

Aus dem Institut für klinische Radiologie und Nuklearmedizin
der medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. med. Stefan O. Schönberg)

Seitengetrennte Evaluation des fetalen Lungenvolumens
bei kongenitaler Zwerchfellhernie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der
Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Stefan Burger-Scheidlin

aus München
2016

Dekan: Prof. Dr. S. Goerd

Referent: Prof. Dr. K. Wolfgang Neff

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	6
Glossar.....	8
1. Einleitung.....	9
2. Grundlagen.....	11
2.1 Die physiologische Lungenentwicklung.....	11
2.2 Die Zwerchfellentwicklung.....	12
2.3 Die angeborene Zwerchfellhernie	13
2.4 Die Bronchopulmonale Dysplasie	32
3. Material und Methoden.....	34
3.1 Patientenerhebung.....	34
3.2 Statistische Auswertung.....	34
3.3 Fetale MRT	36
3.4 Postnatales Management	38
4. Ergebnisse	39
4.1 Allgemeines	39
4.2 Zeitpunkt der fetalen MRT.....	39
4.3 Gesamtes fetales Lungenvolumen.....	39
4.4 Getrenntes Volumen links und rechts	40
4.5 Klinischer Verlauf	41
5. Diskussion	69
5.1 Allgemeine Patientendaten	69
5.2 Klinischer Verlauf	70

5.3 Epidemiologische Parameter	71
5.4 Fetales Lungenvolumen.....	72
5.5 Vergleich der gesamt und kontralateralen Volumina in Bezug auf das Überleben	75
5.6 Vergleich der gesamt und kontralateralen Volumina in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit einer ECMO-Therapie	77
5.7 Vergleich der gesamt und kontralateralen Volumina in Bezug auf die Ausbildung einer CLD	78
6. Zusammenfassung	79
7. Literaturverzeichnis	81
8. Lebenslauf	88
9. Danksagung	89

Abkürzungsverzeichnis

aFLV = **A**bsolute **f**etales **L**ungenvolumen

AUC = **A**rea **u**nder the **c**urve

CDH = **C**ongenital **d**iaphragmatic **h**ernia (kongenitale Zwerchfellhernie)

CLD = **C**hronic **l**ung **d**isease (of the newborn)

ECMO = **E**xtracorporeal **m**embrane **o**xygenation

FETO = **F**etoscopic **e**ndoluminal **t**racheal **o**clusion

FiO₂ = **I**nspiratorische **S**auerstofffraktion

FLV = **F**etales **L**ungenvolumen

HASTE = **H**alf-**F**ourier-**A**cquisition-**S**ingle-**S**hot-**T**urbo-**S**pin-**E**cho

LHR = **L**ung-to-**h**ead ratio

mmHg = **M**illimeter **Q**uecksilbersäule (Hg = chem. Zeichen für Quecksilber (**H**ydryrgyrum) (1 mmHg entspricht 133,3 Pa)

MRT = **M**agnetresonanztomographie

o/e = **O**bserved-to-**e**xpected (beobachtet zu erwartet)

rFLV = **R**elatives **F**etales **L**ungenvolumen

SSW = **S**chwangerschaftswoche

Abkürzungsverzeichnis

tFLV = **T**otal **f**etal **L**ung**v**olume (gesamtes Fetales Lungenvolumen)

UMM = **U**niversitäts**m**edizin **M**annheim

Glossar

Betamethason = Kortikosteroid, welches zur Lungenreifeinduktion verabreicht wird.

Fallot'sche Tetralogie = Angeborener Herzfehler mit Kombination aus Pulmonalstenose, Ventrikelseptumdefekt, nach rechts und vorne verlagertem Aortenabgang und Rechtsherzhypertrophie.

Frühgeborenes = Neugeborenes, das vor der 37+0 SSW geboren wird.

Lungenreifeinduktion = Pränatal zweimalige Gabe von Betamethason an die Mutter zur Stimulierung der Synthese von Surfactant in der fetalen Lunge bei zu erwartender Lungenunreife.

Prä-, Postduktal = Lagebezeichnungen für Arterien in Bezug auf den Duktus arteriosus.

1. Einleitung

Als eine der häufigen angeborenen Defekte tritt die kongenitale Zwerchfellhernie (congenital diaphragmatic hernia (CDH)) etwa alle 3000 bis 5000 Geburten auf. Bei rund 675.000 Geburten in Deutschland im Jahre 2012¹ sind das statistisch rund 170 Kinder jährlich, die in Deutschland mit diesem Defekt zur Welt kommen.

Die CDH ist eine Erkrankung mit sehr variabler klinischer Ausprägung. Die je nach Größe des Defekts in den Thorax hernierenden abdominalen Organe führen zu einem eingeschränkten Wachstum der Lunge. Der klinische Verlauf ist abgesehen von den häufig begleitenden Fehlbildungen im Wesentlichen abhängig vom fetalen Lungenvolumen und der pulmonalen Hypertension.²⁻⁴ Die Symptomatik reicht von einer uneingeschränkten Atmung bei fast normalem Lungenvolumen hin zu schwerer Ateminsuffizienz bei starker pulmonaler Hypoplasie. Um den weiteren Verlauf der Schwangerschaft, die Geburt und die klinische Versorgung postpartal mit den weiteren behandelnden Personen sowie den Eltern planen zu können, ist eine möglichst frühe, präzise Aussage hinsichtlich der erwarteten Schwere der Ausprägung der Erkrankung wünschenswert.

Aufgrund der routinemäßigen Durchführung von präpartalen Sonographien im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge sowie der breiten Verfügbarkeit wurden über viele Jahre sonographische Parameter zur weiteren Abschätzung von Mortalität und Morbidität bei CDH herangezogen. Die Erstdiagnose des Defekts findet auch weiterhin in den meisten Fällen mithilfe dieser Modalität statt. Für die weitere präzise vorgeburtliche Diagnostik haben sich ergänzend jedoch in den vergangenen Jahren aufgrund umfangreicher Forschung und zunehmend besserer Verfügbarkeit, Parameter aus pränatalen MRT-Untersuchungen etabliert. In der Sonographie stellen vor allem das Verhältnis aus Lungengröße und Kopfgröße, die sogenannte Lung-to-Head-Ratio und die bei schweren Defekten häufig auch hernierte Leber entscheidende Parameter dar.

Das mittels Sonographie oder MRT bestimmte Verhältnis aus dem gesamten fetalen Lungenvolumen im Vergleich zum erwarteten Lungenvolumen gleichaltriger Feten (observed to expected Lungvolume) scheint momentan jedoch der aussagekräftigste Parameter zur Beurteilung der Ausprägung der CDH und des zu erwartenden

1. Einleitung

klinischen Verlaufes.⁵ Die Beurteilung der ipsilateralen Lunge, sowie der Vergleich zwischen den beiden Lungen konnten jedoch bisher nicht systematisch erbracht werden, da das ipsilateral zum Defekt gelegen Lungengewebe nur schwer mittels Sonographie zu beurteilen ist.⁶

Für diese Arbeit wurden 107 Feten mit angeborener Zwerchfellhernie pränatal mittels MRT untersucht und die Größe der ipsi- und kontralateralen Lunge einzeln ausgemessen, erstmals systematisch intraindividuell sowie mit einem Normalkollektiv verglichen und seitengetrennt hinsichtlich der prognostischen Wertigkeit evaluiert. Die Neugeborenen wurden nach ihrer Geburt an der Universitätsmedizin Mannheim (UMM) behandelt und es wurden die Daten bezüglich Überleben, Therapie und Komorbiditäten erfasst und für diese Arbeit ausgewertet. Das Ziel der Arbeit war einerseits die Bestimmung der fetalen Lungengröße getrennt nach ipsi- und kontralateral, in Bezug auf die Seite des Zwerchfeldefekts und der Vergleich zu Lungenvolumina lungengesunder altersentsprechender Feten. Des Weiteren sollte diese Arbeit auch die prognostische Wertigkeit der seitengetrennt beobachteten Lungenvolumina hinsichtlich Mortalität, Morbidität und der Notwendigkeit einer extrakorporalen Membranoxygenierung während der Krankenhausbehandlung zeigen und bewerten.

2. Grundlagen

2.1 Die physiologische Lungenentwicklung

Die embryonale Lungenentwicklung beginnt etwa in der vierten Entwicklungswoche mit der Ausbildung einer Aussackung des Vorderdarms nach ventral, welche bald durch das Septum ösophagotracheale von ihm getrennt wird. Der vordere Anteil entwickelt sich zur Trachea und den Lungenknospen, der hintere Teil wird später der Ösophagus werden. Diese Trennung erfolgt allerdings nicht vollständig, sodass auch später eine Verbindung von Trachea zu Ösophagus besteht, an welcher sich der Kehlkopf mit Kehlideckel entwickelt. Die Lungenknospen wachsen in die vom Perikard ausgehenden Ductus pericardioperitoneales vor, wobei sie die spätere viszerale Pleura vor sich herschieben. Die Ductus pericardioperitoneales haben sowohl eine Verbindung zur Perikardhöhle als auch zur Peritonealhöhle. Die Öffnung zum Perikard wird später durch die Membranae pericardiopleurales verschlossen, zur Bauchhöhle hin erfolgt dies durch das Zwerchfell. Es entstehen die Pleurahöhlen. Die Lunge selbst entwickelt sich aus den beiden Lungenknospen, aus denen je ein Hauptbronchus hervorgeht, welcher sich links in zwei und rechts in drei Lappenbronchien aufteilt. Nach der Verzweigung dieser, rechts in zehn und links in neun Segmentbronchien, beginnt die pseudoglanduläre Phase der Lungenentwicklung (sechste bis 16. Woche). Sie ist geprägt durch die drüsenähnliche, dichotome Aufzweigung des Bronchialbaumes bis hin zu den Bronchioli terminales. Die Ausbildung der Bronchioli respiratorii findet zwischen der 16. und 28. Woche (kanalikuläre Phase) statt. In den bisher entstandenen Lungenabschnitten findet nur die Luftleitung statt. Der eigentliche Gasaustausch findet in den Alveolen statt, welche in der alveolären Phase entstehen. Diese beginnt schon in den letzten zwei Wochen der kanalikulären Phase mit Ausbildung der zunächst primitiven Alveolen, die dicht von Kapillaren umgeben werden. Das Epithel differenziert sich zu Typ-1 und Typ-2 Pneumozyten, wobei letztere Surfactant produzieren. Dies ist ein Gemisch aus Lipiden und Proteinen, welches die Oberflächenspannung der Alveolen reduziert. Dadurch wird ein Kollabieren der Alveolen in der Expiration verhindert, was eine erschwerte Inspiration zur Folge hätte. Bei der Geburt besitzt die Lunge des Neugeborenen nur etwa ein Sechstel der

2. Grundlagen

später vorhandenen Alveolen. Sie entwickeln sich noch bis zum zehnten Lebensjahr neu.^{7, 8}

2.2 Die Zwerchfellentwicklung

Die Entwicklung des Zwerchfells beginnt in der vierten Woche mit der Ausbildung des Septum transversum zwischen Perikard und Dottergang. Der kaudale Anteil des Septums entwickelt sich im Verlauf zur Leber, während der kraniale Anteil zu einem Teil des Zwerchfells, dem Centrum tendineum, wird. Nach Ausbildung des Septum transversum verbleibt mit den Perikardioperitonealkanälen jeweils links und rechts des Darmrohres noch eine Verbindung zwischen Pleura- und Peritonealhöhle. Von dorsal wölben sich die Pleuroperitonealfalten vor und verschließen diese Verbindung indem sie etwa in der siebten Woche mit dem Septum transversum und dem Mesenterium des Ösophagus verschmelzen. Der endgültige Verschluss findet dabei rechts früher als links statt. Der das Zwerchfell sowohl motorisch als auch sensibel innervierende Nervus phrenicus entspringt aus den zervikalen Spinalnerven 3-5. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Entwicklung des Zwerchfells auf Höhe der zervikalen Somiten stattfindet und im Verlauf einen Deszensus bis auf die endgültige Lage durchläuft. Von dorsolateral wird das Zwerchfell durch eine periphere Leiste erweitert, aus der Myoblasten ins Zwerchfell eindringen und dort den muskulären Anteil bilden. Diese peripheren Anteile werden nicht durch den N. phrenicus sondern von Intercostalnerven innerviert.^{7, 8}

2.3 Die angeborene Zwerchfellhernie

Die CDH ist definiert durch die kongenitale Verlagerung von Abdominalorganen nach intrathorakal. Anhand mehrerer Merkmale wird die Ausprägung der CDH unterschieden. Sie kann als sogenannte „echte“ Hernie vorliegen, bei der die eigentlich abdominal liegenden Organe durch eine Schwachstelle in der Zwerchfellmuskulatur hindurchtreten und intrathorakal noch von einer Peritonealschicht umgeben sind. Eine „falsche“ Hernie liegt dann vor, wenn die Abdominalorgane durch eine Zwerchfelllücke unterschiedlicher Größe frei in den Thorax hinein hernieren können.⁹ Die Größe des Defekts variiert von minimalen Defekten bis zum Fehlen einer kompletten Zwerchfellhälfte.¹⁰

Die häufigste Lokalisation der CDH ist am dorsalen Zwerchfellrand lateral der Wirbelsäule. Dort entsteht die Hernie, wenn einer der beiden Perikardioperitonealkanäle sich bis zur zehnten SSW nicht verschlossen hat. Dies ist der Zeitraum in dem der sich zeitweise extrakorporal entwickelnde Darm wieder in das Abdomen des Kindes reponiert. Dies kann zur Folge haben, dass Bauchorgane durch die Zwerchfelllücke nach thorakal durchtreten und der Defekt aufrechterhalten wird.¹¹ In dieser Lokalisation wird der Defekt als Bochdaleck-Hernie bezeichnet und tritt in 85% der Fälle auf. In etwa 10% der Fälle ist die Hernie retrosternal lokalisiert (Morgagni-Hernie).¹² Hernien in anderer Lokalisation sind mit unter 5% der Fälle eher selten.

Der physiologisch frühere Verschluss des Zwerchfells auf der rechten Seite könnte einer der Gründe sein, dass die linksseitige Zwerchfellhernie mit 77-85% der Fälle am häufigsten vorkommt. Eine weitere Theorie besagt, dass die linksseitige Prädominanz dadurch zu erklären sein könnte, dass die rechte Zwerchfellhälfte mehr Kontakt zu angrenzenden Organen hat, an denen sie entlangwachsen kann. Die übrigen CDH Fälle verteilen sich auf rechtsseitige und beidseitige Defekte, wobei letztere nur einen Anteil von etwa 1-2% aller Defekte ausmachen.^{13, 14} Abhängig davon, ob es sich um eine links- oder rechtsseitige CDH handelt hernieren unterschiedliche Organe nach intrathorakal. So verlagern sich bei einem linksseitigen Defekt eher Magen, Darm und Milz, während auf der rechten Seite die Leber und Teile des Darms betroffen sind. Falls bei einer linksseitigen CDH dennoch Leberanteile hernieren ist dies als prognostisch ungünstig zu werten.¹⁵

2. Grundlagen

Als Folge der Hernierung der Abdominalorgane nach intrathorakal wird die ipsilaterale Lunge komprimiert und in ihrem Wachstum gehindert. Bei entsprechend herniertem Volumen kommt es zu einer Mediastinalshift, welche auch die Lunge kontralateral des Zwerchfeldefektes am Wachstum hindert. Nicht nur das Lungenvolumen, sondern auch die Architektur des Lungengewebes entwickeln sich nicht physiologisch. Es ist hypoplastisch und es finden sich sowohl verdickte Alveolarsepten als auch Arteriolen. Zudem sind in der Literatur eine Verringerung der Alveolen und Aufzweigungen des Bronchialbaumes beschrieben. Zusätzlich wird ein relativer Mangel an Surfactant beobachtet. Diese Veränderungen sind aber nicht nur in der ipsilateralen Lunge festzustellen, sondern auch die kontralaterale Lunge kann diese Pathologien zeigen. Diese Beobachtungen lassen den Schluss zu, dass die pathologischen Veränderungen nicht allesamt eine Folge der nach intrathorakal hernierten Abdominalorgane sind, sondern in einigen Fällen auch eine primäre Lungenschädigung vorliegt. Die morphologischen Veränderungen der Lungen führen zum einen zu einer verringerten Perfusion, Ventilation und Diffusionskapazität der Lunge und damit zu einer schlechteren Oxygenierung des Blutes und zum anderen zu einem erhöhten pulmonalen Widerstand, wodurch die Nachlast des rechten Ventrikels steigt. Dadurch kann es dazu kommen, dass der im fetalen Kreislauf physiologische rechts-links-Shunt über das Foramen ovale und den Ductus arteriosus auch postnatal aufrechterhalten wird. Somit gelangt nicht-oxygeniertes Blut wieder in den Körperkreislauf, was wiederum selbst, über eine NADPH-Oxydase abhängige Vasokonstriktion der pulmonalen Arteriolen, eine Erhöhung des pulmonalen Widerstandes zur Folge hat.^{16, 17}

2. Grundlagen

2.3.1 Epidemiologie

Die Inzidenz der CDH wird uneinheitlich angegeben und schwankt je nach Quelle zwischen 1:2000 und 1:5000 Neugeborenen.^{18, 19} Diese Diskrepanz lässt sich unter anderem dadurch erklären, dass in populationsbasierten Studien auch Aborte und Totgeburten eingeschlossen werden, während in krankenhauseigenen Studien in der Regel nur lebend geborene Kinder aufgenommen werden.²⁰ Aus selbigem Grund weist auch die Mortalität große Unterschiede zwischen populationsbasierten Studien und krankenhauseigenen Studien auf. In großen Zentren ist die Mortalität in den letzten zwei Dekaden drastisch gesunken und wird meist mit 20-30% beziffert.^{21, 22} Populationsbasierte Studien berichten aber weiterhin über Mortalitäten von bis zu 75%.^{23, 24} Weiterhin muss hierbei unterschieden werden zwischen Studien, die Kinder mit zusätzlichen Fehlbildungen zulassen oder diese ausschließen. Patienten mit isolierter CDH zeigen erwartungsgemäß auch eine niedrigere Mortalität als Patienten mit zusätzlichen Fehlbildungen, welche ebenfalls einen Einfluss auf den klinischen Verlauf der Patienten haben. Gründe dafür sind unter anderem, dass letztere Gruppe eine höhere Wahrscheinlichkeit für Fehlgeburten aufweist. Aggressive Therapien werden bei diesen Kindern meist kritischer abgewogen und die Rate der geplanten Schwangerschaftsabbrüche ist in dieser Gruppe höher. Zudem tragen die zusätzlichen Morbiditäten ihr eigenes, mortalitätssteigerndes, Risiko bei.²⁰ Ob Neugeborene mit einem rechtsseitigen oder linksseitigen Zwerchfeldefekt höhere Überlebenschancen zeigen, ist aktuell nicht abschließend geklärt. In Kapitel 2.3.5 wird darauf noch genauer eingegangen.

Doch auch wenn die ersten Wochen überlebt werden, gibt es krankheitsspezifische Morbiditäten, welche das Leben des Kindes mehr oder weniger stark einschränken können. Die bereits erwähnte Störung der Lungenentwicklung wird meist nur teilweise während der ersten Lebensmonate aufgeholt und kann sich in Form von restriktiven oder obstruktiven Lungenerkrankungen durch das weitere Leben der Patienten ziehen. Auch die notwendige künstliche Beatmung kann die Lungen der Neugeborenen dauerhaft schädigen. Eine weitere Erkrankung, die auch nach Behandlung der CDH vorhanden sein kann, ist der gastroösophageale Reflux. Das Auftreten dessen liegt in der bereits initial und durch die Operation noch weiter veränderten Anatomie des thorakoabdominalen Übergangs und damit verbunden der Schlinge des Zwerchfells um den Ösophagus, welche für diesen eine

2. Grundlagen

Sphinkterfunktion bildet. Störungen der geistigen und motorischen Entwicklung sind ebenfalls bei einem Teil der Kinder mit CDH zu beobachten, vor allem nach langer Beatmungsdauer.^{24, 25}

2.3.2 Ätiologie

Die Entstehung der CDH ist weiterhin nicht abschließend geklärt. Es konnte bisher keine eindeutige Ursache gefunden werden. Klar scheint jedoch, dass es sich um eine multifaktorielle Genese handelt. Die CDH tritt in etwa 60% der Fälle isoliert auf. Darunter werden auch Fälle subsummiert, deren zusätzliche Anomalien durch die CDH selbst erklärt werden können, wie beispielsweise eine Malrotation des Darms oder ein persistierender fetaler Kreislauf. Als komplexe Variante tritt die CDH im Rahmen anerkannter monogenetischer Syndrome (z.B. Donnai-Barrow-Syndrom, Brachmann-de-Lange-Syndrom), umfassender chromosomaler Aberrationen (z.B. Trisomie 18 oder Tetrasomie 12p) oder mit zufällig koexistierenden anderen schwerwiegenden Defekten auf. Besonders häufig sind hierbei Fehlbildungen von Herz und Extremitäten zu nennen. Dabei sind diejenigen Formen von Fehlbildungen, die auch in der normalen Population häufig sind, wie der Ventrikelseptumdefekt, der Atriumseptumdefekt oder die Fallot'sche Tetralogie, auch bei Kindern mit CDH am häufigsten zu beobachten. Diese komplexen CDHs geben einen Hinweis auf eine genetische Ursache der Erkrankung, es konnte aber beim Menschen noch kein Gen als Verursacher ausfindig gemacht werden. Dass diese Gene allerdings der klassischen Mendel'schen Vererbungslehre folgen, scheint aber eher seltener der Fall zu sein, da die meisten CDH Betroffenen die Ersten in ihrer Familie mit dieser Erkrankung sind. Aktuell wird aber eher eine spontane Mutation eines oder mehrerer Gene als ursächlich vermutet. Diskutiert werden dabei diejenigen Gene, welche monogenetische Syndrome verursachen, die mit CDH einhergehen (NIPBL-Gen beim Brachmann-de-Lange-Syndrom) oder auch Gene im Signalweg der Zwerchfellentwicklung. Ebenso kommen Defekte der Ursprungszellen des Zwerchfells als Ursache in Frage. In Tierversuchen und teilweise auch in Studien mit Menschen konnte eine erhöhte Rate an Zwerchfelldefekten durch exogene Faktoren, wie die Einnahme von Noxen (z.B. Nitrofen oder Alkohol), sowie einen Mangel an Vitamin A hervorgerufen werden. Dies wird auch durch Ergebnisse aus der

2. Grundlagen

Zwillingsforschung unterstützt, in der ein etwa 20-fach erhöhtes Risiko für die Erkrankung des zweiten Zwillings festgestellt wurde.^{14, 20}

2.3.3 Diagnostik

Der Zeitpunkt der Erstdiagnose ist sehr variabel. Häufig bewegt er sich im Zeitraum zwischen der 16. und 24. SSW.²⁶ Meist wird im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge mittels Sonographie der erste Verdacht erhoben. Dieser kann dann entweder durch weitere sonographische Untersuchungen oder mittels MRT erhärtet werden. Im Verlauf können dann weitere MRT- und sonographische Untersuchungen die Schwere der Erkrankung feststellen.

