchmesser vor 1. Medikamentengabe in mm sowie ggf. vor 2. Zyklus
- Schädelsonographische Parameter: Resistance-Index (RI) der A. cerebri ant.
- Lebenstag, ab dem der PDA als relevant eingestuft wurde
- Anzahl der vorliegenden Kriterien, die die hämodynamische Relevanz charakterisieren

Therapie

- Datum, Uhrzeit, und Lebenstag zum Zeitpunkt der einzelnen Gaben
- Dosis (mg/kg KG), Applikationsart (i.v.), Anzahl der Gaben
- Anzahl der Zyklen
- Indometacin-Spiegel

Therapieerfolg

- PDA-Dauer in Tagen
- PDA verschlossen nach 1., 2. Zyklus
- PDA hämodynamisch relevant nach 1., 2. Zyklus
- PDA wiedereröffnet oder verschlechtert nach 1., 2. Zyklus
- Bei Wiedereröffnung/Verschlechterung Zusammenhang zu zeitnahe Infektion (ja/nein)
- Ligaturreate nach 1., 2. Zyklus
- PDA vorhanden/ hämodynamisch relevant bei Entlassung

Ligaturparameter und OP- Komplikationen

- Datum und Lebensstag zum Zeitpunkt der OP
- OP-Dauer
- Operateur, angewandte Methode (Clip oder Faden)
- Pneumothorax prä/post OP (Spannungspneumothorax ja/ nein)
- Postoperative lokale Blutung
- Pulmonale Blutung prä/post OP
- Pleuraindrainage-Dauer
- Phrenicusparese/ Recurrensparese
- Therapieerfolg der OP, Dokumentation per Echokardiographie

Beatmungsparameter

- Gesamtdauer der Sauerstofftherapie in Tagen
- Dauer der Atemunterstützung (NCPAP) in Tagen
- Dauer der maschinellen Beatmung in Tagen
- Maximaler FiO₂ vor der 1. Cyclooxygenase-Inhibitor-Gabe
- Beatmung unmittelbar vor und nach dem 1. und 2. Zyklus: dokumentiert wurde die Art der Beatmung (keine Beatmung, Atemunterstützung mittels NCPAP, maschinelle Beatmung) und die jeweils vorliegenden FiO₂-Werte
- Maximale FiO₂ am Tag der Ligatur
- Beatmungsdauer nach medikamentöser Therapie: ab Tag 1 wurden nach der letzten verabreichten Dosis alle Tage gezählt, an denen maschinelle Beatmung erforderlich war
- Post OP-Beatmungsdauer in Tagen: ab Tag 1 nach der Operation

- Respiratorische Verschlechterung: während der medikamentösen Behandlung wurden respiratorische Verschlechterungen im Sinne eines ansteigenden FiO₂-Bedarfs und/oder der erneuten Notwendigkeit maschineller Beatmung, die in direktem zeitlichem Zusammenhang mit der Behandlung standen, dokumentiert

Gewichtsentwicklung

- Gewicht in Gramm während der ersten 15 Lebenstage bzw. während der Ductusintervention
- Minimales Gewicht in Gramm
- Dauer bis zur Wiedererlangung des Geburtsgewichts in Tagen
- Dauer bis zur Verdopplung des Geburtsgewichts in Tagen
- Dauer bis zur Verdreifachung des Geburtsgewichts in Tagen
- Dauer bis zum vollen Nahrungsaufbau in Tagen

Flüssigkeitsbilanz

- Flüssigkeitszufuhr in den ersten 15 Lebenstagen bzw. während der Ductusintervention in ml
- Flüssigkeitsausfuhr in den ersten 15 Lebenstagen bzw. während der Ductusintervention in ml
- Diurese während der ersten 15 Lebenstage bzw. während der Ductusintervention in ml/kg/h

3.3.4 Komplikationen/Definitionen

Für jede Komplikation wurden Schweregrad und genauer Zeitpunkt des Auftretens erhoben, insbesondere in Relation zur Therapie:

- Respiratory Distress Syndrome (RDS): Radiologische Stadieneinteilung nach Giedion:
 - I: Feingranuläres Lungenmuster.
 - II: I + über die Herzkonturen hinausreichendes Aerobronchogramm.
 - III: II + unscharfe oder partielle „weiße Lunge“ und Auslöschung der Herz- und Zwerchfellkonturen.
- Bronchopulmonale Dysplasie (BPD): dokumentiert entsprechend der Definition von Bancalari (1979) als chronische Atemwegserkrankung mit typischen Röntgenzeichen und Abhängigkeit von Sauerstoff und /oder künstlicher Beatmung über den 28. LT hinaus. Ferner findet in unserer Studie die Definition von Shennan et al. (1988) Anwendung, die eine BPD als O₂- Abhängigkeit im chronologischen Alter von 36 Gestationswochen beschreibt.

- Intraventrikuläre Blutung (IVH): Klassifikation nach Papile (1978) mittels Schädelsonographie. Grad I entspricht einer subependymalen Blutung. Eine Ruptur des über dem Nucleus caudatus liegenden Ependyms führt zu einer intraventrikulären Ausdehnung der Blutung (Grad II). Grad III entspricht einer Füllung der Seitenventrikel von über 50% einhergehend mit einer Erweiterung, Grad IV ist eine Ventrikelblutung kombiniert mit einer intrazerebralen Blutung (intraparenchymatöse Hämorrhagie).
- Periventrikuläre Leukomalazie (PVL): schädelsonographischer Nachweis von progressiven zystischen Läsionen der weißen Substanz in der koronaren und parasagittalen Ebene, die im Alter von mindestens 4 Wochen an den äußeren Winkel des Seitenventrikels angrenzen (Resch 2000).
- Nekrotisierende Enterokolitis (NEC): Stadieneinteilung nach Bell:
 - Stadium 1: Verdacht auf NEC. Berührungsempfindliches Abdomen. Distension des Darmes.
 - Stadium 2: definitive NEC mit schwerer Störung des Allgemeinbefindens, blutigen Stühlen und zunehmender abdomineller Distension. Die Röntgenaufnahme zeigt Subileus mit Flüssigkeitsspiegeln und geringer Pneumatosis intestinalis (a: ohne, b: mit Störung der vitalen Funktionen. Im Röntgenbild Zunahme der freien peritonealen Flüssigkeit sowie bläschenförmige Pneumatosis).
 - Stadium 3: fortgeschrittene NEC. Durchwanderungsperitonitis mit schweren systemischen Infektionssymptomen, röntgenologische Zunahme der Peritonitis (a ohne, b mit Darmperforation)
- Retinopathy of prematurity (ROP): Einteilung anhand der internationalen Klassifikation ICROP von 1984:
 - Grad 1: Dünne weiße Demarkationslinie zwischen vaskularisierter und avaskulärer Netzhaut
 - Grad 2: Erhabene rosafarbene Proliferationsleiste
 - Grad 3: Extraretinale fibrovaskuläre Proliferation
 - Grad 4: Partielle Netzhautablösung, seröse Flüssigkeit zwischen Netzhaut und Aderhaut (a: ohne Makulabeteiligung, b: mit Makulabeteiligung)
 - Grad 5: Komplette Netzhautablösung
- Nierenversagen: Erhöhung des Kreatinin-Werts über 1,5 mg/dl.
- Oligurie: Flüssigkeitsausscheidung unter 1 ml/kg/h

- Thrombozytopenie: Verringerung der Thrombozytenzahl auf weniger als 50.000/ μ l. Zeitliche Zusammenhänge zwischen Thrombozytopenie und der Ductusintervention wurden gesondert erfasst.
- Persistierende pulmonale Hypertonie (PPHN): Dauerhafte Erhöhung des Druckes in der pulmonalen Strombahn über den Systemdruck.
- Infektionen: CRP- Erhöhung, pathologische I:T-Ratio sowie Nachweis von pathogenen Erregern in Blut- und Liquorkulturen sowie Wundabstrichen oder Urin.

