

Evaluation der Levosimendan-Therapie bei Frühgeborenen im Rahmen einer akuten Herzinsuffizienz und einer Pulmonalen Hypertonie

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Stanley Holcher

aus Luxemburg, Luxemburg

2025

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Florian Kipfmüller

2. Gutachter: Prof. Dr. Ivar von Kügelgen

Tag der mündlichen Prüfung: 18.02.2025

Aus der Klinik für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin am Eltern-Kind-
Zentrum (ELKI) des Universitätsklinikum Bonn

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	7
1.1. Frühgeburtlichkeit.....	7
1.1.1 Definition.....	7
1.1.2 Epidemiologie	7
1.1.3 Prävention und Therapiekonzept.....	9
1.2. Die pulmonale Hypertonie bei Früh- und Neugeborenen.....	10
1.2.1 Definition und Inzidenz	10
1.2.2 Pathophysiologie der PH	11
1.2.3 Klinik der PH	13
1.2.4 Behandlungskonzepte der PH	14
1.3. Akute Herzinsuffizienz bei Neugeborenen	16
1.3.1 Definition.....	16
1.3.2 Pathophysiologie der akuten Herzinsuffizienz bei Neugeborenen	17
1.3.3 Klinik und Diagnostik	17
1.3.4 Behandlungskonzepte einer akuten Herzinsuffizienz	19
1.4. Calciumsensitizer: Levosimendan.....	20
1.4.1 Pharmakologie.....	20
1.4.2 Klinische Anwendung	21
1.4.3 Aktuelle Daten der klinischen Praxis	22
1.5. Fragestellung.....	23
2. Material und Methoden	24
2.1. Ethikvotum.....	24
2.2. Patientenkollektiv	24
2.3. Erhobene Parameter	25
2.4. Erfassung von Oxygenierungsindizes und des Vasoaktiva-Inotropika Score (VIS)	29

2.4.1	Oxygenierungsscores	29
2.4.2	Vasoaktiva-Inotropika Score (VIS).....	30
2.5.	Echokardiographische Daten	30
2.6.	Einteilung der Subgruppen anhand des primären Endpunktes.....	31
2.7.	Statistik.....	31
3.	Ergebnisse	33
3.1.	Studienpopulation.....	33
3.2.	Auswertung von primären Diagnosen	33
3.3.	Postnatale Komplikationen.....	33
3.4.	Behandlungsdaten zur Sauerstofftherapie	34
3.5.	Mortalitätsrate in der Kohorte	35
3.6.	Daten zur Levosimendantherapie und Vasoaktiva.....	36
3.7.	Statistik der erhobenen Scores und kardiovaskulären Parameter	37
3.8.	Echokardiographische Auswertung.....	42
3.9.	Sicherheitsprofil von Levosimendan.....	47
4.	Diskussion	49
5.	Zusammenfassung.....	60
6.	Abbildungsverzeichnis	61
7.	Tabellenverzeichnis	62
8.	Literaturverzeichnis	63
9.	Danksagung	75

Abkürzungsverzeichnis

AHI	akute Herzinsuffizienz
BGA	Blutgasanalyse
BPD	broncho-pulmonale Dysplasie
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
VLBW	Very Low Birth Weight
ELGANs	Extremely Low for Gestational Age Newborns
eNOS	endotheliale NO-Synthase
FFTS	feto-fetales Transfusionssyndrom
FG	Frühgeborenes
HOCM	Hypertrophic obstructive Cardiomyopathy (hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie)
NG	Neugeborenes
iNO	inhalatives Stickstoffmonoxid
IUGR	Intrauterine Growth Retardation (intrauterine Wachstumsretardierung)
IVH	intraventrikuläre Hämorrhagie
LCOS	Low-Cardiac-Output-Syndrom
LV	linker Ventrikel (Herzkammer)
LVD	linksventrikuläre Dysfunktion
LVEDP	linksventrikulärer end-diastolischer Druck
MAD	mittlerer arterieller Druck
mPAP	mittlerer Pulmonalarterien-Druck
NEC	nekrotisierende Enterokolitis

OI	Oxygenation Index
OSI	Oxygenation Saturation Index
PAWP	Pulmonalarterien-Verschlussdruck
PBF	pulmonaler Blutfluss
PDA	persistierender Ductus arteriosus botalli
PDE	Phosphodiesterase
PFO	offenes Foramen ovale
PH	pulmonale Hypertonie
PPHN	persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen
PPROM	preterm premature rupture of membranes (Blasensprung vor Beginn der fetalen Lebensfähigkeit)
PVL	periventrikuläre Leukomalazie
PVR	pulmonal-vaskulärer Widerstand
RDS	Respiratory Distress Syndrome (akutes Atemnotsyndrom)
RV	rechter Ventrikel (Herzkammer)
RVD	rechtsventrikuläre Dysfunktion
sIUGR	Selective Intrauterine Growth Retardation (selektive intrauterine Wachstumsretardierung)
SOPi	Saturation Oxygenation Pressure Index
SpO ₂	Pulsoxymetrisch gemessener Sauerstoffpartialdruck
SSW	Schwangerschaftswoche
SVR	systemischer Widerstand
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1. Einleitung

1.1. Frühgeburtlichkeit

1.1.1 Definition

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert eine Frühgeburt als eine Geburt vor der Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche (SSW), bzw. weniger als 259 Tage ab dem ersten Tag der letzten Menstruationsperiode (Chawanpaiboon & Vogel, 2019). Außerdem kann man Frühgeborene (FG) noch genauer anhand des Gestationsalters in Subgruppen einteilen. Man unterscheidet hier 3 unterschiedliche Kategorien: extrem unreife Frühgeburt (<28 Wochen), sehr unreife Frühgeburt (28-<32 Wochen) und moderate oder späte Frühgeburt (32-<37 Wochen) (Quinn et al., 2016). Weiterhin ist eine Klassifikation anhand des Gestationsgewichtes und des Gestationsgewichtes bezogen auf das Gestationsalter möglich (Speer, 2019). Mit abnehmendem Gestationsalter sinkt die Überlebensrate der FG. Bereits publizierte Kohortenstudien untersuchten zwischen den Jahren 2000 bis 2017 die Mortalität von FG, die auf einer Intensivstation aufgenommen wurden. Abhängig des Gestationsalters wurden verschiedene Überlebensraten der FG ermittelt: 24% für 22 Wochen, 38% für 23 Wochen, 60% für 24 Wochen und 76% für 25 Wochen (Bührer et al., 2020).

1.1.2 Epidemiologie

Im Jahr 2020 wurden in Deutschland insgesamt 756.829 lebendgeborene Kinder dokumentiert, davon handelte es sich bei 7.73% dieser Geburten um Frühgeburten (IQTIG – Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen, 2021). Weltweit kommt es pro Jahr zu 15 Millionen Frühgeburten, von denen über 1 Million nicht das erste Lebensjahr überleben (Aseidu et al., 2019; Kindinger et al., 2017; Lawn et al., 2013). Anhand von Outcome-Daten wurde festgestellt, dass die Folgen der vorzeitigen Geburt nicht nur die pädiatrische Morbidität beeinflussen, sondern auch Langzeitschäden mit sich bringen, darunter Zerebralparesen, visuelle und akustische Beeinträchtigungen, sowie intellektuelle Behinderungen (Conde-Agudelo et al., 2018). Hämodynamische und respiratorische sowie gastrointestinale Komplikationen gehören auch zu den möglichen Folgen einer Frühgeburt. Es besteht u.a. eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für folgende postnatale Krankheitsbilder: akutes neonatales Lungenversagen (neonatales RDS), bronchopulmonale Dysplasie (BPD), nekrotische Enterokolitis (NEC), Sepsis oder

periventrikuläre Leukomalazie (PVL) („Prevention and therapy of preterm labour. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG“, 2022). Goldenberg et al. (2008) begründete drei Hauptursachen für eine Frühgeburt: spontane vorzeitige Wehen, vorzeitige Entbindung aufgrund von maternaler oder fetaler Infektion und vorzeitiger Blasensprung vor der 37.SSW. Dies kann man ebenfalls prozentual einteilen, wie nachfolgend in Abbildung 1 dargestellt. Weitere Ursachen für eine Frühgeburt können medizinisch indiziert sein aufgrund von maternalen Erkrankungen wie bspw. eine maternale Präeklampsie oder fetale Erkrankungen sowie die intrauterine Hypoxie („Prevention and therapy of preterm labour. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG“, 2022).

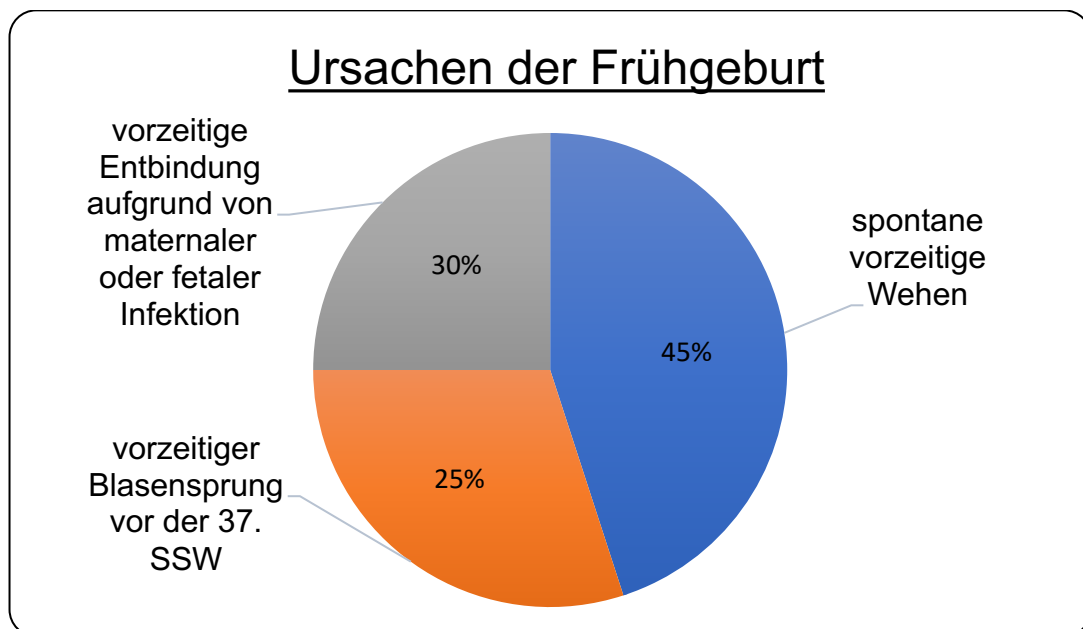


Abb. 1: Ursachen der Frühgeburt (modifiziert nach Goldenberg et al., 2008)

1.1.3 Prävention und Therapiekonzept

Ätiologisch kann man der Frühgeburt nicht einem einzigen Risikofaktor oder einer Ursache zuordnen, es handelt sich um einen multifaktoriellen Prozess. Die Prävention beginnt bereits vor der Schwangerschaft, so kann man Faktoren wie Nikotinabusus, ungünstige psychosoziale Lebensbedingungen sowie Alter der Schwangeren als Risikofaktor früh erkennen (Schleußner, 2013). Das Rauchen sowie Untergewicht oder Übergewicht sind maternale Risikofaktoren, die man beeinflussen kann (Grantz et al., 2015). Die medizinische Vorgeschichte der Schwangeren aus geburtshilflicher sowie gynäkologischer Sicht ist von großer Bedeutung. So beobachtet man, dass das Risiko für eine vorzeitige Entbindung bei Frauen, die bereits eine Frühgeburt hatten oder selbst als Frühgeborene zur Welt kamen, signifikant erhöht ist. Außerdem können Probleme und Komplikationen, die während der Schwangerschaft auftreten, das Risiko einer Frühgeburt erhöhen. Hier handelt es sich dann um chronische Erkrankungen wie Gestationshypertonie oder Schwangerschaftsdiabetes. Aber auch Präeklampsie und Infektionen sollen in der präventiven Analyse in Betracht gezogen werden (Cao et al., 2022; Koire et al., 2021; Vogel et al., 2018). Unter Infektionen versteht man ascendierende bakterielle Infektionen, die in den Uterus gelangen, aber auch virale Infektionen der Schwangeren wie das humane Immundefizienz-Virus. Bei einer drohenden Frühgeburt haben sich verschiedene Therapiekonzepte etabliert. Diese sind in der aktuellen Fassung der AWMF aufgeführt und beinhalten u.a.: Progesteron, Zerklage/ Totaler Muttermundverschluss, bakterielle Vaginose, Bettruhe, pränatale Corticosteroide, Tokolytika, Magnesiumsulfat oder Antibiotika („Prevention and therapy of preterm labour. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG“, 2022). Die pränatale Verabreichung von Corticosteroiden senkt das Risiko von perinatalen Komplikation und initiiert die fetale Lungenreifung (Roberts & Dalziel, 2006). Die Gabe von Magnesiumsulfat hat eine fetale Neuroprotektion zum Ziel, jedoch zeigte sich diese Therapie in verschiedenen Studien als nicht effektiv (Lorzadeh et al., 2007; McWhorter et al., 2004). Hier müssen Dosisangaben sowie die genaue Neuroprotektion näher untersucht werden. Um weitere vaginale oder fetale Infektionen zu verhindern kann eine Antibiotikatherapie gestartet werden. In einer Metaanalyse konnte festgestellt werden, dass es bei 6800 Frauen, welche eine Antibiotikatherapie erhalten haben, zu einer reduzierten Wahrscheinlichkeit einer Chorionamnionitis kam und die Wahrscheinlichkeit einer Frühgeburt reduziert wurde

(Schleußner, 2013; Zahroh et al., 2022). Um das Ziel der WHO, die Reduktion von 50% der Mortalitätsrate der FG bis 2025, zu erreichen, müssen die Risikofaktoren sowie der gesamte Prozess besser verstanden und dokumentiert werden (Aseidu et al., 2019).

1.2. Die pulmonale Hypertonie bei Früh- und Neugeborenen

1.2.1 Definition und Inzidenz

Bei der persistierenden pulmonalen Hypertonie bei Neugeborenen (PPHN) handelt es sich um eine fehlende Abnahme des pulmonalen Gefäßwiderstandes nach der Geburt (Speer, 2019). In der neuen S2k Leitlinie der pulmonalen Hypertonie wurde diese neu definiert und klassifiziert. So fällt die PPHN aktuell unter die Klassifikation der pulmonalarteriellen Hypertonie und wird hämodynamisch unter folgenden Kriterien definiert: „mittlerer Pulmonalarteriendruck (mPAP) > 20 mmHg“, „Pulmonalarterienverschlussdruck (PAWP) oder linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP) ≤ 15 mmHg“ und „pulmonal vaskulärer Widerstand (PVR) Index ≥ 3 Wood Einheiten $\times m^2$ “ (Apitz et al., 2020). Unmittelbar nach der Geburt sinkt jedoch erst der physiologische Pulmonalarteriendruck beim Neugeborenen. Deshalb eignet sich die erwähnte Klassifikation erst bei Säuglingen ab einem Alter von 3 Monaten (Ivy et al., 2013). Während der fetalen Entwicklung ist der PVR erhöht und der systemische Widerstand (SVR) erniedrigt. Zudem bestehen verschiedene fetale Shunt-Verbindungen, wie der Ductus arteriosus oder das Foramen ovale, die für einen Rechts-Links-Shunt sorgen (Distefano & Sciacca, 2015).

Das Scheitern der hämodynamischen Adaptation wenige Minuten nach der Geburt charakterisiert das Krankheitsbild der PPHN. Die Inzidenz beträgt 2 pro 1000 Lebendgeburten. Meistens handelt es sich um „highest in term“ oder „late preterm“ Neugeborene (NG) (Martinho et al., 2020). Der pulmonale Widerstand in den Gefäßen wird besonders von den pulmonalen Arteriolen beeinflusst. Da es erst in den letzten Monaten der Schwangerschaft zur vollständigen Entwicklung der periarteriolen Muskulatur kommt sind FG eine besondere Risikogruppe (Distefano & Sciacca, 2015). Die pulmonale Hypertonie (PH) bei FG stellt eine eigene Entität dar und wird nicht als PPHN bezeichnet, da diese eher termingerecht geborenen NG zugeordnet wird.

Die PH bei FG kann weiter unterteilt werden in eine frühe PH (Diagnose in den ersten 28 Lebenstagen) sowie eine späte PH (Diagnose nach dem 28 Lebenstag). In einer Meta-

Analyse von insgesamt 8 Studien konnte eine Inzidenz einer frühen PH bei FG von 24% festgestellt werden (Kim et al., 2022). Die Entstehung einer BPD wird durch die Mangelentwicklung der Lungen erklärt. Definiert wird dieses Krankheitsbild anhand folgenden Kriterien: Sauerstoffbedarf in einem Zeitraum von > 28 Tagen oder Sauerstoffversorgung zum Zeitpunkt von 36 Wochen. Die Inzidenz einer BPD-assoziierten PH schwangt in der Kohorte der FG zwischen 4% und 33%. Außerdem ist die Mortalitätsrate bei Vorliegen einer BPD erhöht (Kim et al., 2022).

Die PH und PPHN bei FG und NG wird im Folgenden zur Vereinfachung der Terminologie als PH bezeichnet.

1.2.2 Pathophysiologie der PH

Im fetalen Kreislauf ist der pulmonale Blutfluss (PBF) physiologisch erniedrigt, da die Plazenta und nicht die Lunge am Gasaustausch beteiligt ist. Jedoch kommt es postnatal zu verschiedenen Stimuli, wie die Eröffnung und Ventilation der Lunge oder ein erhöhter partialer Sauerstoffdruck, die eine Vasodilatation der pulmonalen Gefäße bewirken sollen (Sharma et al., 2015). Die PH bei FG und NG beschreibt den fehlenden physiologischen Abfall der pulmonalen Gefäße in den ersten Tagen nach der Geburt (typischerweise in den ersten 48-72 h) sowie die Persistenz von typischen Rechts-Links-Shunts durch das offene Foramen ovale (PFO), den persistierenden Ductus arteriosus botalli (PDA) und weitere intrapulmonale Shunts. Dies kann postnatal eine schwere Hypoxämie sowie das klinische Bild einer Zyanose verursachen. Durch die hypoxische Situation kommt es pathologisch zu einer metabolischen Azidose mit folgender Vasokonstriktion der Arteriolen, denn die Muskelfasern in der Mediaschicht der Arteriolen reagieren auf veränderte Sauerstoffkonzentrationen sowie auf veränderte pH-Werte des Blutes. Bei einer Hypoxämie oder einer Azidose kommt es zur Kontraktion dieser Muskeln (Distefano & Sciacca, 2015). Durch den verringerten pulmonalen Blutfluss befindet sich in der linken Herzkammer (LV) folglich sauerstoffarmes Blut. Dies bewirkt eine verminderte Perfusion der Endorgane, eine Zyanose sowie eine Azidose (Singh & Tissot, 2018). Unter der fehlenden Dilatation der pulmonalen Gefäße sowie einem erhöhten Verhältnis von PVR zu SVR folgt eine Umgehung des Lungenkreislaufes und eine verstärkte Zirkulation durch die fetalen Shunts (PFO und PDA). Es kann zu einem Rechts-Links-Shunt kommen. Man beobachtet jedoch öfters einen bi-direktionalen Shunt über das PFO (Delaney & Cornfield,

2012; Singh & Lakshminrusimha, 2021). Zusätzlich kommt es durch den erhöhten PVR zu einer zunehmenden Nachlast des rechten Herzens. Die erhöhte Nachlast verursacht eine Hypertrophie der rechten Herzkammer (RV) sowie eine vermehrte Herzarbeit und erhöhte Herzfrequenz. Die Vorlast des rechten Herzens wird wiederum reduziert durch den Rechts-Links-Shunt über das PFO. Man beobachtet eine Assoziation zwischen persistierender erhöhter PVR und myokardialer Ischämie sowie einer Dysfunktion des rechten Herzens. Es kann jedoch auch zu einer LV Dysfunktion kommen und diese wird, durch die Hypoxämie, die Ischämie und die metabolische Azidose getriggert. Eine LV Dysfunktion führt zu einer pulmonalen venösen Hypertension und zu einer Erhöhung des pulmonalarteriellen Druckes. Dadurch reduziert sich die Vorlast des LV mit einem geringeren venösen Bluteinstrom aus der Lunge. Der erhöhte Druck im rechten Herzen verursacht eine Verschiebung des interventrikulären Septums (Arrigo et al., 2019; Nair & Lakshminrusimha, 2014; Siefkes & Lakshminrusimha, 2021).

Die Ätiologie der PH ist sehr divers und kann laut Puthiyachirakkal und Mhanna (2013) in 3 Haupttypen eingeteilt werden: „under development“, „mal-development“ und „mal-adaption“. So können verschiedene Krankheiten Grund oder Auslöser für die PH sein. Die Hauptursache der PH bei NG ist die Mekoniumaspiration. Neben der idiopathischen Ursache können auch andere Erkrankungen, wie u.a. die kongenitale Zwerchfellhernie, pulmonale Dysplasien, chronisch fetale Hypoxie, fetale Anämie, Sepsis, Pneumonie oder Atemnotsyndrom des NG eine PH auslösen (Ostrea JR et al., 2006; Roofthoof et al., 2011). Pränatale und postnatale Faktoren können die Entstehung einer PH bei FG wesentlich beeinflussen. Besonders bei FG mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (englischsprachig: very low birth weight - VLBW) zählt man Krankheitsbilder wie das Oligohydramnion, das RDS, ein Blasensprung vor der fetalen Lebensfähigkeit (englischsprachig: preterm premature rupture of membranes – PPRM) oder eine Lungenhypoplasie zu den Hauptrisikofaktoren einer PH. Eine chronische fetale Hypoxie, die durch eine intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR), einem feto-fetalen Transfusionssyndrom (FFTS) oder einer Präeklampsie ausgelöst werden kann, stellt ebenfalls ein Risikofaktor einer PH bei FG dar (Danhaive et al., 2005; Kim et al., 2022).