Postnatal dient ein Röntgen-Thorax der Diagnosesicherung. Dabei zeigen sich die hernierten Abdominalorgane intrathorakal oder die Zwerchfellschenkel sind nicht auffindbar.

Differentialdiagnostisch ist in manchen Fällen und besonders in frühen Stadien der Schwangerschaft die zystisch adenomatöse Malformation (congenital cystic adenomatoid malformation - CCAM) und der Lungensequester zu beachten.¹⁶

2. Grundlagen

2.3.3.1 Sonographie

Durch die breite Verfügbarkeit, die geringen Kosten und die routinemäßige Untersuchung von Schwangeren, ist die Sonographie diejenige Modalität, mit der die meisten pränatal erkannten Fälle einer CDH diagnostiziert werden oder aufgrund dessen zumindest der erste Verdacht gestellt wird.¹²

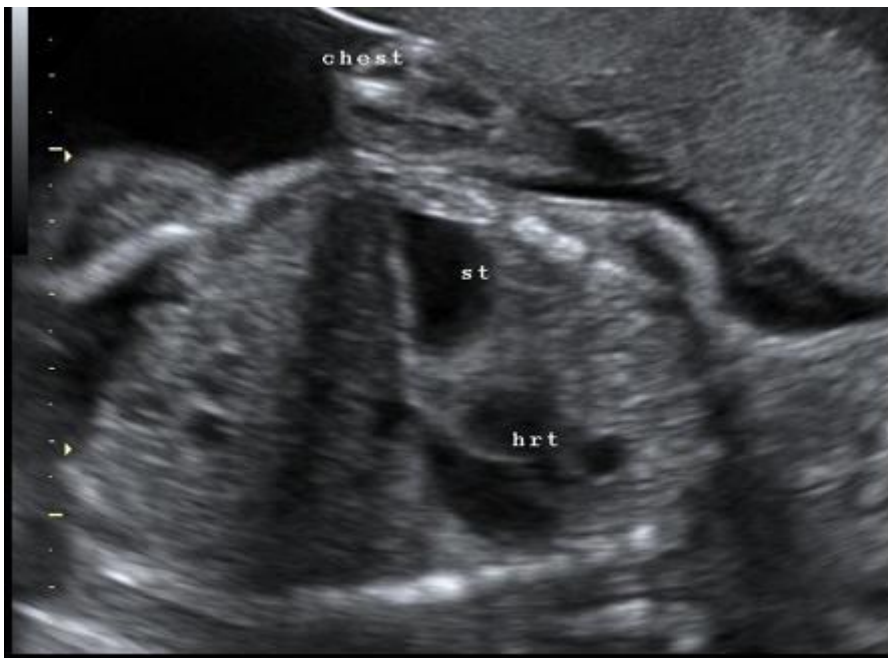


Abb. 1: Pränatale Sonographie einer CDH

Der Kopf des Kindes befindet sich auf der rechten Seite des Bildes, das Abdomen links. Oben ist die linke Seite des Fötus, unten die rechte.

Der Magen (st) befindet sich kopfwärts, das als vertikale helle Linie in der Mitte des Bildes erscheinenden Diaphragmas. Das Herz ist unphysiologisch zur rechten Seite des fetalen Thorax verschoben. (Quelle: Dr. Laughlin Dawes, Radiopedia.org (<http://radiopaedia.org/articles/congenital-diaphragmatic-hernia-1>) (05.08.15))

Nicht nur ob der Fötus einen Zwerchfelldefekt hat oder nicht, sondern auch erste Anhalte zum klinischen Verlauf können mit Hilfe des Ultraschalls erbracht werden. Ein prognostisch wichtiger Faktor ist, ob die Leber nach intrathorakal herniert ist. Eine Leberherniation ist mit einer um etwa 1/3 verschlechterten Überlebensrate behaftet im Vergleich zu Feten mit nicht hernierter Leber. Des Weiteren kann die sogenannte „lung-to-head ratio“ (LHR) ermittelt werden. Um diese zu erhalten wird auf Höhe des Vierkammerblickes des Herzens das Lungenvolumen der kontralateralen Lungen in dieser Ebene näherungsweise bestimmt. Dabei bestehen

2. Grundlagen

drei verschiedene Techniken, die entweder die Lunge umfahren, den Durchmesser der Lunge in der Medioclavicularlinie mit dem in der Mitte dieses Teils der Lunge orthogonal dazu liegenden Durchmesser multiplizieren oder den längsten Durchmesser mit dem längsten auf diesen Durchmesser orthogonal liegenden Durchmesser der Lunge multiplizieren (letzteres bezeichnet die „longest diameter“-Methode).



Abb. 2: Sonographiebild mit eingezeichneten Vermessungslinien.

Messung der Fläche der kontralateralen Lunge auf Höhe des „Vierkammerblicks“ des Herzens. Die erste Linie beschreibt die längste Achse durch die Lunge. Die zweite Achse wird an der breitesten Stelle eingefügt, die senkrecht zur ersten Achse steht. (Quelle: Frauenklinik der Universitätsmedizin Mannheim)

Die dabei erhaltenen Werte in Quadratmillimetern werden durch den Kopfumfang in Millimeter geteilt, um die LHR zu erhalten. Dieser Wert wurde lange zur Prognoseabschätzung verwendet, ist aber aufgrund des nicht proportionalen Wachstums von Kopf und Lunge stark vom Alter des Fötus abhängig. Daher etabliert sich mittlerweile die sogenannte observed-to-expected LHR (o/e LHR) bei der die LHR des Patienten durch die LHR eines gesunden Feten des gleichen Gestationsalters dividiert wird.²⁷ Dieser Wert berechnet sich anhand von Formeln, die Jani et al. 2012 veröffentlichten.²⁷ Diese werden entsprechend der Lokalisation und der Methode zur Berechnung des fetalen Lungenvolumens (FLV) des betroffenen Kindes ausgewählt. Im Falle der in der Universitätsmedizin Mannheim (UMM)

2. Grundlagen

genutzten „longest diameter“-Methode ergeben sich folgende Formeln für die LHR gesunder Feten:

$$-3,4802 + (0,3995 * GA) - (0.0048 * GA^2) \text{ (Formel 1)}$$

$$-2,5957 + (0,3043 * GA) - (0.0042 * GA^2) \text{ (Formel 2)}$$

GA: „gestational age“ (Gestationsalter in Wochen)

Die erste Formel berechnet die LHR der rechten Lunge, wird also bei linksseitigen CDH verwendet. Die zweite Formel verhält sich entsprechend umgekehrt.

Der als o/e-LHR berechnete Wert entspricht folglich dem prozentualen Verhältnis zwischen der kontralateral des Zwerchfeldefekts gelegenen Lunge und einer gesunden Lunge der gleichen Seite. Eine o/e-LHR unter 25% zeigte sich dabei als prognostisch sehr ungünstig in Bezug auf die Mortalität. In dieser Gruppe überleben nur etwa 18%, während in der Gruppe mit Werten über 45%, 89% der Neugeborenen überlebten.³ Auch für die absolute LHR bestehen Richtwerte für die Prognoseabschätzung. Ein Wert unter 1,0 wird als prognostisch ungünstig angesehen, während ein Wert über 1,4 als positiver hinsichtlich des klinischen Verlaufs zu werten ist. Da die absolute LHR aus den oben genannten Gründen unzuverlässiger ist sollte die o/e-LHR bevorzugt werden.

Die Nachteile der Sonographie liegen in der schlechteren Reproduzierbarkeit der Ergebnisse und Bilder, sowie in der Abhängigkeit vom Körperhabitus der Mutter, der auf die Qualität der Bilder Einfluss nimmt, da bei größerer Eindringtiefe die benötigt wird, die Auflösung des Bildes proportional dazu sinkt.

2.3.3.2 Die Magnetresonanztomographie

2.3.3.2.1 Physikalische Grundlagen

Die Magnetresonanztomographie (MRT) nutzt für die Bildgebung die Eigenschaften der Kerne von Wasserstoffatomen. Diese Kerne werden innerhalb des zu untersuchenden Körpers vom Tomographen unterschiedlich stark angeregt und senden abhängig von der Lage im Gerät und bestimmter Eigenschaften des angeregten Stoffes unterschiedlich starke Signale zurück. Diese werden vom Magnetresonanztomographen aufgenommen und in ein 2-dimensionales Bild umgerechnet. Dabei sind viele verschiedene Möglichkeiten der Aufnahme möglich. Durch Veränderung der Anregungsdauer, der Zeit die zwischen den einzelnen Anregungen oder zwischen Anregung und Messung vergeht oder der Stärke der Anregung, können verschiedene Gewebe ganz spezifisch mehr oder weniger stark angeregt werden. Dadurch kann beispielsweise der Kontrast zwischen normalem und krankem Gewebe verstärkt werden. Die Zusammensetzung einer solchen Untersuchung nennt man Sequenz. Um eine Vergleichbarkeit der Bilder zu ermöglichen sind die Parameter von Standardsequenzen international einheitlich.²⁸

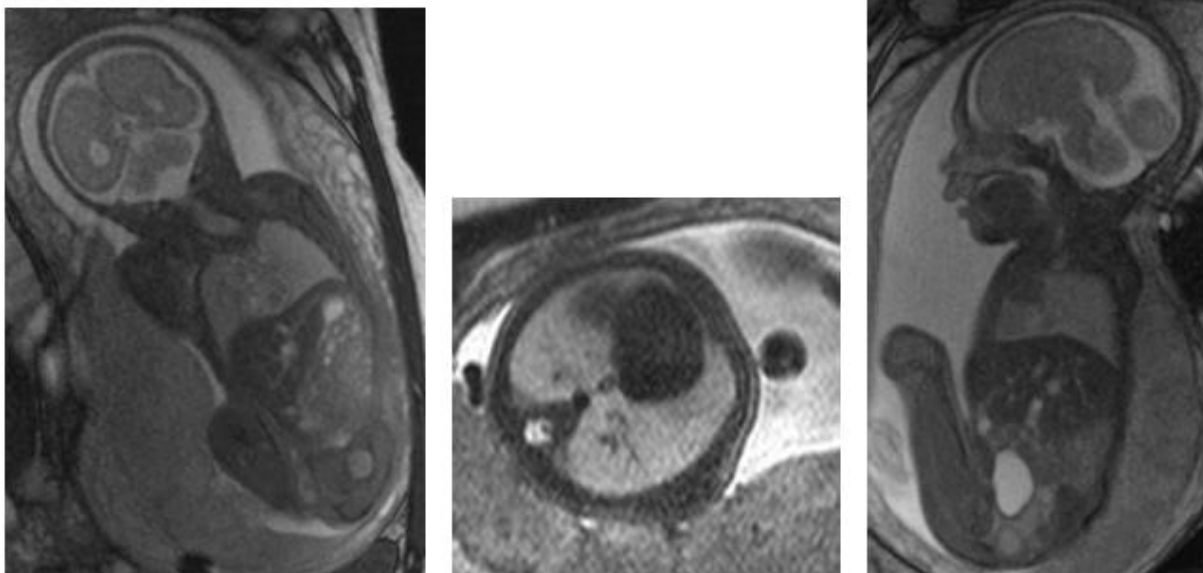


Abb. 3: Fetale MRT Bilder eines gesunden Feten (Quelle: Institut für klinische Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Mannheim)

2.3.3.2.2 MRT in der Pränataldiagnostik bei CDH

Dank der seit mittlerweile über 30 Jahren bestehenden Möglichkeit, Schnittbilder des menschlichen Körpers auch ohne Strahlenbelastung generieren zu können und der sich stetig weiterentwickelnden Geräte- und Softwaretechnik, sowie der breiter werdenden Verfügbarkeit von MR-Tomographen, ist auch deren Einsatz in der Pränataldiagnostik fetaler Fehlbildungen in den vergangenen Jahren immer wertvoller geworden und in den Fokus der Wissenschaft und der angewandten Klinik gerückt.

Forschungen mehrerer europäischer Ärzte unter der Leitung der belgischen Universität Leuven, sowie die Forschungen unserer Fakultät, konnten in den vergangenen Jahren die Wichtigkeit der MRT-Untersuchungen in der Pränataldiagnostik von Feten mit CDH belegen.

Jani et al. beschrieb 2008, dass das mittels MRT erhaltene relative fetale Lungenvolumen (rFLV) ein guter Parameter sei, um das kindliche Überleben voraussagen zu können. Sogar mit tendenzieller Überlegenheit gegenüber der Sonographie.²⁹

Bereits 2007 konnten Neff et al. für eine Kohorte von Feten zwischen der 32.-34. SSW nachweisen, dass das FLV sehr gut das Überleben und die Wahrscheinlichkeit für die Notwendigkeit einer ECMO-Therapie voraussagen kann.³⁰

Kilian et al. konnten zeigen, dass sich sowohl mit dem per MRT akquirierten rFLV, als auch mit der ebenfalls anhand der MRT-Daten berechneten relativen Lung-to-Head-Ratio, bei Kindern mit linksseitiger CDH, diesmal ohne Einschränkung des Gestationsalters, die Überlebensrate und die Wahrscheinlichkeit der Notwendigkeit einer ECMO-Therapie voraussagen lassen.⁵

Im Vergleich zur Sonographie ist es möglich mit der MRT den gesamten Fötus abzubilden, unabhängig von dessen Lage im Bauch der Mutter und vom Körperhabitus der Mutter. Die Objektivität ist bei MRT-Aufnahmen zudem sowohl in der Generierung, als auch in der Auswertung der Bilder gegeben.³¹ Der Sonographie zugute geheißen werden muss allerdings, dass diese Untersuchung weitaus günstiger und schneller durchzuführen ist als eine MRT. Trotz der mittlerweile sehr breiten Verfügbarkeit von MR-Tomographen ist diese nicht zu vergleichen mit der quasi ubiquitären Verfügbarkeit von Ultraschallgeräten. Für die viel diskutierte

2. Grundlagen

teratogene Wirkung einer MRT-Untersuchung gibt es keinen Beweis. Jedoch wird während der Organogenese, bis zur zwölften SSW, eine MRT als kontraindiziert angesehen.³² So stehen der Medizin für die Pränataldiagnostik momentan zwei Modalitäten zur Verfügung, deren sich ergänzende Vorteile eine frühzeitige und dadurch für die weitere Therapie und Prognose wertvolle Diagnosestellung ermöglichen. Dieser sich ergänzende Vorteil konnte sogar 2012 von Schaible et al. in einer Arbeit nachgewiesen werden, in der die prognostische Wertigkeit von sonographischer Diagnostik alleine, einer kombinierten Diagnostik aus Sonographie und MRT gegenübergestellt wurde, wobei Letztere die prognostische Aussagekraft etwas verbessern konnte.³³

Den genauen Ablauf der Untersuchung und die anschließende Auswertung der akquirierten Bilder werden im Kapitel Material und Methoden genauer beschrieben.

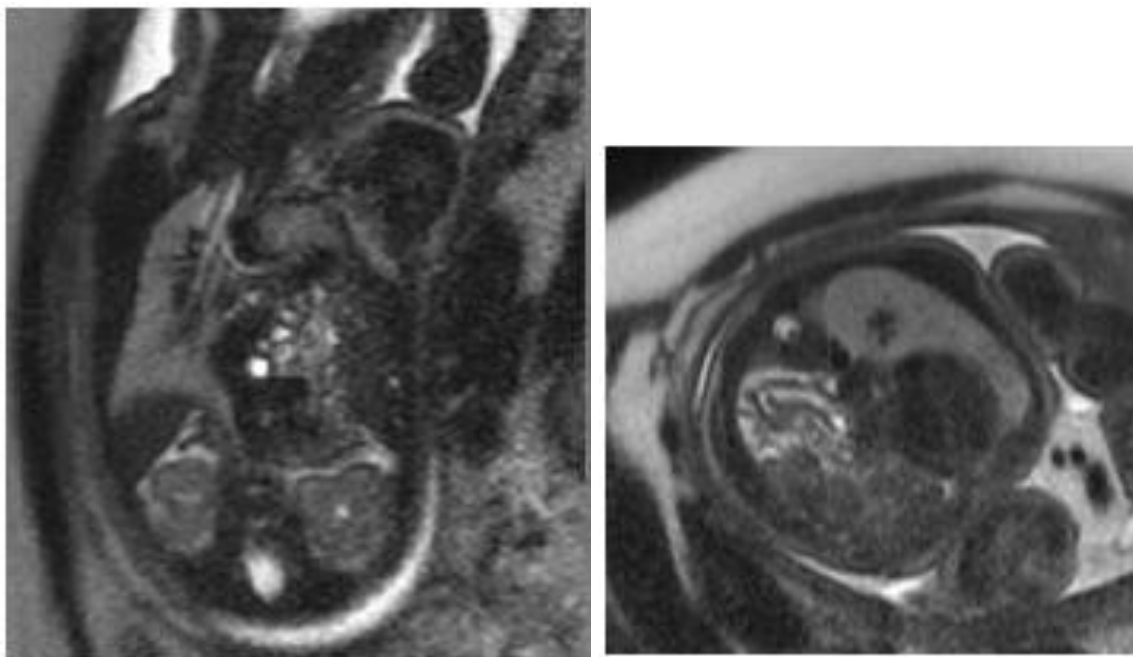


Abb. 4: MRT-Bilder einer CDH

Links: Koronarer Schnitt einer Half-Fourier-Acquisition-Single-Shot-Turbo-Spin-Echo (HASTE)-Sequenz bei linksseitiger CDH in der 32. SSW.³¹

Rechts: Transversalschnitt einer HASTE-Sequenz bei linksseitiger CDH in der 32. SSW.³¹

2.3.4 Therapie

2.3.4.1 Pränatale Therapie

Nach einigen Rückschlägen in der pränatalen Therapie der CDH Anfang der 1990er Jahre, gibt es mittlerweile wieder Ansätze die Prognose schon vor der Geburt des Kindes, besonders derer mit schlechter Prognose, positiv beeinflussen zu wollen. Pränatale CDH spezifische Therapie beinhaltet, neben der Diagnostik zur Prognoseabschätzung, auch operative Herangehensweisen, deren vorrangiges Ziel es ist, das Lungenvolumen zu vergrößern. Da mittels LHR, Lungenvolumen und anderer Faktoren die Prognose recht gut abzuschätzen ist, werden pränatale operative Eingriffe nur im Rahmen von Studien denjenigen Müttern angeboten, deren Kinder eine entsprechend schlechte Prognose haben.^{34, 35}

Die erfolgversprechendste pränatale Therapie ist aktuell die „fetoscopic endoluminal tracheal occlusion“ (FETO). Dabei wird dem Fötus intrauterin ein aufblasbarer Ballon mittels Fetoskop unter Ultraschallkontrolle in die Trachea platziert, welcher selbige verschließt, um mit Hilfe der von der Lunge sezernierten Flüssigkeit die Lunge aufzustauen, wodurch die Lunge zum Wachstum angeregt wird. Dadurch verringert sich die pulmonale Hypoplasie. Im Tierversuch zeigte sich der größte Effekt, wenn der Ballon am Ende der kanalikulären Phase oder anfangs der alveolären Phase appliziert wurde. Folglich wird angestrebt den Eingriff um die 28. SSW durchzuführen. Der Ballon wird entweder in einem zweiten fetoskopischen Eingriff kurz vor der Geburt oder während der Entbindung mittels Kaiserschnitt als Exit-Manöver (Ex utero intrapartum treatment) entfernt.³⁵ Idealerweise wird dies zwischen der 37.-38. SSW durchgeführt.³⁴ Die Wahrscheinlichkeit nach diesem Eingriff einen vorzeitigen Blasensprung zu erleiden ist erhöht. Allerdings ergaben sich in einer 2009 veröffentlichten Studie mit Daten des „FETO Konsortiums“³⁶ bei Kindern mit einer o/e-LHR die einer LHR von unter 1 entspricht, eine Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit von etwa 50% bei linksseitiger CDH und eine etwa 30% höhere Überlebensrate bei rechtsseitiger CDH. Während in dieser Studie verschiedene Techniken der Ballonentfernung verwendet wurden wiesen Jani et al. 2006 das vorgeburtliche Entfernen des Ballons als positiven Überlebensfaktor nach.³⁷

2.3.4.2 Postnatale Therapie

Das CDH Euro Consortium hat 2010 ein Therapieschema zur Behandlung der CDH veröffentlicht und dessen Wirksamkeit im Jahr später mit einer Studie belegt.^{21, 38} Es wird empfohlen, dass Kinder mit pränatal bekannter CDH idealerweise geplant in der 38. SSW per Kaiserschnitt entbunden werden, um das reibungslose Zusammenspiel und die Anwesenheit von Gynäkologen, Anästhesisten und Neonatologen zu gewährleisten. Falls eine Geburt vor der 34. SSW unumgänglich sein sollte, sollte die bei normalen Neugeborenen ebenfalls übliche Lungenreifeinduktion mit Betamethason stattfinden. Initial werden die Neugeborenen intubiert und beatmet. Die Vitalparameter werden engmaschig kontrolliert und ein venöser Zugang sollte gewährleistet werden. Die Therapie zielt in den ersten Lebensstunden und Tagen auf eine Stabilisation der Kreislagsituation und der ausreichenden Oxygenierung ab. Letztere sollte aber nicht durch Eskalation der Beatmungsdrücke erzielt werden, um Barotraumen der Lunge zu vermeiden. Idealerweise bleiben die Beatmungsdrücke unter 25 mmHg. Ziel der Oxygenierung ist eine präduktale Sättigung zwischen 80 und 95%. Eine zu hohe Sättigung sollte durch Anpassung des Sauerstoffanteils in der Beatmungsluft (FiO_2) reguliert werden. Es können des Weiteren hyperkapnische Blutgaswerte zwischen 45-60 mmHg CO_2 toleriert werden. Überwacht wird dies über einen arteriellen Zugang in der rechten Arteria radialis. Über diesen wird ebenfalls der Blutdruck gemessen, welcher in einem für das Gestationsalter angepassten Bereich liegen sollte. Bei unzureichender Sättigung oder zu niedrigem Blutdruck wird empfohlen eine echokardiographische Abklärung durchzuführen. Diese sollte aber auch ohne Vorliegen dieser Parameter binnen der ersten 24 Stunden erfolgen. Vor allem das Herz, das gegen die unphysiologisch resistent gebaute Lunge arbeiten muss, wird medikamentös durch Katecholamine unterstützt. Diese sollten auch eingesetzt werden, wenn eine mangelnde Organperfusion herrscht und ein Organversagen droht. Geeignete Parameter, um dies abzuschätzen, sind Urinproduktion ($<1,0$ ml/kg KG/h), Herzfrequenz, kapilläre Füllungszeit ($> 3s$) und Laktat im Serum (>3 mmol/l). Zur Reduktion der pulmonalen Hypertension und dadurch zur Verringerung der Rechtsherzbelastung kann inhalatives Stickstoffmonoxid gegeben werden, welches zur Relaxation der glatten Muskelzellen der Lungengefäße führt und somit den Widerstand senkt. Während der ersten 24 Stunden sollte eine restriktive Volumenzufuhr herrschen, falls die