3.3.5 Behandlungsergebnis

- Entlassungsstatus: regulär entlassen, verlegt oder verstorben
- Hospitalisationsdauer in Tagen
- Todesursache
- Otoakustische Emissionen (OAE): Screeningmethode der 1. Wahl. Misst Hörfunktion bis zu den äußeren Haarzellen der Cochlea. Mittel der Wahl zur Früherfassung peripherer Schwerhörigkeit. Fehlende OAE bei Innenohrschwerhörigkeit und Schalltransportstörungen.
- Akustisch evozierte Potentiale (AEP): Mittel der Wahl, wenn die Messung der OAE zwei Mal „fail“ ergab. Misst die Hörfunktion der gesamten Hörbahn. Hörschwellenbestimmung und Funktionsprüfung der Hörbahn zwischen Cochlea und oberer Olive. Eine Hörschwelle von mehr als 35 dB gilt als Schwerhörigkeit.
- Entwicklungsneurologisches Langzeitergebnis
Griffiths Entwicklungsskala: Folgende Subskalen wurden bewertet (Brandt 1983): motorische Fähigkeiten, persönlich-soziales Verhalten, Hören und Sprechen, Sehen, Koordination der Hände und kognitive Leistungen. Die Punktezahl setzt sich aus den 5 Einzelfertigkeiten zusammen und bildet die Basis für den Entwicklungsquotienten. Der Mittelwert im korrigierten Alter von 12 Monaten beträgt bei Frühgeborenen 105, eine Standardabweichung entspricht 10 Punkten. Somit liegt der Grenzwert für eine schwere Behinderung (<-2 SD) bei <85 Punkten. Der Mittelwert im korrigierten Alter von 20 Monaten beträgt 98, der Grenzwert für schwere Behinderung (<-2 SD) mit einer Standardabweichung von 5 liegt bei <88 Punkten.

Bayley Scales of Infant Development (BSID): Die BSID bewerten zwei separate Bereiche (Bayley 1969):

1. die kognitive und soziale Sprache (Mental Development Index)
2. die grob- und feinmotorischen Fähigkeiten (Psychomotor Index).

Normwert: 85-115, Mittelwert: 100, leichte Behinderung (<1 SD): 85-70, schwere Behinderung (<2 SD): <70. In dieser Studie wurden die Untersuchungsergebnisse im korrigierten Alter von 24 Monaten erhoben.

Early Motor Pattern Profile (EMPP): Das EMPP ermöglicht eine frühe Risikoeinschätzung für die Entwicklung einer Cerebralparese (Morgan 1997). Mittels einer Skala von 15 Punkten werden der Muskeltonus, die Reflexe und die Bewegung des Kindes bewertet. Die Grenzwerte im korrigierten Alter von 6 Monaten liegen bei 9-10 Punkten und im Alter von 12 Monaten bei 3-4 Punkten. In dieser Studie wurden die Untersuchungsergebnisse im korrigierten Alter von 12 Monaten erhoben.

3.4 Statistische Methoden

Die Daten wurden mit Hilfe des Programms Excel (Microsoft, Unterschleißheim) verwaltet, statistische Berechnungen wurden mit dem Programm „SPSS for Windows 11“ (SPSS Inc.; Chicago; IL, U.S.A) durchgeführt.

Die deskriptive Statistik umfasste Minimum, Maximum und Medianwerte. Aus den logischen Daten der Responder und Nonresponder wurden die absoluten und prozentualen Häufigkeiten in Kreuztabellen berechnet und die jeweiligen Gruppen mit dem Vierfelder-Chi-Quadrat-Test auf Signifikanz getestet. Für die numerischen Daten wurde das statistische Verfahren der logistischen Regression angewendet. Der Mann-Whitney-Test diente zur Erfassung signifikanter Unterschiede zwischen den Gruppen.

Resultate wurden dann als statistisch signifikant eingestuft, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5% lag ($p < 0,05$).