1.2.3 Klinik der PH

Ein FG oder auch frühe Termingeborene können sich nach der Geburt mit akuter Atemnot vorstellen, jedoch kann man die genaue Ätiologie auf den ersten Blick nicht feststellen. Dies können diverse pulmonale Erkrankungen sein, aber auch eine verspätete Adaptation an das extra-uterine Umfeld. Eine PH sollte jedoch bei Hypoxämie immer in Betracht gezogen werden. Bei der körperlichen Untersuchung kann man eine erhöhte Atemfrequenz (Tachypnoe), thorakale Einziehungen (im Jugulum, interkostal oder subkostal), pathologische Atemgeräusche wie „Grunzgeräusche“ (im englischsprachigem als „grunting“ bezeichnet) oder eine Zyanose beobachten. Ein systolisches Murmeln aufgrund einer Trikuspidalinsuffizienz ist ein möglicher auskultatorischer Befund. Beobachtet man im Verlauf der Therapie eines neonatalen Atemnotsyndrom (englischsprachig: Respiratory Distress Syndrome – RDS) mit Surfactant keine klinische Verbesserung, so sollte ebenfalls die PH als mögliche Ursache in Betracht gezogen werden. Während des hämodynamischen Monitorings kann die präduktale sowie die postduktale pulsoxymetrisch gemessene O₂-Sättigung (SpO₂) Auffälligkeiten zeigen. Vergleicht man diese zwei Werte, so kann eine erhöhte Sättigungsdifferenz (>5%) für einen Rechts-Links-Shunt sprechen (Konduri & Kim, 2009). Das Sinken der postduktalen SpO₂ deutet auf einen verstärkten Rechts-Links-Shunt hin und ist häufig mit einer erhöhten Laktat-Konzentration assoziiert. Außerdem kann die PH typische Symptome eines Schockzustands hervorrufen, wie ein blasses Hautkolorit, eine Tachykardie, eine Rekapillarisierungszeit >3 Sekunden, eine Oligurie, eine systemische Hypotension oder auch Zeichen einer Laktatazidose. Die refraktäre Hypoxämie steht jedoch im Vordergrund des klinischen Bildes einer PH (Storme et al., 2013). Der systemische Blutdruck und die Herzfrequenz des NG werden oft zur Bewertung der systemischen Perfusion bestimmt. Jedoch korreliert der systemische Blutdruck nicht gut mit der systemischen Perfusion bei NG (Kharrat et al., 2019). Deswegen eignen sich invasive Untersuchungen wie die Durchführung einer Blutgasanalyse (BGA) und die Bestimmung der Laktatkonzentration für die hämodynamische Einschätzung. Zudem kommt der neonatalen Echokardiographie in der Diagnostik der PH eine wesentliche Rolle zu (Siefkes & Lakshminrusimha, 2021). So sieht man die Echokardiografie als diagnostischen Goldstandard (Singh & Lakshminrusimha, 2021). Die Echokardiografie kann ebenfalls benutzt werden, um Differentialdiagnosen wie kongenitale Herzfehler auszuschließen. Aber nicht nur zu

diesem Zeitpunkt wird von dieser Bildgebung profitiert, sondern auch zur Erhaltung anderer multiplen Informationen: Schwere der Erkrankung, mögliche Therapieansätze, Responder der Therapie erkennen oder Erkennung des Zeitpunktes einer möglichen Therapieentwöhnung („rational weaning of therapy“) (de Boode et al., 2018). Laut Singh et al. (2021) sollte initial die körperliche Untersuchung im Mittelpunkt stehen sowie die Dokumentation von möglichen Risikofaktoren, das Messen der präduktalen und postduktalen SpO_2 , das Röntgen des Thorax und die BGA. Der Hyperoxietest kann bei der Entscheidung helfen, ob es sich um eine Zyanose bedingt durch die PH handelt. Hierbei wird dem NG für 5-10 Minuten 100% Sauerstoff zugeführt. Wenn der arterielle partielle Sauerstoffdruck (pO_2) weiterhin $< 150 \text{ mmHg}$ beträgt, so handelt es sich eher um eine PH oder einen angeborenen Herzfehler (Puthiyachirakkal & Mhanna, 2013).

1.2.4 Behandlungskonzepte der PH

Die PH kann sich klinisch unterschiedlich präsentieren, deshalb kann man keine genaue Therapie definieren. Jedoch gilt es generell die Körpertemperatur sowie den Elektrolythaushalt initial zu stabilisieren. Außerdem sollte die Analgesie und Sedierung vor allem bei beatmeten Patienten optimal eingestellt sein (Singh & Lakshminrusimha, 2021). Um der Hypoxämie entgegenzuwirken stellt die Ventilation des NG oder FG eine wichtige Therapiensäule der PH dar. Bei FG kann es aufgrund des erhöhten oxidativen Stress zu einer BPD und PH kommen (La Franco et al., 2018). Die optimale Oxygenation sollte das Gewebe wieder ausreichend mit Sauerstoff versorgen sowie eine Vasodilatation der pulmonalen Gefäße hervorrufen. Der optimale Zielbereich des arteriellen pO_2 (z.B. 60-100 mmHg) ist jedoch noch nicht bekannt. Hier gilt es das Gleichgewicht zu finden und die Bildung von freien Radikalen zu minimieren sowie ein Rebound-Effekt durch eine Hyperoxie-induzierte Aktivierung der Phosphodiesterase (PDE)-5 zu vermeiden (Lakshminrusimha et al., 2019). Um ein Barotrauma und Volutrauma zu vermeiden, sollten bei der Ventilation die Beatmungsparameter optimal eingestellt sein. Die Hochfrequenzbeatmung kann zu einer besseren Rekrutierung der Lunge führen bei Versagen der konventionellen Therapie und limitiert in einigen Fällen einen Lungenschaden durch zu hohe mittlere Atemwegsdrücke (Singh & Lakshminrusimha, 2021).

Der Stickstoffmonoxid (NO)/ zyklisches Guanosinmonophosphat-(cGMP)-Signalweg spielt eine bedeutende Rolle in der Pathogenese der PH. NO wird durch die endotheliale NO-Synthase (eNOS) aus dem Substrat L-Arginin gewonnen. Dies wiederum triggert die vermehrte Produktion des „second messenger“ cGMP und sorgt somit für eine Vasodilatation. PDE-5 reduziert die Produktion von cGMP und sorgt für eine Vasokonstriktion. Durch die Gabe von inhalativem NO (iNO) und PDE5-Inhibitoren wird die gewünschte Vasodilatation provoziert. Zurzeit ist iNO der stärkste bekannte Vasodilatator neben reinem O₂, jedoch sprechen nur 40% der NG auf diese Therapie an.

Sildenafil oder auch Tadalafil sind bekannte PDE-5 Inhibitoren, die bei der PH eingesetzt werden können (Martinho et al., 2020). In einer bereits durchgeführten retrospektiven Studie von Schroeder et al. (2023 b) konnte die Effektivität von Sildenafil bewiesen werden. Die intravenöse Therapie wird mit einer Verbesserung der PH, der RVD sowie des RV/LV-Ratio assoziiert. In einer weiteren retrospektiven Studie unserer Arbeitsgruppe wurde die Assoziation zwischen der Gabe von intravenösem Sildenafil und die Verbesserung der Oxygenation bei über 40% der NG mit einer angeborenen Zwerchfellhernie beobachtet (Kipfmueller et al., 2018).

Siefkes et al. (2021) beschreibt die Wichtigkeit der Gabe von vasoaktiven Substanzen bei verminderter Perfusion oder Hypotension. Primär gilt es nicht den systematischen Blutdruck in den Referenzbereich zu befördern, sondern eher die Hypoperfusion zu verbessern. Vasoaktive Medikamente können folgende Wirkungen auslösen: Inotropie, Chronotropie, Lusitropie, Vasokonstriktion und/oder Vasodilatation. Im Rahmen der PH können diverse vasoaktive Substanzen benutzt werden, wie Norepinephrin, Epinephrin, Vasopressin als Vasopressoren und Dobutamin, Milrinon sowie Levosimendan als Inotropika oder Inodilatoren. Endothelin-Rezeptorantagonist, Kalziumkanalblocker, Magnesiumsulfat, chemische Substanzen gegen Hyperoxie-induzierte Sauerstoffradikale oder RhoA/Rho-Kinase-Hemmer sind alternative medikamentöse Therapieansätze (Puthiyachirakkal & Mhanna, 2013). Verschiedene Studien zeigen ebenfalls, dass Hydrocortison in Tiermodellen die Oxygenierung verbessert und die PDE-5 Expression hemmt.

Bei schwerem Lungenversagen oder kardialen Komplikationen mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko kann die veno-venöse oder veno-arterielle extrakorporale

Membranoxygenierung (ECMO) eingesetzt werden. Bei schwerkranken Patienten mit Lungenfunktionsstörungen oder schwerer Herzinsuffizienz unterstützt die ECMO die Oxygenierung und Decarboxylierung des Blutes, indem das venöse Blut aus dem RV extrakorporal in einem Oxygenator von Kohlenstoffdioxid gereinigt und Sauerstoff zugefügt wird bevor es wieder ins venöse oder arterielle Gefäßsystem des Patienten gelangt. Zudem bietet die veno-arterielle ECMO eine Herz-Entlastung bei einer Herzinsuffizienz (Amodeo et al., 2021; MacLaren et al., 2015; Wild et al., 2020).

Mit Hilfe der verschiedenen Therapiemöglichkeiten wie der O₂-Gabe, die mechanische Ventilation, iNO, PDE-Inhibitoren, Endothelin-Rezeptorantagonist und der ECMO kann eine PH Therapie multimodal durchgeführt werden. Dennoch sind zukünftig weitere Studien nötig um genauere evidenzbasierte Leitlinien zu entwickeln (Puthiyachirakkal & Mhanna, 2013; Rosenberg et al., 2010).

1.3. Akute Herzinsuffizienz bei Neugeborenen

1.3.1 Definition

Laut der aktuellen Leitlinie der pädiatrischen Kardiologie handelt es sich bei der akuten Herzinsuffizienz (AHI) um ein Krankheitsbild, welches durch eine ventrikuläre Dysfunktion, einer pathologischen Volumen- oder Drucküberlastung des Herzens oder aber deren Kombination charakterisiert wird. Durch die reduzierte Herzarbeit werden die peripheren Organe schlechter durchblutet und somit unzureichend mit Sauerstoff versorgt. Es kann folgend zu einer metabolischen Laktatazidose kommen (Michel-Behnke et al., 2020). Die angeborenen Herzfehler sowie die neonatale Kardiomyopathie bei NG mit einer physiologischen Struktur des Herzens stellen die häufigsten Ursachen einer AHI dar (Levy et al., 2018). In einer epidemiologischen Studie wurde eine kumulative Inzidenz, bezogen auf 25.227 Kinder die stationär aufgenommen wurden, von 23,3 auf 1000 ermittelt. Außerdem ging hervor, dass zwischen den Jahren 1989 und 1998 in einer Kohorte von 608 Kinder, die bis zum 18. Lebensjahr mit einer AHI diagnostiziert wurden, 70,6% bereits im 1.Lebensjahr herzinsuffizient wurden und davon 52,7% im ersten Lebensmonat an einer AHI erkrankten (Sommers et al., 2005). In einer belgischen Studie untersuchte man prospektiv eine Kohorte von 1.196 Kindern mit bekannter Herzerkrankung. Davon erkrankten insgesamt 124 Patienten (10,4%) an einer AHI und in

72 Fällen (58,1%) beobachtete man die Herzinsuffizienz im ersten Lebensjahr (Massin et al., 2008).

1.3.2 Pathophysiologie der akuten Herzinsuffizienz bei Neugeborenen

Nach der Geburt kommt es physiologisch zu einer Adaptation des systemischen Kreislaufes. Durch die Trennung der fetalen Shuntverbindungen kommt es zu einer Serienschaltung zwischen dem pulmonalen und dem systemischen Kreislauf. Die in der fetalen Zirkulation vorhandene Parallelschaltung wird somit beendet. Angeborene Herzfehler oder eine fehlende Adaptation sorgen für eine Volumenüberlastung und einer vermehrten Druckbelastung des Herzens (Hsu & Pearson, 2009; Michel-Behnke et al., 2020). Die erhöhte Wandspannung der Ventrikel löst, abhängig vom Alter, unterschiedliche myokardiale Reaktionen hervor. So kommt es bei NG initial zu einer Erhöhung der Herzfrequenz (Colan et al., 1992). Durch das reduzierte Herzvolumen kommt es nicht nur zur Erhöhung der Herzfrequenz, sondern auch zu einer Steigerung der Kontraktilität des Myokardes sowie zu einer verstärkten Vasokonstriktion, wodurch die Nachlasterhöhung bei einer Herzinsuffizienz erklärt werden kann. Neben der sympathischen Aktivierung werden auch andere Kompensationsmechanismen beobachtet. Aufgrund der reduzierten Perfusion der Niere kommt es zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und folglich zu einer Steigerung der Vorlast durch die verstärkte Natrium- und Wasserretention. Die Kompensationsmechanismen versuchen die Arbeit des Herzens zu beeinflussen und den Organismus ausreichend mit Sauerstoff zu versorgen (Masarone et al., 2017). Zusätzlich erhöhen verschiedene pränatale Risikofaktoren wie eine IUGR, das FFTS oder auch eine Präeklampsie, das kardiale Remodeling sowie die Schwere der kardialen Dysfunktion (Pérez-Cruz et al., 2015; Wohlmuth et al., 2018; Youssef et al., 2019). Im weiteren Verlauf dieser Arbeit wird diese Thematik nochmal näher besprochen.

1.3.3 Klinik und Diagnostik

Die klinische Klassifikation einer AHI bei NG stellt die erste Herausforderung dar. So kann man in diesem Fall nicht die „*New York Heart Association*“-Klassifikation benutzen. Aktuell ermöglicht eine Modifikation der Ross-Klassifikation den Schweregrad einer Herzinsuffizienz bei Säuglingen und Kindern zu bestimmen (Hsu & Pearson, 2009;

Rickers et al., 2015). Ross et al. (1992) untersuchte erstmals einen möglichen Zusammenhang zwischen klinischen Befunden und der Schwere der Herzinsuffizienz bei Kindern. Daraus entstand ein klinischer Punktescore (maximal 12 Punkte). Læer et al. (2002) untersuchte 10 Jahre später die Wirkung von Carvedilol und benutzte während dieser Studie eine modifizierte Klassifikation von Ross sowie von Reithmann et al. Die Schwere der Herzinsuffizienz wurde nach folgenden klinischen Symptomen eingeteilt: Schwitzen, Atmungsmuster, Atemfrequenz, Herzfrequenz und Vorhandensein einer Hepatomegalie. Aufgrund der multiplen möglichen Ursachen präsentiert sich das klinische Bild sehr divers, so beobachtet man asymptomatische Verläufe bis zu Multiorganschäden. Symptome die jedoch auf eine Herzinsuffizienz bei NG hinweisen sind u.a.: starke Gewichtszunahme trotz Trinkschwäche, Tachypnoe/ Dyspnoe, Tachykardie, Hepatomegalie, Bronchospastik sowie Ödeme oder Oligurie. Neurologische Befunde können Unruhe oder Bewusstseinsstrübung/-verlust sein. Hämodynamisch beobachtet man einen erniedrigten Blutdruck mit verminderter Amplitude. Das Hautkolorit kann ebenfalls auffällig sein und somit eine Ausschöpfungszyanose klinisch anzeigen (Larsen, 2016; Levy et al., 2018; Michel-Behnke et al., 2020). Bei schwerer Herzinsuffizienz kann zusätzlich auskultatorisch ein protodiastolischer 3. Herzton zu hören sein. Diese Kombination von Symptomen reflektiert die starke kardiale Belastung sowie die pulmonale und systemvenöse Kongestion. Diagnostisch kann man mit Hilfe des klinischen Bildes sowie des Thorax-Röntgenbildes eine AHI feststellen. Typische radiologische Befunde wie eine vergrößerte Herzsilhouette, Links-Rechts-Shunts oder pulmonalvenöse Stauung sollten an eine AHI denken lassen. Zudem stellt die Echokardiographie in unabdingbares Diagnostikum dar, um mögliche strukturelle Herzfehler sowie pathologische Befunde bildgebend zu erkennen (Kramer, 2019). Zur hämodynamischen Einschätzung sollte eine BGA durchgeführt werden, um die aktuelle Perfusion zu bestimmen. Zusätzlich sollte die SpO₂ und der Blutzucker gemessen werden sowie die Laktatkonzentration und die Elektrolyte in der BGA bestimmt werden. Die zusätzliche Labordiagnostik dient der Beurteilung der aktuellen hämodynamischen Situation sowie zur Differentialdiagnostik und Beurteilung sekundärer Organdysfunktionen. Hier wird ein Blutbild, Nieren- und Leberwerte sowie eine Gerinnungsdiagnostik benötigt (Michel-Behnke et al., 2020). Das hämodynamische Monitoring ist ebenfalls ein wichtiger Bestandteil der Diagnostik. Das Ziel ist es mögliche Komplikationen früh zu erkennen. Dazu sollte man typische

hämodynamische Parameter wie Herzfrequenz, systemischer Blutdruck, SpO₂, zentralen Venendruck und endtidales CO₂ erfassen und über den Verlauf dokumentieren (Tsang, 2013).

1.3.4 Behandlungskonzepte einer akuten Herzinsuffizienz

Der Therapieansatz einer AHI in der pädiatrischen Altersgruppe besteht darin die Hauptursachen der AHI zu beseitigen sowie die Symptome zu lindern und die Weiterentwicklung der Krankheit zu stoppen (Masarone et al., 2017). Um wieder die nötige physiologische Herzarbeit zu erreichen muss die Vorlast sowie die Nachlast optimiert werden (Michel-Behnke et al., 2020). Initial beginnt man bei der medikamentösen Therapie mit der oralen Gabe von Arzneimitteln. Die First-Line-Therapie besteht aus der Gabe von ACE-Hemmstoffen, dies kann durch Betarezeptorblocker und Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten erweitert werden. Zur Volumenreduktion bei bestehender pulmonalvenösen Stauung können Diuretika eingesetzt werden (Rickers et al., 2015). Bei einer schweren Herzinsuffizienz und einem erhöhten modifiziertem Ross-Score bietet die intravenöse Therapie eine weitere Therapiemöglichkeit dar. Die Gabe von Digitalisglykosiden oder Katecholaminen wie bspw. Noradrenalin und Dobutamin sowie die Infusion von PDE-3 Hemmern wie Milrinon sorgen für eine inotrope und vasopressorische Wirkung. Ivabradin, ein If-Kanal-Hemmer oder auch der Kalzium-Sensitizer Levosimendan gehören aktuell zu den neueren erfolgsversprechenden Therapiemöglichkeiten und können bei schwerer Herzinsuffizienz bei NG und Kindern eingesetzt werden (Masarone et al., 2017; Schroeder et al., 2021). Eine Verbesserung einer ventrikulären Dysfunktion sowie einer Sinustachykardie kann durch den Betarezeptorblocker Landiolol durchgeführt werden (Schroeder et al., 2022). Myosinaktivatoren, „Sodium-glucose-transporter“-II-Transporten sowie Synthesestimulatoren des cGMP werden eine wesentliche Rolle in der modernen Therapie der Herzinsuffizienz in der Kinderheilkunde spielen (Ziesenitz et al., 2022).

Bei gleichzeitigem respiratorischem Versagen kann auf eine kontrollierte Beatmung, NIV-Beatmung, Intubation oder Atemunterstützung zurückgegriffen werden. Besonders bei einer, durch eine PH hervorgerufene Herzinsuffizienz, die sich durch ein

Rechtsherzversagen erklärt, gilt es den PVR zu senken und das Therapiekonzept einer PH zu verfolgen (Michel-Behnke et al., 2020).

1.4. Calciumsensitizer: Levosimendan

1.4.1 Pharmakologie

Levosimendan, der aktive Enantiomer des Derivates Simendan, hat multiple pharmakologische Eigenschaften. Das Pharmakon bindet an den Kalzium-gesättigten N-Terminus des myokardialen Troponins C und erhöht somit die kardiale Kontraktilität. Durch diese Bindung kommt es zu einer Erhöhung der Sensitivität von Kalzium an den kontraktilen Proteinen ohne eine Veränderung der intrazellulären Kalziumkonzentration hervorzurufen. Dies erklärt die positive inotrope Wirkung mit einer verbesserten diastolischen Funktion (Haikala, 1995; Pollesello et al., 1994). Darüber hinaus kann der aktive Metabolit OR-1896 eine Vasodilatation hervorrufen. Durch das Öffnen von ATP-sensitiven Kaliumkanälen kommt es zu einer Dilatation des nachfolgenden Gefäßabschnittes. Arteriolen werden ebenfalls über diesen Wirkmechanismus gesteuert und so beeinflusst Levosimendan die Mikrozirkulation sowie den Widerstand in den Gefäßen. Besonders die Arteriolen der koronaren Gefäße sind bei therapeutischer Dosis reaktionsfähig (Erdei et al., 2006). Das Öffnen von mitochondrialen ATP-sensitiven Kaliumkanälen erklärt den kardioprotektiven Effekt und die Wahrscheinlichkeit von Komplikationen wie oxidativer Stress, Apoptose der Zellen oder Reperfusionsschäden wird reduziert (Hansen et al., 2018). Es kommt nicht nur zur Reduktion des PVR und des PAP, sondern die Sauerstoffversorgung des Myokards wird signifikant erhöht durch den verbesserten myokardialen Blutfluss (Kleber et al., 2009; Ukkonen et al., 2000). Ein weiterer Effekt des aktiven Metabolit OR-1896 stellt die selektive Inhibition der PDE-3 dar (Ørstavik et al., 2015), ähnlich der Wirkung von Milrinon. Der Fakt, dass Levosimendan die systolische sowie die diastolische Funktion des Herzens verbessert ohne den Sauerstoffverbrauch zu erhöhen, beweist die attraktive Wirkung dieses Therapeutikums (Amiet et al., 2018; Ukkonen et al., 2000)

1.4.2 Klinische Anwendung

Levosimendan kann als Bolus oder als kontinuierliche intravenöse Infusion verabreicht werden. Jedoch wird in den neuen Leitlinien (2021) der akuten und chronischen Herzinsuffizienz die Bolusgabe nicht erwähnt, so sollte eine intravenöse Infusion gegeben werden mit einer Laufrate von 0,1 µg/kg/min, die auch auf 0,05 µg/kg/min reduziert oder auf 0,2 µg/kg/min erhöht werden kann (McDonagh et al., 2021). Kivikko et al. (2002) beschreibt eine kontinuierliche Infusion über 24 Stunden mit einer Laufrate von 0,2 µg/kg/min. Hier wurde beobachtet, dass das Pharmakon Levosimendan im Durchschnitt eine Halbwertszeit von 1,3 Stunden hatte. Der hämodynamische Effekt nach Beendigung der Infusion lässt sich anhand der langen Halbwertszeit des aktiven Metabolit OR-1896 erklären, diese beträgt 75-80 Stunden. Levosimendan taucht nicht nur bei der Therapie der AHI bei Erwachsenen auf, auch in der Kinderheilkunde gilt das Pharmakon als mögliche Therapie bei einer dekompensierten Herzinsuffizienz (Michel-Behnke et al., 2020). In verschiedenen Studien wurde die Effizienz dieses Therapeutikum im Rahmen einer PH und einem Rechtsherzversagen untersucht. Trotz der möglichen günstigen Wirkungen dieser therapeutischen Maßnahme bei einer PH und Rechtsherzinsuffizienz, gilt es zuerst die klinische Effizienz und Sicherheit bei Patienten signifikant zu beweisen (Hansen et al., 2018). Aus diesem Grund wird Levosimendan in der aktuellen Leitlinie der PH nicht als mögliche Therapie empfohlen (Apitz et al., 2020). Mögliche Nebenwirkungen sind u.a. Hypotension, Migräne sowie Kopfschmerzen oder gastrointestinale Störungen. Ferner sollte Levosimendan bei folgenden Vorerkrankungen nicht verabreicht werden: schwere Nieren- oder Leberschäden, Arrhythmien, ventrikuläre Füllungsstörungen, Tachykardie, schwere Hypotension oder bekannte Torsade-de-Pointes-Tachykardie (Innes & Wagstaff, 2003). Wie im obigen Abschnitt beschrieben besitzt Levosimendan, durch die verbesserte Sauerstoffversorgung des Myokardes, den unveränderten Sauerstoffverbrauch der Zellen sowie durch die lange Halbwertszeit des aktiven Metabolit OR-1896, ein günstiges Nebenwirkungsprofil.