2. Grundlagen

intravaskuläre Füllung ausreichend ist. Danach kann die Zufuhr von Flüssigkeit und Nahrung anhand allgemeiner Richtlinien erfolgen. Im Falle einer positiven Flüssigkeitsbilanz kann eine diuretische Therapie begonnen werden mit dem Ziel einer Diurese von 1-2 ml/kg KG/h.^{21, 38}

2.3.4.2.1 ECMO

Bei persistierender mangelhafter Oxygenierung des Blutes kann zur vorübergehenden Therapie die „Extracorporeale Membranoxygenierung“ (ECMO) in Erwägung gezogen werden. Die Kriterien für die Anwendung der ECMO sind laut den Empfehlungen des CDH-Euro-Consortiums eine durch Anpassung der Beatmung nicht ausreichend verbesserbare präduktale Sättigung von <85% (oder postduktal <70%), ein erhöhter CO₂-Partialdruck mit respiratorischer Azidose, eine durch erhöhte Laktat-Spiegel verursachte metabolische Azidose, ein drohendes Nierenversagen mit einer stündlichen Urinproduktion <0,5 ml/kg Körpergewicht, welches durch Volumengabe oder Katecholaminen nicht verbessert werden kann oder ein Oxygenierungsindex (OI) > 40, welcher sich aus mittlerem Beatmungsdruck, FiO₂ und Sauerstoffpartialdruck berechnet.^{38, 39}

Bei diesem Verfahren wird operativ eine Kanüle über die V. jugularis interna vor dem rechten Vorhof und eine Kanüle über die A. carotis communis im Aortenbogen platziert. Über den venösen Schenkel des Systems wird Blut angesaugt, das dann außerhalb des Körpers über Membranen fließt, an denen es oxygeniert wird und dann über den arteriellen Teil des Kreislaufes in den Aortenbogen fließt. Diese Therapie dient der Sicherung der Oxygenierung des Blutes, der Rechtsherzentlastung und gibt der Lunge Zeit sich zu entwickeln. Die Mortalität sinkt durch dieses Verfahren um etwa 50%.^{39, 40} Allerdings sinkt das Überleben mit der zunehmenden Dauer der ECMO-Behandlung.¹³ Die größte Gefahr besteht bei diesem Verfahren darin, dass der Patient vollheparinisiert sein muss, um Gerinnselbildungen an der nicht physiologischen Oberfläche der Kanülen zu vermeiden. Dadurch kann es aber zu Blutungskomplikationen kommen, die im Gehirn besonders schnell schwerwiegende Folgen haben können.⁴¹ Deshalb wird unter ECMO-Therapie regelmäßig eine sonographische Untersuchung des Gehirns durchgeführt.⁴² Die Dauer der ECMO-Therapie ist abhängig vom klinischen Zustand des Patienten, beträgt aber in der Regel 1-2 Wochen.^{13, 16} Besondere Angst besteht

2. Grundlagen

vor allem nach der Therapie durch die, zwar meist angestrebte, jedoch in etwa 3/4 der Fälle nicht dauerhaft erfolgreiche Rekonstruktion der für den Zugang verwendeten Halsgefäße. Man befürchtete, dass dadurch die neurologische Entwicklung durch die gestörte zerebrale Blutversorgung schlechter sein könne, als es durch die CDH bereits ist. Eine Mannheimer Studie aus dem Jahr 2007 zeigt, dass es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des neurologischen Status zwischen CDH-Kindern mit und ohne ECMO-Therapie gibt.⁴³ Eine britische Studie untersuchte randomisiert und kontrolliert über den Zeitraum von vier Jahren den generellen Verlauf nach ECMO. Das neurologische Ergebnis war auch nach vier Jahren in beiden Gruppen nicht unterschiedlich, während der Verlauf hinsichtlich Überleben wie bereits erwähnt deutlich zugunsten der ECMO-Gruppe ausfiel.^{40, 44}

2.3.4.2.2 Operativer Verschluss der Zwerchfellhernie

Der operative Verschluss der Zwerchfellhernie wird heutzutage nicht mehr als Notfall angesehen und man ist sowohl von pränatalen Ansätzen zum Verschluss, als auch von Operationen direkt nach der Geburt abgekommen.⁴⁵ Nach Stabilisierung des kindlichen Kreislaufes, was meist zwischen Tag drei und zehn nach Geburt der Fall ist, wird der Verschluss des Zwerchfells durchgeführt. Als ausreichend stabil gilt das Kind, wenn folgende Parameter erfüllt sind: mittlerer arterieller Druck im Normbereich, präduktale O₂-Sättigung > 85-95% bei FiO₂ <50%, Laktat < 3mmol/l und Urinproduktion > 2ml/kg/h.³⁸ Der Verschluss ist theoretisch auch unter ECMO-Therapie möglich, erfolgt aber meist erst nach deren Beendigung.¹⁶

In der Regel wird in Abhängigkeit der erwarteten Defektgröße die Entscheidung zwischen einer offen chirurgischen und einer minimalinvasiven Operationstechnik getroffen. Die offene Operation beginnt mit einer Inzision entweder subkostal oder als abdominaler Transversalschnitt.¹⁶ Die minimalinvasive Operationstechnik kann entweder als thorakoskopischer oder laparoskopischer Eingriff stattfinden. Bei dieser Technik sind die Studien bisher allerdings uneinig darüber, ob die Rezidivrate gegenüber der offenen Technik erhöht ist oder nicht. Das Überleben und die Morbiditätsrate sind aber durchweg vergleichbar mit der offenen Technik, wobei die minimalinvasive Operation kleinere Schnitte und demzufolge auch später kleinere Narben verursacht.⁴⁶ Unabhängig vom Operationstyp findet der Eingriff in Allgemeinanästhesie, unter sterilen Kautelen, häufig auf der neonatologischen Intensivstation statt. Die in den Thorax herniierten Abdominalorgane werden reponiert, der gegebenenfalls vorhandene Bruchsack entfernt und der Zwerchfelldefekt entweder primär oder unter Zuhilfenahme eines synthetischen Patches verschlossen. Die Bauchdecke wird im Anschluss ebenfalls entweder primär oder, falls die Spannung auf der Naht zu groß wäre oder sich die Wundränder durch die nun im Abdomen gelegenen Organe nicht adaptieren lassen, ebenfalls mithilfe eines Patches verschlossen.^{16, 24, 47}

2. Grundlagen



Abb. 5: Intraoperatives Bild

Der Kopf des Kindes befindet sich links oben. Eröffnetes Abdomen – Leber mit Gallenblase und Darmschlingen sind herausverlagert. (Quelle: Kinderchirurgie der Universitätsmedizin Mannheim)



Abb. 6: Intraoperatives Bild

Verschluss des Zwerchfeldefekts mittels eines eingebrachten Gore-Tex™ Patches. (Quelle: Kinderchirurgie der Universitätsmedizin Mannheim)

2. Grundlagen

2.3.5 Prognostische Faktoren

Um den zuständigen Ärzten und Angehörigen einen Anhalt dafür zu geben, wie hoch die Chancen stehen, dass das Kind mit CDH überlebt oder bleibende Schäden beibehalten werden und welche Intensität der Therapie von Nöten sein wird, sind in der Vergangenheit einige prognostische Parameter gefunden worden, die eben diese Fragen teilweise schon vor der Geburt, teilweise kurz nach der Geburt beantworten können.

2.3.5.1 Pränatale Prognosefaktoren

2.3.5.1.1 Pränatale Diagnosestellung

Bereits die Tatsache, dass der Zwerchfeldefekt bereits vor der Geburt erkannt wird, verschlechtert die Prognose des Kindes. Dies ist wohl damit zu begründen, dass kleinere Defekte (die eine bessere Prognose haben) bei der Schwangerschaftsvorsorge übersehen werden und erst nach der Geburt, teilweise erst Jahre später auffallen.^{23, 48}

2.3.5.1.2 Seite des Zwerchfeldefektes

Die Frage nach dem Einfluss der Seite des Defekts auf das Überleben, die Notwendigkeit für intensivmedizinische Therapie und auftretende Morbidität ist noch nicht abschließend geklärt. Skari konnte 2000 in einer Metaanalyse von 51 Studien eine höhere Mortalität und Morbidität von Kindern mit rechtsseitiger CDH nachweisen.²³ Fisher et al. zeigten 2007 in ihrer Studie mit 267 Kindern, dass rechtsseitige CDH-Fälle mit einer höheren Mortalität und Morbidität, sowie einer erhöhten Rate an ECMO-Therapie als auch Zwerchfell- und Bauchdeckenpatches vergesellschaftet sind. Diese begründeten ihre Ergebnisse damit, dass rechtsseitige Zwerchfellhernien seltener pränatal entdeckt werden und deshalb seltener in Zentren zur Welt kommen, die auf die Versorgung von Patienten mit einer CDH spezialisiert sind. Des Weiteren vermuten die Autoren der Studie, dass sich die Operation bei rechtsseitiger CDH aufgrund der fast 100%igen Leberverlagerung nach intrathorakal als schwieriger gestaltet. Diese Vermutung begründen sie durch den erhöhten Bedarf an Patchmaterial während der Operation.⁴⁹ 2012 publizierten Schaible et al. eine Arbeit, in der rechtsseitige CDHs tendenziell höhere Überlebenschancen hatten und

2. Grundlagen

argumentierten, dass der Mediastinalshift bei linksseitiger CDH einen erheblichen Einfluss auf den venösen Zufluss zum Herzen hat. Dieser scheint dann zu einer schwächeren Ausbildung des Herzmuskels zu führen.⁵⁰

2.3.5.1.3 Leberherniation

Ein ebenfalls mittels bildgebender Verfahren festzustellender Prognoseparameter ist die Verlagerung der Leber nach intrathorakal. Bei rechtsseitiger CDH fast ubiquitär vorkommend, ist sie bei linksseitiger CDH eher bei größeren Zwerchfelldefekten zu beobachten. Mehrere Studien belegen, dass dieser Parameter geeignet zur Prognoseabschätzung in Hinblick auf Mortalität, Morbidität und Invasivität der Therapie ist. Zur genaueren Quantifizierung der nach intrathorakal hernierten Leberanteile kann aus dem Volumen des hernierten Leberanteils und dem Volumen der Thoraxhöhle ein Quotient gebildet werden. Dieser zeigt sich ebenfalls in mehreren Studien der dichotomen Unterscheidung in Liver-up bzw. down hinsichtlich der Prognoseabschätzung überlegen.^{15, 21, 33, 51, 52}

2.3.5.1.4 Fetales Lungenvolumen

Zur Messung der Lunge und davon abhängiger Parameter bestehen momentan zwei Modalitäten. Der Ultraschall weist sowohl mit LHR, o/e LHR als 2D und 3D Ultraschall Methoden auf, die über den klinischen Verlauf statistisch signifikante Aussagen treffen können. Dem gegenüber kann die MRT mit der Bestimmung des absoluten FLV (aFLV) und des relativen fetalen Lungenvolumens (rFLV) ebenfalls zur Prognoseabschätzung beitragen.⁵³ Dass eine Modalität der Anderen in allen Belangen überlegen sein könnte, ist mittlerweile fast ausgeschlossen.³³ Jedoch haben sowohl MRT als auch Sonographie ihre bereits erwähnten Vor- und Nachteile, die im Einzelfall entsprechend für oder gegen eine der beiden Modalitäten sprechen könnte.

2.3.5.2 Postnatale Prognosefaktoren

2.3.5.2.1 Krankenhaus

Schon die Auswahl des Krankenhauses kann über den klinischen Verlauf des Neugeborenen entscheiden. Nach einer 2009 veröffentlichten kanadischen Studie

2. Grundlagen

sind Krankenhäuser die mehr als sechs CDH-Fälle pro Jahr behandeln zu bevorzugen.⁵⁴ Die Lernkurve scheint danach aber relativ schnell abzuflachen, denn van den Hout et. al konnten von keinem Überlebensvorteil in Krankenhäusern mit zehn oder mehr Fällen pro Jahr berichten.⁴⁸ Weitere Kriterien im Repertoire des Krankenhauses, die sich positiv auf die Überlebensrate auswirken, sind die Möglichkeit der ECMO-Therapie und die Verwendung des im Therapie-Kapitel bereits erwähnten standardisierten Therapieprotokolls.^{21, 38, 48}

2.3.5.2.2 Weitere Faktoren

Meist weniger beeinflussbar als die Wahl des Krankenhauses sind das Geburtsgewicht und die Dauer der Schwangerschaft. Ein höheres Geburtsgewicht und ein höheres Gestationsalter bei der Geburt gehen mit einer verbesserten Überlebenswahrscheinlichkeit einher.^{22, 48, 55}

Ebenso verhält es sich mit dem APGAR-Score, einem Wert der 1,5 und 10 Minuten nach der Geburt eines jeden Kindes erhoben wird und Aussehen, Reflexe, Atmung, Puls und Muskeltonus mit jeweils bis zu 2 Punkten bewertet. Je höher dieser Wert, desto besser stehen die Überlebenschancen des Neugeborenen mit CDH.⁴⁸

Die Notwendigkeit der ECMO-Therapie zeigt ebenfalls einen Einfluss auf die Überlebensrate. Diese sinkt, wenn das Kind diese Therapie benötigt.²¹ Der schlechtere Verlauf ist allerdings dadurch erklärt dass die ECMO-Therapie nur bei Kindern zur Anwendung kommt denen es wie bereits in Kapitel 2.3.4.2.1 erwähnt entsprechend schlecht geht. In diesem Falle wirkt sich die ECMO-Therapie jedoch positiv auf das Überleben aus.^{42, 56}

2.4 Die Bronchopulmonale Dysplasie

Die bronchopulmonale Dysplasie (BPD), früher auch chronische Lungenkrankheit (engl. Chronic lung disease of the newborn (CLD)), ist eine Erkrankung der Lunge, die mit einer radiologisch sichtbaren Veränderung des Lungenparenchyms einhergeht und eine Beatmung oder Sauerstofftherapie über den 28. Lebensstag des Neugeborenen hinweg, notwendig macht.⁵⁷

Die Ursachen für eine BPD bei nicht-CDH Kindern sind: Unreife durch Frühgeburtlichkeit, entzündliche Prozesse, aber auch Folgen einer Beatmungstherapie (Barotrauma und Sauerstofftoxizität).⁵⁸ Bei CDH-Kindern treffen diese Ursachen ebenfalls zu. Zusätzlich dazu ergeben sich bei ihnen aus dem

2. Grundlagen

geringeren Lungenvolumen und der unphysiologischen Architektur der Lunge weitere krankheitsbegünstigende Faktoren.⁵⁸

Das Diagnosekriterium für die BPD ist die Notwendigkeit der Sauerstoffzufuhr an Tag 28 post partum. Der Schweregrad der Erkrankung wird anhand der Menge der Sauerstoffzufuhr an Tag 56 nach Geburt bestimmt.

Nach Jobe et al.⁵⁹ wird dabei zwischen 3 Graden unterschieden:

- Mild: keine Sauerstoffzufuhr
- Moderat: $FiO_2 < 30\%$
- Schwer. $FiO_2 \geq 30\%$, und/oder CPAP/Beatmung

Trotz der Mitverschuldung der Sauerstofftoxizität zur Verursachung der Krankheit, ist die Sauerstofftherapie weiterhin ein Grundpfeiler der Therapie der BPD, da sonst die ausreichende Oxygenierung des Blutes nicht gewährleistet werden kann. Zusätzlich hat sich eine Therapie mit Kortikosteroiden und Diuretika bewährt. Eine an den durch die BPD erhöhten Kalorienbedarf angepasste Ernährung, die Einhaltung der Impftermine und die Influenza-Impfung ergänzen die Therapie.^{57, 60}

Präventive Maßnahmen beschränken sich auf die Durchführung der Lungenreifeinduktion bei voraussichtlicher Geburt vor 34+0 SSW mit Betamethason und die Gabe von Surfactant, ebenfalls bei Frühgeborenen.^{57, 60}

3. Material und Methoden

3.1 Patientenerhebung

Die Grundlage dieser Arbeit bildet eine Datenbank, die die seit März 2001 an der UMM behandelten Kinder mit CDH enthält. Insgesamt sind dort aktuell 620 Kinder aufgelistet (Stand 29.07.2013). 169 Mütter dieser Kinder, die an der UMM geboren wurden, erhielten pränatal mindestens eine MRT. Das seitengetreunte Lungenvolumen wurde seit 2009 in 122 Patienten berechnet. Von diesen 122 Patienten wurden acht Patienten aufgrund zusätzlicher Fehlbildungen ausgeschlossen. Davon zwei mit chromosomalen Aberationen (Duplikation in 12q24, V.a. Pallister-Killian-Syndrom) und sechs mit schwerwiegenden Fehlbildungen (Nierenagenesie, kombinierter artrialer und Ventrikelseptumdefekt, hämodynamisch relevanter persistierender Duktus Arteriosus, hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, Fallot-Tetralogie und Transposition der großen Arterien). Fünf Patienten wurden aufgrund fehlender Daten aus den Berechnungen ausgeschlossen. Zwei Patienten mit FETO-Therapie wurden ausgeschlossen, da dies Einfluss auf das FLV hat.

Somit wurden insgesamt 107 Patienten mit fetaler MRT zwischen 2009 und 2013 in die Studie eingeschlossen.

3.2 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde zusammen vorgenommen mit Frau Prof. Dr. Christel Weiß (Abteilung für Medizinische Statistik, Biomathematik und Informationsverarbeitung der medizinischen Fakultät Mannheim der Ruprecht-Karls Universität Heidelberg). Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SAS Release 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

3.2.1 Statistische Tests

Die statistischen Tests haben zum Ziel abzuwägen, ob die Nullhypothese beibehalten werden muss oder ob die Alternativhypothese als richtig anzunehmen ist. Die Alternativhypothese nimmt zumeist einen Unterschied an. Eine Alternativhypothese könnte demnach beispielsweise heißen: Das gesamte

3. Material und Methoden

Lungenvolumen ist bei rechtsseitiger CDH größer oder kleiner als bei linksseitiger CDH. Die Nullhypothese ist komplementär zur Alternativhypothese. Also in diesem Fall: Es gibt keinen Unterschied zwischen den Lungenvolumina bei rechtsseitiger und linksseitiger CDH. Um zu beschreiben, ob ein gefundener Unterschied tatsächlich signifikant ist und nicht nur zufällig entstanden ist, wird ein statistischer Test zu Hilfe gezogen, der als Ergebnis den p-Wert liefert. Dieser p-Wert sagt aus, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass die Nullhypothese das vorliegende Ergebnis liefern kann. Ein p-Wert von 0,05 bedeutet, dass nur in 5% der Fälle die Nullhypothese das gemessene Ergebnis annehmen kann. Als schwach signifikant wird ein Unterschied ab einem p-Wert $\leq 0,1$ angenommen, als signifikant ein Wert von $\leq 0,05$.

Anders ausgedrückt ist der p-Wert eine Zahl, die aussagt, ob ein Unterschied unabhängig von der tatsächlichen absoluten Differenz nur zufällig in der vorliegenden Testgruppe besteht oder bis zu welchem Grad man sich sicher sein kann, dass der Unterschied auch in der Allgemeinheit zu finden ist. Der „Allgemeinheit“ müssen hierbei allerdings die gleichen Ausschlusskriterien zugrunde gelegt werden wie der Testgruppe.

3.2.2 Logistische Regressionsanalyse

Bei der logistischen Regressionsanalyse wird ein möglichst ideales Modell erstellt, welches den Zusammenhang zwischen einer variablen Größe – im vorliegenden Fall das relative gesamt- bzw. kontralaterale Lungenvolumen – und einem Parameter der das klinische Ergebnis widerspiegelt (Überleben, ECMO, CLD) beschreibt.

Das Ergebnis dieses Modells ist zum einen eine Formel, bei der durch Einsetzen der Variable die Wahrscheinlichkeit für das Eintreffen des klinischen Parameters bestimmt wird. Das Zweite zu beachtende Resultat dieser Analyse ist die „area under the curve“ (AUC). Diese ist das Integral unter der sogenannten ROC-Kurve (ROC= receiver operating characteristic). Diese Kurve zeigt, wie sich Sensitivität und Spezifität dieses Modells für verschiedene Schwellenwerte verhalten. Die Sensitivität, also die Fähigkeit möglichst viele Kranke tatsächlich als krank zu identifizieren, geht, beim Anstreben hoher Werte, zu Lasten der Spezifität (möglichst wenige Gesunde fälschlicherweise als krank zu bezeichnen), da dadurch ja bei einem nicht perfekten Modell mehr falsch Kranke identifiziert werden, dafür aber auch wenig richtig Kranke übersehen werden. Die Schwellenwerte sind diejenigen Werte, ab welchem das

3. Material und Methoden

Modell einen Patienten einer Ausprägungsform des klinischen Parameters (z.B.: überleben oder gesund), bzw. unterhalb der Schwelle, der gegensätzlichen Ausprägungsform (z.B.: versterben oder krank), zuordnet. Die AUC kann Werte zwischen 0,5 und 1 annehmen. Je höher der Wert, desto spezifischer und gleichzeitig sensitiver ist das Modell.

3.3 Fetale MRT

In der Pränataldiagnostik werden ganz besondere Anforderungen an das MRT gestellt. Durch die unvermeidbaren Bewegungen des Fötus kommt es bei einfachen Sequenzen mit relativ langen Messzeiten, wie man sie für manche Untersuchung von Erwachsenen verwenden würde, zu Bewegungsartefakten, die eine Beurteilung des Bildes erschweren oder unmöglich machen.

Deshalb wird in der vorliegenden Studie für die fetale MRT die sogenannte „Half-Fourier-Acquisition-Single-Shot-Turbo-Spin-Echo (HASTE)- Sequenz“ verwendet. Es handelt sich um eine Sequenz mit kurzer Aufnahmedauer, die noch weiter verkürzt wird, da nur die Hälfte des Bildes aufgenommen wird und die Daten des restlichen Bildes extrapoliert werden. Dadurch sinkt zwar die Qualität der Bilder leicht, aber die Akquisitionszeit beträgt nur noch ca. 100-150 ms pro Aufnahme. Da die Qualität der Bilder aber nicht nur von der Aufnahmetechnik, also der Software, abhängt, wird die Untersuchung, um Einbußen in der Qualität der Bilder zu verringern, mit besserer Hardware, also hochwertigeren MR-Tomographen gemacht, denen ein Magnetfeld von mindestens 1,5 Tesla anliegt. Ein weiterer Vorteil der HASTE-Sequenz ist, dass sich, bedingt durch die Aufnahmetechnik, die mit Amnionflüssigkeit gefüllte Lunge stark von Organen wie der Leber abhebt, wodurch deren Verlagerung nach intrathorakal, sowie die Lungengröße gut beurteilt werden kann.

Die Bilder der vorliegenden Arbeit wurden an einem von zwei 1,5-Tesla supraleitenden MR-Tomographen (Magnetom Sonata oder Avanto; Siemens Healthcare Sector, Erlangen, Germany) mit einer 6-Elemente phased array Oberflächenspule akquiriert. Die Mutter wurde dabei in Rücken- oder in Linksseitenlage (zur Vermeidung eines Cavakompressionssyndroms) gelagert. Weder eine Sedierung noch Kontrastmittel wurde appliziert. T2-gewichtete HASTE-Sequenzen (TE: 166ms; Flipwinkel: 150°; FOV: 250mm; 4mm Schichtdicke; ohne Lücke zwischen den einzelnen Schichten; Matrix Größe 512 x 512) wurden in transversaler, koronarer und sagittaler Ebene in Bezug auf den Fötus aufgenommen.

3. Material und Methoden

Die Datensätze wurden an eine Arbeitsstation übertragen. Das FLV wurde dort mittels einer Volumen-Analyse-Software (Argus, Leonardo Workstation, Siemens Healthcare Sector, Erlangen, Germany) bestimmt. Die untersuchenden Radiologen, mit jeweils mindestens vier Jahren Erfahrung mit fetalen MRT-Untersuchungen, führten die semiautomatische Umfahrung der Region of Interest (ROI) ($\hat{=}$ der Lungen) auf allen Schichten der coronaren oder transversalen Ebenen durch. Die Lungenhili und die großen Gefäße wurden dabei ausgespart. Anhand der umfahrenen ROI und der Schichtdicke wurde das Volumen in jeder Ebene berechnet und zum jeweiligen Volumen der einzelnen Lungenflügel und zum gesamten aFLV in Millilitern summiert.

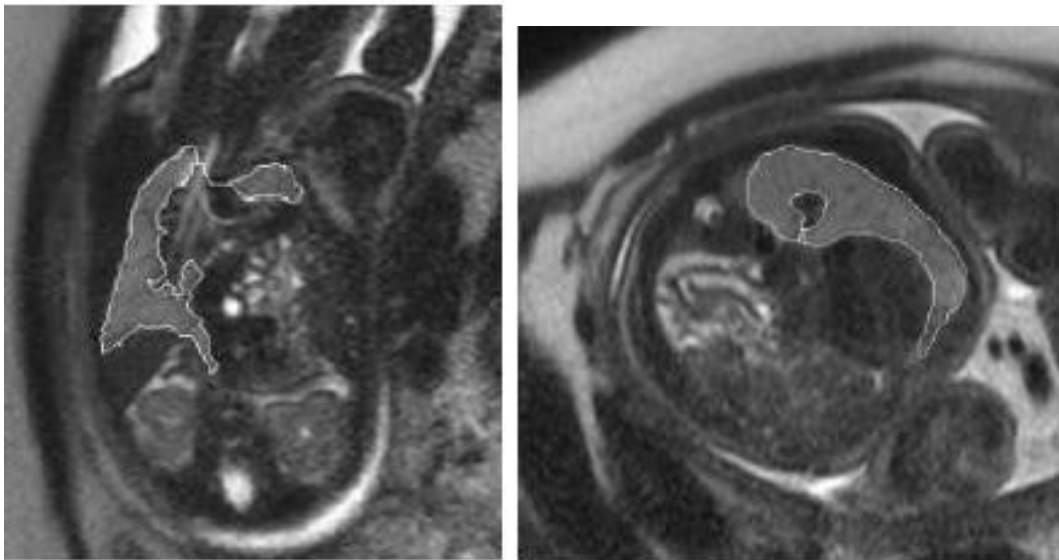


Abb. 7: MRT-Bilder mit umfahrener Lunge. (Die Bilder entsprechen Abb. 4 mit eingezeichneter Lungenvolumetrie).³¹

3. Material und Methoden

Um eine Vergleichbarkeit unabhängig vom Gestationsalters des Feten zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung zu ermöglichen, wird das gemessene aFLV in Relation zu den 2001 von Rypens et al.⁶¹ beschriebenen Normalwerten gesetzt. Diese Normalwerte berechnen sich wie folgt:

$$\text{normales Volumen beider Lungenflügel} = 0,0033 * g^{2,86} \quad (\text{Formel 3})$$

$$\text{normales Volumen des linken Lungenflügels} = 0,0033 * g^{2,86} * 0,44 \quad (\text{Formel 4})$$

$$\text{normales Volumen des rechten Lungenflügels} = 0,0033 * g^{2,86} * 0,56 \quad (\text{Formel 5})$$

g: Gestationsalter in Wochen

Das relative fetale Lungenvolumen (rFLV) berechnet sich dann entsprechend folgender Formel:

$$\text{rFLV} = \frac{\text{gemessenes Lungenvolumen}}{\text{normales Lungenvolumen}} * 100 \quad (\text{Formel 6})$$

3.4 Postnatales Management

Die Grundlage der postnatalen Therapie an der UMM bildet das bereits in Kapitel 2.3.4.2 beschriebene, 2010 vom CDH Euro Consortium empfohlene, Therapieschema.³⁸

4. Ergebnisse

4.1 Allgemeines

Von den 107 in diese Arbeit eingeschlossenen Patienten sind 41 (38,3%) weiblich und 66 (61,7%) männlich. Es weisen im MRT 97 Patienten eine linksseitige Hernie (90,7%) und zehn eine rechtsseitige Hernie (9,4%) auf.

Die Kinder sind durchschnittlich nach 37,2 (\pm 1,7) Schwangerschaftswochen (SSW) zur Welt gekommen und hatten ein Geburtsgewicht von 2890,6 (\pm 553,4) g. Die Mütter waren zum Zeitpunkt der Geburt zwischen 19 und 41 Jahren alt. Im Durchschnitt ergab sich hierbei ein Alter von 31,3 (\pm 5,0) Jahren.

4.2 Zeitpunkt der fetalen MRT

Bei bereits vor der Geburt bekannter CDH erhielten die Mütter während der Schwangerschaft eine, beziehungsweise teilweise mehrere MRT-Untersuchungen. Von jedem der so untersuchten Feten wird in dieser Arbeit allerdings nur eine MRT-Untersuchung, das jeweils zuletzt aufgenommene, ausgewertet.

Im Mittel wurde die fetale MRT im Alter von 33,2 (\pm 3,3) SSW angefertigt (Spannweite: 20,1 - 39,7, Median: 33,6).

4.3 Gesamtes fetales Lungenvolumen

Das durchschnittliche fetale Gesamtlungenvolumen (tFLV) beider Lungen beträgt, alle Daten eingeschlossen, 22,6 (\pm 9,6) ml. Feten mit linksseitiger CDH kommen dabei im Schnitt auf 23,0 (\pm 9,7) ml, mit rechtsseitiger CDH auf 18,9 (\pm 8,9) ml. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,1938$).

Die Berechnung der Vergleichswerte für das Gesamt- und die seitengetrenten Lungenvolumina erfolgt mithilfe der bereits erwähnten Formeln 3-5.

Im Vergleich zur lungengesunden Studiengruppe von Rypens et al.⁶¹ entspricht das bei unseren Patienten gemessene tFLV von 22,6 (\pm 9,6) ml einem rFLV von 31,0 (\pm 13,4) %. Getrennt nach links- und rechtsseitigen CDHs ergibt sich ein rFLV von 31,9 (\pm 13,7) % bei linksseitiger CDH und bei rechtsseitiger CDH von 22,8 (\pm 7,4) %. Im Gegensatz zum aFLV ist der Unterschied zwischen den relativen Volumina statistisch signifikant ($p=0,0039$)

4. Ergebnisse

	Linksseitige CDH	Rechtsseitige CDH	p-Wert
FLV gesamt absolut	23,0 (\pm 9,7) ml	18,9 (\pm 8,9) ml	0,1938
FLV gesamt relativ	31,9 (\pm 13,7) %	22,8 (\pm 7,4) %	0,0039

4.4 Getrenntes Volumen links und rechts

Das gesamte Kollektiv betrachtend, beträgt das linksseitige aFLV durchschnittlich 4,3 (\pm 5,5) ml, das Volumen der rechten Lunge 18,3 (\pm 9,0) ml. Der Vergleich mit dem Normalkollektiv zeigt für die linke Seite ein rFLV von 13,2 (\pm 14,8) %, rechts ein rFLV von 45,0 (\pm 21,2) %. Da hierbei allerdings links- und rechtsseitige CDHs und folglich auch ipsilaterale und kontralaterale Lungenvolumina verglichen werden, sind diese Werte nicht sehr aussagekräftig. Deshalb findet im Folgenden stets nicht die Unterscheidung nach linker und rechter, sondern nach ipsilateral und kontralateral des Zwerchfelldefektes gelegener Lunge statt.

Betrachtet man weiterhin das gesamte Kollektiv, zeigt das ipsilaterale Lungenvolumen ein Volumen von 3,0 (\pm 2,9) ml. Kontralateral werden hierbei Volumina von durchschnittlich 19,7 (\pm 7,8) ml gemessen. Diese Werte entsprechen einem rFLV von 9,4 (\pm 9,6) % bzw. 48,9 (\pm 18,5) %. Der Unterschied zwischen ipsi- und kontralateralen Werten ist hierbei für absolute und relative Werte mit $p < 0,0001$ in beiden Fällen hochsignifikant.

Bei linksseitigen CDHs wurde im Schnitt ein Volumen von 3,1 (\pm 3,1) ml auf der ipsilateralen (linken) Seite und 20,0 (\pm 7,7) ml kontralateral (rechts) gemessen. Dies entspricht einem rFLV von 9,9 (\pm 10,0) % ipsilateral bzw. 49,2 (\pm 18,8) % kontralateral.

Rechtsseitige Hernien weisen kontralaterale (linksseitige) Lungenvolumina von durchschnittlich 16,9 (\pm 8,2) ml und ipsilaterale (rechtsseitige) Volumina von 2,0 (\pm 1,1) ml auf. Es ergibt sich hierbei ein kontralaterales rFLV von 45,7 (\pm 15,0) %, ipsilateral von 4,8 (\pm 2,9) %. Der Unterschied zwischen dem ipsilateralen und kontralateralen FLV ist dabei mit p-Werten von jeweils $< 0,0001$ sowohl für absolute, als auch für relative Werte, hochsignifikant.

Werden nun die jeweils ipsilateral zum Defekt liegenden absoluten Lungenvolumina betrachtet, sind diese bei einem linksseitigen Defekt signifikant größer als bei einer

4. Ergebnisse

rechtsseitigen CDH ($p=0,0315$). Das Volumen der kontralateralen Seite unterscheidet sich allerdings nicht signifikant ($p=0,2294$).

	Linksseitige CDH	Rechtsseitige CDH	p-Wert
FLV ipsilateral absolut	3,1 (\pm 3,1) ml	2,0 (\pm 1,1) ml	0,0315
FLV kontralateral absolut	20,0 (\pm 7,7) ml	16,9 (\pm 8,2) ml	0,2294
p-Wert	<0,0001	<0,0001	

Bei den relativen Lungenvolumina ist ebenfalls beim ipsilateralen Lungenvolumen ein signifikanter Unterschied zwischen rechts- und linksseitiger CDH auszumachen. Es ergibt sich ein p-Wert von $p=0,0006$ für das ipsilaterale Lungenvolumen. Das kontralaterale Lungenvolumen unterscheidet sich nicht signifikant ($p=0,5730$).

	Linksseitige CDH	Rechtsseitige CDH	p-Wert
FLV ipsilateral relativ	9,9 (\pm 10,0) %	4,8 (\pm 2,9) %	0,0006
FLV kontralateral relativ	49,2 (\pm 18,8) %	45,7 (\pm 15,0) %	0,5730
p-Wert	<0,0001	<0,0001	

4.5 Klinischer Verlauf

Zur Beurteilung der Mortalität, der Invasivität der Therapie und der Morbidität haben wir die Kinder hinsichtlich drei klinischer Endpunkte untersucht: Überleben bis zur Entlassung, Notwendigkeit einer ECMO-Therapie und Ausbildung einer CLD.

Um etwaige signifikante Unterschiede zu erarbeiten, die nur bei einer linksseitigen CDH auftreten, haben wir die entsprechende statistische Auswertung sowohl für alle 107 Patienten zusammen, als auch für die 97 Patienten mit linksseitigen CDH getrennt berechnet. Diese Statistik auch für die rechtsseitige CDH alleine zu berechnen erschien aufgrund der geringen Fallzahl ($n=10$) als nicht aussagekräftig genug.

4. Ergebnisse

4.5.1 Überleben

4.5.1.1 Alle Patienten

Von den 107 Patienten überlebten 91 (85,1%), 16 (15,0%) verstarben.

Seite des Defekts

Unter den Kindern mit linksseitiger CDH starben 15 von 97 (15,5%). Bei den Kindern mit rechtsseitiger CDH verstarb eines von zehn Kindern vor der Entlassung (10,0%). Der Unterschied war mit einem p-Wert von 0,6446 nicht signifikant.

Geschlecht

Von den 66 männlichen Säuglingen verstarben neun (13,6%) in der Zeit bis zur Entlassung. In der Gruppe der weiblichen Patienten verstarben sieben von 41 (17,1%). Ein statistisch signifikanter Unterschied war nicht auszumachen ($p=0,6279$).

ECMO

Sieben der 66 Patienten ohne ECMO-Therapie verstarben, während in der Gruppe derer die ECMO erhielten neun von 41 nicht überlebten. Die entsprechenden Anteile an der jeweiligen Gruppe von 10,6% bzw. 22,0% unterscheiden sich nicht signifikant ($p=0,1096$).

Alter der Mutter

Ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich zwischen der Gruppe der Überlebenden zur Gruppe der Verstorbenen zeigte sich das Alter der Mutter. In zuerst genannter Gruppe waren die Mütter bei Geburt im Durchschnitt 31,4 ($\pm 5,0$) Jahre alt. Die Mütter der verstorbenen Kinder waren durchschnittlich 30,8 ($\pm 5,1$) Jahre alt. Der p-Wert beträgt hierbei 0,6441.

Gestationsalter bei Geburt

Einen signifikanten Unterschied, mit einem p-Wert von 0,0005, erhielten wir im Vergleich der beiden Gruppen bei Betrachtung des Gestationsalters bei Geburt. Die überlebende Gruppe kam im Durchschnitt nach 37,6 ($\pm 1,4$)

4. Ergebnisse

Schwangerschaftswochen (SSW) zur Welt, während die im Verlauf verstorbenen Kinder bereits nach 35,3 (\pm 2,0) SSW geboren wurden.

Geburtsgewicht

Ebenfalls signifikant unterschiedlich zeigte sich das Geburtsgewicht. Es betrug bei den Überlebenden im Mittel 2993,3 (\pm 465,4) g. Die Verstorbenen wogen durchschnittlich nur 2306,0 (\pm 660,8) g. Daraus resultierte ein p-Wert von 0,0009.

Lungenvolumen

Das tFLV betrug in der Gruppe der Überlebenden im Durchschnitt 24,3 (\pm 9,3) ml. Bei den Verstorbenen wurde ein durchschnittliches tFLV von 13,2 (\pm 4,8) ml gemessen. Diese beiden Werte entsprechen relativen Lungenvolumina (rFLV) von 33,0 (\pm 13,4) %, respektive 19,8 (\pm 6,5) %. Sowohl die absoluten als auch die relativen Werte sind mit p-Werten von kleiner als 0,0001 höchst signifikant unterschiedlich.

Die Gruppe der Überlebenden wies im Schnitt ein ipsilaterales Lungenvolumen von 3,2 (\pm 3,1) ml auf. Die verstorbenen Kinder kamen hierbei nur auf Lungenvolumina von 1,7 (\pm 1,6) ml. Die rFLVs hierzu belaufen sich auf 10,0 (\pm 10,1) % bei den Überlebenden, beziehungsweise 5,9 (\pm 5,1) % bei den Verstorbenen. Beide Wertepaare sind mit $p=0,0078$ für die absoluten Werte und $p=0,0170$ für die relativen Werte signifikant unterschiedlich.

Das Volumen der in Bezug auf den Zwerchfellddefekt auf der gegensätzlichen Seite gelegenen Lunge, also das kontralaterale Lungenvolumen, zeigte in der Gruppe der Überlebenden im Durchschnitt ein absolutes Volumen von 21,1 (\pm 7,4) ml, welches einem rFLV von 52,0 (\pm 17,9) % entspricht. In der Gruppe der Verstorbenen wurden im Schnitt kontralaterale Lungenvolumina von 11,5 (\pm 3,9) ml gemessen, was einem rFLV von 31,2 (\pm 9,7) % entspricht. Sowohl absolute als auch relative FLVs waren statistisch höchst signifikant unterschiedlich mit p-Werten von jeweils $<0,0001$ (Diagramm 1).

4. Ergebnisse

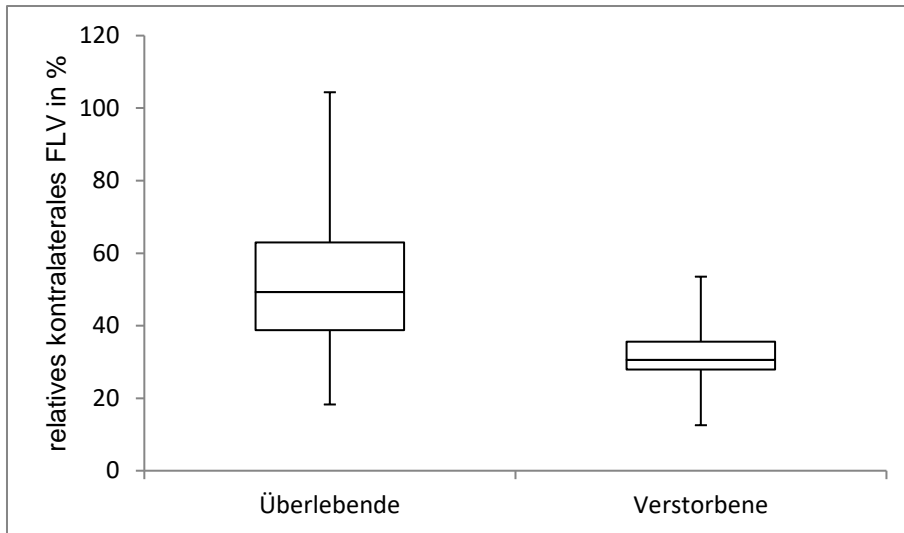


Diagramm 1: Box-and-whiskers-Blot. Vergleich der relativen kontralateralen Lungenvolumina zwischen Überlebenden und Verstorbenen.

Die berechneten AUCs ergaben Werte von 0,825 für das gesamt-rFLV, 0,859 für das kontralaterale rFLV und 0,617 für das ipsilaterale rFLV. Wenn das Geburtsgewicht in das Model aufgenommen wurde verbesserten sich diese Werte auf 0,882 für das gesamt-rFLV, 0,900 für das kontralaterale rFLV und 0,807 für das ipsilaterale rFLV.

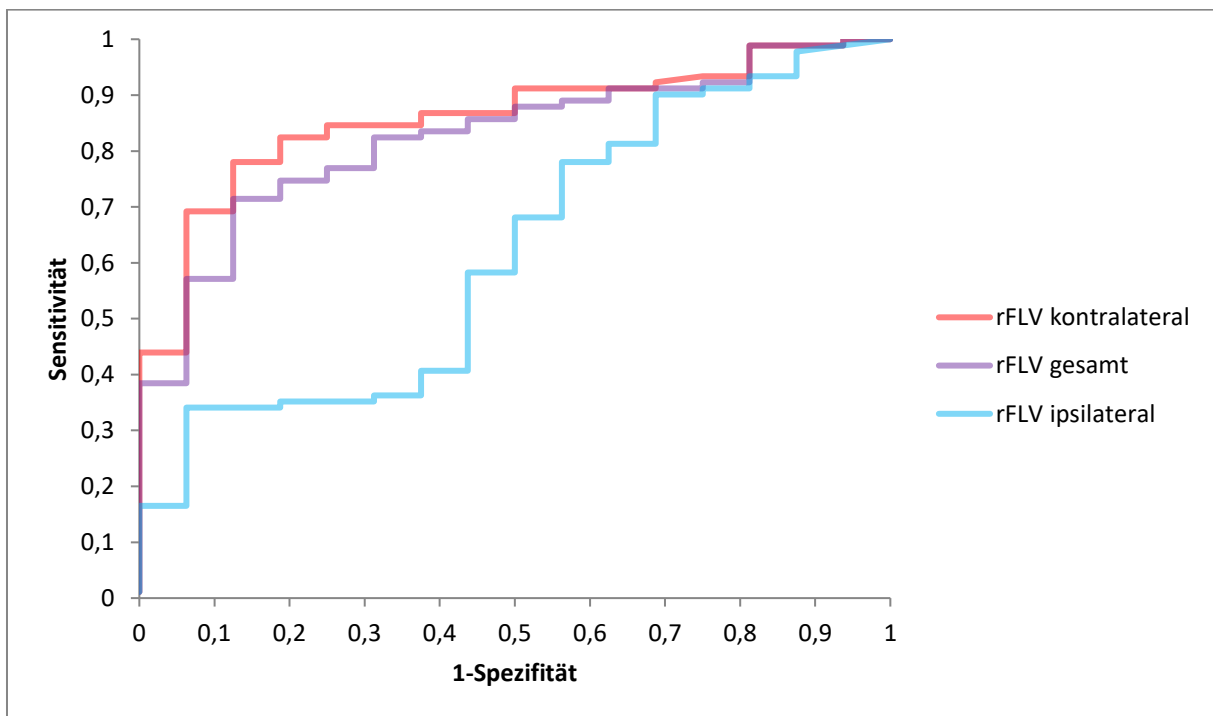


Diagramm 2: ROC-Kurven der relativen gesamt, kontralateralen und ipsilateralen Lungenvolumina in Bezug auf das Überleben.