1.4.3 Aktuelle Daten der klinischen Praxis

Die erstmalige Verabreichung von Levosimendan im pädiatrischen Fachgebiet wurde 2004 beschrieben (Braun et al., 2004). Die meisten Studien untersuchten die Wirkung im kardiochirurgischen Setting. Eine Studie aus 2017 untersuchte den Effekt von Levosimendan bei Kindern im Alter von wenigen Stunden bis 14 Jahren, im Rahmen eines Low-cardiac-output-Syndrom (LCOS) (Amiet et al., 2018). Die 62 Kinder wurden alle maschinell beatmet und waren sediert sowie analgisiert. In dieser großen Studie verbesserte Levosimendan postoperativ die hämodynamische Instabilität und sorgte für ein erhöhtes Herzzeitvolumen. Unerwünschte Nebenwirkungen konnten nicht festgestellt werden. Zur Evaluation der Effizienz des Pharmakons bei NG fehlen bis dato weiterhin ausreichende Studien. Jedoch gab es bereits multiple kleinere Studien, die die Wirkung von Levosimendan bei NG untersuchten. NG mit einer PH oder einer Herzinsuffizienz ohne Herzfehler leiden stark unter respiratorischen und hämodynamischen Komplikationen. Schroeder et al. (2021) beobachtete bei 24 NG mit einer kongenitalen Zwerchfellhernie und einer schweren PH eine Optimierung der Herzarbeit nach Gabe von Levosimendan. Nach 7 Tagen erkannte man ebenfalls eine deutliche Reduzierung der Schwere der PH. Die Verabreichung von Levosimendan im Rahmen einer AHL bei NG wurde 2011 in zwei Fällen beschrieben. Die NG litten unter einer LV Dysfunktion ischämischer Ätiologie sowie einer Schädigung des RV ohne angeborenem Herzfehler. Eine kardiovaskuläre Stabilität anhand einer Erhöhung des linksventrikulären enddiastolischen Druckes sowie einer Reduzierung des Laktates wurde 36 Stunden nach Beginn der Therapie dokumentiert. Unerwünschte Nebenwirkungen wurden auch hier nicht beobachtet (De Carolis et al., 2012). Nach einer 24-stündigen Infusion bei einem FG im Rahmen eines postoperativen Low-cardiac-output-Syndrom stabilisierte sich ebenfalls die Hämodynamik sowie die Sauerstoffversorgung. Eine Reduzierung des PVR wurde bereits nach 6 Stunden reduziert. Zusätzlich wurde eine Erhöhung des systemischen arteriellen Blutdruckes sowie der gemischtvenösen Sättigung dokumentiert. Echokardiographisch konnte eine Optimierung der fraktionellen Verkürzung von 11% auf 25% festgestellt werden (Lechner et al., 2007). Randomisierte kontrollierte Studien, die die Effekte von Levosimendan bei Kinder untersuchen, wurden bereits durchgeführt, jedoch ist die Zahl zu stark limitiert um eine statistische Signifikanz zu erstreben (Hummel

et al., 2017). Die Durchführung von weiteren Studien ist essentiell, um die klinische Effizienz und Sicherheit zu beweisen.

1.5. Fragestellung

Die meisten Studien untersuchen den Kalzium-Sensitizer Levosimendan in einem kardiochirurgischen Rahmen. So gibt es bereits zahlreiche randomisierte kontrollierte Studien, die die hämodynamische Verbesserung bei Patienten < 18 Jahren beschreiben (Silvetti et al., 2022). Aktuell gibt es keine größeren Fallstudien, die den Effekt von Levosimendan bei FG untersuchen.

So ergab sich die folgende Fragestellung für die vorliegende Arbeit: Welche Wirkung hat die Levosimendan-Therapie bei FG im Rahmen einer AHI und/ oder einer PH?

Folgende Hypothesen wurden aufgestellt.

Hypothese 1: Levosimendan reduziert den Schweregrad der PH bei FG nach einer intravenösen Gabe über 24h.

Hypothese 2: Levosimendan verbessert die rechtsventrikuläre oder linksventrikuläre Herzinsuffizienz bei FG nach einer intravenösen Gabe über 24h.

Weitere Ziele sind die Analysen von verschiedenen Untergruppen anhand von unterschiedlichen klinischen Parametern hinsichtlich der Response von Levosimendan.

2. Material und Methoden

2.1. Ethikvotum

Ein positives Ethikvotum vom 01.12.2022 (Aktenzeichen: 476/22) liegt vor, in dem gegenüber der geplanten retrospektiven Auswertung keine berufsrechtlichen sowie berufsethischen Bedenken geäußert wurden. Da es sich um ein retrospektives Studiendesign handelt musste keine Einverständniserklärung der Erziehungsberechtigten eingeholt werden.

2.2. Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv besteht aus allen FG (<37 SSW), die in einem Zeitraum von Januar 2018 bis Juni 2021 auf der neonatologischen Intensivstation der Universitätsklinik Bonn mit Levosimendan behandelt wurden. Die Patienten wurden anhand des neonatologisch-pädiatrischen Patientendatenbanksystems NEODAT 5 und dem Patientendatenmanagementsystem PDMS retrospektiv gescreent.

Folgende Ausschlusskriterien wurden für die Gesamtkohorte beachtet: infauste Prognose unmittelbar nach der Entbindung sowie palliative Versorgung, kongenitale Herzfehler, schwere syndromale oder chromosomale Erkrankungen und angeborene Zwerchfellhernien (dieses Kollektiv wurde bereits in einer separaten Studie untersucht, s.o.). Nach initialem Screening auf Patienten mit einer intravenösen Gabe von Levosimendan bestand die Gesamtkohorte aus 136 FG. Nach weiterer Recherche mussten 12 FG aufgrund von insuffizienter oder fehlender Dokumentation ausgeschlossen werden. Zusätzlich fehlten bei 19 FG die notwendigen echokardiographischen Daten (s.u.), diese wurden folglich im letzten Screening ebenfalls ausgeschlossen. Final konnten 105 FG mit einer Levosimendan-Therapie eingeschlossen werden. (siehe Flowchart)

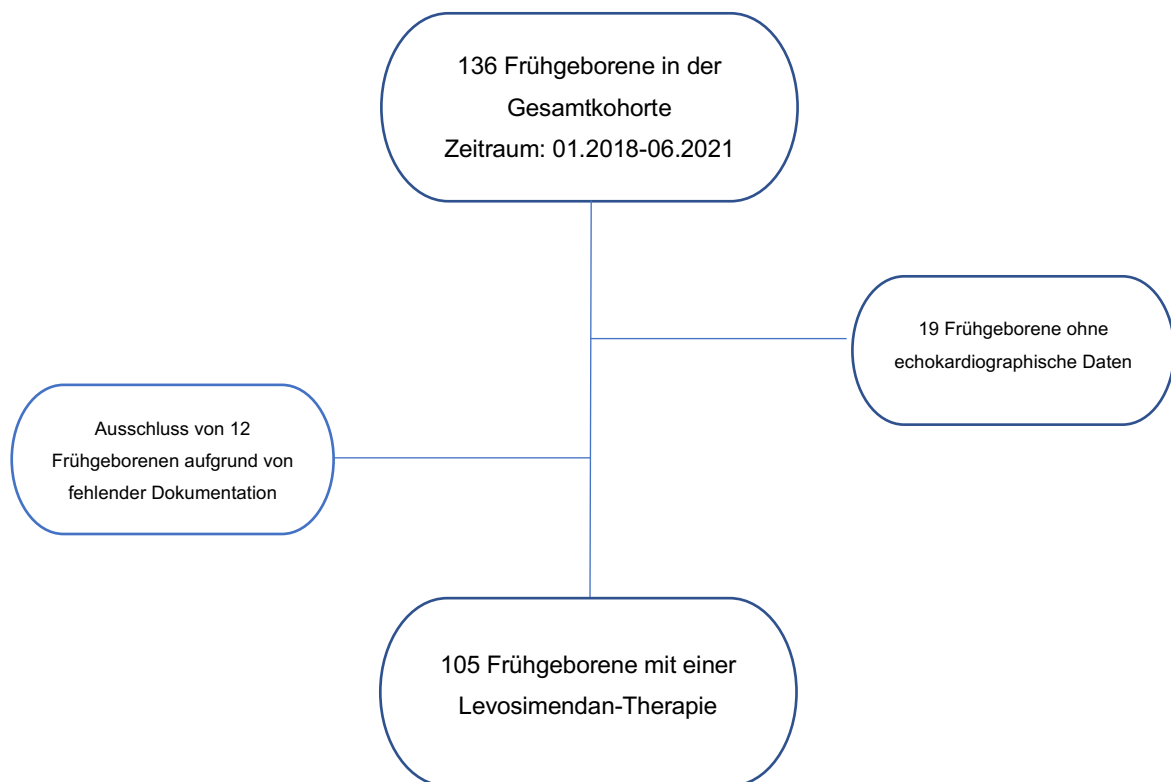


Abb. 2: Flowchart Gesamtkohorte der aktuellen Studie

2.3. Erhobene Parameter

Verschiedene Parameter wurden in einer Exceltabelle gesammelt und zu verschiedenen Zeitpunkten notiert. Die Beatmungs- und Kreislaufparameter wurden zu den Zeitpunkten Start der intravenösen Levosimendan Therapie (Baseline) und jeweils 3, 6, 9, 12, 24 und 48 Stunden nach Start der Levosimendan Therapie erfasst. Zusätzlich wurden die Parameter nach 7 Tagen erneut erfasst. Die Daten zur Dosisangabe der verwendeten vasoaktiven Co-Medikation (s.u.) wurde in folgenden Abständen erfasst: Baseline sowie 3, 6, 9, 12, 24 und 48 Stunden und 7 Tagen nach Beginn der Levosimendan Therapie.

In Tabelle 1 sind epidemiologische Parameter aufgelistet, die dokumentiert wurden:

Tab. 1: Epidemiologische Parameter

<u>Epidemiologische Parameter</u>	Aufnahme­datum Entlassungsdatum Name und Vorname Geburtsgewicht Geschlecht Gestationsalter Länge- und Kopfumfang Pränatale Befunde Stationäre Aufenthaltsdauer
-----------------------------------	--

Zur Beurteilung der Beatmung wurden folgende Parameter (Tabelle 2) in den definierten Zeitabständen dokumentiert. Zusätzlich wurden die Grundeinstellungen der maschinellen Beatmung sowie der eingestellten Ventilation erfasst.

Tab. 2: Beatmungsparameter

<u>Beatmungsparameter</u>	Atemfrequenz Maschinelle Beatmung bei Start der Levosimendangabe Beatmungsdauer CPAP-Beatmungsdauer High-Flow-Sauerstofftherapie iNO Therapie und iNO Dosierung Positiver inspiratorischer Spitzendruck (PIP) Inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO ₂) Mittlerer Atemwegsdruck (MAP) Positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) O ₂ -Bedarf bei Entlassung Dauer der O ₂ -Therapie
---------------------------	--

Um den hämodynamischen Status der FG zu begutachten wurden verschiedene Kreislaufparameter in Tabelle 3 zu den oben definierten Zeitpunkten erfasst:

Tab. 3: Kreislaufparameter

<u>Kreislaufparameter</u>	Diastolischer Blutdruck Differenz der O ₂ -Sättigung Herzfrequenz Mittlerer arterieller Blutdruck SpO ₂ präduktal SpO ₂ postduktal Systolischer Blutdruck
---------------------------	--

Anhand der regelmäßig durchgeführten BGA konnten Rückschlüsse auf die Gasverteilung von Sauerstoff und Kohlendioxid im Blut getroffen werden. Daten zu Nabelschnur-Blut Werten der FG wurden ebenfalls evaluiert (siehe Tabelle 4).

Tab. 4: Laborparameter

<u>Laborparameter</u>	Base Excess Nabelschnurblut Kohlendioxidpartialdruck (pCO ₂) Laktat pH-Wert der Nabelschnur pH-Wert des Blutes pO ₂
-----------------------	---

Zur exakten Analyse der intravenösen Levosimendantherapie wurden folgende Informationen in der Tabelle 5 dokumentiert:

Tab. 5: Parameter zur Levosimendantherapie

<u>Levosimendantherapie</u>	Beginn der Infusion Ende der Infusion Laufrate Dosisangaben Anzahl der Zyklen
-----------------------------	---

Neben der Gabe von Levosimendan wurden ebenfalls Konzentrationsangaben zur begleitenden vasoaktiven Therapie erfasst. Die Dosisangaben von folgenden Medikamenten wurden zu den oben bestimmten Zeitpunkten dokumentiert: Dobutamin, Norepinephrin, Milrinon und Vasopressin. Außerdem wurde die Dauer sowie die minimale und maximale Dosis von Bosentan und Landiolol dokumentiert, falls diese Teil der aktuellen Therapie waren. Die Gabe von Sildenafil und Cortison vor der Geburt sowie die postnatale Surfactant-Gabe wurden ebenfalls erhoben.

Neben der Hauptdiagnose einer PH und einer AHL wurden bei den FG der vorliegenden retrospektiven Studie zusätzliche primäre Diagnosen oder Nebendiagnosen gestellt. Diese wurden in Tabelle 6 zusammenfassend aufgelistet.

Tab. 6: Diagnosen

<u>Diagnosen</u>	IUGR FFTS Amnioninfektionssyndrom NEC Sepsis PDA PVL Retinopathie ANS Grad BPD Pulmonale Fehlbildung Renale Fehlbildung Hydrops fetalis
------------------	---

2.4. Erfassung von Oxygenierungsindizes und des Vasoaktiva-Inotropika Score (VIS)

2.4.1 Oxygenierungsscores

Zur besseren Beurteilung der Oxygenierung der Lunge sind in dieser Studie verschiedene Indizes errechnet worden. Der *Oxygenation Index* (OI) wurde 1989 erstmals beschrieben. Dieser Index wurde initial entwickelt, um die Mortalität sowie die Entwicklung einer BPD zu prognostizieren. Beim *Oxygenation Saturation Index* (OSI) handelt es sich um einen errechneten Score für Patienten ohne die Notwendigkeit der Berechnung des arteriellen pO_2 . Bei NG, besonders FG, konnte eine Korrelation beider Scores festgestellt werden (Muniraman et al., 2019; Ortiz et al., 1987). In neueren Studien konnte gezeigt werden, dass der OI als signifikanter Prädiktor für die Mortalität und Morbidität (Einsatz von ECMO, Beatmungszeiten) bei FG und NG geeignet ist (Chou et al., 2023; Rawat et al., 2015).

$$OI = \frac{\text{Mittlerer Atemwegsdruck (cmH2O)} \times \text{inspiratorische Sauerstofffraktion}}{\text{Sauerstoffpartialdruck (mmHg)}}$$

$$OSI = \frac{\text{Mittlerer Atemwegsdruck (cmH2O)} \times \text{inspiratorische Sauerstofffraktion}}{\text{Sauerstoffsättigung}}$$

Bei FG ohne mechanische Ventilation konnte mithilfe des Saturation Oxygenation Pressure Index (SOPi) der Schweregrad der Atemwegserkrankung ermittelt werden. Es handelt sich um einen nicht-invasiven Bedside-Test (Thandaveshwara et al., 2021).

$$SOPi = \frac{CPAP \text{ oder } PEEP \text{ (cmH2O)} \times \text{inspiratorische Sauerstofffraktion}}{\text{Sauerstoffsättigung}}$$

Horovitz et al. (1974) beschrieb im Jahre 1974 erstmals das Verhältnis vom pO_2 zu FiO_2 . Dieser Score korreliert mit einer pulmonalen Dysfunktion und hat bis heute seinen Stellenwert in der intensivmedizinischen Diagnostik. Desto niedriger das Verhältnis, desto schwerer ist der anzunehmende Lungenschaden.

$$\text{Horowitz-Quotient} = \frac{\text{Sauerstoffpartialdruck (mmHg)}}{\text{inspiratorische Sauerstofffraktion}}$$

2.4.2 Vasoaktiva-Inotropika Score (VIS)

Um die Schwere der Erkrankung und des intensivmedizinischen Verlauf anhand des Verbrauchs von Vasoaktiva zu bestimmen, wurde der Vasoaktiva-Inotropika Score (VIS) entwickelt (Wernovsky et al., 1995). Der modifizierte VIS, der eine Erweiterung des inotropen Score von Wernovsky darstellt, korreliert mit dem klinischen Outcome sowie der Dauer einer intensivmedizinischen Betreuung bei NG (Gaies et al., 2014)

$$\begin{aligned} \text{VIS} = & ([\text{Dobutamin}] + 100 \times [\text{Epinephrin}]) + (10 \times [\text{Milirinon}] \\ & + 10000 \times [\text{Vasopressin}] + 100 \times [\text{Norepinephrin}]) \end{aligned}$$

2.5. Echokardiographische Daten

Da die Echokardiographie den diagnostischen Goldstandard der PH darstellt und auch in der Diagnostik der AHL eine wesentliche Rolle spielt, wurden auch in dieser Studie echokardiographische Daten der FG retrospektiv analysiert (Kramer, 2019; Singh & Lakshminrusimha, 2021). Zur Messung der echokardiographischen Daten wurde ein mobiles Philips CX50 Compact Extreme Ultraschallgerät mit einem S12-4 Sektor-Breitband-Schallkopf der Firma Philips Healthcare, Best, Niederlande, benutzt. Standardmäßig wurde vor Start der Levosimendan-Therapie sowie 24 Stunden nach Start der Levosimendan-Therapie echokardiographische Untersuchungen durchgeführt. Der zweite beschriebene Zeitpunkt stellt den „follow-up“ Befund dar. Die echokardiographischen Daten (Baseline und follow-up) wurden anschließend offline retrospektiv unabhängig von zwei erfahrenden Neonatologen analysiert. Die PH wurde in 3 verschiedene Schweregrade eingeteilt: mild, moderat oder schwer. Zur korrekten Einteilung des Schweregrades wurden folgende echokardiographischen Parameter erhoben: a) Flussmuster über dem Ductus arteriosus (DA), b) Position des intraventrikulären Septums (IVS), und c) Trikuspidalinsuffizienz eingeteilt in I°, II° oder III°. (TVR). Eine milde PH wurde diagnostiziert wenn das Flussmuster über dem DA ein Links-rechts-Shunt war, IVS abgeflacht war und der Schweregrad der TVR I-II° betrug. Eine moderate PH wurde diagnostiziert wenn das Flussmuster über dem DA wechselhaft war

(Links-rechts-Shunt, Rechts-links-Shunt), IVS abgeflacht war und der Schweregrad der TVR II-III° betrug. Eine schwere PH wurde diagnostiziert wenn das Flussmuster über dem DA ein Rechts-links-Shunt war, IVS D-förmig in Richtung LV war und der Schweregrad der TVR III° betrug.

Die AHI wurde folgenderweise klassifiziert: vorhanden oder nicht vorhanden. Zur Beurteilung der AHI wurde die ventrikuläre Dysfunktion definiert: a) rechtsventrikuläre Dysfunktion (RVD), b) linksventrikuläre Dysfunktion (LVD), und c) biventrikuläre Dysfunktion. Außerdem wurde das Verhältnis der Durchmesser des RV zum Durchmesser des LV im Vierkammerblick errechnet. Desto größer der Durchmesser des LV im Verlauf der Kontrolle gemessen wurde, desto kleiner war der resultierende RV/LV-Ratio.

2.6. Einteilung der Subgruppen anhand des primären Endpunktes

Als primärer Endpunkt wurde die positive Response auf die Levosimendan-Therapie definiert. Alle FG wurden bezüglich deren Reaktion auf die Therapie von Levosimendan in Subgruppen eingeteilt: Responder und Non-Responder. Die Response auf Levosimendan wurde anhand von echokardiographischen Daten definiert: eine Verbesserung der RVD, LVD oder BVD sowie eine Verbesserung des PH-Schweregrades in der Echokardiographie 24 Stunden nach Beginn der Levosimendan Therapie. Mindestens ein Kriterium musste erreicht werden, um als Responder auf Levosimendan klassifiziert zu werden.

Weiterhin wurden mögliche sekundäre klinische Wirkungen bzw. Endpunkte definiert: Krankenhausmortalität, Dauer der mechanischen Ventilation, Dauer der Sauerstoffversorgung, VIS nach 24 und 48 Stunden sowie eine Reduzierung des Laktatwertes um $\geq 20\%$ 24 Stunden nach der Gabe von Levosimendan

2.7. Statistik

Die erweiterte statistische Auswertung der erhobenen Parameter wurde mit der Softwareplattform SPSS (Version 29.0.0.0) des Unternehmers IBM durchgeführt. Mithilfe dieses Programmpaketes konnte der Datensatz mittels statistischer und graphischer Analyse ausgewertet werden. Bevor die erhobenen Daten in der statistischen

Softwareplattform SPSS gesammelt wurden, kam es zur Erhebung der Datensätze mittels dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel von Microsoft (Version 16.67).

2.6.1 Deskriptive Statistik

Die deskriptive Statistik beschreibt die Auswertung der Ergebnisse unserer Studienpopulation anhand von Tabellen sowie graphischen Darstellungen. Um einen besseren Überblick über unsere Stichprobe von FG zu erlangen, wurde anfangs eine demographische Datentabelle mit absoluten und relativen Häufigkeiten angefertigt. Anhand von unten aufgeführten statistischen Tests wurden statistisch signifikante Unterschiede untersucht. Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant erachtet.

2.6.2 Mann-Whitney U-Test und Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

Beim Mann-Withney U-Test und Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test handelt es sich um nicht-parametrische statistische Tests. Der Mann-Withney U-Test dient zur Überprüfung, ob es einen signifikanten Unterschied zweier unabhängiger Gruppen gibt. Hier ist keine Normalverteilung der Daten nötig. Anhand der Rangnummernsumme wird ein möglicher Unterschied zwischen den zwei Gruppen geprüft. Um identische Parameter die zu verschiedenen Zeitpunkten erhoben wurden zu vergleichen, benutzt man den Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. Die Voraussetzungen für die Anwendung dieses Testes sind nicht normalverteilte Daten sowie zwei abhängige Stichproben (Field, 2018).

2.6.3 Chi-Quadrat-Test und Fisher-Exakt Test

Um den Zusammenhang zweier kategorischer Variablen zu überprüfen, kann der Chi-Quadrat-Test angewendet werden. Dieser statistische Test vergleicht die erhobenen Daten der aktuellen Studie mit Daten der kategorischen Variablen die theoretisch zu erwarten wären (Field, 2018). Kategorische Variablen aus dieser Studie sind u.a. die echokardiographische Auswertung der linksventrikulären und rechtsventrikulären Dysfunktion oder die Einteilung der Schweregrade der PH. Als Alternative zum Chi-Quadrat-Test dient der Fisher-Exakt Test. Dieser überprüft ebenfalls die Unabhängigkeit zweier Variablen, indem eine 2 x 2 Kontingenztafel angelegt werden kann (Field, 2018).

3. Ergebnisse

3.1. Studienpopulation

In die finale retrospektive Auswertung wurden Daten von 105 FG eingeschlossen. Die epidemiologischen Daten des Kollektives sind in Tabelle 7 dargestellt. Das durchschnittliche Gestationsalter betrug 28,5 Schwangerschafts-Wochen (SSW) (25,5/32,4), mit einem medianen Geburtsgewicht von 0,9 (0,7/1,8) kg.

48% der FG wurden als ELGANs (englischsprachig: Extremely Low for Gestational Age Newborns, Geburt <28 SSW) klassifiziert und 73% als VLBW FG (Geburtsgewicht <1500g). Der Gruppe der Responder wurden 75 FG (71,4%) zugeordnet und 30 FG (28,6%) wurden der Gruppe der Non-Responder zugeordnet.

3.2. Auswertung von primären Diagnosen

Die relevanten primären Diagnosen sind in der Tabelle 7 aufgeführt. Neben den Diagnosen von PH und AHI wurden weitere relevante primäre Diagnosen gestellt. Als häufigste primäre pränatale Diagnose wurde eine IUGR diagnostiziert, mit einem Anteil von 22% in der gesamten Kohorte. Bei 15% der FG in der gesamten Kohorte bestand pränatal ein FFTS im Rahmen einer Zwillings-Schwangerschaft. In der gesamten Kohorte wurden bei 6 FG das Krankheitsbild des Hydrops fetalis, bei 8 FG ein Amnioninfektionssyndrom und bei 6 FG eine syndromale Erkrankung diagnostiziert. Eine kongenitale pulmonale Fehlbildung wurde bei insgesamt 9% FG diagnostiziert.

3.3. Postnatale Komplikationen

Die relevanten postnatalen Komplikationen sind in der Tabelle 7 aufgeführt. Wie bereits in der Einleitung erwähnt wurde, kann es aufgrund der Frühgeburtlichkeit zu diversen postnatalen Komplikationen des NG kommen. Diese beeinflussen das klinische Outcome und müssen stets in der medizinischen Behandlung beachtet werden (Speer, 2019). In unserer Studie stellte das Krankheitsbild des neonatalen RDS $\geq$ Grad 3 die am häufigsten vorkommende Komplikation dar. 50% der FG präsentierten unter radiologischer Kontrolle ein RDS $\geq$ 3 Grad. Eine Sepsis, die postnatal aufgetreten ist, konnte bei 36 FG (34%) beobachtet werden. Bei 25% der gesamten Kohorte wurde während des stationären Aufenthaltes eine intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH) $\geq$ 2 Grad diagnostiziert. Eine BPD

entwickelten 22% der FG der Kohorte. Bei 7% der gesamten Kohorte wurde eine NEC diagnostiziert und bei 4% wurde ein PDA interventionell bzw. operativ behandelt. Bei einigen FG traten simultan mehrere postnatale Komplikationen auf.

Tab. 7: Demographische und medizinische Daten

Die Daten sind als absolute Zahlen mit dem jeweiligen Prozentsatz oder als Mediane mit dem dazugehörigem Interquartilsabstand aufgelistet. Frühgeborene mit einer Verbesserung der rechtsventrikulären Dysfunktion, linksventrikulären Dysfunktion oder biventrikulären Dysfunktion und/oder eine Verbesserung des Schweregrades der pulmonalen Hypertonie um mind. 1 Grad gehören zu den Responder von Levosimendan. Eine statistische Signifikanz wird bei einem p-Wert < 0,05 angenommen. Abkürzungen: AIS – Amnioninfektionssyndrom, IUGR - intrauterine Wachstumsretardierung, PDA - persistierender Ductus arteriosus, FFTS – fetto-fetales Transfusionssyndrom, sIUGR - selektive Wachstumsretardierung, w - Wochen, n - Anzahl, kg – Kilogramm, IVH – intraventrikuläre Hämorrhagie, BPD – bronchopulmonale Dysplasie, NEC – nekrotisierende Enterokolitis

Variablen	Gesamte Kohorte n= 105	Responder n=75	Non-Responder n=30	p-Wert
<i>Gestationsalter, w</i>	28,5 (25,5/32,4)	27,9 (25/32)	29,5 (26/32)	0,382
<i>Weibl. Geschlecht, n (%)</i>	40 (38)	29 (39)	11 (37)	0,99
<i>Gestationsgewicht, kg</i>	0,98 (0,7/1,8)	0,9 (0,7/1,8)	0,98 (0,6/1,6)	0,771
<i>Primäre Diagnose, n (%)</i>				
a) FFTS oder sIUGR, n (%)	16 (15)	11 (15)	5 (17)	0,771
b) Hydrops fetalis, n (%)	6 (6)	6 (8)	0	0,179
c) IUGR, n (%)	23 (22)	14 (19)	9 (30)	0,295
d) AIS, n (%)	8 (7)	7 (9)	1 (3)	0,435
e) Pulmonale Fehlbildung	9 (9)	4 (5)	5 (17)	0,115
f) Syndromale Erkrankung	6 (6)	5 (7)	1 (3)	0,671
g) Leichte Fehlbildungen	32 (30)	24 (32)	8 (27)	0,646
<i>Postnatale Komplikationen:</i>				
RDS, ≥ Grad 3	52 (50)	37 (49)	15 (50)	0,703
BPD	23 (22)	16 (23)	7 (26)	0,791
IVH, ≥ Grad 2	26 (25)	18 (24)	8 (27)	0,075
NEC	7 (7)	5 (7)	2 (7)	0,99
Sepsis	36 (34)	28 (38)	8 (27)	0,364
<i>PDA: interventionelle oder operative Behandlung</i>	4 (4)	3 (4)	1 (3)	0,99

3.4. Behandlungsdaten zur Sauerstofftherapie

In Tabelle 8 wird illustriert, dass die durchschnittliche Dauer der maschinellen Beatmung lag bei 6 Tagen (3/12). Ein Unterschied zwischen beiden Subgruppen konnte nicht festgestellt werden. In der gesamten Kohorte betrug der Median der Sauerstoffgabe 11

Tage (4/54). 42 FG (40%) mussten zum Zeitpunkt des Starts der Levosimendan Therapie maschinell beatmet werden. Ein Sauerstoffbedarf bei Entlassung aus dem Krankenhaus bestand bei 29 FG, die mit Levosimendan therapiert wurden. Der niedrigste FiO₂ am ersten Lebenstag betrug in der Gesamt-Kohorte im Median 0,43 (0,3/0,9). Der arterielle Nabelschnur-pH lag im Median bei 7,35 (7,3/7,4).

3.5. Mortalitätsrate in der Kohorte

In der gesamten Studienpopulation zeigte sich eine Krankenhaus-Mortalität von 25% vor der Entlassung. FG ohne eine Response auf Levosimendan wiesen die höchste Krankenhaus-Mortalität mit 33% (10 FG) auf. Mit 21% in der Responder Gruppe lag die Krankenhaus-Mortalität niedriger, jedoch ohne eine nachweisbare statistische Signifikanz zwischen beiden Subgruppen (p=0,218), diese Daten können in Tabelle 8 eingesehen werden.

Tab. 8: Daten zur Sauerstofftherapie und Mortalitätsrate

Die Daten sind als absolute Zahlen mit dem jeweiligen Prozentsatz oder als Mediane mit dem dazugehörigem Interquartilsabstand aufgelistet. Frühgeborene mit einer Verbesserung der rechtsventrikulären Dysfunktion, linksventrikulären Dysfunktion oder biventrikulären Dysfunktion und/oder eine Verbesserung des Schweregrades der pulmonalen Hypertonie um mind. 1 Grad gehören zu den Responder von Levosimendan. Eine statistische Signifikanz wird bei einem p-Wert < 0,05 angenommen. Abkürzungen: FiO₂ - inspiratorische Sauerstofffraktion, d - Tage, n - Anzahl.

Variablen	Gesamte Kohorte n= 105	Responder n=75	Non-Responder n=30	p-Wert
<i>pH-Wert der Umbilikalarterie</i>	7,35 (7,3/7,4)	7,35 (7,3/7,4)	7,38 (7,3/7,4)	0,348
<i>Niedrigster FiO₂ in ersten 24h</i>	0,43 (0,3/0,9)	0,42 (0,3/0,8)	0,55 (0,3/1,0)	0,602
<i>Maschinelle Beatmung, d</i>	6 (3/12)	6 (3/11)	6 (1/22)	0,956
<i>Sauerstoffgabe, d</i>	11 (4/54)	11 (5/57)	7 (2/28)	0,304
<i>Klinisches Outcome: Maschinelle Beatmung bei Start von Levosimendan, n (%)</i>	42 (40)	32 (43)	10 (33)	0,509
<i>Sauerstoffbedarf bei Entlassung, n (%)</i>	29 (28)	21 (28)	8 (27)	0,99
<i>Krankenhaus-Mortalität</i>	26 (25)	16 (21)	10 (33)	0,218

3.6. Daten zur Levosimendatherapie und Vasoaktiva

Die Entscheidung, Levosimendan zu verabreichen, traf der diensthabende Oberarzt der jeweiligen intensivmedizinischen Station.

Es erfolgte eine intravenöse kontinuierliche Infusion über einen Zeitraum von 24 Stunden mit einer Dosis von 0,2 µg/kg/min. Die Verabreichung eines Bolus von 12 µg/kg über einen Zeitraum von 10 Minuten erfolgte nur bei 3 FG (3%). Der Start der Infusion erfolgte im Median am zweiten Lebenstag (1/3) der FG. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen. Bei 6 FG erfolgte eine erneute Levosimendatherapie mit einem zweiten Zyklus. Das Intervall zwischen beiden Zyklen betrug mindestens 7 Tage.

65 FG (62%) wurden parallel zur Levosimendatherapie mit iNO behandelt. Um eine bessere Evaluation der einzelnen Vasoaktiva-Dosen zu erhalten, wurde jeweils die Dosis bei Start der Infusion (Baseline) von Levosimendan mit der Dosis bei Ende der Infusion (Follow-up) verglichen. Die Daten sind in Tabelle 3 aufgeführt. Die durchschnittliche Dosismenge von Dobutamin betrug bei Start der Infusion 7 (5/10) µg/kg/min, bei Milrinon 0,7 (0,5/0,7) µg/kg/min, bei Norepinephrin 0,25 (0,1/0,5) µg/kg/min und bei Vasopressin 0,6 (0,2/1,8) mU/kg/min. Nach 24 Stunden zeigte sich eine Verdopplung der Vasopressin Dosis auf 1,2 (0,5/1,8) mU/kg/min in der gesamten Kohorte.

Tab. 9: Daten zur Levosimendantherapie und begleitenden Medikation

Die Daten sind als absolute Zahlen mit dem jeweiligen Prozentsatz oder als Mediane mit dem dazugehörigem Interquartilsabstand aufgelistet. Frühgeborene mit einer Verbesserung der rechtsventrikulären Dysfunktion, linksventrikulären Dysfunktion oder biventrikulären Dysfunktion und/oder eine Verbesserung des Schweregrades der pulmonalen Hypertonie um mind. 1 Grad gehören zu den Responder von Levosimendan. Eine statistische Signifikanz wird bei einem p-Wert < 0,05 angenommen. Abkürzungen: Levo - Levosimendan, DOL - Lebenstag, n - Anzahl, µg - Mikrogramm, kg - Kilogramm, min - Minuten, mU - Milliunits.

Variablen	Gesamte Kohorte n= 105	Responder n= 75	Non-Responder n=30	p-Wert
<i>Start der Levo Infusion, DOL</i>	2 (1/3)	2 (1/3)	2 (2/3)	0,484
<i>Levo Bolus bei Start der Infusion (12µg/kg, 10min)</i>	3 (3)	2 (3)	1 (3)	0,99
<i>iNO Therapie bei Start der Levo Infusion, n (%)</i>	65 (62)	45 (60)	20 (67)	0,657
<i>Dobutamin Dosis bei Start der Levo Infusion, µg/kg/min</i>	7 (5/10)	6 (5/10)	9 (5/10)	0,738
<i>Dobutamin Dosis nach 24h der Levo Infusion, µg/kg/min</i>	8 (5/10)	8 (5/10)	7 (5/11)	0,790
<i>Milrinon Dosis bei Start der Levo Infusion, µg/kg/min</i>	0,7 (0,5/0,7)	0,7 (0,5/0,7)	0,7 (0,5/0,7)	0,929
<i>Milrinon Dosis nach 24h der Levo Infusion, µg/kg/min</i>	0,7 (0,7/0,7)	0,7 (0,7/0,7)	0,7 (0,7/0,7)	0,952
<i>Norepinephrin Dosis bei Start der Levo Infusion, µg/kg/min</i>	0,25 (0,1/0,5)	0,25 (0,1/0,5)	0,3 (0,1/0,5)	0,893
<i>Norepinephrin Dosis nach 24h der Levo Infusion, µg/kg/min</i>	0,3 (0,1/0,5)	0,2 (0,1/0,5)	0,3 (0,1/0,5)	0,946
<i>Vasopressin Dosis bei Start der Levo Infusion, mU/kg/min</i>	0,6 (0,2/1,8)	0,5 (0,2/2,4)	0,6 (0,6/1,7)	0,630
<i>Vasopressin Dosis nach 24h der Levo Infusion, mU/kg/min</i>	1,2 (0,5/1,8)	1,0 (0,4/1,9)	1,4 (0,6/1,8)	0,789

3.7. Statistik der erhobenen Scores und kardiovaskulären Parameter

In der gesamten Kohorte ließ sich zum Zeitpunkt Baseline ein VIS-Score von 28,9 (3/231,5) ermitteln. 48 Stunden nach Gabe der Infusion lag der Wert für den VIS-Score bei 32,9 (3/267). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen sowie innerhalb der gesamten Kohorte. In Abbildung 3 ist die Analyse des VIS-Scores in Funktion der unterschiedlichen Zeitpunkte dargestellt.

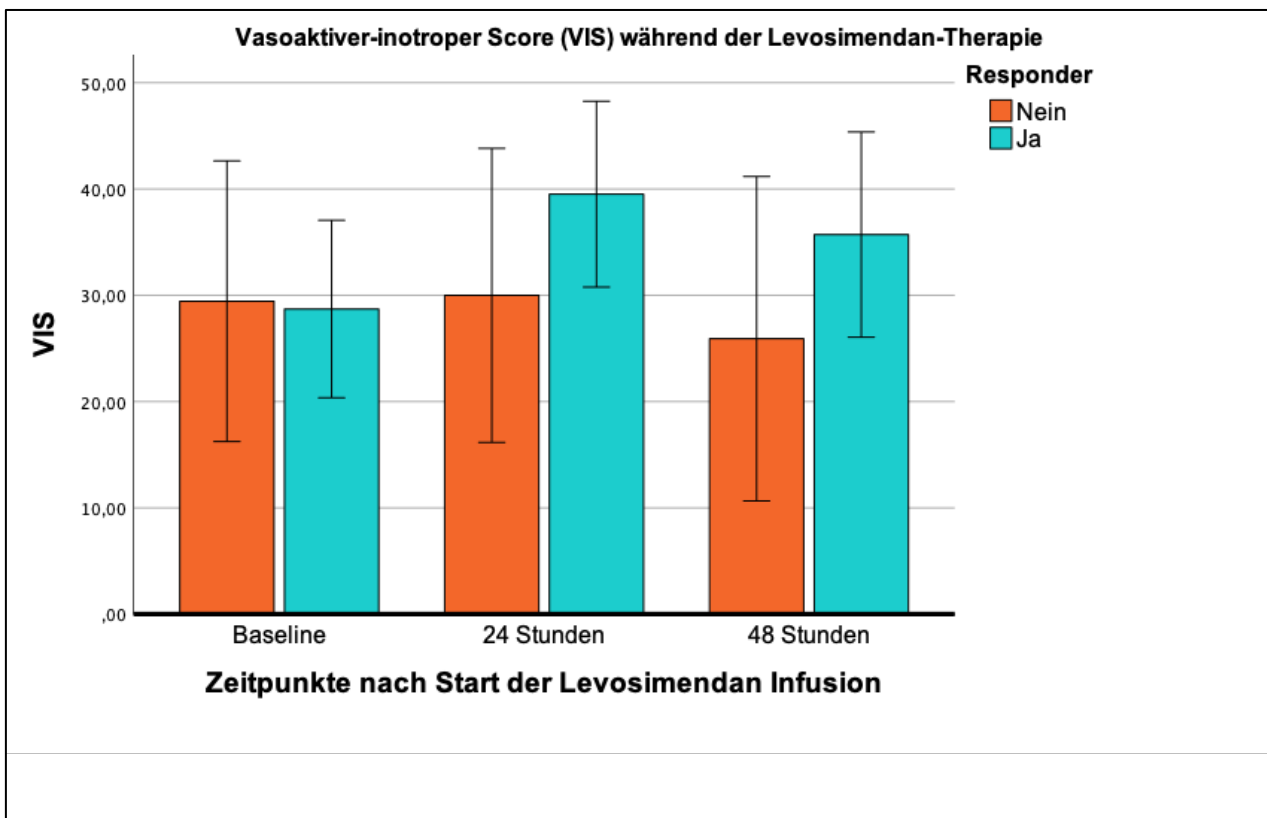


Abb. 3: Verlauf des VIS mittels Balkendiagramm unterteilt in Subgruppen (modifiziert nach Schroeder et al., 2023 a)

Daten sind als Median mit einem 95%-Konfidenzintervall dargestellt, α -Signifikanzniveau=0,05; n(Gesamt)=105; n(Responder)=75; n(Non-Responder)=30

Der OSI betrug zum Zeitpunkt Baseline im Mittelwert 4,8 (1,74/33,33). Nach 24 Stunden stieg der Score im Mittelwert auf 6,3 (1,05/45,45) und sank nach 48 Stunden im Mittelwert auf 5,8 (1,35/39,02). Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Subgruppen beobachtet werden ($p > 0,05$). Abbildung 4 veranschaulicht den Verlauf des OSI während der Levosimendan-Therapie unterteilt in Responder und Non-Responder.

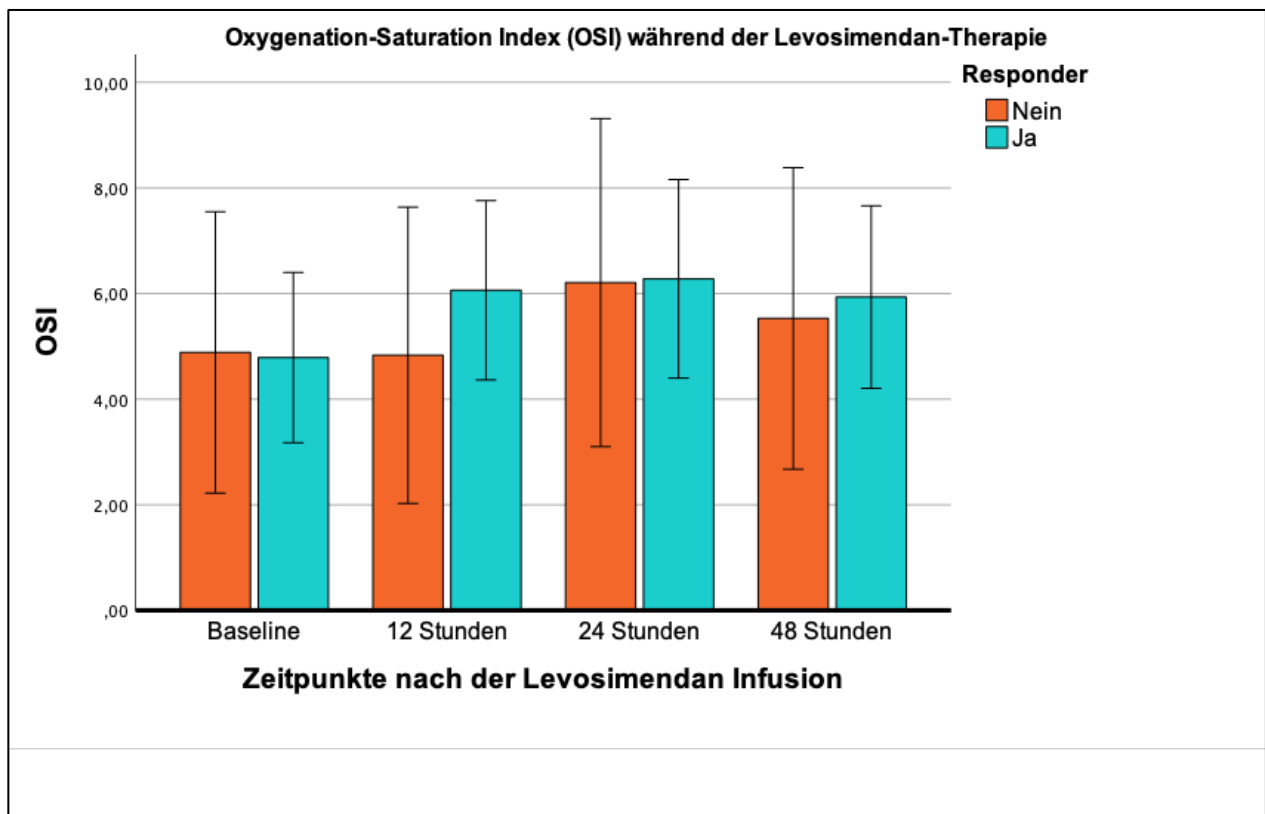


Abb. 4: Verlauf des OSI mittels Balkendiagramm unterteilt in Subgruppen (modifiziert nach Schroeder et al., 2023 a)

Daten sind als Median mit einem 95%-Konfidenzintervall dargestellt, α -Signifikanzniveau=0,05; n(Gesamt)=105; n(Responder)=75; n(Non-Responder)=30

Auch der SOPI wurde mittels der verfügbaren respiratorischen Parametern berechnet und statistisch analysiert. Der SOPI zeigte innerhalb der ersten 48 Stunden während der Levosimendatherapie einen minimalen Anstieg im Mittelwert von 1,9 (1,27/8,79) auf 2 (0,76/7,62), ohne signifikanten Unterschied zwischen den Subgruppen. Zum Zeitpunkt 24 Stunden zeigte sich ein Anstieg des SOPI in der Non-Responder Gruppe, mit erneutem Abfall nach 48 Stunden. Abbildung 5 veranschaulicht den Verlauf des SOPI zu den jeweiligen Zeitpunkten nach Start der Levosimendan Infusion.

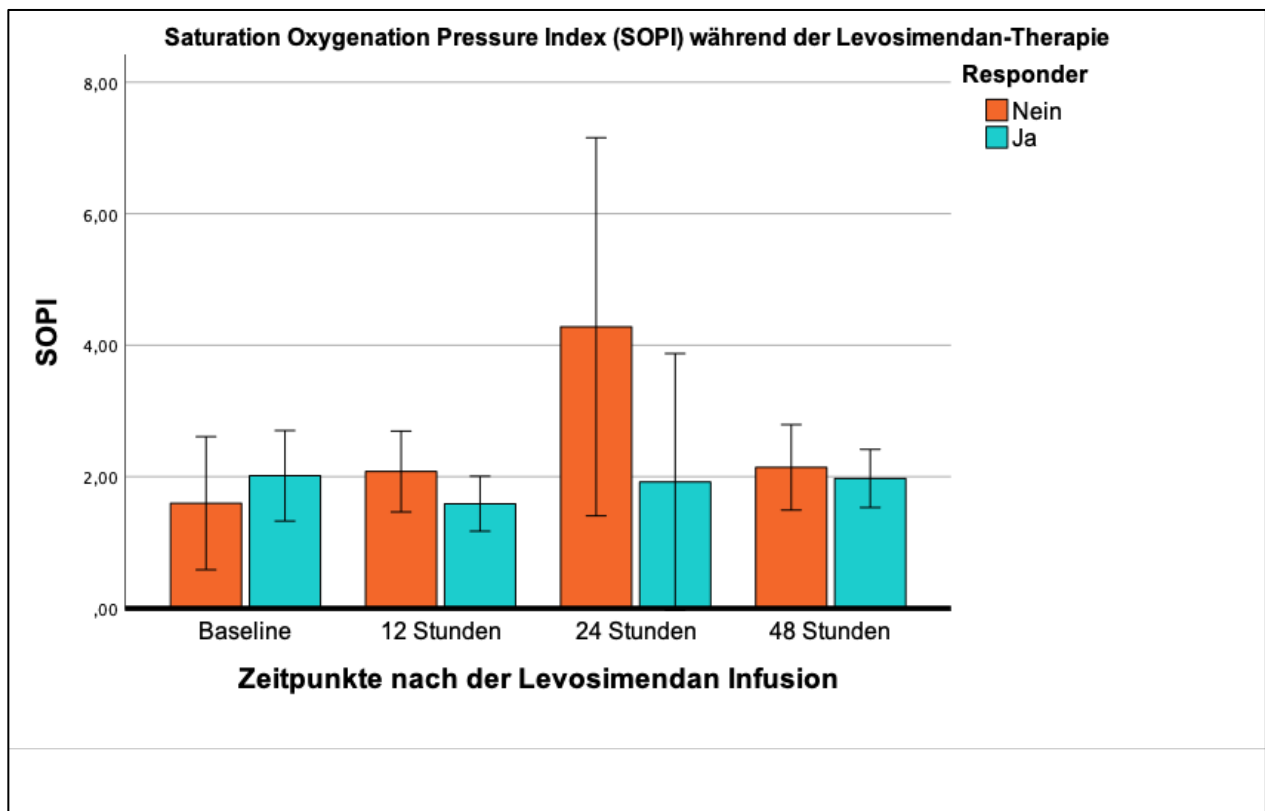


Abb. 5: Verlauf des SOPI mittels Balkendiagramm unterteilt in Subgruppen (modifiziert nach Schroeder et al., 2023 a)

Daten sind als Median mit einem 95%-Konfidenzintervall dargestellt, α -Signifikanzniveau=0,05; n(Gesamt)=105; n(Responder)=75; n(Non-Responder)=30

Der MAD der FG verblieb innerhalb der ersten 24 Stunden der Levosimendan-Therapie stabil. Nach 48 Stunden zeigte sich ein statistisch signifikanter Anstieg des MAD ($p=0,05$). Ein Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern konnte nicht gefunden werden. Der während der Therapie gestiegene MAD wurde mittels Liniendiagramm bildlich dargestellt.