4. Ergebnisse

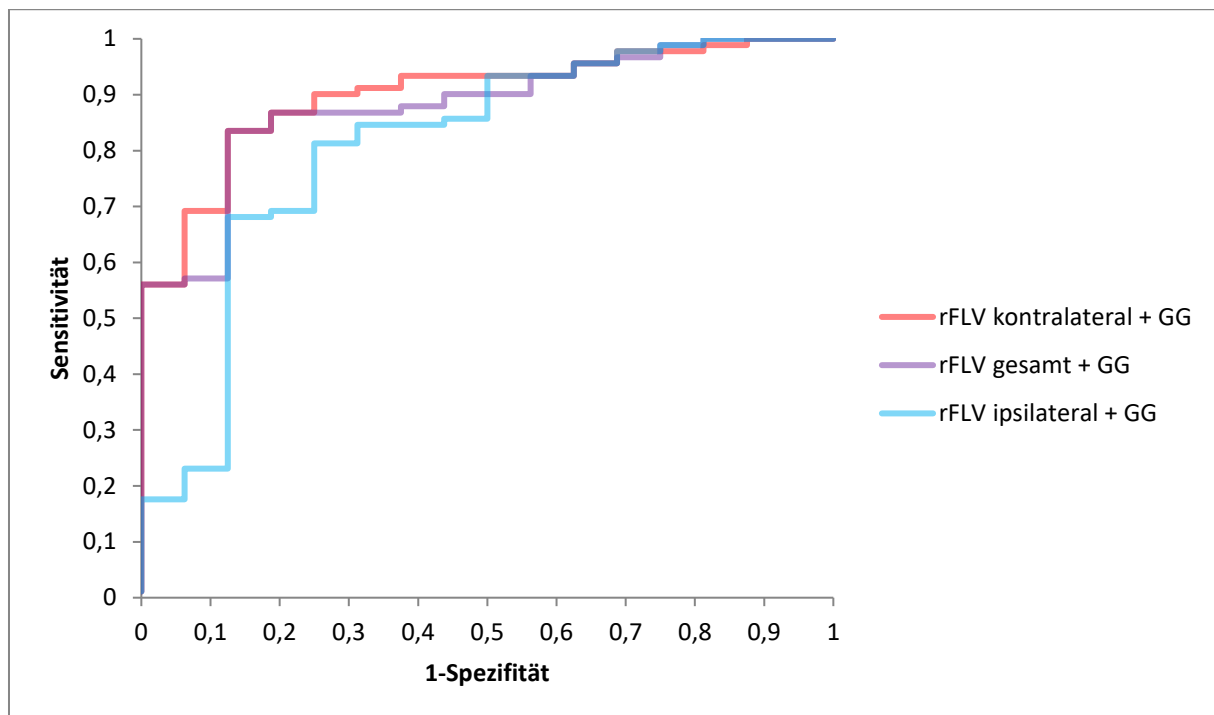


Diagramm 3: ROC-Kurven der relativen gesamt, kontralateralen und ipsilateralen Lungenvolumina mit Geburtsgewicht in Bezug auf das Überleben.

Weder die Seite des Defekts, noch das Geschlecht, die Notwendigkeit von ECMO oder das Alter der Mutter waren signifikant unterschiedlich zwischen den Verstorbenen und den Überlebenden.

	p-Wert
Seite des Defekts	0,6446
Geschlecht	0,6279
ECMO	0,1096
Alter der Mutter	0,6441

Signifikante Unterschiede bezüglich des Überlebens ergaben sich sowohl beim Gestationsalter bei Geburt, als auch beim Geburtsgewicht.

	Überlebende	Verstorbene	p-Wert
Gestationsalter bei Geburt	37,6 (\pm 1,4) SSW	35,3 (\pm 2,0) SSW	0,0005
Geburtsgewicht	2993,3 (\pm 465,4) g	2306 (\pm 660,8) g	0,0009

4. Ergebnisse

Ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen Verstorbenen und Überlebenden zeigten sich beim tFLV, dem kontralateralen und ipsilateralen Lungenvolumen sowohl bei den absoluten Werten als auch beim relativen Lungenvolumen.

	Überlebende	Verstorbene	p-Wert
Absolutes tFLV	24,3 (\pm 9,3) ml	13,2 (\pm 4,8) ml	<0,0001
Relatives tFLV	33,0 (\pm 13,4) %	19,8 (\pm 6,5) %	<0,0001
Absolutes ipsilaterales FLV	3,2 (\pm 3,1) ml	1,7 (\pm 1,6) ml	0,0078
Relatives ipsilaterales FLV	10,0 (\pm 10,1) %	5,9 (\pm 5,1) %	0,0170
Absolutes kontralaterales FLV	21,1 (\pm 7,4) ml	11,5 (\pm 3,9) ml	<0,0001
Relatives kontralaterales FLV	52,0 (\pm 17,9) %	31,2 (\pm 9,7) %	<0,0001

Die prognostische Aussagekraft des relativen kontralateralen Lungenvolumens ergab eine größere AUC als die des tFLV. Die des relativen ipsilateralen FLV lag jedoch deutlich darunter. Unter Einbeziehung des Geburtsgewichts ließen sich alle drei sogar noch verbessern.

	AUC
Relatives tFLV	0,825
Relatives kontralaterales FLV	0,859
Relatives ipsilaterales FLV	0,617
Relatives tFLV + Gewicht	0,882
Relatives kontralaterales FLV + Gewicht	0,900
Relatives ipsilaterales FLV + Gewicht	0,807

4. Ergebnisse

4.5.1.2 Linksseitige CDH

Geschlecht

Von den 61 männlichen Patienten mit linksseitiger CDH sind acht (13,1%) verstorben. Bei den weiblichen Patienten verstarben sieben von 35. Dies entspricht einem Anteil von 19,4%. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist mit $p=0,4049$ nicht signifikant.

ECMO

Unter den 64 Patienten die mit linksseitiger CDH kein ECMO benötigten, verstarben sieben. Dies entspricht 10,9%. In der Gruppe die ECMO benötigten verstarben acht von 33 (24,2%). Dieser Unterschied ist mit $p=0,0860$ allenfalls als schwach signifikant zu werten.

Alter der Mutter

Das Alter der Mutter betrug bei den Kindern die mit linksseitiger CDH überlebten 31,6 ($\pm 5,0$) Jahre. Die Mütter der Verstorbenen waren im Durchschnitt 30,1 ($\pm 5,3$) Jahre alt. Der Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,4766$).

Gestationsalter bei Geburt

Die überlebenden Kinder mit linksseitiger CDH kamen im Durchschnitt nach 37,6 ($\pm 1,4$) SSW zur Welt, während die im Verlauf verstorbenen Kinder signifikant früher ($p=0,0013$), nach 35,5 ($\pm 2,0$) SSW geboren wurden.

Geburtsgewicht

Das Geburtsgewicht war in der Gruppe der überlebenden Neugeborenen und Säuglinge mit linksseitiger CDH mit 2989,4 ($\pm 468,5$) g, gegenüber der Gruppe der Verstorbenen, welche mit durchschnittlich 2295,0 ($\pm 682,3$) g zur Welt kamen, signifikant größer ($p=0,0016$).

Lungenvolumen

Die Überlebenden aus der Gruppe der Kinder mit linksseitiger CDH wiesen ein durchschnittliches tFLV von 24,8 ($\pm 9,2$) ml auf. Dies entspricht, verglichen mit dem

4. Ergebnisse

Normalkollektiv von Rypens, einem rFLV von 34,1 (\pm 13,4) % und ist somit signifikant größer, (p sowohl für absolute als auch für relative Werte $<0,0001$) als die bei den im Verlauf verstorbenen Kindern gemessenen Lungenvolumina von durchschnittlich 13,2 (\pm 5,0) ml (entsprechend 19,6 (\pm 6,7) %).

Die absoluten ipsilateralen Lungenvolumina betragen durchschnittlich 3,3 (\pm 3,2) ml bei den Überlebenden mit linksseitiger CDH. Die Verstorbenen wiesen in den pränatalen MRT-Untersuchungen ein für absolute und relative Ergebnisse signifikant kleineres Lungenvolumen von 1,7 (\pm 1,6) ml auf. Die durchschnittlichen rFLVs belaufen sich auf 10,6 (\pm 10,5) % bzw. 5,8 (\pm 5,2) %. Der p -Wert für den Vergleich der absoluten Zahlen ergab 0,0054, der für die relativen Werte 0,0090.

Die kontralaterale Lunge wies im Durchschnitt in der Gruppe der Überlebenden mit linksseitiger CDH ein Volumen von 21,5 (\pm 7,2) ml auf. Dieser Wert entspricht 52,6 (\pm 18,1) % des Volumens eines lungengesunden Fötus zum gleichen Zeitpunkt der Schwangerschaft. Die Vergleichswerte der im Verlauf verstorbenen Kinder sind 11,6 (\pm 4,0) ml bzw. 30,4 (\pm 9,6) %. Beide Wertepaare zeigen im Vergleich p -Werte von $<0,0001$ und sind somit signifikant unterschiedlich.

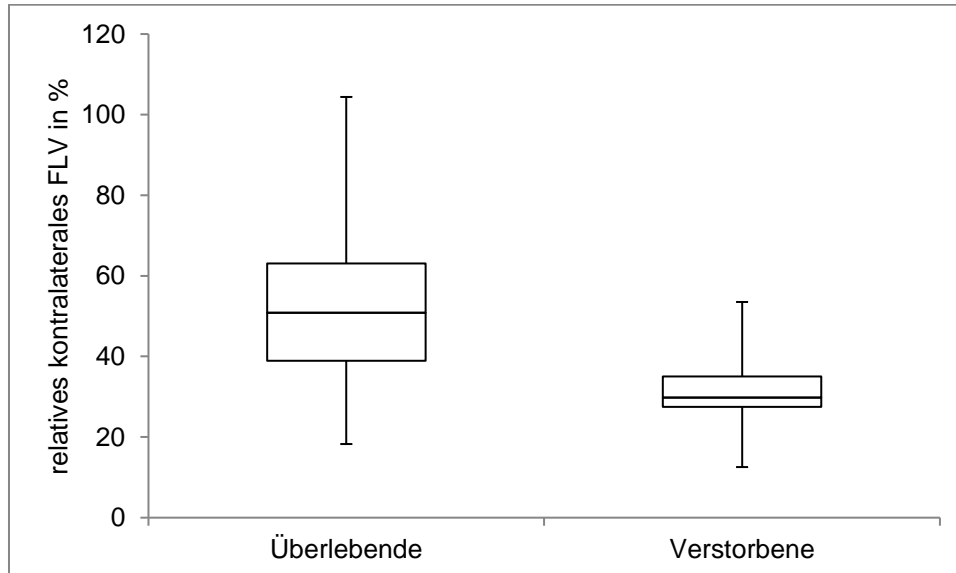


Diagramm 4: Box-and-whiskers-Blot. Vergleich der relativen kontralateralen Lungenvolumina zwischen Überlebenden und Verstorbenen mit linksseitiger CDH.

Die Berechnung der AUCs ergab für das gesamt-rFLV einen Wert von 0,855. Für das kontralaterale rFLV einen Wert von 0,878. Das ipsilaterale rFLV erreichte eine AUC von 0,653. Die Hinzunahme des Geburtsgewichts in die Analyse verbesserte die

4. Ergebnisse

AUC des gesamt-rFLV auf 0,898, die des kontralateralen rFLV auf 0,912 und die des ipsilateralen rFLV auf 0,807.

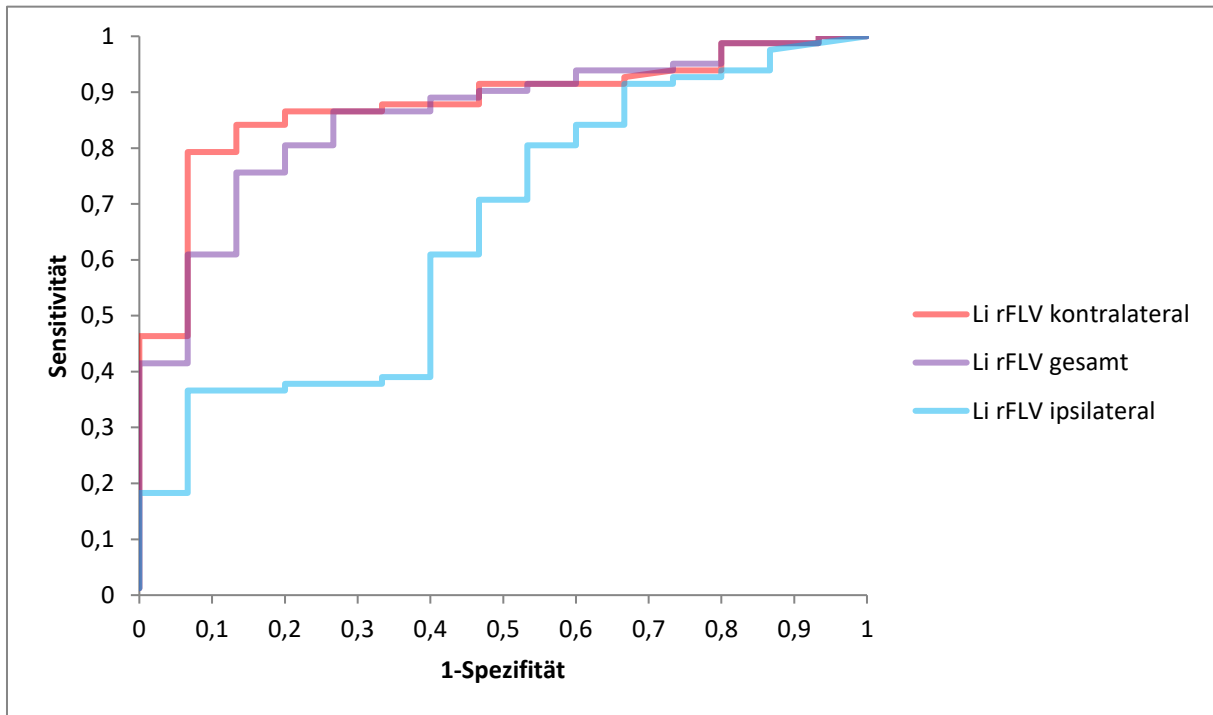


Diagramm 5: ROC-Kurven der relativen gesamt, kontralateralen und ipsilateralen Lungenvolumina linksseitiger CDH-Patienten in Bezug auf das Überleben.

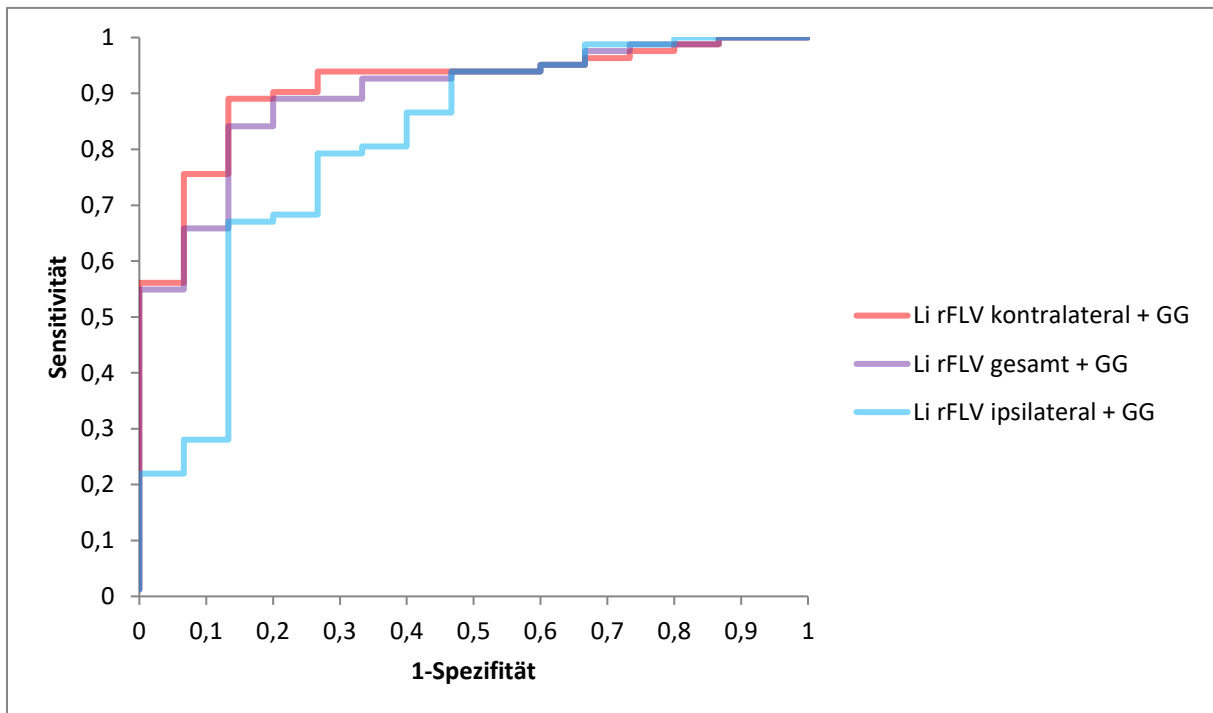


Diagramm 6: ROC-Kurven der relativen gesamt, kontralateralen und ipsilateralen Lungenvolumina linksseitiger CDH-Patienten mit Geburtsgewicht in Bezug auf das Überleben.

4. Ergebnisse

Das Geschlecht, die Notwendigkeit von ECMO und das Alter der Mutter waren bei den linksseitigen Hernien für sich betrachtet ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich zwischen Verstorbenen und Überlebenden. Dagegen gibt es wiederum mit dem Gestationsalter bei Geburt und dem Geburtsgewicht zwei Faktoren, die in diesen beiden Gruppen signifikant unterschiedlich sind.

	p-Wert
Geschlecht	0,4049
ECMO	0,0860
Alter der Mutter	0,4766

	Überlebende	Verstorbene	p-Wert
Gestationsalter bei Geburt	37,6 (\pm 1,4) SSW	35,5 (\pm 2,0) SSW	0,0013
Geburtsgewicht	2989,4 (\pm 468,5) g	2295 (\pm 682,3) g	0,0016

Ähnlich wie im Gesamtkollektiv zeigen sich auch die Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen bei Betrachtung der Gesamt- und getrennten Lungenvolumina sowohl als absolute Werte, wie auch als relative Werte signifikant unterschiedlich bei Kindern mit linksseitiger CDH.

	Überlebende	Verstorbene	p-Wert
Absolutes tFLV	24,8 (\pm 9,2) ml	13,2 (\pm 5,0) ml	<0,0001
Relatives tFLV	34,1 (\pm 13,4) %	19,6 (\pm 6,7) %	<0,0001
Absolutes ipsilaterales FLV	3,3 (\pm 3,2) ml	1,7 (\pm 1,6) ml	0,0054
Relatives ipsilaterales FLV	10,6 (\pm 10,5) %	5,8 (\pm 5,2) %	0,0090
Absolutes kontralaterales FLV	21,5 (\pm 7,2) ml	11,6 (\pm 4,0) ml	<0,0001
Relatives kontralaterales FLV	52,6 (\pm 18,1) %	30,4 (\pm 9,6) %	<0,0001

Analog zur Gesamtkohorte zeigt sich auch hier das kontralaterale FLV dem TFLV in punkto Aussagekraft überlegen und kann durch Einbeziehen des Geburtsgewichts in das Modell noch verbessert werden. Das relative ipsilaterale FLV kann wiederum in beiden Fällen nicht an die Güte der beiden anderen Parameter heranreichen.

4. Ergebnisse

	AUC
Relatives tFLV	0,855
Relatives kontralaterales FLV	0,878
Relatives ipsilaterales FLV	0,653
Relatives tFLV + Gewicht	0,898
Relatives kontralaterales FLV + Gewicht	0,912
Relatives ipsilaterales FLV + Gewicht	0,807

4. Ergebnisse

4.5.2 ECMO

Von den insgesamt 107 Kindern erhielten 41 Kinder eine ECMO-Therapie (38,3%), 66 (61,7%) mussten dieser invasiven Therapie nicht unterzogen werden.

4.5.2.1 Alle Patienten

Seite des Defekts

Dreiunddreißig der 97 Kinder mit linksseitiger CDH (34,0%) und acht von zehn mit rechtsseitiger CDH (80,0%) wurden mit dem ECMO-Verfahren behandelt. Dieser Unterschied zeigte sich statistisch signifikant ($p=0,0044$).

Geschlecht

Kein signifikanter Unterschied war zwischen den Geschlechtern in Hinblick auf die Notwendigkeit einer ECMO-Therapie auszumachen ($p=0,4842$). Von den 66 männlichen Patienten benötigten 27 (40,9%) diese Therapie, während von den 41 weiblichen Patienten 14 diese Therapie erhielten (34,2%).

Alter der Mutter

Die Mütter der Kinder, die eine ECMO-Therapie benötigten, waren im Durchschnitt 30,9 ($\pm 5,2$) Jahre alt. Die Mütter der 66 Kinder, die keine ECMO-Therapie erhielten waren bei Geburt des Kindes durchschnittlich 31,5 ($\pm 5,0$) Jahre alt. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,5367$).

Gestationsalter bei Geburt

Die Dauer der Schwangerschaft weist ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe derer, die eine ECMO-Therapie erhielten und der Gruppe ohne ECMO auf. Erstere wurden nach durchschnittlich 37,2 ($\pm 1,4$) SSW geboren, während ein Kind aus der Gruppe ohne ECMO-Therapie im Durchschnitt nach 37,3 ($\pm 1,9$) Wochen geboren ($p=0,7225$).

Geburtsgewicht

Mit einem Geburtsgewicht von durchschnittlich 2818,8 ($\pm 517,6$) g kamen die Kinder zur Welt, die im Verlauf eine ECMO-Therapie erhielten. 2935,2 ($\pm 573,8$) g war das

4. Ergebnisse

durchschnittliche Geburtsgewicht der Kinder ohne ECMO-Therapie. Dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,2809 nicht signifikant.

Lungenvolumen

Das tFLV ergab in der Gruppe mit ECMO-Therapie einen Durchschnittswert von 16,7 ($\pm 6,4$) ml – entsprechend eines rFLV von 22,9 ($\pm 8,9$) %. Im Vergleich dazu war das pränatal gemessene tFLV der Kinder, die keine ECMO-Therapie im Verlauf erhielten, mit 26,3 ($\pm 9,5$) ml bzw. 36,1 ($\pm 13,4$) % signifikant unterschiedlich. Die p-Werte sind jeweils kleiner als 0,0001.

1,9 ($\pm 1,8$) ml betrug das durchschnittliche ipsilaterale Lungenvolumen der Kinder, die einer ECMO-Therapie unterzogen wurden. In der Gruppe die diese Therapie nicht erhielt war das ipsilaterale Lungenvolumen in den pränatalen Messungen durchschnittlich 3,6 ($\pm 3,3$) ml groß. Der Vergleich mit den Normwerten ergab hierbei rFLVs von 6,1 ($\pm 5,8$) %, respektive 11,4 ($\pm 10,9$) %. Mit p-Werten von $p=0,0044$ für die absoluten Messergebnisse und $p=0,0051$ für die relativen Werte zeigten sich beide Gruppen in dieser Kategorie signifikant unterschiedlich.

Die absoluten kontralateralen Lungenvolumina waren in den ausgewerteten MRT-Untersuchungen für Kinder, die im Verlauf eine ECMO-Therapie benötigten, durchschnittlich 14,7 ($\pm 5,4$) ml groß. Dies entspricht einem rFLV von 37,7 ($\pm 13,4$) %. Mit p-Werten von jeweils $<0,0001$ höchst signifikant unterschiedlich dazu zeigten sich die durchschnittlichen kontralateralen Lungenvolumina der Kinder, die keine ECMO-Therapie bekamen. Sie wiesen hierbei Durchschnittswerte von 22,8 ($\pm 7,4$) ml bzw. 55,8 ($\pm 17,9$) % auf.

4. Ergebnisse

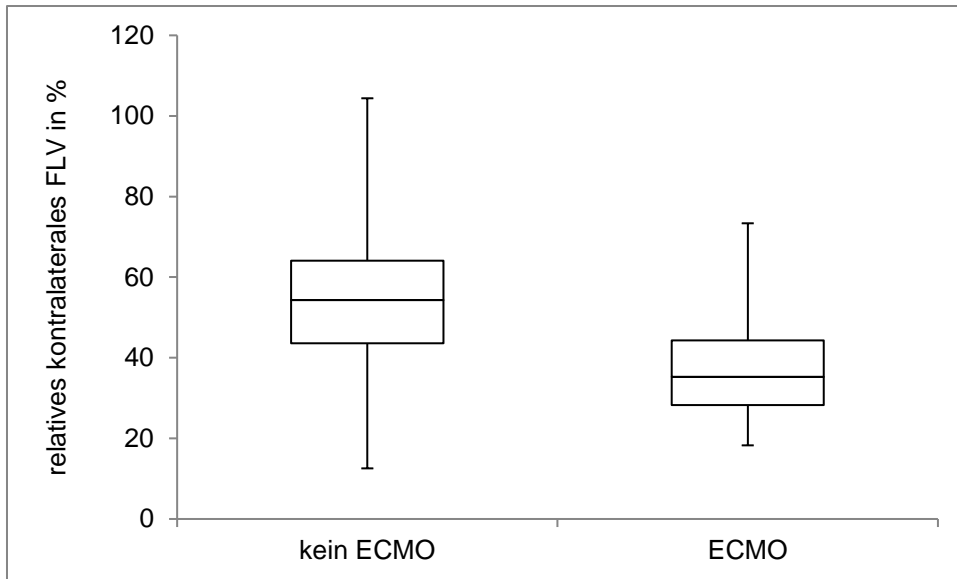


Diagramm 7: Box-and-whiskers-Blot. Vergleich der kontralateralen Lungenvolumina der Kinder, die keine ECMO erhielten und der Kinder, die eine ECMO benötigen.

Das gesamt-rFLV erreichte AUC-Werte von 0,826. Zusammen mit dem Geburtsgewicht von 0,849. Das kontralaterale rFLV erreichte Werte von 0,805 bzw. 0,818. Das ipsilaterale rFLV zeigte einen Wert von 0,673 und wurde unter Hinzunahme des Geburtsgewichts sogar etwas niedriger mit 0,669.

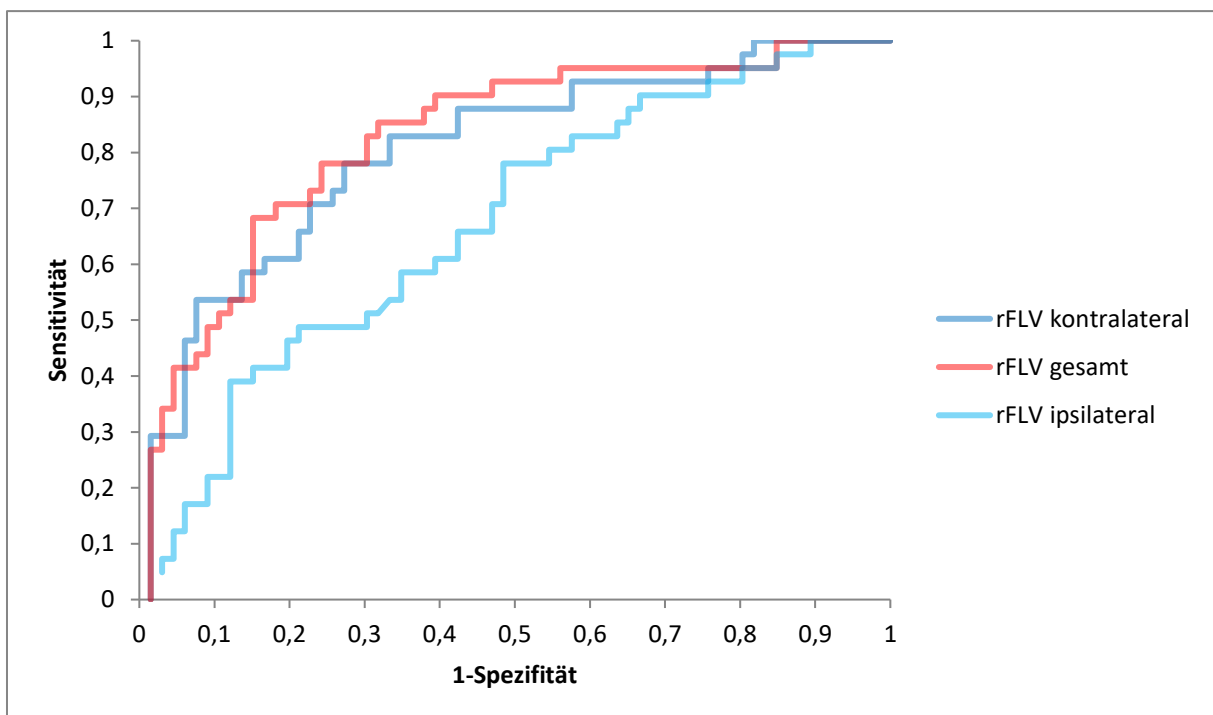


Diagramm 8: ROC-Kurven der relativen gesamt, kontralateralen und ipsilateralen Lungenvolumina in Bezug auf die Notwendigkeit einer ECMO-Therapie.

4. Ergebnisse

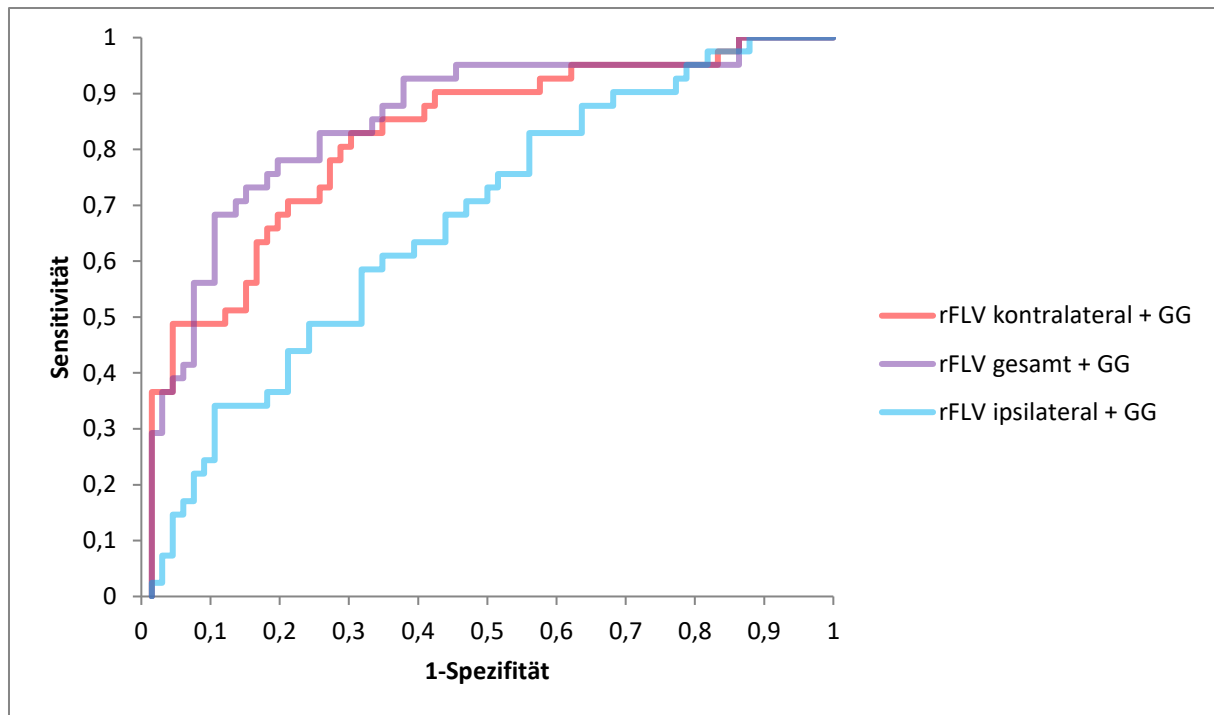


Diagramm 9: ROC-Kurven der relativen gesamt, kontralateralen und ipsilateralen Lungenvolumina mit Geburtsgewicht in Bezug auf die Notwendigkeit einer ECMO-Therapie.

Die Parameter die nicht das Lungenvolumen beschreiben waren mit Ausnahme der Seite des Defekts (Patienten mit rechtsseitiger CDH benötigten häufiger ECMO als Kinder mit linksseitiger CDH (80,0% vs. 34,0%)) nicht signifikant unterschiedlich zwischen Kindern, die ECMO erhielten und denen, die es nicht benötigten.

	p-Wert
Seite des Defekts	0,0044
Geschlecht	0,4842
Alter der Mutter	0,5367
Gestationsalter bei Geburt	0,7227
Geburtsgewicht	0,2809

Die Lungenvolumina, gleich ob gesamt oder seitengetrennt betrachtet, sowohl die Absolutwerte als auch die mit Normalkollektiv von Rypens et al. verglichenen Relativwerte, ergaben alle signifikante Unterschiede, zwischen Kindern mit ECMO und denjenigen ohne.

4. Ergebnisse

	Kein ECMO	ECMO	p-Wert
Absolutes tFLV	26,3 (± 9,5) ml	16,6 (± 6,4) ml	<0,0001
Relatives tFLV	36,1 (± 13,4) %	22,9 (± 8,9) %	<0,0001
Absolutes ipsilaterales FLV	3,6 (± 3,3) ml	1,9 (± 1,8) ml	0,0044
Relatives ipsilaterales FLV	11,4 (± 10,9) %	6,1 (± 5,8) %	0,0051
Absolutes kontralaterales FLV	22,8 (± 7,4) ml	14,7 (± 5,4) ml	<0,0001
Relatives kontralaterales FLV	55,8 (± 17,9) %	37,7 (± 13,4) %	<0,0001

Im Gegensatz zum Überleben zeigten sich bei der Untersuchung hinsichtlich des Parameters der Notwendigkeit für eine ECMO-Therapie aussagekräftigere Modelle für das relative Gesamtvolumen gegenüber dem relativen kontralateralen Lungenvolumen. Beide konnten wiederum durch Hinzunahme des Geburtsgewichts verbessert werden. Das ipsilaterale rFLV konnte wiederum nicht annähernd so gute Modelle liefern wie die beiden anderen Parameter.

	AUC
Relatives tFLV	0,826
Relatives kontralaterales FLV	0,805
Relatives ipsilaterales FLV	0,673
Relatives tFLV + Gewicht	0,849
Relatives kontralaterales FLV + Gewicht	0,818
Relatives ipsilaterales FLV + Gewicht	0,669

4. Ergebnisse

4.5.2.2 Linksseitige CDH

Geschlecht

Bei linksseitiger CDH waren unter den 61 männlichen Patienten 23 Kinder, die eine ECMO-Therapie erhielten (37,7%). Von den weiblichen Patienten mit linksseitiger CDH brauchten zehn von 36 Kindern (27,8%) eine solche Therapie. Der Unterschied ist mit $p=0,3188$ nicht signifikant.

Alter der Mutter

Das Alter der 33 Mütter, deren Kinder mit linksseitiger CDH eine ECMO-Therapie benötigten, betrug zum Zeitpunkt der Geburt durchschnittlich 31,0 ($\pm 5,2$) Jahre, während die übrigen Mütter der Kinder mit linksseitiger CDH ein Durchschnittsalter von 31,7 ($\pm 4,9$) Jahren hatten. Dieser Unterschied zeigte sich mit $p=0,5071$ nicht signifikant.

Gestationsalter bei Geburt

Die Schwangerschaftsdauer von Müttern, deren Kinder eine linksseitige CDH aufwiesen und nach der Geburt eine ECMO-Therapie erhielten, belief sich auf durchschnittlich 37,2 ($\pm 1,4$) SSW. Die Kinder, die ohne ECMO-Therapie auskamen wurden nach durchschnittlich 37,2 ($\pm 1,9$) SSW geboren. Mit einem p-Wert von 0,9967 waren diese Werte nicht signifikant unterschiedlich

Geburtsgewicht

Ein Körpergewicht von durchschnittlich 2800,0 ($\pm 528,4$) g wiesen Kinder mit linksseitiger CDH, die später eine ECMO-Therapie benötigten, kurz nach der Geburt auf. Neugeborene, die im Verlauf keine ECMO erhielten, kamen mit einem durchschnittlichen Gewicht von 2924,3 ($\pm 579,3$) g auf die Welt. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,2920$).

Lungenvolumen

In der pränatalen MRT-Untersuchung hatten die Kinder, die ECMO erhielten, ein absolutes tFLV von 16,9 ($\pm 6,7$) ml, welches sich in ein durchschnittliches ipsilaterales FLV von 2,0 ($\pm 2,0$) ml und ein kontralaterales FLV von 14,9 ($\pm 5,3$) ml aufteilt. Die rFLVs waren entsprechend 23,3 ($\pm 9,5$) % gesamt-rFLV, 6,6 ($\pm 6,3$) %

4. Ergebnisse

ipsilaterales rFLV und das kontralaterale rFLV entspricht 36,4 (\pm 13,6) % des normalen kontralateralen FLV.

Kinder, die keine ECMO benötigten, wiesen ein tFLV von 26,2 (\pm 9,5) ml auf. Das ipsilaterale Lungenvolumen betrug im Schnitt 3,7 (\pm 3,4) ml und das kontralaterale FLV zeigte entsprechend eine Größe von durchschnittlich 22,6 (\pm 7,4) ml. Die Unterschiede zu den entsprechenden absoluten Messwerten waren allesamt, mit $p < 0,0001$ für gesamt und kontralaterales FLV bzw. 0,0059 für das ipsilaterale FLV, statistisch signifikant.

Ebenso statistisch signifikant waren die Unterschiede der rFLVs. Das relative tFLV erreichte Werte von durchschnittlich 36,3 (\pm 13,4) % und im Vergleich einen p-Wert von $< 0,0001$. Das relative ipsilaterale Lungenvolumen der Kinder mit linksseitiger CDH ohne ECMO war durchschnittlich 11,6 (\pm 11,1) % groß ($p = 0,0052$). Das rFLV kontralateral wies im Durchschnitt 55,8 (\pm 17,8) % des normalen kontralateralen FLV auf ($p < 0,0001$).

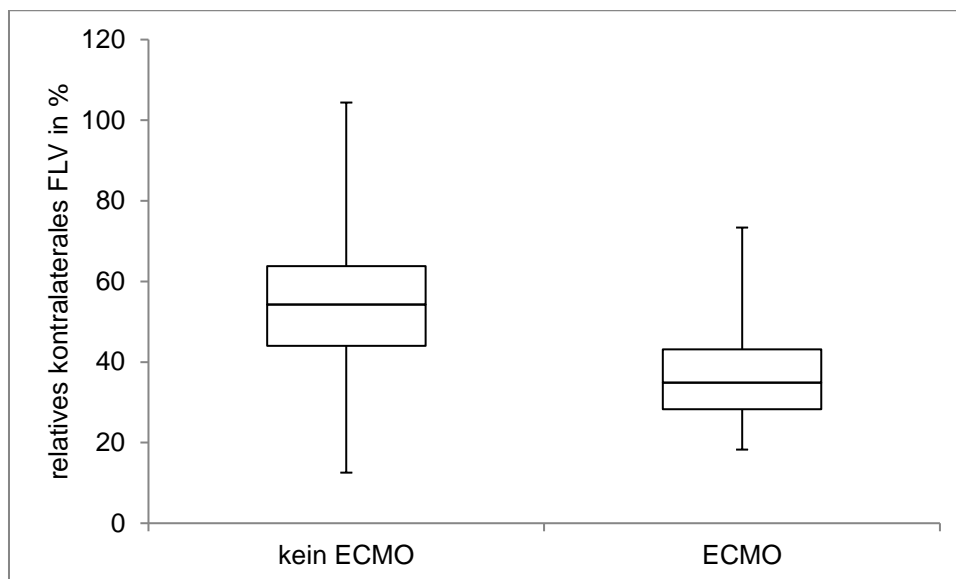


Diagramm 10: Box-and-whiskers-plot. Vergleich der kontralateralen Lungenvolumina der Kinder mit linksseitiger CDH, die keine ECMO erhielten und der Kinder, die eine ECMO benötigten.

Die AUCs erreichten Werte von 0,820 für das gesamt-rFLV und 0,825 für das kontralaterale rFLV. Das ipsilaterale Lungenvolumen kam auf einen Wert von 0,655. Bei Hinzunahme des Geburtsgewichts konnten alle drei Werte auf 0,845 (gesamt), 0,840 (kontralateral) bzw. 0,657 (ipsilateral) verbessert werden.

4. Ergebnisse

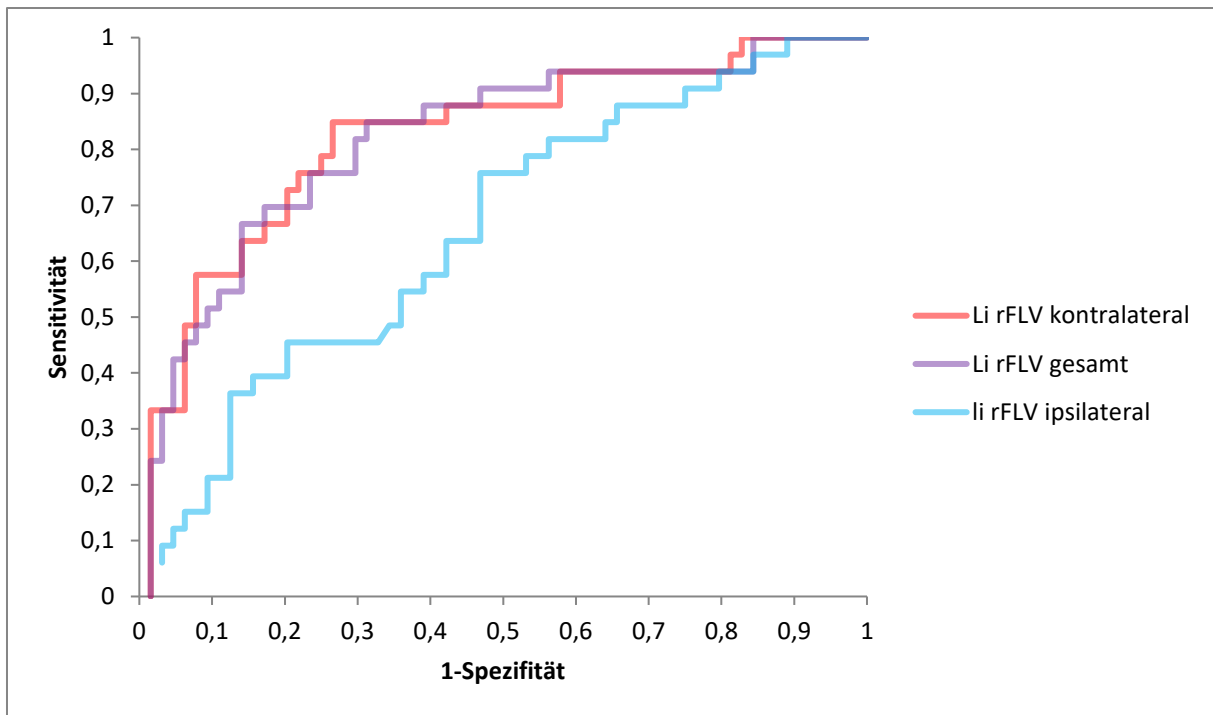


Diagramm 11: ROC-Kurven der relativen gesamt, kontralateralen und ipsilateralen Lungenvolumina linksseitiger CDH-Patienten in Bezug auf die Notwendigkeit einer ECMO-Therapie

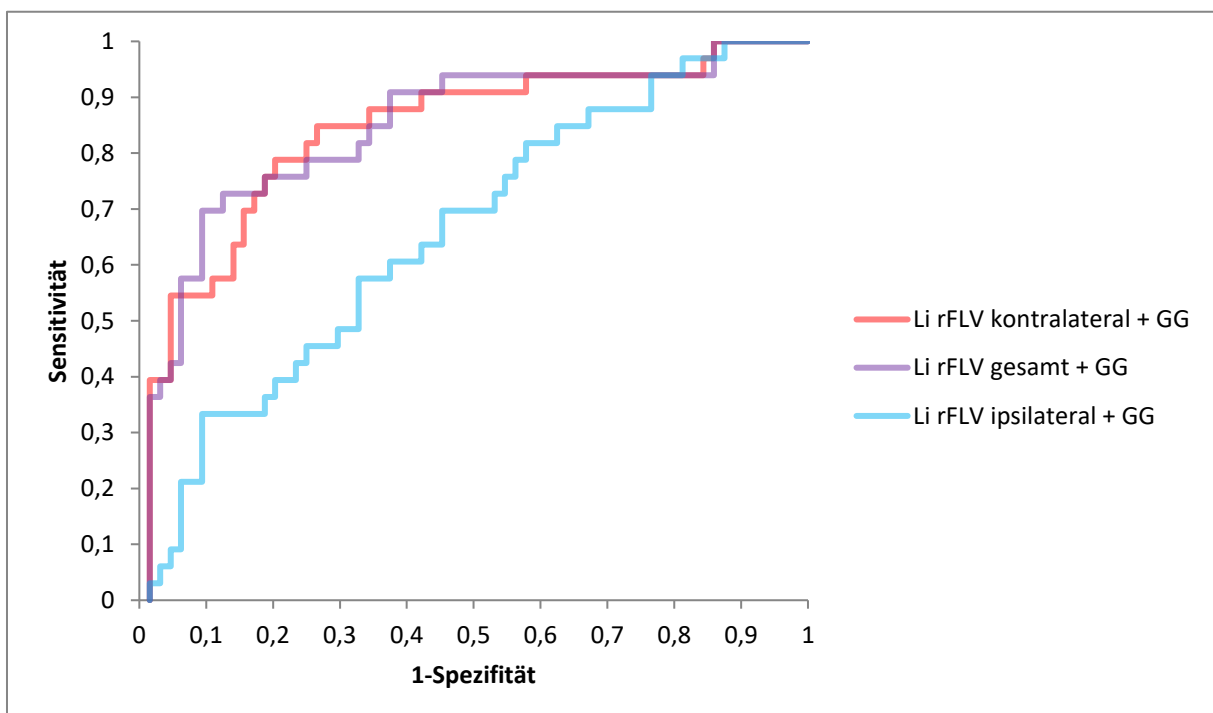


Diagramm 12: ROC-Kurven der relativen gesamt, kontralateralen und ipsilateralen Lungenvolumina linksseitiger CDH-Patienten mit Geburtsgewicht in Bezug auf die Notwendigkeit einer ECMO-Therapie

4. Ergebnisse

Kinder mit linksseitiger CDH wiesen, bei keinem der volumenunabhängigen Parameter, bezogen auf die Notwendigkeit für ECMO, einen signifikanten Unterschied auf.

	p-Wert
Geschlecht	0,3188
Alter der Mutter	0,5071
Gestationsalter bei Geburt	0,9967
Geburtsgewicht	0,2920

Die volumenbezogenen Werte zeigten sich allesamt signifikant unterschiedlich zwischen der Gruppe, die eine ECMO-Therapie erhielt und den Kindern, die ohne diese Therapie behandelt wurden.