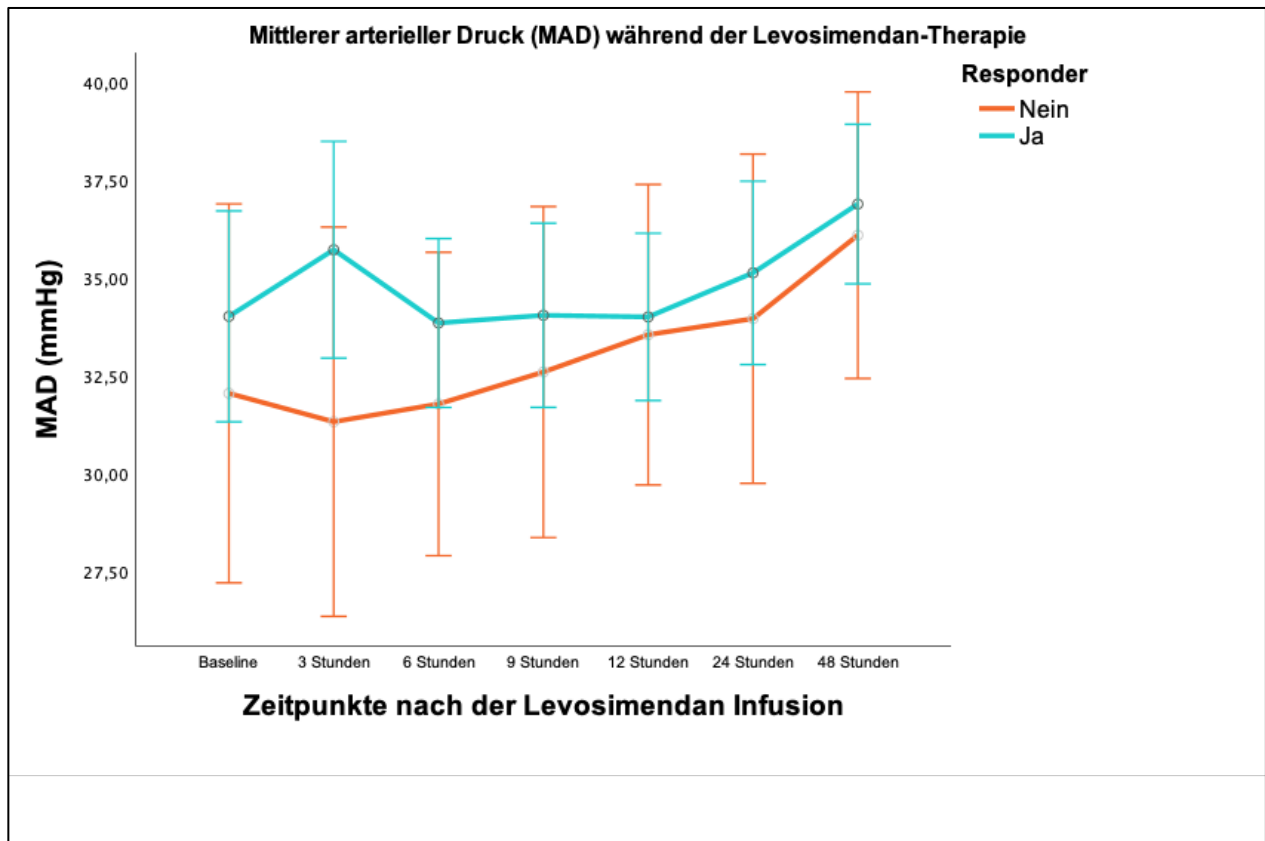


Abb. 6: Verlauf des MAD mittels Liniendiagramm (Mittelwert) mit 95% Konfidenzintervall Fehlerbalken (modifiziert nach Schroeder et al., 2023 a)

Daten sind als Median mit einem 95%-Konfidenzintervall dargestellt, α -Signifikanzniveau=0,05; n(Gesamt)=105; n(Responder)=75; n(Non-Responder)=30

Da auch in der vorliegenden Kohorte regelmäßig arterielle BGA's durchgeführt wurden, konnte retrospektiv das Laktat zu den jeweiligen Zeitpunkten erhoben werden sowie anschließend statistisch ausgewertet werden. Innerhalb der gesamten Stichprobe zeigte sich ein statistisch signifikanter Rückgang des Laktat-Wertes von der Baseline (4,74 mmol/l) zu den 12 Stunden nach Start (3,57 mmol/l, $p < 0,05$) sowie 24 Stunden nach Start (3,08 mmol/l, $p < 0,01$) der Levosimendan-Infusion. Nach 48 Stunden betrug das arterielle Laktat 3,03 mmol/l.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Subgruppen konnte mittels Mann-Whitney-U-Test nicht bestätigt werden. Der Verlauf des Laktat-Wertes aufgeteilt für Responder und Non-Responder ist in Abbildung 7 illustriert.

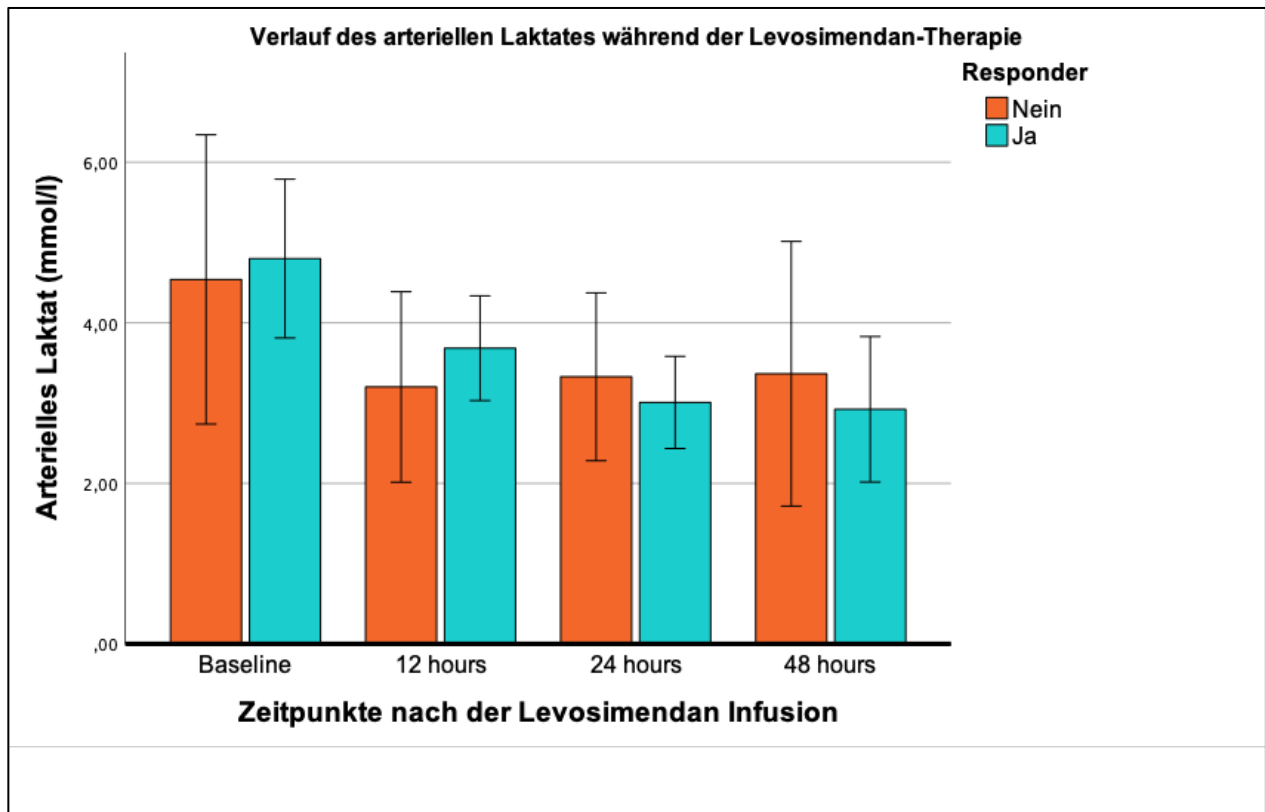


Abb. 7: Verlauf des arteriellen Laktates mittels Balkendiagramm unterteilt in Subgruppen (modifiziert nach Schroeder et al., 2023 a)

Daten sind als Median mit einem 95%-Konfidenzintervall dargestellt, α -Signifikanzniveau=0,05; n(Gesamt)=105; n(Responder)=75; n(Non-Responder)=30

3.8. Echokardiographische Auswertung

Betrachtet man die gesamte Studienpopulation, so ließen sich bei 77% der FG zum Zeitpunkt der Baseline eine moderate oder schwere PH feststellen. Eine milde PH wurde bei 16% der FG beobachtet und bei 8% der Patienten konnte keine PH diagnostiziert werden. Für Responder und Non-Responder unterteilt lag die relative Inzidenz bei 76% (Responder) und bei 77% (Non-Responder). Vergleicht man die Subgruppe der Responder zu den beiden unterschiedlichen Zeitpunkten, so zeigte sich in der Follow-up Untersuchung eine statistisch signifikante Abnahme der Inzidenz der moderaten oder schweren PH um 30% ($p < 0,001$). Bei den Respondern fiel innerhalb dem 24-stündigen Intervall der Prozentsatz von 76% auf 35%. Der Verlauf der moderaten oder schweren PH ist in Abbildung 8 dargestellt.

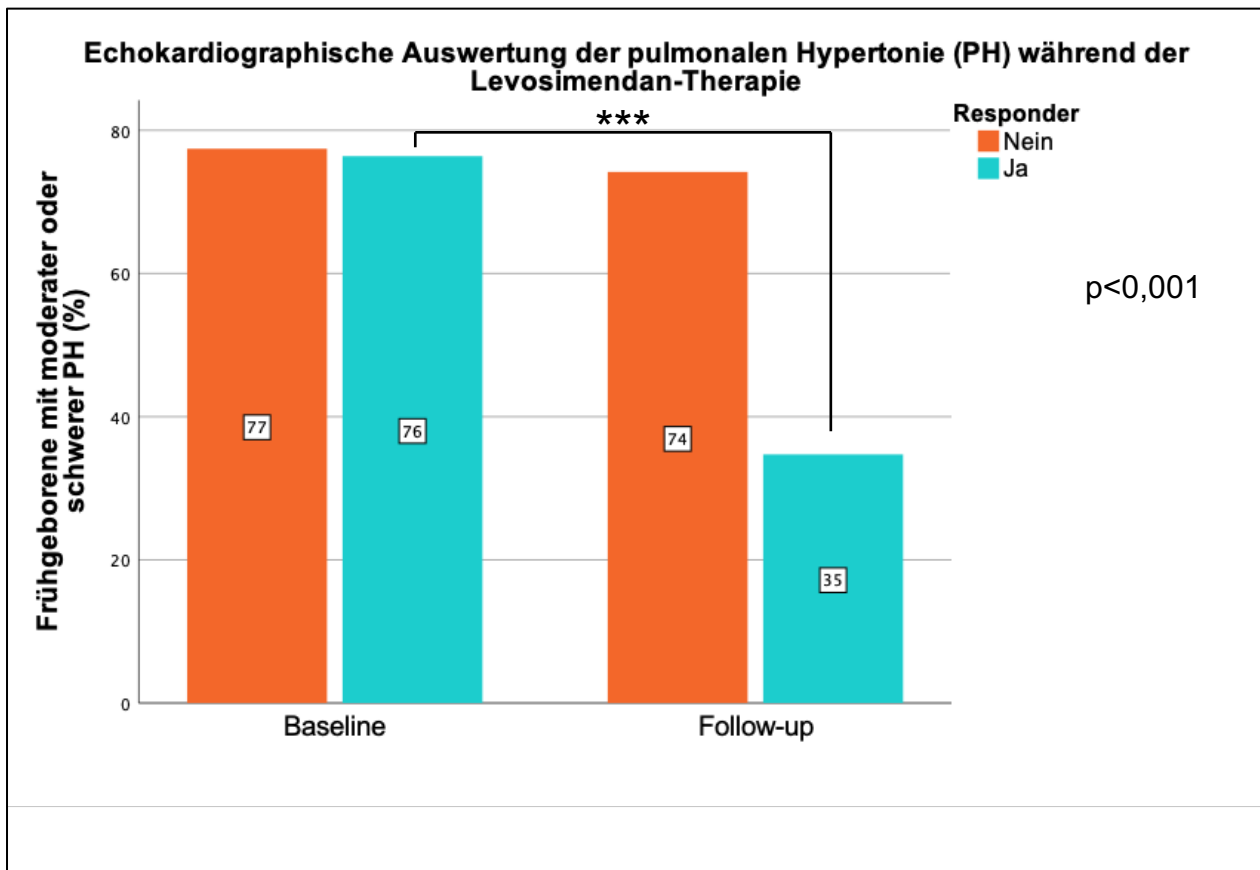


Abb. 8: Echokardiographische Auswertung der PH unterteilt in Subgruppen (modifiziert nach Schroeder et al., 2023 a)

Daten sind als Median mit einem 95%-Konfidenzintervall dargestellt, α -Signifikanzniveau=0,05; n(Gesamt)=105; n(Responder)=75; n(Non-Responder)=30, *** $p<0,001$

Die PH wurde in 3 verschiedene Schweregrade eingeteilt: mild, moderat oder schwer. Zur korrekten Einteilung des Schweregrades wurden folgende echokardiographischen Parameter erhoben: a) Flussmuster über dem Ductus arteriosus (DA), b) Position des intraventrikulären Septums (IVS), und c) Trikuspidalinsuffizienz eingeteilt in I°, II° oder III°. (TVR).

Die RVD, LVD sowie BVD wurden unabhängig zu beiden Zeitpunkten untersucht. Betrachtet man die gesamte Kohorte, so erkennt man echokardiographisch bei 42 FG (40%) eine RVD. Zum Zeitpunkt der Baseline wurden bei 39% der Non-Responder sowie bei 41% der Responder eine RVD festgestellt. In der Gruppe der Non-Responder wurde ein stärkerer Abfall der Inzidenz 24 Stunden nach Start der Infusion beobachtet. Hier zeigte sich keine statistische Signifikanz. Folgend werden von beiden Subgruppen die Inzidenzen der RVD graphisch dargestellt (Abbildung 9).

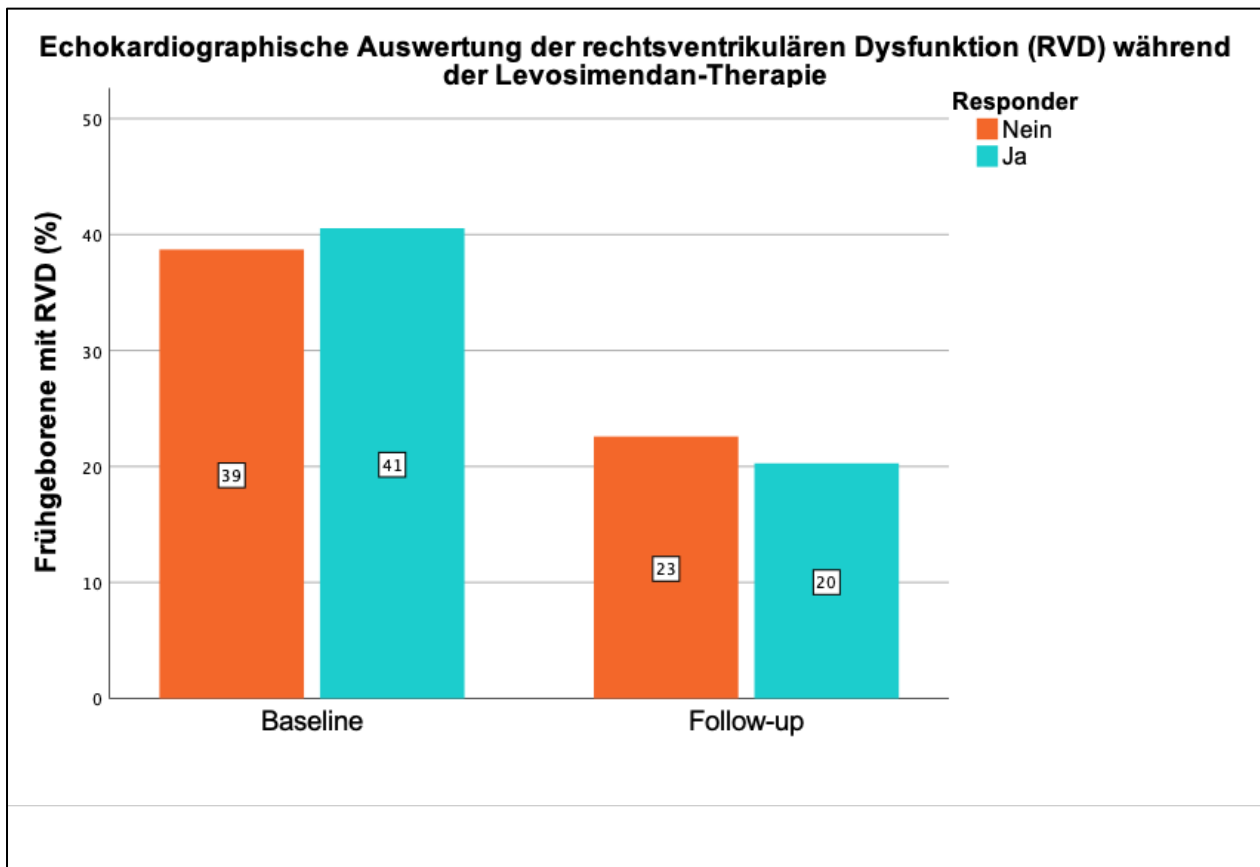


Abb. 9: Echokardiographische Auswertung der RVD unterteilt in Subgruppen (modifiziert nach Schroeder et al., 2023 a)

Daten sind als Median mit einem 95%-Konfidenzintervall dargestellt, α -Signifikanzniveau=0,05; n(Gesamt)=105; n(Responder)=75; n(Non-Responder)=30

Folgende echokardiographische Parameter wurden zur Auswertung/Diagnose einer rechtsventrikulären Dysfunktion an beiden Zeitpunkten (Baseline und Follow-up) herangezogen: Eyeballing-Assessment + zusätzlich: Ausmaß der Trikuspidalregurgitation, Verhältnis E-Welle zu A-Welle über Einstromprofil Trikuspidalklappe mittels pulsed-wave (PW) Doppler, Tissue doppler imaging (TDI) rechter Ventrikel lateral mit Verhältnis E'-Welle und A'-Welle + S-Welle rechter Ventrikel, RV/LV Verhältnis ($>1,0$).

In der gesamten Kohorte betrug die Inzidenz der LVD 21%. Aufgeteilt in beide Subgruppen wurden bei 23% der Non-Responder sowie bei 20% der Responder zum Zeitpunkt Baseline eine LVD diagnostiziert. In der Gruppe der Responder verringerte sich die Inzidenz der LVD nach 24 Stunden von 20% auf 4%. Die Berechnung ergab in diesem Fall eine statistische Signifikanz ($p=0,007$). In der Gruppe der Non-Responder konnte kein Unterschied der Inzidenz zwischen beiden Zeitpunkten beobachtet werden. Der Prozentsatz blieb konstant bei 23% (siehe Abbildung 10).

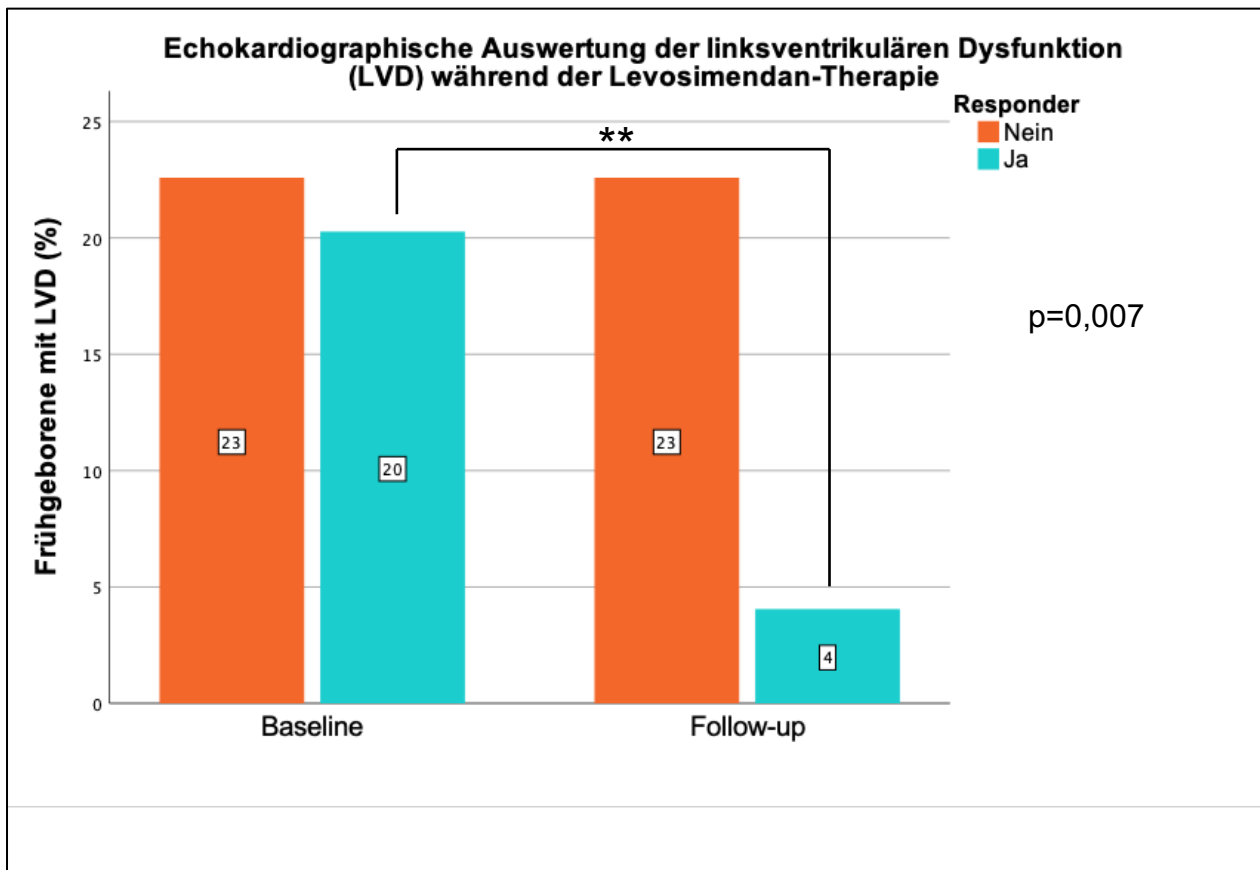


Abb. 10: Echokardiographische Auswertung der LVD unterteilt in Subgruppen (modifiziert nach Schroeder et al., 2023 a)

Daten sind als Median mit einem 95%-Konfidenzintervall dargestellt, α -Signifikanzniveau=0,05; n(Gesamt)=105; n(Responder)=75; n(Non-Responder)=30, ** $p < 0,01$
 Folgende echokardiographische Parameter wurden zur Auswertung/Diagnose einer linksventrikulären Dysfunktion an beiden Zeitpunkten (Baseline und Follow-up) herangezogen: Eyeballing-Assessment + zusätzlich: Mitralregurgitation, Fractional shortening (FS, $< 25\%$), Ejektionsfraktion (EF, $< 55\%$), Verhältnis E-Welle zu A-Welle über Einstromprofil Mitralklappe mittels pulsed-wave (PW) Doppler, Tissue doppler imaging (TDI) linker Ventrikel lateral mit Verhältnis E'-Welle und A'-Welle linker Ventrikel + S-Welle linker Ventrikel.