	Kein ECMO	ECMO	p-Wert
Absolutes tFLV	26,2 (\pm 9,5) ml	16,9 (\pm 6,7) ml	<0,0001
Relatives tFLV	36,3 (\pm 13,4) %	23,3 (\pm 9,5) %	<0,0001
Absolutes ipsilaterales FLV	3,6 (\pm 3,4) ml	2,0 (\pm 2,0) ml	0,0059
Relatives ipsilaterales FLV	11,6 (\pm 11,1) %	6,6 (\pm 6,3) %	0,0052
Absolutes kontralaterales FLV	22,6 (\pm 7,4) ml	14,9 (\pm 5,5) ml	<0,0001
Relatives kontralaterales FLV	55,8 (\pm 17,8) %	36,4 (\pm 13,6) %	<0,0001

Die AUCs zeigten sich, bei Betrachtung der linksseitigen CDH-Fälle, für das kontralaterale rFLV besser als in der Gesamtkohorte.

	AUC
Relatives tFLV	0,820
Relatives kontralaterales FLV	0,825
Relatives ipsilaterales FLV	0,655
Relatives tFLV + Gewicht	0,845
Relatives kontralaterales FLV + Gewicht	0,840
Relatives ipsilaterales FLV + Gewicht	0,657

4. Ergebnisse

4.5.3 CLD

Den für die Diagnose der CLD entscheidenden Tag 28 postnatal erreichten nur 93 (86,9%) der 107 Kinder. Von diesen 93 Patienten erhielten 43 (46,2%) die Diagnose einer CLD. Zwei der Kinder mit CLD verstarben nach Tag 28 (4,7%), alle der 50 Patienten ohne diese Diagnose überlebten.

4.5.3.1 Alle Patienten

Seite des Defekts

Bezüglich der Seite des Defekts lässt sich kein Unterschied in der Häufigkeit der CLD ausmachen. Den Kindern mit linksseitiger CDH, die bis Tag 28 überlebten, wurde in 38 von 84 Fällen (45,2%) zusätzlich die Diagnose einer CLD gestellt. Bei rechtsseitiger CDH waren dies 5 von 9 (55,6%). Der p-Wert beträgt in dieser Kategorie 0,5552 und ist somit nicht signifikant.

Geschlecht

Von den 58 männlichen Patienten, die an Tag 28 noch lebten, erfüllten 33 (56,9%) die Kriterien für eine CLD. Von den weiblichen Patienten wurden diese nur von 10 von 35 (28,6%) erfüllt. Dieser Unterschied ist mit $p=0,0079$ statistisch signifikant.

ECMO

Kinder, die im Verlauf ihrer Behandlung eine ECMO-Therapie benötigten, erhielten an Tag 28 post partum zu 85,3% (29 von 34) die Diagnose CLD. Kindern ohne ECMO-Therapie wurde diese Diagnose nur in 23,7% (14 von 59) gestellt. Dieser Unterschied ist mit $p<0,0001$ höchst signifikant.

Alter der Mutter

Im Mittel waren die Mütter, deren Kinder eine CLD hatten, bei Geburt des Kindes 30,8 ($\pm 4,9$) Jahre alt. Mütter mit Kindern ohne diese Diagnose, waren bei Geburt des Kindes 31,9 ($\pm 5,1$) Jahre alt. Dieser Unterschied war mit $p=0,2948$ nicht signifikant.

4. Ergebnisse

Gestationsalter bei Geburt

Kinder, die zusätzlich zur CDH eine CLD diagnostiziert bekamen, kamen nach durchschnittlich 37,1 (\pm 1,7) SSW zur Welt. Kinder, die keine CLD entwickelten, wurden nach durchschnittlich 37,9 (\pm 1,1) SSW geboren. Mit $p=0,0177$ ist dieser Unterschied signifikant.

Geburtsgewicht

Das durchschnittliche Geburtsgewicht der Kinder mit CLD betrug 2905,2 (\pm 493,8) g. Kinder, die im Verlauf keine CLD entwickelten, waren bei Geburt im Durchschnitt 3039,5 (\pm 453,7) g schwer. Der p-Wert beträgt 0,1753 und somit ist der Unterschied nicht signifikant.

Lungenvolumen

Der Durchschnittswert der gemessenen absoluten Lungenvolumina beträgt für Kinder die eine CLD entwickelten, 19,0 (\pm 7,1) ml. Das ipsilaterale FLV nimmt dabei 2,3 (\pm 2,1) ml, das kontralaterale FLV 16,7 (\pm 6,3) ml ein. Säuglinge, die keine CLD entwickelten, erreichten hierbei Werte von 28,5 (\pm 8,8) ml gesamt-FLV, 3,9 (\pm 3,6) ml ipsilaterales FLV, respektive 24,6 (\pm 6,4) ml kontralaterales Lungenvolumen. Vergleicht man nun die entsprechenden Wertepaare, so erhält man für alle 3 Parameter signifikante Unterschiede. Gesamt- und kontralaterales FLV mit p-Werten von jeweils $<0,0001$, das ipsilaterale FLV unterscheidet sich mit einem p-Wert von 0,0067.

Ebenfalls signifikant unterschiedlich zeigen sich die entsprechenden relativen Lungenvolumina. Für Kinder, die eine CLD entwickelten, ergaben die Vergleiche mit den Volumina des Normalkollektivs ein relatives gesamt-FLV von 27,7 (\pm 11,4) %, ohne CLD kamen die Kinder durchschnittlich auf ein rFLV von 37,2 (\pm 13,4) %. Mit $p=0,0004$ ist dieser Unterschied statistisch signifikant. Die seitengetrent beobachteten Lungenvolumina zeigten bei Feten, die später eine CLD entwickelten ein ipsilaterales rFLV von 7,9 (\pm 7,5) % und ein kontralaterales rFLV von 44,2 (\pm 16,7) %. Kinder ohne CLD hatten hierbei ein durchschnittliches rFLV von 11,9 (\pm 11,6) % ipsilateral bzw. 57,9 (\pm 16,7) % kontralateral. Diese Unterschiede sind mit $p=0,0460$ ipsilateral und $p=0,0002$ kontralateral beide statistisch signifikant.

4. Ergebnisse

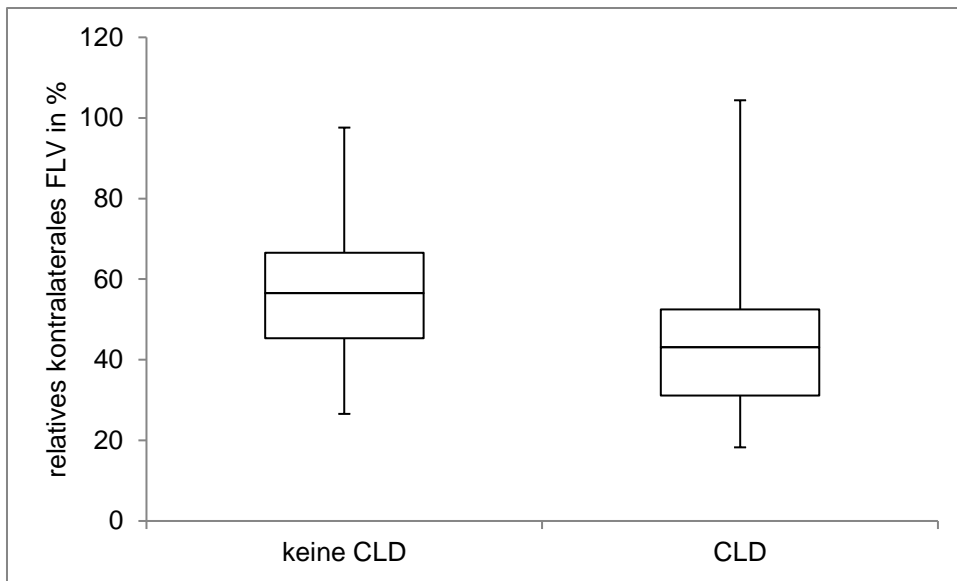


Diagramm 13: Box-and-whiskers-blot. Vergleich der relativen kontralateralen Lungenvolumina der CDH-Patienten, die keine CLD entwickelten und den Kindern die eine CLD entwickelten.

Die AUCs ergaben mit Werten von 0,732 für das gesamt-rFLV und 0,733 für das kontralaterale rFLV fast identische Werte. Das ipsilaterale rFLV zeigt sich auch hier deutlich schlechter mit 0,636.

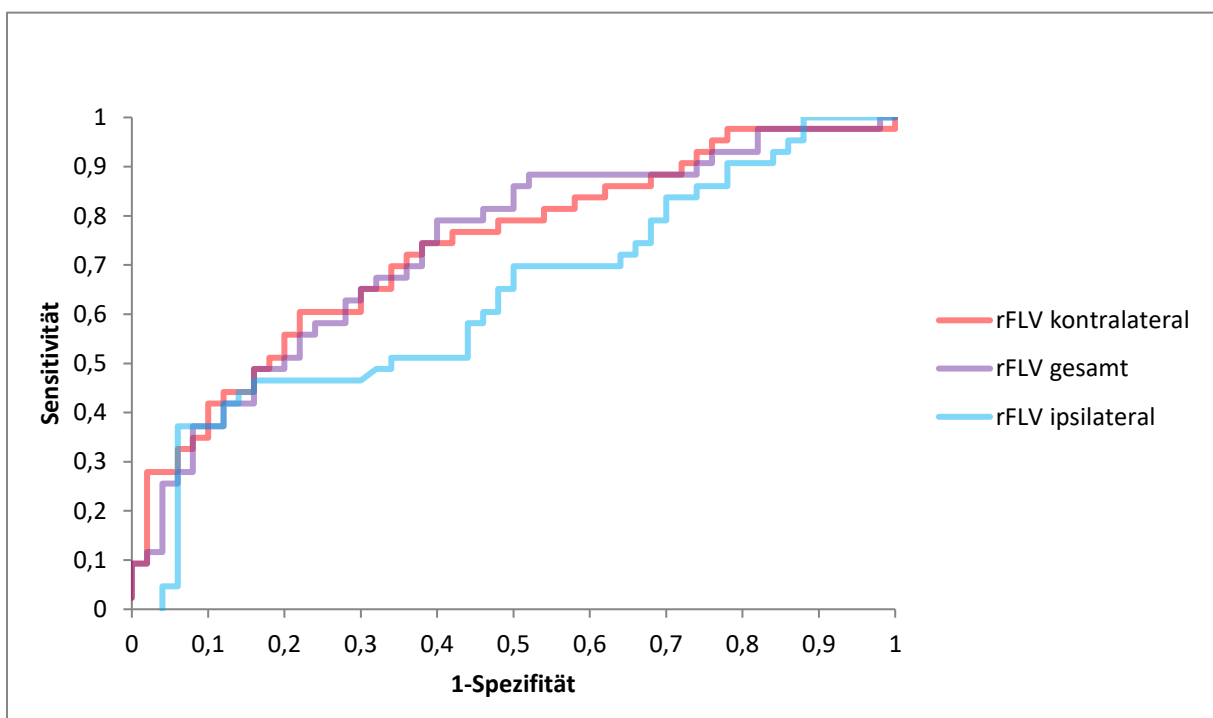


Diagramm 14: ROC-Kurven der relativen gesamt, kontralateralen und ipsilateralen Lungenvolumina in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit der Ausbildung einer CLD.

4. Ergebnisse

Es zeigten sich vermehrt männliche Säuglinge, die die Kriterien für eine CLD erfüllten (56,9% vs. 28,6%). Ebenso signifikant häufiger wurde Kindern, die eine ECMO-Therapie benötigten, die Diagnose CLD gestellt. (85,3% vs. 23,7%). Weiterhin ergab sich eine höhere Rate an CLD Diagnosen je kürzer die Gestationsdauer war. Die Seite des Defekts, das Alter der Mutter und das Geburtsgewicht zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Kindern mit und ohne CLD.

	p-Wert
Seite des Defekts	0,5552
Geschlecht	0,0079
ECMO	<0,0001
Alter der Mutter	0,2948
Geburtsgewicht	0,1753

	Keine CLD	CLD	p-Wert
Gestationsalter bei Geburt	37,7 (± 1,1) SSW	37,1 (± 1,7) SSW	0,0177

Die Lungenvolumina sind durchweg signifikant unterschiedlich im Vergleich der beiden Gruppen.

	Keine CLD	CLD	p-Wert
Absolutes tFLV	28,5 (± 8,8) ml	19,0 (± 7,1) ml	<0,0001
Relatives tFLV	37,2 (± 13,4) %	27,7 (± 11,4) %	0,0004
Absolutes ipsilaterales FLV	3,9 (± 3,6) ml	2,3 (± 2,1) ml	0,0067
Relatives ipsilaterales FLV	11,9 (± 11,6) %	7,9 (± 7,5) %	0,0460
Absolutes kontralaterales FLV	24,6 (± 6,4) ml	16,7 (± 6,3) ml	<0,0001
Relatives kontralaterales FLV	57,9 (± 16,7) %	44,2 (± 16,7) %	0,0002

Die AUCs erschienen hierbei bei kontralateralem Lungenvolumen und tFLV fast gleich.

	AUC
Relatives tFLV	0,732
Relatives kontralaterales FLV	0,733
Relatives ipsilaterales FLV	0,636

4. Ergebnisse

4.5.3.2 Linksseitige CDH

Geschlecht

Von den insgesamt 84 Patienten mit linksseitiger CDH, die an Tag 28 noch lebten, entwickelten im Verlauf 38 Kinder eine CLD. Dreißig dieser Kinder waren männlich, was einem Anteil von 55,6% aller männlicher Patienten, die oben genannte Kriterien erfüllen entspricht. Die übrigen acht waren weiblich, entsprechend 26,7% der weiblichen Patienten mit linksseitiger CDH. Dieser Unterschied ist mit $p=0,0108$ statistisch signifikant.

ECMO

Kinder mit linksseitiger CDH, die eine ECMO-Therapie erhalten haben und an Tag 28 noch lebten, entwickelten in 88,9% der Fälle im Verlauf eine CLD. Bei Kindern die diese Therapie nicht benötigten, trafen die Kriterien der CLD nur in 24,6% der Fälle zu. Der Unterschied ist mit $p < 0,0001$ höchst signifikant.

Alter der Mutter

Mütter, deren Kinder eine linksseitige CDH aufwiesen und sowohl an Tag 28 noch lebten als auch eine CLD entwickelten, waren zum Zeitpunkt der Geburt im Durchschnitt 30,7 ($\pm 4,8$) Jahre alt. Mütter deren Kinder keine CLD, bei ansonsten gleichen Einschlusskriterien, erlitten, hatten bei Geburt des Kindes ein durchschnittliches Alter von 32,3 ($\pm 5,0$) Jahren. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p=0,1350$)

Gestationsalter bei Geburt

Die durchschnittliche Schwangerschaftsdauer der Kinder mit linksseitiger CDH, die den für die Diagnose der CLD entscheidenden Tag 28 überlebten und ebendiese auch entwickelten, betrug 37,1 ($\pm 1,8$) Wochen. Kinder aus der gleichen Gruppe, die keine CLD entwickelten, wurden nach durchschnittlich 37,8 ($\pm 1,1$) SSW geboren. Dieser Unterschied ist mit $p=0,0326$ statistisch signifikant.

Geburtsgewicht

Die 38 der 84 Kinder mit linksseitiger CDH, welche die ersten 28 Tage überlebten und eine CLD entwickelten, kamen mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von

4. Ergebnisse

2877,5 (\pm 506,9) g zur Welt. Die übrigen 46 Kinder wurden mit einem durchschnittlichen Gewicht von 3049,9 (\pm 444,6) g geboren. Mit $p=0,1007$ ist dieser Unterschied nicht signifikant.

Lungenvolumen

Säuglinge, die mit linksseitiger CDH geboren wurden und eine CLD entwickelten, wiesen in den pränatalen MRT-Untersuchungen ein durchschnittliches absolutes tFLV von 19,4 (\pm 7,1) ml auf. Auf den ipsilateralen Lungenflügel entfallen hierbei 2,4 (\pm 2,2) ml, auf den kontralateral gelegenen Lungenflügel 17,0 (\pm 6,2) ml. Kinder, die keine CLD entwickelten, warteten hierbei mit durchschnittlich 28,9 (\pm 8,6) ml tFLV, 4,1 (\pm 3,7) ml ipsilateralem FLV und 24,9 (\pm 6,1) ml kontralateralem FLV auf. Die Unterschiede zwischen den gesamt und den kontralateralen Lungenvolumina sind mit $p<0,0001$ jeweils höchst signifikant. Der Unterschied zwischen den ipsilateralen Lungenvolumina ist mit $p=0,0117$ ebenfalls signifikant.

Der Vergleich mit dem Normalkollektiv von Rypens ergibt, für die Lungenvolumina der Patienten mit CLD, relative Lungenvolumina von 28,5 (\pm 11,7) % gesamt-rFLV, 8,3 (\pm 7,8) ipsilaterales rFLV und 44,3 (\pm 17,1) % kontralaterales rFLV. Säuglinge, die im Verlauf keine CLD entwickelten, hatten bei der Messung rFLVs von 38,3 (\pm 13,2) % gesamt, 12,6 (\pm 11,9) % ipsilateral und 58,6 (\pm 16,6) % kontralateral. Der Unterschied zwischen den gesamt-rFLVs ist mit $p=0,0006$ statistisch signifikant und erreichte eine AUC von 0,744. Ebenfalls signifikant ist mit $p=0,0002$ der Unterschied zwischen den kontralateralen rFLVs. Die AUC hierbei wies einen Wert von 0,746 auf. Die ipsilateralen rFLVs zeigten sich mit $p=0,0536$ knapp nicht signifikant unterschiedlich und ergaben einen AUC von 0,633.

4. Ergebnisse

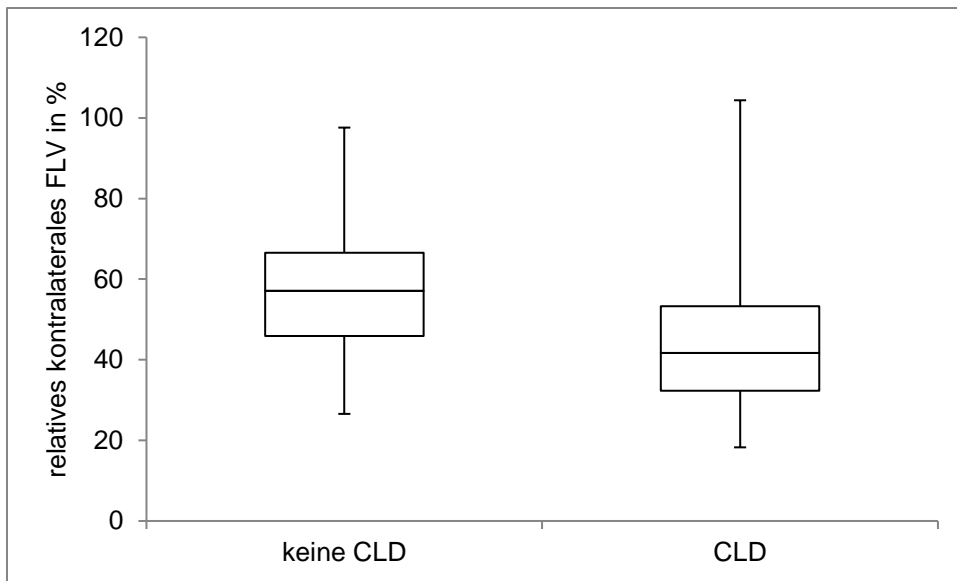


Diagramm 15: Box-and-whiskers-blot. Vergleich der relativen kontralateralen Lungenvolumina der CDH-Patienten mit linksseitigem Zwerchfeldefekt, die keine CLD entwickelten und den Kindern die eine CLD entwickelten.

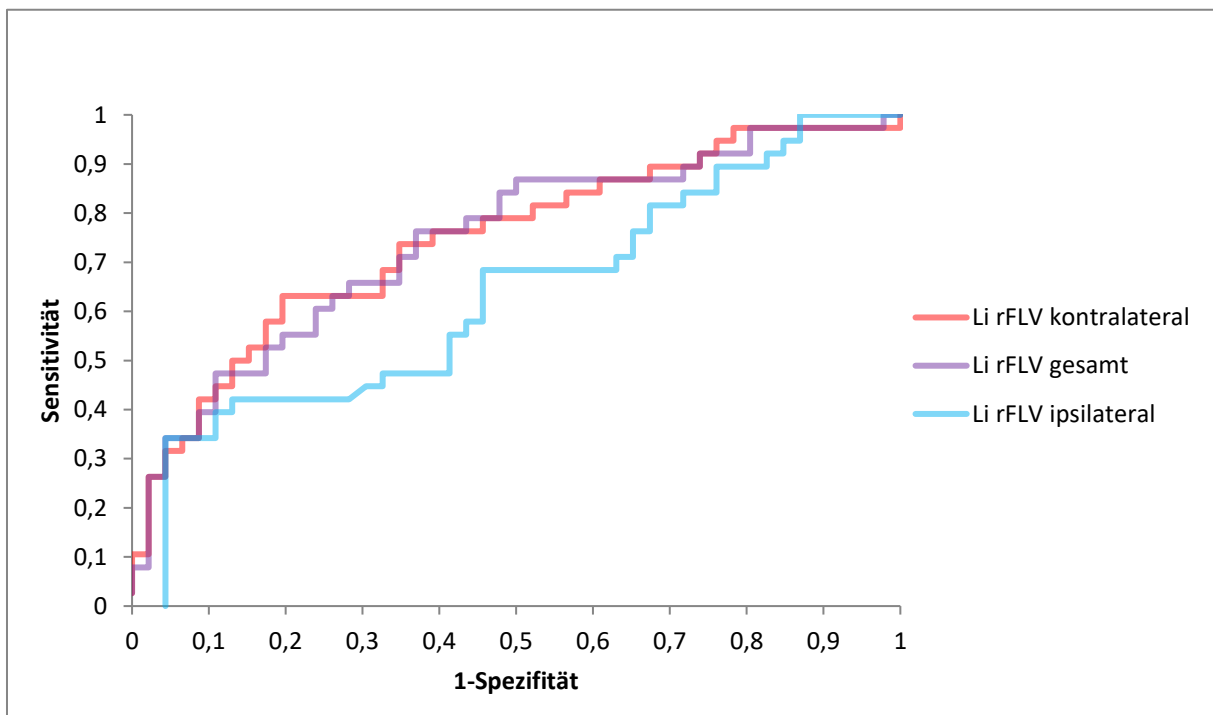


Diagramm 16: ROC-Kurven der relativen gesamt, kontralateralen und ipsilateralen Lungenvolumina linksseitiger CDH-Patienten in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit der Ausbildung einer CLD.