Zum Zeitpunkt der Baseline betrug die Inzidenz der BVD in der gesamten Studienpopulation 31%. In der Gruppe der Responder konnte zum Zeitpunkt Follow-up eine statistisch signifikante Reduzierung der Inzidenz festgestellt werden ($p < 0,001$). So war nach 24 Stunden nur noch bei 4% der Responder eine BVD vorhanden. In der Gruppe der Responder verringerte sich also die Inzidenz der LVD sowie der BVD 24 Stunden nach der Gabe von Levosimendan. In der Non-Responder Gruppe konnte hingegen nur ein Anstieg der Inzidenz der BVD um 19% erkannt werden. Zum Zeitpunkt Baseline litten 29% der Non-Responder unter einer BVD, so zählte man jedoch 24 Stunden später

bereits 48%. Anhand eines Balkendiagramms wird der Verlauf der echokardiographischen Auswertung der BVD bildlich dargestellt. (Abbildung 11)

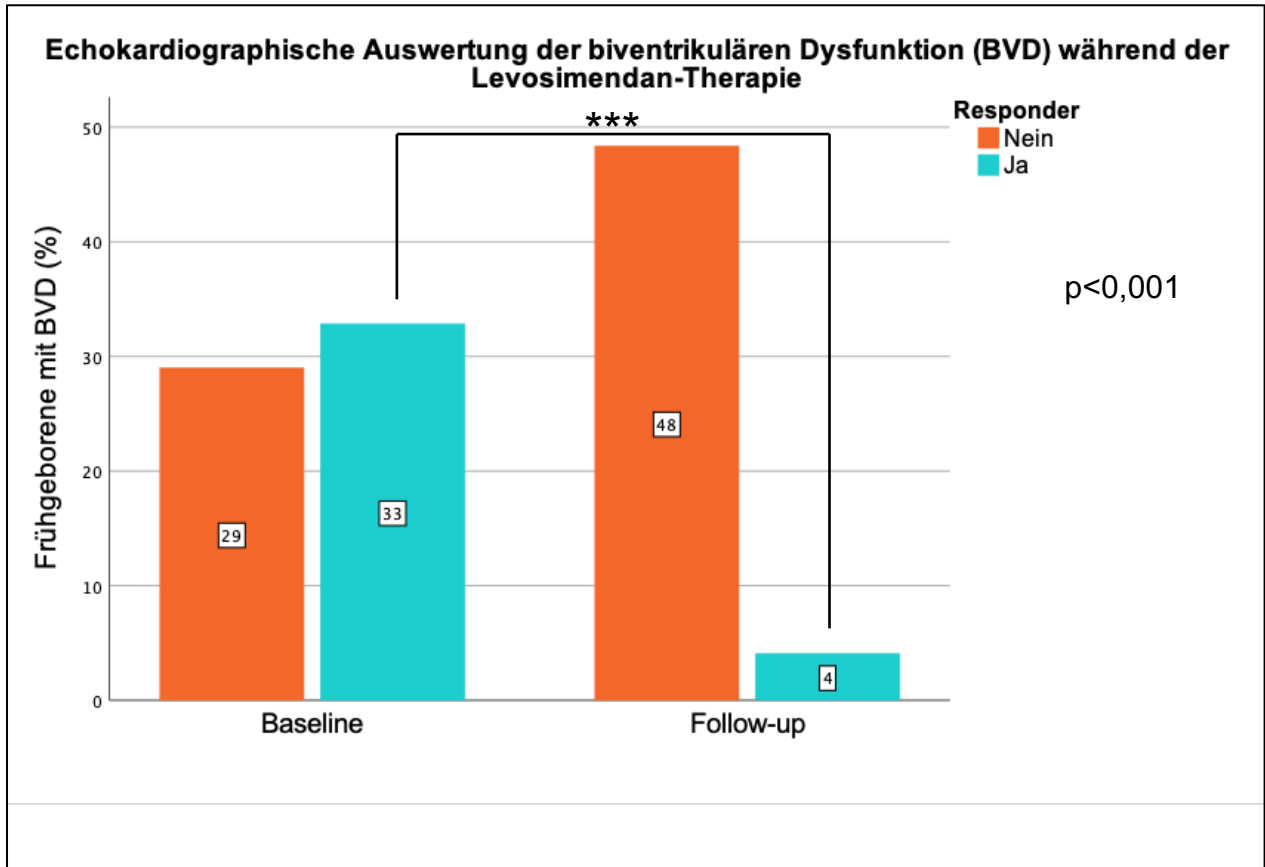


Abb. 11: Echokardiographischer Auswertung der BVD unterteilt in Subgruppen, (modifiziert nach Schroeder et al., 2023 a)

Daten sind als Median mit einem 95%-Konfidenzintervall dargestellt, α -Signifikanzniveau=0,05; n(Gesamt)=105; n(Responder)=75; n(Non-Responder)=30, *** $p<0,001$

Folgende echokardiographische Parameter wurden zur Auswertung/Diagnose einer biventrikulären Dysfunktion an beiden Zeitpunkten (Baseline und Follow-up) herangezogen: Eyeballing-Assessment + zusätzlich: Mitral- oder Trikuspidalregurgitation, Fractional shortening (FS, <25%), Ejektionsfraktion (EF, <55%), Verhältnis E-Welle und A-Welle über Einstromprofil Mitral- bzw. Trikuspidalklappe mittels pulsed-wave (PW) Doppler, Tissue doppler imaging (TDI) rechter und linker Ventrikel lateral mit E'-Welle und A'-Welle + S-Welle, RV/LV Verhältnis (>1,0).

Zum Zeitpunkt des Startes der Levosimendantherapie wurde durchschnittlich ein RV/LV-Ration größer als 1 gemessen. Resultierend befand sich der Median des Quotienten in der gesamten Studienpopulation bei 1,05. Zum Zeitpunkt Follow-up befand sich der Wert des Quotienten jedoch < 1 (0,96). Dieser Unterschied zwischen beiden Zeitpunkten konnte mit statistischer Signifikanz belegt werden. In beiden Subgruppen nahm der

RV/LV-Quotient ab ($<1,0$), jedoch ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Subgruppen. Zur besseren Darstellung wurde ein Boxplot, aufgeteilt in beide Subgruppen, mit den jeweiligen Medianen, IQR, unterer und oberer Whisker sowie verschiedenen Ausreißer erstellt (Abb. 12).

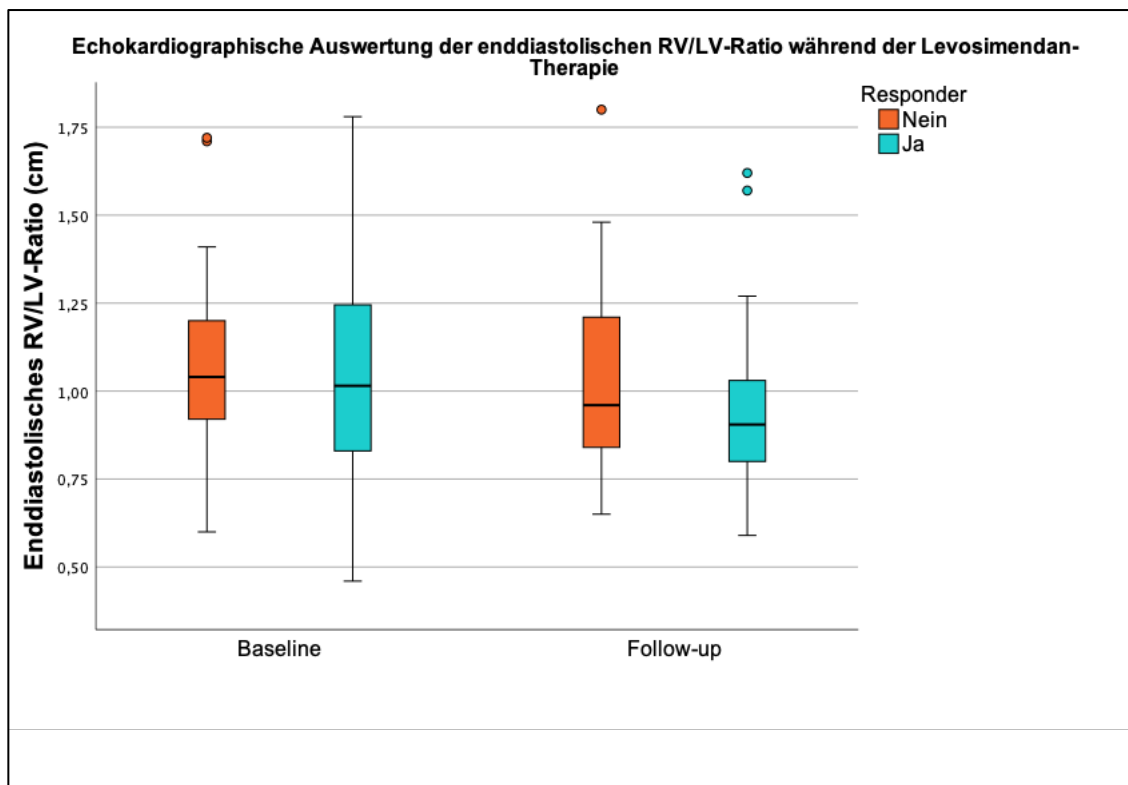


Abb. 12: Echokardiographische Messung des RV/LV-Ratio unterteilt in Subgruppen (modifiziert nach Schroeder et al., 2023 a)

Daten sind als Median mit einem 95%-Konfidenzintervall dargestellt, α -Signifikanzniveau=0,05; n(Gesamt)=105; n(Responder)=75; n(Non-Responder)=30

Folgende echokardiographische Parameter wurden zur Auswertung/Diagnose an beiden Zeitpunkten (Baseline und Follow-up) herangezogen: Durchmesser (in cm) von Endokard-Grenze zu Endokard-Grenze rechter und linker Ventrikel am Ende der Diastole oberhalb der Mitral- und Trikuspidalklappenebene.

3.9. Sicherheitsprofil von Levosimendan

Bereits in der Einleitung wurden mithilfe eines Reviews mögliche Nebenwirkungen von Levosimendan wie arterielle Hypotonie oder kardiale Arrhythmie erläutert (Innes & Wagstaff, 2003). Durch die ständige elektronische Messung des systolischen, mittleren und diastolischen Blutdrucks, der Herzfrequenz sowie der Sauerstoffsättigung, erfolgte

durchgehend eine Dokumentation der Vitalparameter. Eine schwerer arterielle Hypotension wurde folgenderweise definiert: $\text{MAD } 5 \text{ mmHg} < \text{Gestationsalter in Wochen}$ für > 10 Minuten. Im Weiteren wurde untersucht, ob die Hypotension im Bezug zum Start der Levosimendan-Infusion zu werten war. Eine relevante Hypotension innerhalb der ersten Stunde nach Start der Levosimendan-Infusion wurde als Medikamenten-assoziiert interpretiert, wenn kein anderer klinischer Grund für eine Hypotension eruierbar war anhand der Patientenakte und Dokumentation. Während dem gesamten Beobachtungszeitraum der Studie (Zeitpunkte Baseline bis 24 Stunden nach Start, sowie 48 Stunden nach Start) wurde keine schwere Levosimendan-assoziierte arterielle Hypotension festgestellt. Zusätzlich konnte bei den behandelten FG mit einer PH und/oder einer AHI retrospektiv keine kardiale Arrhythmie (supraventrikuläre Tachykardie, ventrikuläre Tachykardie, supra- oder ventrikuläre Extrasystolie, Vorhofflattern/-flimmern, Kammerflattern/-flimmern) nach Start der Levosimendan-Infusion ermittelt werden. Insgesamt konnten keine Levosimendan-assoziierten kardialen Nebenwirkungen in der retrospektiven Kohorte beobachtet werden.

4. Diskussion

In dieser retrospektiven Studie wurde die Levosimendan-Therapie bei 105 FG mit einer PH und/oder einer AHI evaluiert. 75 FG zeigten eine Response auf Levosimendan. Es konnte beobachtet werden, dass Levosimendan mit einer Abnahme des PH-Schweregrades bei FG sowie einer Verbesserung der ventrikulären Funktion assoziiert ist. Zudem zeigte sich eine Stabilisierung des MAD und eine Reduzierung des arteriellen Laktates während der Therapie, was vermuten lässt, dass Levosimendan die hämodynamische Stabilität und die Durchblutung/Perfusion positiv beeinflusst. Jedoch konnte eine Reduktion der Krankenhausmortalität in der Gruppe der Responder nicht bestätigt werden. Ein Unterschied der Responserate zwischen den VLWB FG und den ELGANs konnte nicht festgestellt werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind in der Publikation „Evaluation of levosimendan as treatment option in a large case-series of preterm infants with cardiac dysfunction and pulmonary hypertension“ im European Journal of Pediatrics im März 2023 veröffentlicht worden (Schroeder et al., 2023 a).

Bei der vorliegenden retrospektiven Studie handelt es sich um die erste Evaluation einer Levosimendan-Therapie in einer Kohorte von über 100 FG. Dabei waren neben der Erhebung von Vitalparametern und laborchemischen Daten, ebenfalls Dokumentationen von echokardiographischen Untersuchungen sowie Nebendiagnosen Teil der statistischen Auswertung. Ein weiteres Ziel der Evaluation war die Analyse der klinisch-pharmakologischen Effekte von Levosimendan bei FG. Durch andere bereits durchgeführte Studien sind die multiplen Effekte von Levosimendan kein unbekanntes Thema, jedoch wurden diese meistens bei NG, Kinder oder Erwachsenen untersucht.

Lechner et al. (2007) beschrieb die erste erfolgreiche Therapie mit Levosimendan bei einem FG. Bis zum heutigen Zeitpunkt wurde nach unserem Wissensstand keine weitere Studie in einem Patientenkollektiv von FG durchgeführt. In einem ersten Fallbericht wurde ein NG beschrieben, welches 32 Wochen alt war und rund 1525 Gramm wog, mit einem zyanotischen Herzfehler (der Transposition der großen Gefäße). Postoperativ präsentierte das FG klinische Zeichen eines LCOS. Trotz vasoaktiver Therapie wurde keine hämodynamische Stabilität erreicht. Folglich wurde Levosimendan zuerst mit einer Dosis von 0,05 µg/kg/min, später von 0,1 µg/kg/min für 24 Stunden angesetzt. In unserer

Studie wurde, abgesehen von einzelnen Bolusgaben, eine kontinuierliche Infusion mit einer Dosis von 0,2 µg/kg/min über 24 Stunden verabreicht. Vergleicht man das klinische Outcome des FG mit dem Outcome unserer Kohorte, so zeigen sich ähnliche Ergebnisse. Unter der Therapie kam es zu einem Anstieg des arteriellen Blutdruckes sowie einem signifikanten Abfall des arteriellen Laktates. Spezifische Nebenwirkungen konnten ebenfalls während der gesamten Therapie nicht beobachtet werden.

Es gilt zu erwähnen, dass bereits zahlreiche Studien im kardiochirurgischen Setting bezüglich der Verabreichung von Levosimendan bei Kindern durchgeführt wurden. Die Verabreichung von Levosimendan führte bei den meisten Patienten zu einer Verbesserung des LCOS und einer Stabilisierung der Hämodynamik.

Eine der ersten Studien, die intraoperativ eine Levosimendan-Therapie bei Kindern evaluierte, wurde 2009 von Osthaus et al. veröffentlicht. Während einer kardiochirurgischen Operation wurden 7 Kinder mit einer schweren myokardialen Dysfunktion mit Levosimendan behandelt. Obwohl kein Unterschied des MAD unter der Levosimendan-Therapie ermittelt wurde, zeigte sich in der Studie ein statistisch signifikanter Abfall des arteriellen Laktates. Das verbesserte kardiale Output und die verbesserte Zirkulation führen zu einem messbaren Rückgang des Laktat-Wertes. Multiple Effekte ohne Nebenwirkungen werden auch hier hervorgehoben (Osthaus et al., 2009). In einer prospektiv-randomisierten und Placebo-kontrollierten Studie von Wang et al. (2019) wurde eine Patientengruppe von 94 Kindern, die kardiochirurgisch behandelt wurden, mit Levosimendan therapiert. Bezüglich der Nebenwirkungen konnte kein Unterschied zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe gefunden werden. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass Levosimendan ein sicherer Inodilatator bei Kindern im Rahmen einer kardiochirurgischen Operation sei (Wang et al., 2019). Jedoch konnte keine Reduzierung der Mortalitätsrate in den jeweiligen Patientengruppen beobachtet werden (Amiet et al., 2018; Osthaus et al., 2009; Wang et al., 2019). Auch in der vorliegenden retrospektiven Studie wurde kein signifikanter Unterschied der Krankenhausmortalität zwischen Respondern und Non-Respondern festgestellt. Dennoch kann festgehalten werden, dass die meisten Autoren den Einsatz von Levosimendan im pädiatrischen Kollektiv, besonders in der Neonatologie sowie in der pädiatrischen Intensivmedizin, als sicher und vorteilhaft ansehen. Besonders das geringe

Nebenwirkungsprofil, wie auch in dieser Studie analysiert wurde, ist von großem Nutzen bei der Therapie von schwerkranken Kindern.

Die Gabe von Levosimendan stellt eine mögliche Therapie der PH sowie der AHl, ob im Kindesalter oder im Erwachsenenalter, dar. Kleber et al. (2009) untersuchte Levosimendan im Rahmen einer PH bei Erwachsenen. Während der Behandlung wurde eine Reduzierung des PVR sowie des mPAP in der Patientengruppe beobachtet. Betrachtet man dabei die Kontrollgruppe, so ist aufgefallen, dass es hier sogar 24 Stunden nach der Gabe von Levosimendan zu einem Anstieg beider Parameter, PVR und mPAP, kam. Der vasodilatative Effekt dieses Medikamentes spielt in der Therapie einer PH eine wichtige Rolle. Die gerade genannten Parameter PVR sowie mPAP sind Teil der klinischen Diagnosekriterien einer PH bei FG und NG. Dies unterstreicht wiederum die Wichtigkeit des pharmakologischen Effektes von Levosimendan (Apitz et al., 2020). Aber nicht nur die PH stellt eine mögliche Indikation von Levosimendan dar, auch im Rahmen einer diagnostizierten Herzinsuffizienz kann das Pharmakon angewendet werden. Ukkonen et al. (2000) veröffentlichte eine Studie, die sowohl die rechtsventrikuläre und linksventrikuläre Funktion als auch den Sauerstoffverbrauch des Myokardes unter einer Levosimendan-Therapie untersuchte. Das Patientenkollektiv wurde aufgrund einer diagnostizierten Herzinsuffizienz mit Levosimendan behandelt. Die Auswertung der kardialen Leistung erfolgte mittels Daten der echokardiographischen Untersuchung sowie Messungen via Pulmonalarterien-Katheter. Während der Levosimendan-Therapie zeigte sich nicht nur eine signifikante Reduzierung des PVR, sondern auch ein Anstieg des myokardialen Blutflusses. Bedingt durch die Erhöhung des kardialen Schlagvolumen verbesserte sich die kardiale Auswurfleistung um 32%. Den Anstieg der Sensitivität von Kalziumionen an kontraktile Proteinen sowie die beobachtete Vasodilatation durch das Öffnen von Kaliumkanälen bewirken kombinierte Effekte bezüglich der Durchblutung des Myokardes und der erhöhten Kontraktilität des Herzens. Levosimendan verbessert gleichzeitig die Schwere der PH sowie die systolische und diastolische ventrikuläre Funktion. Diese vorteilhaften und multiplen Effekte von Levosimendan werden durch die finalen Ergebnisse dieser Studie nochmals unterstrichen (Kleber et al., 2009; Ukkonen et al., 2000).

Wie die Daten der vorliegenden Auswertungen zeigen, scheint Levosimendan auch in einer Population von FG günstige Effekte bezüglich der PH und der AHI hervorzurufen. Die Erhöhung des MAD sowie die Reduzierung des arteriellen Laktates belegen die hämodynamische Stabilisierung, welche unter der Levosimendan-Therapie auftritt. Anhand der echokardiographischen Untersuchungen zeigt sich der Effekt von Levosimendan hinsichtlich der Verbesserung der PH. Zusätzlich zeigte sich bei den Respondern ein Abfall der Inzidenz der BVD (Abbildung 11). Die Interpretation dieser echokardiographischen Daten lässt vermuten, dass Levosimendan nicht nur bei Erwachsenen pharmakologische Effekte hervorrufen kann, sondern auch in der Kohorte von FG. Besonders die myokardiale Kontraktilität sowie die PH konnten durch Levosimendan positiv beeinflusst werden. Jedoch muss an dieser Stelle nochmals erwähnt werden, dass eine niedrigere Mortalitätsrate in der Gruppe der Responder nicht ermittelt werden konnte.

Die Literaturrecherche bestand aus drei großen Themen: Frühgeburtlichkeit, PH und AHI. Eine PH bei FG und NG kann wie bereits in der Einleitung erwähnt wurde durch verschiedene perinatale Komplikationen ausgelöst werden: kongenitale Zwerchfellhernie, reduzierte kardiale Dysfunktion, pulmonale Fehlbildungen, Sepsis oder persistierende pulmonale Vasokonstriktion (Ostrea JR et al., 2006). Perinatale sowie pränatale Komplikationen erhöhen somit bei FG die Wahrscheinlichkeit einer kardialen Dysfunktion und einer PH. Ein wichtiger Diskussionsbestandteil dieser Studie ist die Interpretation der Ergebnisse bezüglich der vorliegenden Komorbiditäten der FG-Kohorte. Es zeigte sich, dass diese Komorbiditäten nach der Geburt auch kombiniert auftreten können. Neben diesen Hauptdiagnosen gilt es zusätzlich andere aufkommende Komplikationen zu beachten. In unserer Studie war das neonatale RDS > 3. Grad mit 50% der FG die am häufigsten aufgetretene postnatale Komplikation, gefolgt von der postnatalen Sepsis mit 34%. In der aktuellen Studienpopulation wurde bei 72% der FG eine kardiale Dysfunktion kombiniert mit einer PH festgestellt. Anhand unseren Daten scheint Levosimendan bei dieser Kombination von PH und AHI ein mögliche Therapie darzustellen. Die pharmakologischen Effekte werden auf verschiedenen Ebenen des kardiovaskulären Systems beschrieben. Zusätzlich zeigt sich in unserer Studie, dass Komorbiditäten bei

kritisch kranken FG häufig beobachtet werden. Dies wiederum unterstreicht nochmals die Wichtigkeit des Fokus auf mögliche Komorbiditäten während der Behandlung.

In unserer Kohorte galt es nicht nur die Krankheitsbilder der AHI und/oder PH zu behandeln, sondern auch andere primäre Diagnosen der FG mussten während der Therapie beachtet werden. Eine IUGR (22%), einen Hydrops fetalis (6%) oder auch ein FFTS sowie eine selektive intrauterine Wachstumsretardierung (englischsprachig: Selective Intrauterine Growth Retardation - sIUGR) (15%) waren Erkrankungen, die intensivmedizinisch behandelt worden sind. Besonders das FFTS oder eine sIUGR können pathophysiologisch die Hämodynamik zusätzlich negativ beeinflussen. Aber auch einen Hydrops fetalis kann die Hämodynamik empfindlich stören und besitzt eine erhöhte Mortalitätsrate (Tolia et al., 2021). Eine sIUGR beschreibt eine Wachstumsretardierung eines Feten (< 10. Perzentile) in Kombination mit einer Abweichung des errechneten Gewichtes (>25%) beider Feten. Im Gegensatz zum FFTS liegt bei einer sIUGR jedoch eine physiologische Fruchtwassermenge vor (Strizek & Berg, 2017). Das FFTS beschreibt bei monochorialen Zwillingsschwangerschaften einen chronisch fehlerhaften Blutfluss zwischen beiden Zwillingen. Durch die Bildung von plazentaren Anastomosen fließt das Blut von einem Zwillings, dem Donor, zum anderen Zwillings in der Plazenta, dem Akzeptor. Folgend kommt es zu einem Ungleichgewicht der Perfusion sowie einer Anomalie der Fruchtwassermenge (Baschat et al., 2011). Eine Prävalenz von 10-15% wird bei monochorialen Zwillingsschwangerschaften beobachtet. Aufgrund der erhöhten perinatalen Morbidität sowie Mortalität gilt es die Patienten mit engmaschigen fetalen Kontrolluntersuchungen sowie intensivmedizinischen Maßnahmen zu behandeln (Lewi et al., 2008). Da ein FFTS pränatal diagnostiziert werden kann, ist das Mittel der Wahl eine fetoskopische Laserkoagulation zwischen der 15. und 26. SSW. Das Ziel dieser Therapie ist es durch eine Koagulation der atypischen Anastomosen zwei unabhängige Kreisläufe der monochorialen Zwillinge zu schaffen. Andere Behandlungsmöglichkeiten sind die Amniodrainage, der Nabelschnurverschluss oder eine Septostomie (Baschat et al., 2011). Aufgrund des atypischen Blutflusses zwischen beiden Zwillingen in der Plazenta kann es beim Donor zu einer schweren dilatativen Kardiomyopathie kommen. Nicht nur das kardiovaskuläre System des Donors ist betroffen, beim Akzeptor kann zusätzlich aufgrund der Volumenbelastung eine hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie

(englischsprachig: hypertrophic obstructive Cardiomyopathy - HOCM) entstehen. Dies unterstreicht nochmals, dass FFTS bei FG eines der pränatalen Risikofaktoren für eine Herzinsuffizienz darstellt (Wohlmuth et al., 2018). Wie bereits im Unterkapitel 3.4. erwähnt wurde, erhielten 15% der FG in unserer Kohorte die Diagnose eines FFTS oder einer sIUGR. Besonders bei FG mit einer HOCM gibt es nur limitierte Therapiemöglichkeiten mit vasoaktiver Wirkung. Ukkonen et al. (1997) untersuchte die unterschiedlichen hämodynamischen Profile von Substanzen wie Dobutamin. Diese Substanz wirkt positiv inotrop sowie chronotrop, außerdem kann eine Erhöhung des MAD beobachtet werden. Jedoch kommt es durch eine Erhöhung des enddiastolischen Volumen im Ventrikel zu einer Zunahme der Muskelmasse, zusätzlich wird der Sauerstoffbedarf des Myokardes negativ beeinflusst. Diese Therapiemöglichkeit kann bei FG mit einem FFTS oder einer sIUGR das klinische Outcome der HOCM verschlechtern. Vergleicht man die Effekte von Levosimendan, so beobachtet man neben dem inodilatativen Effekt keine Zunahme des Sauerstoffbedarfes des Myokardes. Dies kann das klinische Outcome einer dilatativen oder hypertrophischen Kardiomyopathie verbessern. Während der Gabe von Levosimendan wurden die Energiespeicher von freien Fettsäuren sowie Glukose nicht beeinflusst, dies spricht für einen großen Vorteil in der vasoaktiven Therapie bei FG (Ukkonen et al., 1997). Diese Interpretation der Daten lässt vermuten, dass Levosimendan besonders im Rahmen des FFTS und einer sIUGR als mögliche first-line Therapie angesehen werden kann. Die bereits erwähnten pharmakologischen Eigenschaften können die Behandlung in der Population der FG maßgeblich optimieren.

In unserem Patientenkollektiv konnte bezüglich der Oxygenierung der FG keine eindeutige Aussage getroffen werden. Durch die Auswertung der verschiedenen Oxygenierung-Scores wurde sowohl anhand des OSI sowie des SOPI kein signifikanter Unterschied notiert (Abbildung 4 & Abbildung 5). Der Verlauf dieser Scores nach Gabe von Levosimendan zeigt, dass die Oxygenierungsstörung bei den FG möglicherweise nicht beeinflusst wird. Eines der Hauptziele in der Therapie einer PH ist die Verbesserung der Oxygenierung. Dies verbessert nicht nur die Schwere der PH, sondern vermindert ebenfalls das Risiko einer möglichen ECMO-Therapie (Nair & Lakshminrusimha, 2014). In einer weiteren Beobachtungsstudie wurde erkannt, dass Levosimendan nicht nur zu einer hämodynamische Stabilisierung führt, sondern auch die zerebrale intravaskuläre

Oxygenierung fördert. Änderungen des zerebralen Blutflusses können u.a. durch eine erhöhte systolische Funktion des Herzens sowie eine verbesserte linksventrikuläre Funktion erklärt werden. Das zerebrale Blutvolumen hat sich in der genannten Studie nach der Infusion von Levosimendan nicht verändert. Durch ein Nahinfrarot basiertes Monitoring konnte ebenfalls die periphere Zirkulation erfasst werden. Die Gabe von Levosimendan fördert die zerebrale sowie die periphere Oxygenierung (Bravo et al., 2010).

Die klinischen Indikationen wurden bereits in der Einleitung erläutert. Aufgrund einer geringen Anzahl an durchgeführten klinischen Studien konnte die Effizienz und Sicherheit von Levosimendan noch nicht ausreichend bewiesen werden. Aus diesem Grund findet man in der aktuellen Leitlinie der PH keine Auflistung von Levosimendan als möglichen Therapieansatz (Apitz et al., 2020). Sowohl die vorliegende Studie als auch andere bereits durchgeführte Studien heben den möglichen Effekt von Levosimendan auf die pulmonale-vaskuläre und systemisch-vaskuläre Ebene hervor. Bedeutende Effekte wie die Reduzierung von PVR sowie des Schweregrades der PH während der Therapie können in Zukunft die Wichtigkeit von Levosimendan in der Therapie einer PH begründen (Kleber et al., 2009; Schroeder et al., 2021). Eine weitere Indikation für Levosimendan stellt die AHI dar. Betrachtet man die aktuelle Leitlinie der dekompensierten Herzinsuffizienz bei Kindern, so stellt man fest, dass Levosimendan als möglicher Therapieansatz aufgeführt wird (Michel-Behnke et al., 2020). Masarone et al. (2017) beschrieb ebenfalls die Gabe von Levosimendan als Therapieansatz im Rahmen einer AHI in der pädiatrischen Altersgruppe, um den Krankheitsverlauf einer AHI zu verkürzen. Auch in unserer Studie war die Diagnose einer AHI bei FG Teil der Entscheidung Levosimendan intravenös zu verabreichen. Die prophylaktische Verabreichung von Levosimendan wurde ebenfalls in verschiedenen Studien diskutiert. Im Rahmen von kardiochirurgischen Operationen wurde der Zusammenhang der Gabe von Levosimendan sowie der Inzidenz eines LCOS im Kindesalter untersucht. Durch eine Reduzierung des LCOS in der Patientengruppe erwies sich Levosimendan ebenfalls als präventive Maßnahme (Amiet et al., 2018; Wang et al., 2019). Die Bewertung unserer Ergebnisse unterstreicht den Nutzen von Levosimendan bei FG im Rahmen einer AHI. An dieser Stelle sollten weitere prospektive klinische Studien die finale Effizienz sowie Sicherheit des Medikamentes bestätigen.

Die in unserer Studie benutzte Dosis (0,2 µg/kg/min über 24 h) wurde nicht in allen anderen vergleichbaren Studien angewendet. Im vorherigen erwähnten Fallbericht wurde initial eine Dosis von 0,05 µg/kg/min, später eine Dosis von 0,1 µg/kg/min über 24 Stunden verabreicht (Lechner et al., 2007). In anderen Studien wurde ein längerer Zeitraum (48 Stunden) sowie eine kleinere Dosis (0,05 µg/kg/min oder auch 0,1 µg/kg/min) gewählt, um das Risiko von Nebenwirkungen zu minimieren (Amiet et al., 2018; Wang et al., 2019). Hingegen beschrieb Osthaus et al. (2009) eine Studiengruppe, die initial einen Bolus von 12 µg/kg erhielt, gefolgt von einer intravenösen Infusion, dessen Dosis 0,2 µg/kg/min betrug, dies über 24 Stunden. Während dem gesamten Beobachtungszeitraum konnte keine Nebenwirkung beobachtet werden. Bei Erwachsenen konnte der Gebrauch von Levosimendan bereits näher untersucht werden. Zum Vergleich der Dosisangaben in dieser Patientengruppe erhielten Patienten im Erwachsenenalter mit einer kongestiven Herzinsuffizienz initial einen Bolus von 18 µg/kg gefolgt von einer Infusion mit einer Dosis von 0,3 µg/kg/min mit dem Ziel nach 1 h eine konstante Plasmakonzentration von Levosimendan sowie eine hämodynamische Stabilität zu erreichen. In dieser beschriebenen Studie wurden keine Nebenwirkungen wie Arrhythmien oder myokardiale Ischämie beobachtet (Ukkonen et al., 2000). Aufgrund der wenigen durchgeführten Studien über die Wirkung von Levosimendan bei Kindern, besonders bei NG, ist es schwer zu diesem Zeitpunkt Aussagen über die optimale Dosis zu treffen. Hervorzuheben gilt jedoch, dass in unserer Studie die Dosis von 0,2 µg/kg/min über 24 Stunden ohne Verabreichung eines Bolus gut toleriert wurde.

Neben Levosimendan wurde begleitend zum Start der Infusion, Katecholamine wie Dobutamin (7 µg/kg/min) oder Norepinephrin (0,25 µg/kg/min) sowie Phosphodiesterase-Hemmer wie Milrinon (0,7 µg/kg/min) verabreicht. Besonders bei NG ist es eine Herausforderung die ventrikuläre Funktion zu verbessern, ohne durch eine zu hohe Dosis von Katecholaminen oder anderen vasoaktiven wirkenden Substanzen, Nebenwirkungen auszulösen. In unserer Studienpopulation konnten bei den FG mit einem FFTS, unabhängig ob es sich um einen Donor oder Akzeptor handelte, keine Nebenwirkungen nach Gabe von Levosimendan festgestellt werden. Zusätzlich konnten keine Levosimendan-assoziierte Nebenwirkungen in der gesamten Kohorte beobachtet werden.

Jedoch gilt es hier zu erwähnen, dass diese Beobachtungen mit Vorsicht interpretiert werden müssen (s.u.).

Die Response oder Non-Response auf das Medikament Levosimendan wurde anhand von verschiedenen echokardiographischen Kriterien festgelegt. Nun stellt sich die Frage, inwieweit an Hand unserer Daten eine Vorhersage bezüglich des Eintretens einer Response bzw. Non-Response vor Start der Levosimendan-Infusion möglich ist bei Nachweis einer PH oder AHI bei FG. In Tabelle 7 zeigen sich bezüglich der Non-Response im Kollektiv zwei abzeichnende Trends: FG mit einer Non-Response zeigen etwas häufiger eine IUGR und deutlich häufiger eine kongenitale Lungenfehlbildung (jedoch nicht signifikant). Vor allem FG mit einer kongenitalen Lungenfehlbildung wie einer Lungenhypoplasie oder einer strukturellen Veränderung der Lunge haben ein hohes Mortalitätsrisiko postnatal und scheinen aufgrund der stark veränderten pulmonal-vaskulären Strukturveränderungen des Gefäßbettes eventuell schlechter auf eine dilatatorische oder widerstandssenkende pharmakologische Therapie anzusprechen. Dies konnte bereits in einer weiteren Forschungsarbeit zur Sildenafil-Therapie bei FG gezeigt werden (Schroeder et al., 2023 b). Weitere demographische Daten wie das Geburtsgewicht, das Geschlecht oder das Gestationsalter zeigen keine relevante Unterschiede zwischen beiden Subgruppen. Diese Daten lassen jedoch keine eindeutige Schlussfolgerung zu, da diese Daten einer retrospektiven Kohortenanalyse entstammen und zusätzliche Analysen aus prospektiven Studien dringend folgen müssen. Jedoch bieten unsere Daten die wichtige Grundlage, bei FG mit einer speziellen Diagnose-Konstellation und vor allem bei Vorliegen einer Lungenfehlbildung eine Levosimendan-Therapie im Team kritisch zu evaluieren vor Start der Therapie.

Die Evaluation dieser Therapie mit Levosimendan bei FG, die im Eltern-Kind-Zentrum an der Universitätsklinik Bonn durchgeführt wurde, diente ebenfalls zur Überprüfung von zwei Hypothesen. Die erste Hypothese „Levosimendan reduziert den Schweregrad der PH bei FG nach einer intravenösen Gabe über 24h“ kann nach der Interpretation der Ergebnisse angenommen werden. Echokardiographisch konnte in der Gruppe der Responder eine statistisch signifikante Reduzierung der Schwere der PH bei den FG beobachtet werden ($p < 0,001$). Nach 24 Stunden präsentierten sich nur noch 35% der NG mit einer moderaten

oder schweren PH verglichen zu 76% der Responder vor Gabe von Levosimendan. Ein Unterschied der Oxygenation Scores wie OSI oder SOPI konnte während der Evaluation nicht beobachtet werden. Die zweite Hypothese „Levosimendan verbessert die rechtsventrikuläre oder linksventrikuläre Herzinsuffizienz bei FG nach einer intravenösen Gabe über 24h“ kann ebenfalls nicht abgelehnt werden. Nach der Gabe von Levosimendan konnte man echokardiographisch eine statistisch signifikante Verbesserung der linksventrikulären sowie der biventrikulären Dysfunktion erkennen ($p < 0,05$). Aber nicht nur die ventrikuläre Dysfunktion wurde optimiert, sondern auch eine hämodynamische Stabilität wurde bei den FG anhand dem Aufstieg des MAD sowie dem Abfall des arteriellen Laktates beobachtet. Da alle Patienten per Definition als FG galten sowie Levosimendan bei 102 FG über einen Zeitraum von 24 Stunden gegeben wurde, erfüllt die Kohorte die Kriterien beider Hypothesen. Es gilt zu bemerken, dass das retrospektive Design sowie die Größe der Stichprobe Limitationen sowie Fehlerquellen beinhalten können. Diese werden im nächsten Abschnitt nochmals näher betrachtet. Folglich sollten beide Hypothesen durch weitere Studien bestätigt werden.

Das retrospektive Design bringt einige Limitationen mit sich, die bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet werden müssen. Es besteht das Risiko der Unter- und Überschätzung der Auswertung der Ergebnisse. Die Hypothesen können stets als richtig bewertet werden, jedoch ist es schwierig diese anhand eines solchen Design sicher zu bestätigen. Die Daten wurden nämlich nicht explizit für die oben erwähnte Fragestellungen erhoben. So kam es vor, dass betrachtete Parameter unvollständig oder insuffizient dokumentiert wurden. Durch die retrospektive Erhebung kann es folglich zu Verzerrungen von Daten kommen. Anfangs wurde ein Patientenkollektiv von 136 FG ausgewählt. Aufgrund von fehlender oder insuffizienter Dokumentation der klinischen Daten konnten 31 FG nicht Teil der Stichprobe sein. Da es sich um eine retrospektive Analyse handelte, konnten keine Informationen über diese Patienten eingeholt werden und die Stichprobezahl wurde reduziert. Die Größe der Stichprobe stellt deshalb ebenfalls eine Limitation dar. Der Fokus dieser retrospektiven Studie war in erster Linie beide wissenschaftliche Fragestellungen zu beantworten. Somit sollte ebenfalls die Interpretation der Daten von Komorbiditäten oder Levosimendan-assoziierte Nebenwirkungen mit Sorgfalt betrachtet werden. Um unsere finalen Ergebnisse der

Evaluation von Levosimendan zu bestätigen, eignet sich eine klinische prospektive Analyse mit einer Kontrollgruppe.

5. Zusammenfassung

Diese Studie beschreibt eine Evaluation der Levosimendan-Therapie bei 105 Neugeborenen mit einer akuten Herzinsuffizienz (AHI) und einer Pulmonalen Hypertonie (PH). Beide Krankheitsbilder bestimmen maßgeblich das klinische Outcome von Frühgeborenen (FG). Zu unserer Kenntnis wurde die Levosimendan-Therapie in einer Kohorte von FG bis dato noch nicht retro- oder prospektiv analysiert.

Das Ziel dieser Arbeit war die Wirkung von Levosimendan im Rahmen einer PH und einer AHI bei FG zu ermitteln. Bereits in der Literaturrecherche wurden die pharmakologischen Eigenschaften sowie die Anwendungsgebiete von Levosimendan erläutert. Aufgrund der fehlenden Evidenz kann jedoch keine eindeutige Aussage zum Gebrauch von Levosimendan bei FG getätigt werden. Folglich konnte durch diese Studie eine Evaluation von Levosimendan bei FG durchgeführt werden.

Die Responderate von Levosimendan betrug in der gesamten Kohorte 71,4%. Durch die statistisch signifikante Reduzierung der Schwere der PH in der Gruppe der Responder konnte festgestellt werden, dass Levosimendan die Inzidenz einer PH innerhalb von 24 Stunden reduzieren kann. Außerdem konnte durch echokardiographische Untersuchungen unmittelbar nach dem Start der Infusion sowie 24 Stunden später eine Verbesserung der ventrikulären Funktion beobachtet werden. Besonders die Inzidenz der linksventrikulären Dysfunktion sowie der biventrikulären Dysfunktion verringerte sich in der Gruppe der Responder nach Gabe von Levosimendan. Betrachtet man die hämodynamische Wirkung von Levosimendan, so konnte man im Verlauf der Therapie eine Stabilisierung des mittleren arteriellen Druckes bei den FG feststellen. Laborchemisch konnte eine Verringerung des arteriellen Laktates bewiesen werden. Während der gesamten Studie konnte keine durch Levosimendan hervorgerufene Nebenwirkung beobachtet werden.

Abschließend sei zu erwähnen, dass die Ergebnisse aufgrund des retrospektiven Design mit Sorgfalt interpretiert werden müssen. In Zukunft sollte somit Levosimendan sowohl bei einer PH sowie einer AHI als möglicher Therapieansatz bei Frühgeborenen in Erwägung gezogen werden.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ursachen der Frühgeburt (modifiziert nach Goldenberg et al., 2008)	8
Abbildung 2: Flowchart Gesamtkohorte der aktuellen Studie	25
Abbildung 3: Verlauf des VIS mittels Balkendiagramm unterteilt in Subgruppen (modifiziert nach Schroeder et al., 2023 a)	38
Abbildung 4: Verlauf des OSI mittels Balkendiagramm unterteilt in Subgruppen (modifiziert nach Schroeder et al., 2023 a)	39
Abbildung 5: Verlauf des SOPI mittels Balkendiagramm unterteilt in Subgruppen (modifiziert nach Schroeder et al., 2023 a)	40
Abbildung 6: Verlauf des MAD mittels Liniendiagramm mit Fehlerbalken(modifiziert nach Schroeder et al., 2023 a)	41
Abbildung 7: Verlauf des arteriellen Laktates mittels Balkendiagramm unterteilt in Subgruppen (modifiziert nach Schroeder et al., 2023 a)	42
Abbildung 8: Echokardiographische Auswertung der PH unterteilt in Subgruppen (modifiziert nach Schroeder et al., 2023 a)	43
Abbildung 9: Echokardiographische Auswertung der RVD unterteilt in Subgruppen (modifiziert nach Schroeder et al., 2023 a)	44
Abbildung 10: Echokardiographische Auswertung der LVD unterteilt in Subgruppen (modifiziert nach Schroeder et al., 2023 a)	45
Abbildung 11: Echokardiographische Auswertung der BVD unterteilt in Subgruppen (modifiziert nach Schroeder et al., 2023 a)	46
Abbildung 12: Echokardiographische Messung des RV/LV-Ratio unterteilt in Subgruppen (modifiziert nach Schroeder et al., 2023 a)	47

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Epidemiologische Parameter	26
Tabelle 2: Beatmungsparameter	26
Tabelle 3: Kreislaufparameter	27
Tabelle 4: Laborparameter	27
Tabelle 5: Parameter zur Levosimendantherapie	28
Tabelle 6: Diagnosen	28
Tabelle 7: Demographische und medizinische Daten	34
Tabelle 8: Daten der Sauerstofftherapie und Mortalitätsrate	35
Tabelle 9: Daten zur Levosimendan-Therapie und begleitenden Medikation	37

8. Literaturverzeichnis

Amiet V, Perez M-H, Longchamp D, Ksontini TB, Natterer J, Wuthrich SP, Cotting J, Di Bernardo S. Use of Levosimendan in Postoperative Setting After Surgical Repair of Congenital Heart Disease in Children. *Pediatr Cardiol* 2018; 19–25.

Amodeo I, Di Nardo M, Raffaelli G, Kamel S, Macchini F, Amodeo A, Mosca F, Cavallaro G. Neonatal respiratory and cardiac ECMO in Europe. *Eur J Pediatr* 2021; 180: 1675–1692.

Apitz C, Kozlik-Feldmann R, Kaemmerer H, Gorenflo M, Lammers A (2020) Pulmonale Hypertonie (S2k Leitlinie), beschlossen vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e. V. am 29.04.2020. https://register.awmf.org/assets/guidelines/023-038l_S2k_Pulmonale-Hypertonie_2021-02_01.pdf (Zugriffsdatum 18.10.2022)

Arrigo M, Huber LC, Winnik S, Mikulicic F, Guidetti F, Frank M, Flammer AJ, Ruschitzka F. Right Ventricular Failure: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Card Fail Rev* 2019; 5: 140–146.

Aseidu EK, Bando DA, Ameme DK, Nortey P, Akweongo P, Sackey SO, Afari E, Nyarko KM, Kenu E. Obstetric determinants of preterm delivery in a regional hospital, Accra, Ghana 2016. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019; 19: 248.

Baschat A, Chmait RH, Deprest J, Gratacos E, Hecher K, Kontopoulos E, Quintero R, Skupski DW, Valsky DV, Ville Y. Twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS). *J Perinat Med* 2011; 39: 107–112.

Braun J, Schneider M, Kastrup M, Liu J. Treatment of acute heart failure in an infant after cardiac surgery using levosimendan. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 228–230.

Bravo M, López P, Cabañas F, Pérez-Rodríguez J, Pérez-Fernández E, Pellicer A. Acute Effects of Levosimendan on Cerebral and Systemic Perfusion and Oxygenation in Newborns: An Observational Study. *Neonatology* 2010; 99: 217–223.

Bührer C, Felderhoff-Müser U, Gembruch U, Hecher K, Kainer F, Kehl S, Kieszun A, Kribs A, Kronen T, Lipp V, Maier RF, Mitschdörfer B, Nicin T, Roll C, Schindler M. Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit (Entwicklungsstufe S2k, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 024/019, Juni 2020). *Z Geburtshilfe Neonatol* 2020; 224: 244–254.

Cao X, Zu D, Liu Y. Effects of Interaction Between Gestational Hypertension and History of Preterm Birth on the Risk of Preterm Birth: An Analysis Based on the National Vital Statistics System Database. *Med Sci Monit* 2022; 28: e935094

Chawanpaiboon S, Vogel JP. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health* 2019; 7: 37–46.

Chou F-S, Leigh RM, Rao SS, Narang A, Yeh H-W. Oxygenation index in the first three weeks of life is a predictor of bronchopulmonary dysplasia grade in very preterm infants. *BMC Pediatr* 2023; 23: 18.

Colan SD, Parness IA, Spevak PJ, Sanders SP. Developmental modulation of myocardial mechanics: Age- and growth-related alterations in afterload and contractility. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 619–629.

Conde-Agudelo A, Romero R, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, Hassan SS, Erez O, Pacora P, Nicolaides KH. Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclage to prevent preterm birth in women with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a short cervix: updated indirect comparison meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219: 10–25.

Danhaive O, Margossian R, Geva T, Kourembanas S. Pulmonary Hypertension and Right Ventricular Dysfunction in Growth-Restricted, Extremely Low Birth Weight Neonates. *J Perinatol* 2005; 25: 495–499.

Boode WP de, Singh Y, Molnar Z, Schubert U, Savoia M, Sehgal A, Levy PT, McNamara PJ, El-Khuffash A. Application of Neonatologist Performed Echocardiography in the assessment and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Res* 2018; 84: 68–77.

De Carolis MP, Piastra M, Bersani I, Pardeo M, Stival E, Tempera A, Romagnoli C, Conti G, De Rosa G. Levosimendan in Two Neonates with Ischemic Heart Failure and Pulmonary Hypertension. *Neonatology* 2012; 101: 201–205.

Delaney C, Cornfield DN. Risk Factors for Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Pulm circ* 2012 ;2 :15–20.

Distefano G, Sciacca P. Molecular physiopathogenetic mechanisms and development of new potential therapeutic strategies in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Ital J Pediatr* 2015; 41: 6.

Erdei N, Papp Z, Pollesello P, Édes I, Bagi Z. The levosimendan metabolite OR-1896 elicits vasodilation by activating the K_{ATP} and BK_{Ca} channels in rat isolated arterioles: OR-1896-induced vasodilation in microvessels. *Br J Pharmacol* 2006; 148: 696–702.

Field A. *Discovering Statistics using IBM SPSS STATISTICS*. Los Angeles, London, New Delhi, Singapore, Washington DC, Melbourne: SAGE edge, 2018

Gaies MG, Jeffries HE, Niebler RA, Pasquali SK, Donohue JE, Yu S, Gall C, Rice TB, Thiagarajan RR. Vasoactive-Inotropic Score Is Associated With Outcome After Infant Cardiac Surgery: An Analysis From the Pediatric Cardiac Critical Care Consortium and Virtual PICU System Registries. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15: 529–537.

Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 75–84.

Grantz KL, Hinkle SN, Mendola P, Sjaarda LA, Leisher K, Albert PS. Differences in Risk Factors for Recurrent Versus Incident Preterm Delivery. *Am J Epidemiol* 2015; 182: 157–167.

Haikala H. Cardiac troponin C as a target protein for a novel calcium sensitizing drug, levosimendan. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 1859–1866.

Hansen MS, Andersen A, Nielsen-Kudsk JE. Levosimendan in pulmonary hypertension and right heart failure. *Pulm circ* 2018; 8: 1–7.

Horovitz JH, Carrico ChJ, Shires T. Pulmonary Response to Major Injury. *Arch Surg* 1974; 349–355.

Hsu DT, Pearson GD. Heart Failure in Children. *Circ Heart Fail* 2009; 63–70.

Hummel J, Rücker G, Stiller B. Prophylactic levosimendan for the prevention of low cardiac output syndrome and mortality in paediatric patients undergoing surgery for congenital heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 3: CD011312

Innes CA, Wagstaff AJ. Levosimendan: A Review of its Use in the Management of Acute Decompensated Heart Failure. *Drugs* 2003; 63: 2651–2671.

Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, Berger RMF, Bonnet D, Fleming TR, Haworth SG, Raj JU, Rosenzweig EB, Schulze Neick I, Steinhorn RH, Beghetti M. Pediatric Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 117–126.

Kharrat A, Rios DI, Weisz DE, Giesinger RE, Groves A, Yang J, McNamara PJ, Shah PS, Jain A. The Relationship between blood pressure parameters and left ventricular output in neonates. *J Perinatol* 2019; 39: 619–625.

Kim YJ, Shin SH, Park HW, Kim E-K, Kim H-S. Risk factors of early pulmonary hypertension and its clinical outcomes in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2022; 12: 14186.

Kindinger LM, Bennett PR, Lee YS, Marchesi JR, Smith A, Cacciatore S, Holmes E, Nicholson JK, Teoh TG, MacIntyre DA. The interaction between vaginal microbiota, cervical length, and vaginal progesterone treatment for preterm birth risk. *Microbiome* 2017; 5: 6.

Kipfmüller F, Schroeder L, Berg C, Heindel K, Bartmann P, Mueller A. Continuous intravenous sildenafil as an early treatment in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Pulmonol* 2018; 452–460.

Kivikko M, Antila S, Eha J, Lehtonen L, Pentikäinen PJ. Pharmacokinetics of levosimendan and its metabolites during and after a 24-hour continuous infusion in patients with severe heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2002; 465–471.

Kleber FX, Bollmann T, Borst MM, Costard-Jäckle A, Ewert R, Kivikko M, Petterson T, Pohjanjousi P, Sonntag S, Wikström G. Repetitive Dosing of Intravenous Levosimendan Improves Pulmonary Hemodynamics in Patients With Pulmonary Hypertension: Results of a Pilot Study. *J Clin Pharmacol* 2009; 49: 109–115.

Koire A, Chu DM, Aagaard K. Family history is a predictor of current preterm birth. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2021; 3: 1–9.

Konduri GG, Kim UO. Advances in the Diagnosis and Management of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Pediatr Clin North Am* 2009; 56: 579–600.

Kramer HH. Herzinsuffizienz und Hypoxämie bei Kindern und Jugendlichen. In: Hoffmann F, Lentze M, Spranger J, Zepp F, Berner R, ed. *Pädiatrie*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2019: 1–12.

La Franco MR, Fahrman JF, Grapov D, Pedersen TL, John W. Newman, Fiehn O, Underwood MA, Mestan K, Steinhorn RH, Wedgwood S. Umbilical cord blood metabolomics reveal distinct signatures of dyslipidemia prior to bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2018 ;870 – 881.

Läer S, Mir TS, Behn F, Eiselt M, Scholz H, Venzke A, Meibohm B, Weil J. Carvedilol therapy in pediatric patients with congestive heart failure: A study investigating clinical and pharmacokinetic parameters. *Am Heart J* 2002; 143: 916–922.

Lakshminrusimha S, Wedgwood S, Steinhorn RH. Optimal oxygenation and role of free radicals in PPHN. *Free Radic Biol Med* 2019; 142: 97–106.

Larsen R. Pädiatrische Intensivmedizin. In: Larsen R, Fink T, Müller-Wolff T, ed. *Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2016: 920–949.

Lawn JE, Kinney MV, Belizan JM, Mason EM, McDougall L, Larson J, Lackritz E, Friberg IK, Howson CP. Born Too Soon: Accelerating actions for prevention and care of 15 million newborns born too soon. *Reprod Health* 2013; 10: 6.

Lechner E, Moosbauer W, Pinter M, Mair R, Tulzer G. Use of levosimendan, a new inodilator, for postoperative myocardial stunning in a premature neonate: *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8: 61–63.

Levy PT, Tissot C, Horsberg Eriksen B, Nestaas E, Rogerson S, McNamara PJ, El-Khuffash A, Boode WP de, on behalf of the European Special Interest Group 'Neonatologist Performed Echocardiography' (NPE), Austin T, Bohlin K, Bravo MC, Breatnach CR, Breindahl M, Dempsey E, Groves AM, Gupta S, Molnar Z, Roehr CC, Savoia M, Schubert U, Schwarz CE, Sehgal A, Singh Y, Sliker MG, Lee R van der, Laere D van, Overmeire B van, Wyk L van. Application of Neonatologist Performed Echocardiography in the Assessment and Management of Neonatal Heart Failure unrelated to Congenital Heart Disease. *Pediatr Res* 2018; 84: 78–88.

Lewi L, Jani J, Blickstein I, Huber A, Gucciardo L, Van Mieghem T, Doné E, Boes A-S, Hecher K, Gratacós E, Lewi P, Deprest J. The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 514.e1 – 514.e8.

Lorzadeh N, Kazemirad S, Lorzadrh M, Dehnori A. A Comparison of Human Chorionic Gonadotropin with Magnesium Sulphate in Inhibition of Preterm Labor. *J Med Sci* 2007; 7: 640–644.

MacLaren G, Conrad S, Peek G. Indications for Pediatric Respiratory Extracorporeal Life Support. Ann Arbor, Michigan: Extracorporeal Life Support Organization (ELSO), 2015.

Martinho S, Adão R, Leite-Moreira AF, Brás-Silva C. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: Pathophysiological Mechanisms and Novel Therapeutic Approaches. *Front Pediatr* 2020; 8: 342.

Masarone D, Valente F, Rubino M, Vastarella R, Gravino R, Rea A, Russo MG, Pacileo G, Limongelli G. Pediatric Heart Failure: A Practical Guide to Diagnosis and Management. *Pediatr Neonatol* 2017; 58: 303-312.

Massin MM, Astadicko I, Dessy H. Epidemiology of Heart Failure in a Tertiary Pediatric Center. *Clin Cardiol* 2008; 31: 388–391.

McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Piepoli MF, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Skibelund AK. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42: 3599 – 3726.

Mertens L, Seri I, Marek J, Arlettaz R, Barker P, McNamara P, Moon-Grady AJ, Coon PD, Noori S, Simpson J, Lai WW. Targeted Neonatal Echocardiography in the Neonatal Intensive Care Unit: Practice Guidelines and Recommendations for Training. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 1057–1078.

Michel-Behnke I, Thul J, Murin P, Miera O. Akute Herzinsuffizienz und mechanische Kreislaufunterstützung (S2k-Leitlinie), beschlossen vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e. V. am 29.02.2020. https://register.awmf.org/assets/guidelines/023-032l_S2k_Akute-Herzinsuffizienz-mechanische-Kreislaufunterstuetzung__2021-02.pdf (Zugriffsdatum: 17.10.2022)

Muniraman HK, Song AY, Ramanathan R, Fletcher KL, Kibe R, Ding L, Lakshmanan A, Biniwale M. Evaluation of Oxygen Saturation Index Compared with Oxygenation Index in Neonates With Hypoxemic Respiratory Failure. *JAMA Netw Open* 2019; 2 (3): e191179.

IQTIG – Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen, 2021: Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2020, Geburtshilfe, Qualitätsindikatoren und Kennzahlen. https://iqtig.org/downloads/auswertung/2020/16n1gebh/QSKH_16n1-GEBH_2020_BUAW_V01_2021-08-10.pdf (Zugriffsdatum: 28.09.2022)

Nair J, Lakshminrusimha S. Update on PPHN: Mechanisms and treatment. *Semin Perinatol* 2014; 38: 78–91.

Ortiz RM, Cilley RE, Bartlett RH. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Pediatric Respiratory Failure. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 39 – 46.

Ørstavik Ø, Manfra O, Andressen KW, Andersen GØ, Skomedal T, Osnes J-B, Levy FO, Krobert KA. The Inotropic Effect of the Active Metabolite of Levosimendan, OR-1896, Is Mediated through Inhibition of PDE3 in Rat Ventricular Myocardium. *PLoS One* 2015; 10: e0115547.

Osthaus WA, Boethig D, Winterhalter M, Huber D, Goerler H, Sasse M, Sümpelmann R. First experiences with intraoperative Levosimendan in pediatric cardiac surgery. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 735–740.

Ostrea JR EMO, Villanueva-Uy ET, Natarajan G, Uy HG. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Paediatr Drugs* 2006; 8 (3): 179 – 188.

Pérez-Cruz M, Cruz-Lemini M, Fernández MT, Parra JA, Bartrons J, Gómez-Roig MD, Crispi F, Gratacós E. Fetal cardiac function in late-onset intrauterine growth restriction vs small-for-gestational age, as defined by estimated fetal weight, cerebroplacental ratio and uterine artery Doppler: Cardiac function in late-onset small fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 465–471.

Pollesello P, Ovaska M, Kaivola J, Tilgmann C, Lundström K, Kalkkinen N, Ulmanen I, Nissinen E, Taskinen J. Binding of a new Ca²⁺ sensitizer, levosimendan, to recombinant human cardiac troponin C. A molecular modelling, fluorescence probe, and proton nuclear magnetic resonance study. *J Biol Chem* 1994; 269: 28584–28590.

Prevention and therapy of preterm labour. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/025, July 2022). <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-025.html> (Zugriffsdatum: 03.11.2022)

Puthiyachirakkal M, Mhanna MJ. Pathophysiology, Management, and Outcome of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: A Clinical Review. *Front Pediatr* 2013; 1: 23.

Quinn J-A, Munoz FM, Gonik B, Frau L, Cutland C, Mallett-Moore T, Kissou A, Wittke F, Das M, Nunes T, Pye S, Watson W, Ramos A-MA, Cordero JF, Huang W-T, Kochhar S, Buttery J. Preterm birth: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. *Vaccine* 2016; 34: 6047–6056.

Rawat M, Chandrasekharan PK, Williams A, Gugino S, Koenigsknecht C, Swartz D, Ma CX, Mathew B, Nair J, Lakshminrusimha S. Oxygen Saturation Index and Severity of Hypoxic Respiratory Failure. *Neonatology* 2015; 107: 161–166.

Reithmann C, Reber D, Kozlik-Feldmann R, Netz H, Pilz G, Welz A, Werdan K. A post-receptor defect of adenylyl cyclase in severely failing myocardium from children with congenital heart disease. *Eur J Pharmacol* 1997; 330 :79–86.

Rickers C, Läer S, Hoppe U, Mir TS, Weil J. Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Chronische Herzinsuffizienz, beschlossen vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e. V. am 28.10.2015. https://www.dgpk.org/wpcontent/uploads/LL_Chronische_Herzinsuffizienz_Nov_2015_Rickers.pdf (Zugriffsdatum: 18.10.2022)

Roberts D, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD004454

Roofthoof MTR, Elema A, Bergman KA, Berger RMF. Patient Characteristics in Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Pulm Med* 2011; 2011: 858154.

Rosenberg AA, Lee NR, Vaver KN, Werner D, Fashaw L, Hale K, Waas N. School-age outcomes of newborns treated for persistent pulmonary hypertension. *J Perinatol* 2010; 30: 127–134.

Ross RD, Bollinger RO, Pinsky WW. Grading the severity of congestive heart failure in infants. *Pediatr Cardiol* 1992; 13: 72 – 75.

Schleußner E. The Prevention, Diagnosis and Treatment of Premature Labor. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 227 – 236.

Schroeder L, Gries K, Ebach F, Mueller A, Kipfmueller F. Exploratory Assessment of Levosimendan in Infants With Congenital Diaphragmatic Hernia. *Pediatr Crit Care Med* 2021; 22: 382–390.

Schroeder L, Holcher S, Leyens J, Geipel A, Strizek B, Dresbach T, Mueller A, Kipfmueller F. Evaluation of levosimendan as treatment option in a large case-series of preterm infants

with cardiac dysfunction and pulmonary hypertension. *Eur J Pediatr* 2023 a; 182: 3165–3174.

Schroeder L, Monno P, Strizek B, Dresbach T, Mueller A, Kipfmueller F. Intravenous sildenafil for treatment of early pulmonary hypertension in preterm infants. *Sci Rep* 2023 b ;13: 8405.

Schroeder L, Monno P, Unger M, Ackerl J, Shatilova O, Schmitt J, Dresbach T, Mueller A, Kipfmueller F. Heart rate control with landiolol hydrochloride in infants with ventricular dysfunction and pulmonary hypertension. *ESC Heart Fail* 2022; 10: 385 – 396.

Sharma V, Berkelhamer S, Lakshminrusimha S. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Matern health Neonatol Perinatol* 2015; 1: 14.

Siefkes HM, Lakshminrusimha S. Management of systemic hypotension in term infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: an illustrated review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2021; 106: 446–455.

Silvetti S, Belletti A, Bianzina S, Momeni M. Effect of Levosimendan Treatment in Pediatric Patients With Cardiac Dysfunction: An Update of a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2022; 36: 657 – 664.

Singh Y, Lakshminrusimha S. Pathophysiology and Management of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Clin Perinatol* 2021; 48: 595–618.

Singh Y, Tissot C. Echocardiographic Evaluation of Transitional Circulation for the Neonatologists. *Front Pediatr* 2018; 6: 140.

Sommers C, Nagel BHP, Neudorf U, Schmaltz AA. Herzinsuffizienz im Kindesalter. *Herz* 2005; 30: 652 – 662.

Speer CP. Neonatologie. In: Speer CP, Gahr M, Dötsch J, ed. *Pädiatrie*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag 2019; 5: 77 – 133.

Storme L, Aubry E, Rakza T, Houeijeh A, Debarge V, Tourneux P, Deruelle P, Pennaforte T. Pathophysiology of persistent pulmonary hypertension of the newborn: Impact of the perinatal environment. *Arch Cardiovasc Dis* 2013; 106: 169–177.

Strizek B, Berg C. 3. Selektive Wachstumsretardierung (sIUGR), Twin anemia-polycythemia sequence (TAPS) und Twin reversed arterial perfusion sequence (TRAP). In: Berg C, ed. *Fetale Therapie*. Berlin, Boston: De Gruyter, 2017: 54–73.

Thandaveshwara D, Chandrashekar Reddy AH, Gopalakrishna MV, Doreswamy SM. Saturation oxygenation pressure index: a non-invasive bedside measure for severity of respiratory disease in neonates on CPAP. *Eur J Pediatr* 2021; 180: 1287–1292.

Tolia VN, Hunter Clark R, Perelmutter B, Frankfurt JA, Ahmad KA, Abrams ME, Cohen JL, Clark RH. Hydrops fetalis—trends in associated diagnoses and mortality from 1997–2018. *J Perinatol* 2021; 41: 2537–2543.

Tsang R. Hemodynamic Monitoring in the Cardiac Intensive Care Unit. *Congenit Heart Dis* 2013; 8: 568 – 575.

Ukkonen H, Saraste M, Akkila J, Knuuti J, Karanko M, Iida H, Lehtikainen P, Nagren K, Lehtonen L, Voipio-Pulkki L-M. Myocardial efficiency during levosimendan infusion in congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 522–531.

Ukkonen H, Saraste M, Akkila J, Knuuti MJ, Lehtikainen P, Nägren K, Lehtonen L, Voipio-Pulkki L-M. Myocardial efficiency during calcium sensitization with levosimendan: A noninvasive study with positron emission tomography and echocardiography in healthy volunteers*. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61: 596–607.

Vogel J, Chawanpaiboon S, Moller A-B, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018; 52: 3 – 12.

Wang A, Cui C, Fan Y, Zi J, Zhang J, Wang G, Wang F, Wang J, Tan Q. Prophylactic use of levosimendan in pediatric patients undergoing cardiac surgery: a prospective randomized controlled trial. *Crit Care* 2019; 23: 428.

Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA, Mayer JEJ, Hanley FL, Hickey PR, Walsh AZ, Chang AC, Castañeda AR, Newburger JW, Wessel DL. Postoperative Course and Hemodynamic Profile After the Arterial Switch Operation in Neonates and Infants - A Comparison of Low-Flow Cardiopulmonary Bypass and Circulatory Arrest. *Circulation* 1995; 92: 2226–2235.

Wild KT, Rintoul N, Kattan J, Gray B. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO): Guidelines for Neonatal Respiratory Failure. *ASAIO J* 2020; 66: 463–470.

Wohlmuth C, Boudreaux D, Moise KJ, Johnson A, Papanna R, Bebbington M, Gardiner HM. Cardiac pathophysiology in twin-twin transfusion syndrome: new insights into its evolution: Cardiac pathophysiology in TTTS. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51: 341–348.

Youssef L, Miranda J, Paules C, Garcia-Otero L, Vellvé K, Kalapotharakos G, Sepulveda-Martinez A, Crovetto F, Gomez O, Gratacos E, Crispi F. Fetal cardiac remodeling and dysfunction is associated with both preeclampsia and fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 222: 79.e1 – 79.e9.

Zahroh RI, Hazfiarini A, Eddy KE, Vogel JP, Tunçalp Ö, Minckas N, Althabe F, Oladapo OT, Bohren MA. Factors influencing appropriate use of interventions for management of women experiencing preterm birth: A mixed-methods systematic review and narrative synthesis. *PLoS Med* 2022; 19: e1004074.

Ziesenitz VC, Frazzetto F, Gorenflo M, Uhl S. Medikamentöse Therapie der chronischen Herzinsuffizienz im Kindesalter: Moderne Konzepte. *Monatsschr Kinderheilkd* 2022 ;170 :894–905.

9. Danksagung

Ich möchte mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Florian Kipfmüller und bei meinem Zweitbetreuer PD Dr. Lukas Schröder für den Vorschlag der Thematik sowie die Möglichkeit der Durchführung der Studie in ihrer Arbeitsgruppe bedanken. Die wertvolle Erfahrung sowie die konstruktive Kritik ermöglichten mir die Dissertation mit hoher Qualität zu erarbeiten. Hervorzuheben gilt hier die exzellente Betreuung und ständige Verfügbarkeit.

Danke an Prof. Dr. Müller und dessen Team des Eltern-Kind-Zentrum des Universitätsklinikums Bonn, die stets freundlich waren und immer ein offenes Ohr für mich hatten.

Gerne würde ich mich ebenfalls bei allen Mitarbeiter der neonatologischen Station A im Eltern-Kind-Zentrum bedanken, die bei technischen und organisatorischen Fragen immer zur Verfügung standen.

Ich möchte mich bei meinen Eltern Marie-Rose und Patrick, sowie bei meiner Freundin Joëlle für die Motivation und den Zuspruch während der Bearbeitung der Dissertation bedanken. Diese familiäre Unterstützung hat mir nicht nur große Kraft gegeben, sondern auch mein Selbstbewusstsein positiv beeinflusst. Ich bin dankbar für meinen Hund Emil der täglich für Bewegung und sportliche Aktivität gesorgt hat.