4. Ergebnisse

Bei Betrachtung nur der linksseitigen CDH-Fälle zeigten sich, wie auch im Gesamtkollektiv, das Geschlecht, die Notwendigkeit der ECMO-Therapie und das Gestationsalter bei Geburt signifikant unterschiedlich.

	p-Wert
Geschlecht	0,0108
ECMO	<0,0001
Alter der Mutter	0,1350
Geburtsgewicht	0,1007

	Keine CLD	CLD	p-Wert
Gestationsalter bei Geburt	37,8 (± 1,1) SSW	37,1 (± 1,8) SSW	0,0326

Das relative ipsilaterale Lungenvolumen ergab allerdings nur eine Tendenz zu einem signifikanten Unterschied. Die anderen volumenassoziierten Parameter waren weiterhin signifikant unterschiedlich.

	Keine CLD	CLD	p-Wert
Absolutes tFLV	28,9 (± 8,6) ml	19,4 (± 7,1) ml	<0,0001
Relatives tFLV	38,3 (± 13,2) %	28,5 (± 11,7) %	0,0006
Absolutes ipsilaterales FLV	4,1 (± 3,7) ml	2,4 (± 2,2) ml	0,0117
Relatives ipsilaterales FLV	12,6 (± 11,9) %	8,3 (± 7,8) %	0,0536
Absolutes kontralaterales FLV	24,9 (± 6,1) ml	17,0 (± 6,2) ml	<0,0001
Relatives kontralaterales FLV	58,6 (± 16,6) %	44,3 (± 17,1) %	0,0002

Die AUCs von gesamt-rFLV und kontralateralem rFLV zeigen sich wiederum ähnlich untereinander und verhalten sich allgemein annähernd gleich zu denen des Gesamtkollektivs.

	AUC
Relatives tFLV	0,744
Relatives kontralaterales FLV	0,746
Relatives ipsilaterales FLV	0,633

5. Diskussion

5.1 Allgemeine Patientendaten

Unser Patientenkollektiv unterliegt einer gewissen Selektion, da Kinder mit Chromosomenaberrationen, angeborenen Fehlbildungen, die ihrerseits wiederum die Mortalität und Morbidität beeinflussen können oder die nicht mit dem Leben vereinbar sind, sowie bilaterale CDHs ausgeschlossen wurden. Diese Vorgehensweise ist in der Literatur aber üblich, um den Einfluss anderer Krankheiten auf die Ergebnisse zu minimieren.

Vergleichbar mit großen multizentrischen Studien^{13, 45, 48} beträgt auch bei uns das Geschlechterverhältnis etwa 1,5:1 zugunsten männlicher Patienten (61,7% vs. 38,3%).

Bezüglich der Seite des Defekts weichen wir etwas von bisher veröffentlichten Studien ab. Während andere Arbeiten zwischen 77% und 87% linksseitige Zwerchfeldefekte angeben, enthält unsere Studienpopulation 90,7% linksseitige Hernien.^{13, 14, 48} Dies könnte einen positiven Einfluss auf den klinischen Verlauf haben, da die rechtsseitige CDH vermutlich mit einer höheren Morbidität und Mortalität behaftet ist.^{49, 62}

Ähnlichkeiten bezüglich des Geburtsgewichts und der Dauer der Schwangerschaft finden sich ebenfalls zwischen unseren Daten und einer multizentrischen Studie von van den Hout et al.⁴⁸ Im Schnitt kamen in dieser Studie die Kinder eine Woche später und etwa 140g schwerer auf die Welt.

5.2 Klinischer Verlauf

Der klinische Verlauf ist, bedingt durch den Ausschluss zusätzlicher Fehlbildungen, entsprechend besser, als es populationsbasierte Studien angeben. In diese Publikationen wird zudem häufig auch noch die „hidden mortality“⁶³ einbezogen, die auch Aborte oder Totgeburten einschließt. Andererseits besteht an der UMM eine Negativselektion der Fälle, da das Krankenhaus ein Zentrum für die Behandlung von CDH-Patienten ist und folglich Patienten aus ganz Deutschland zugewiesen bekommt, die andersorts nicht ausreichend therapiert werden könnten. Ein weiterer, für diese Studie unvermeidbarer, Grund für eine eher höher zu erwartende Mortalität ist, dass die CDH bereits pränatal bekannt sein musste, da sonst kein MRT der schwangeren Mutter erfolgt wäre.⁴⁸

Dennoch befindet sich die in dieser Arbeit beobachtete Mortalität von 15,0% deutlich unterhalb der, in anderen Studien mit ähnlicher Selektion, gefundenen Werte von etwa 25%.^{45, 48}

Ein möglicher statistischer Fehler, der in der Auswertung der ECMO-Daten nicht zu vermeiden war, ist, dass Kinder deren Verlauf zu schlecht für den Einsatz einer ECMO-Therapie war oder die vor einem möglichen Beginn dieser Therapie verstorben sind, nicht gesondert erwähnt wurden. Somit sind in der Gruppe der Kinder mit ECMO tendenziell weniger Kinder mit schlechterem klinischen Verlauf, als anhand der ECMO-Einschlusskriterien diese Therapie erhalten hätten sollen. Im Vergleich zu den bei uns verstorbenen 22,0% der Kinder mit ECMO-Therapie fanden sich in der Literatur bei Kindern mit unterschiedlichen Grunderkrankungen Mortalitätsraten von 44%,⁴² bei Kindern mit CDH von 39%¹³ beziehungsweise in einer älteren Studie sogar von nur 13%.⁵⁶

Die CLD, die wir mit einer Häufigkeit von 46,2% der an Tag 28 lebenden Kinder beobachteten, entspricht ebenfalls den Werten der bereits oben erwähnten Studie von van den Hout et al.⁴⁸

5.3 Epidemiologische Parameter

Wie es auch bei gesunden Kindern zu beobachten ist und passend zu Ergebnissen der CDH Study Group und anderen Studien, zeigen auch in unserer Studie Kinder mit größerem Geburtsgewicht und höherem Gestationsalter bei Geburt eine höhere Überlebenschance.^{22, 48}

Bei unserer Analyse benötigten rechtsseitige CDH-Patienten häufiger eine ECMO-Therapie als linksseitige. Dieses Ergebnis sollte aber kritisch betrachtet werden, da die doch sehr geringe Fallzahl von zehn Patienten mit rechtsseitiger CDH zwar statistisch signifikante Ergebnisse liefert, diese aber nicht unbedingt zu verallgemeinern sind.

Bezüglich der CLD war das männliche Geschlecht, ebenso wie eine benötigte ECMO-Therapie, in unserer Studie als Risikofaktor zu bestimmen. Ebenfalls eine höhere Wahrscheinlichkeit eine CLD zu entwickeln, hatten Kinder mit geringerem Gestationsalter bei der Geburt. Dieser Faktor wurde ebenfalls in einer Arbeit von van den Hout et al.⁴⁸ bereits als Risikofaktor für eine CLD beschrieben. Die drei weiteren von ihnen beschriebenen Risikofaktoren, deren Auswirkung auf die Entwicklung einer CLD wir ebenfalls untersucht haben, konnten wir allerdings nicht bestätigen. In dieser, 2010 veröffentlichten Arbeit von van den Hout, lieferten die Defektlokalisierung und das Geburtsgewicht statistisch signifikante Ergebnisse, während das Geschlecht keinen Unterschied aufwies.

5.4 Fetales Lungenvolumen

Dass das ipsilaterale Lungenvolumen bei CDH deutlich kleiner ist als das kontralaterale Lungenvolumen, welches aber ebenfalls in seiner Größe eingeschränkt ist, wurde bereits in den 1960er Jahren veröffentlicht. Dort berichtet Areechon et al. von zwei Patienten, deren ipsilaterale Lungen deutlich kleiner als die Hälfte der normalen Lunge, die kontralateralen Lungen etwas größer als die Hälfte einer normalen Lunge erscheinen.⁶⁴

5.4.1 Absolutes fetales Lungenvolumen

Peralta et al. (2006)⁶⁵ veröffentlichten eine Arbeit, in der 42 Feten eingeschlossen wurden, deren Lungengrößen ultrasonographisch bestimmt wurden. Es ergaben sich dabei ipsilaterale Lungenvolumina von 2,0 bzw. 2,3 ml bei links- respektive rechtsseitiger CDH und kontralaterale FLV von 6,3 und 5,1 ml. Im Schnitt hatten diese Feten ein Gestationsalter von 26 SSW.

Die MRT-Aufnahmen, die unserer Arbeit zu Grunde liegen, wurden im Schnitt mit einem Gestationsalter von 33 Wochen aufgenommen. Ein somit größer zu erwartendes Lungenvolumen konnten wir für die kontralaterale Seite, mit 20,0 und 16,9 ml (links- bzw. rechtsseitige CDH), bestätigen. Ebenso zeigte sich die ipsilaterale Lunge bei linksseitiger CDH mit 3,1 ml größer als bei Peralta. Bei rechtsseitiger CDH zeigte sich jedoch im Schnitt ein kleineres Volumen (2,0 ml). Dieser Unterschied zwischen den ipsilateralen Lungenvolumina zeigte sich in der vorliegenden Arbeit als signifikant. Weshalb die ipsilaterale Lunge bei rechtsseitiger CDH kleiner ist als bei linksseitiger CDH kann bisher nur gemutmaßt werden. Eine mögliche Theorie ist, dass bei rechtsseitiger CHD mit der Leber ein massiveres Organ herniert, wodurch das Lungenwachstum stärker eingeschränkt wird. Wahrscheinlicher und besser belegbar wäre jedoch folgende These: Bei rechtsseitiger CDH ist die Wahrscheinlichkeit der pränatalen Diagnose geringer als bei linksseitigem Defekt.⁴⁹ Daraus könnte man schließen, dass bei rechtsseitiger CDH der Defekt größer sein muss, um pränatal entdeckt zu werden und somit jene (für unsere Arbeit notwendigerweise pränatal detektierten) rechtsseitigen Zwerchfellhernien durchschnittlich schwerere Defekte haben, wodurch mehr Abdominalorgane hernieren können. Auf den klinischen Verlauf scheint dies aber nur geringen Einfluss zu haben, da in unserer Auswertung nur für die Wahrscheinlichkeit

einer ECMO-Therapie die Defektseite signifikante Unterschiede aufweist. Für die Überlebenswahrscheinlichkeit und für das Risiko eine CLD zu entwickeln hat es keine Auswirkung. Diese Aussage deckt sich wiederum mit der aktuellen Datenlage bezüglich der nach Defektlokalisierung getrennt ausgewerteten Arbeiten. Diese bieten sehr uneinheitliche Ergebnisse, teilweise für einen tendenziell besseren,^{2, 50} teilweise für einen schlechteren klinischen Verlauf^{23, 49, 62} von rechtsseitigen CDH-Patienten. In einigen Arbeiten werden hinsichtlich der Morbidität und Mortalität keine Unterschiede zwischen rechts- und linksseitiger CDH festgestellt.^{66, 67}

5.4.2 Relatives fetales Lungenvolumen

Das relative fetale Lungenvolumen ist, durch den Vergleich mit lungengesunden Feten zum gleichen Zeitpunkt der Gestation, ein sinnvollerer Parameter als das absolute Lungenvolumen, insbesondere, wenn das Gestationsalter im nicht gleich ist. Diese These stützt sich auf mehrere Arbeiten, in denen das gesamte Lungenvolumen als relativer Wert verwendet wird, oder die den oben genannten Vergleich bei gleichem Gestationsalter, ermöglichen.^{4, 61, 68} Als Schlussfolgerung daraus haben wir für das seitengetrennte Lungenvolumen ebenfalls relative Werte ermittelt. Als Referenzgruppe nutzten wir das bereits mehrfach erwähnte Normalkollektiv von Rypens et al. (2001).⁶¹ Die statistische Auswertung unserer Daten zeigte, dass die ipsilaterale Lunge bei linksseitiger CDH ein relatives Lungenvolumen von 9,9%, bei rechtsseitiger CDH ein rFLV von 4,8% aufweist. Dieser Unterschied zeigt sich ebenso signifikant, wie es schon beim absoluten FLV der Fall gewesen ist. Das relative kontralaterale FLV erreichte durchschnittlich Werte von 49,2% bei linksseitiger CDH und 45,7% bei rechtsseitiger CDH. Das relative tFLV betrug im Schnitt 31,9% bzw. 22,8%.

Als Vergleich zu den relativen Werten liefert die bereits oben zitierte Arbeit von Peralta et al. auch sonographische Daten. Diese relativen Werte stützen sich allerdings nicht auf das Normalkollektiv von Rypens, sondern auf ein von Peralta et al. selbst ebenfalls 2006 veröffentlichtes Kollektiv.⁶⁹

Um eine Vergleichbarkeit zu den Ergebnissen unserer Feten zu ermöglichen, haben wir diese Daten zum einen mit dem per Sonographie erhobenen Normalkollektiv von Peralta et al. und zum anderen mit dem per MRT erhobenen Normalkollektiv von

Rypens et al. verglichen, um relative Lungenvolumina zu erhalten. Das Ergebnis zeigt folgende Tabelle.

	Peralta / Peralta		Peralta / Rypens		Diese Arbeit	
	rFLV links	rFLV rechts	rFLV links	rFLV rechts	rFLV links	rFLV rechts
Li CDH	18,2%	39,8%	13,9%	32,8%	9,9%	49,2%
Re CDH	41,0%	13,8%	31,1%	11,2%	45,7%	4,8%

Allgemein lässt diese Tabelle einen Rückschluss auf die Normalkollektive zu. Das Lungenvolumen im Normalkollektiv von Peralta wird kleiner erwartet als bei Rypens. Diese Auswertung unterstützt die Vermutung, die wir bei den absoluten Werten schon hatten. Das ipsilaterale Lungenvolumen bei rechtsseitiger, aber auch bei linksseitiger CDH, stellt sich kleiner dar, als Peralta es per Sonographie ausgemessen hatte. Die kontralateralen Lungenvolumina zeigten sich hingegen in unserer Arbeit größer als bei Peralta. Beide Ergebnisse sind dabei unabhängig davon, ob den Daten von Peralta das Eigene oder das Kollektiv von Rypens als Vergleich zugrunde gelegt wird. Ähnlichere Ergebnisse zu unseren kontralateralen rFLVs finden sich in einer Arbeit von Ruano et al. (2012).⁷⁰ Dort wird in der Untersuchung von 108 Feten ein sonographisch ermitteltes kontralaterales rFLV von 52% beschrieben. Einen Vergleichswert für das von uns berechnete gesamt rFLV von 31,0 (\pm 13,4) % findet sich in einer Arbeit von Gorincour et al (2005).⁴ Dort wird unter 77 Feten ein rFLV von 28,6 (\pm 13,9) % beschrieben.

Die praktische Anwendung der in 5.4 beschriebenen Daten zeigen die folgenden Kapitel 5.5-5.7. Dort wird erläutert in wie weit die berechneten relativen Lungenvolumina eine Voraussage bezüglich unserer klinischen Parameter (Überleben, ECMO und CLD) zulassen.

5.5 Vergleich der gesamt und kontralateralen Volumina in Bezug auf das Überleben

Die aktuell etablierten volumenbezogenen Parameter sind zum einen die sonographisch bestimmte o/e LHR und das mittels MRT untersuchte gesamt-rFLV. Entsprechend gut sind deren prognostische Wertigkeit in den letzten Jahren untersucht worden. Beispiele für diese Arbeiten sind von Gorincour et al. 2005,⁴ Jani et al. in den Jahren 2007-2009^{3, 29, 71} und Arbeiten der Mannheimer Forschungsgruppe seit 2009.^{5, 33, 53, 72} Die o/e LHR ist in diesen Arbeiten mit AUCs um 0,78 durchweg als sehr guter prognostischer Parameter anzusehen. Bezogen auf das gesamt-rFLV zeichnet sich ein Trend hin zu besserer prognostischer Wertigkeit ab. Während bei Gorincour et al. im Jahre 2005 eine AUC von 0,705 publiziert wurde, zeigte sich bei Jani et al. 3 Jahre später bereits ein Wert von 0,786. In Folgejahren sind dann in den Arbeiten der Mannheimer Forschungsgruppe Werte von 0,799 – 0,819 berechnet worden.

Diese hohe Präzision der gesamt-rFLV in der Vorhersage der Mortalität konnten wir mit unserer Arbeit und einer AUC von 0,825 weiter bekräftigen.

Die erstmals in dieser Arbeit ausgewerteten, per MRT erhobenen kontralateralen rFLVs zeigten sich mit $p < 0,0001$ und AUCs von 0,859 sogar tendenziell besser und somit ebenfalls als sehr wertvoller Parameter.

Als Vergleich zu diesem Parameter eignen sich die sonographisch erhobenen o/e LHRs didaktisch hervorragend, da diese ebenfalls nur anhand der kontralateralen Lunge bestimmt werden. Unter anderem deshalb, weil, wie Jani et al. 2007⁷¹ beschrieben haben, die ipsilaterale Lunge nur in etwa 60% der Fälle in der Sonographie sichtbar ist. Die allerdings damals beschriebene Überlegenheit des 2D-, gegenüber des 3D-Ultraschalls, konnten Kehl et al. 2013⁵³ mit ihrer Arbeit widerlegen.

Die AUC des ipsilateralen rFLV, deren Berechnung ebenfalls ein Novum darstellt, konnte erwartungsgemäß mit einem Wert von 0,617 keine annähernd guten Modelle aufweisen.

Die absoluten Werte zeigten sich in unserer Arbeit ebenfalls allesamt signifikant und vergleichbar mit anderen Arbeiten. Jedoch sollten sie aus bereits genannten Gründen der Vergleichbarkeit, vor allem bei der Berechnung der Prognose eines einzelnen Fötus, hinter den relativen Werten zurückstehen.

5. Diskussion

Bei gesonderter Betrachtung der linksseitigen Zwerchfellhernien zeigt sich ein im Vergleich zum Gesamtkollektiv verbesserter Zusammenhang zwischen Lungenvolumen und Überlebenschance (AUC= 0,855 gesamt- bzw. 0,878 kontralaterales rFLV und 0,653 ipsilaterales rFLV).

Die prognostische Wertigkeit unserer Parameter konnten wir durch Hinzunahme des Geburtsgewichts in die Modelle noch verbessern. Es ergaben sich dann für alle Kinder AUCs von 0,882 und 0,900 für gesamt-rFLV und kontralaterales rFLV und für nur linksseitige CDH Werte von 0,898 und 0,912. Das ipsilaterale rFLV erreichte dadurch Werte von jeweils 0,807. Da das Geburtsgewicht aber erst bei Geburt bestimmt werden kann, fällt dadurch ein wichtiger Aspekt, nämlich der des frühzeitigen Erkennens und der daran anschließenden Planung von Geburt und Perinatalperiode, weg. Ob sich diese Verbesserung der Präzision auch durch Hochrechnungen des Geburtsgewichts basierend auf dem Fetalgewicht, oder durch Nutzung des Fetalgewichts, erreichen lässt, muss in zukünftigen Studien untersucht werden.

5.6 Vergleich der gesamt und kontralateralen Volumina in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit einer ECMO-Therapie

Die pränatale Abschätzung der Notwendigkeit einer ECMO-Therapie gilt in der CDH-Behandlung als wichtiger Parameter, da die Notwendigkeit dieser Therapie die Verlegung in ein entsprechend ausgestattetes Zentrum notwendig macht und sie die Überlebenschancen des Kindes um bis zu 100% verbessern kann.

Bei der Abschätzung der prognostischen Wertigkeit bisher verwendeter, volumenbasierter Parameter, können wir uns auf Arbeiten der Mannheimer Forschungsgruppe stützen.^{5, 33, 53, 72} Die älteste dieser 4 Arbeiten, die 2009 von Kilian et al. veröffentlicht wurde, stellte den Vergleich der prognostischen Wertigkeit der sonographisch ermittelten o/e LHR, einer MRT basierten o/e LHR und der MRT gesamt-rFLV in Bezug auf die Notwendigkeit der ECMO-Therapie an. Sie konnte zeigen, dass diese 3 Methoden mit AUCs von 0,784, 0,799 und 0,800 vergleichbar präzise Ergebnisse lieferten. Kehl et al. (2013) untersuchten in ihrer Arbeit mehrere auf 3D-Ultraschall basierende Messmethoden und verglichen diese untereinander, sowie gegen das MRT gesamt-rFLV. Die beste ultraschallbasierte Methode erreichte eine AUC von 0,820, während die MRT gesamt-rFLV einen Wert von 0,835 erreichte. Ein etwas schlechteres Ergebnis in dieser Kategorie fand sich in der Arbeit von Walleyo et al. (2013) mit einer AUC von 0,742.

In unserer Arbeit zeigte sich das gesamt-rFLV mit einer AUC von 0,826 ebenfalls als sehr hochwertiger Parameter zur Abschätzung, ob diese invasive Therapie notwendig ist oder nicht. Das kontralaterale rFLV ergab eine AUC von 0,805 und ist damit etwas schlechter als das gesamt-rFLV, aber dennoch ein hochwertiger Vorhersagewert. Deutlich schlechtere Modelle wurden erwartungsgemäß anhand des ipsilateralen rFLV berechnet und erreichten eine AUC von 0,673

Für linksseitige CDH-Patienten kann die Notwendigkeit einer ECMO-Therapie sogar noch besser anhand der relativen Lungenvolumina abgeschätzt werden. Das gesamt-rFLV erreichte eine AUC von 0,820, das kontralaterale rFLV 0,825. Die AUC für die ipsilateralen Werte ergab 0,655

Auch die Präzision in der Abschätzung, ob eine ECMO-Therapie im Verlauf benötigt wird, konnte, mit einer Ausnahme, durch Hinzunahme des Geburtsgewichts in die Berechnungsmodelle auf 0,849 (gesamt), 0,818 (kontralateral) bzw. 0,669

(ipsilateral) und für linksseitige CDH auf 0,845 (gesamt), 0,840 (kontralateral) bzw. 0,657 (ipsilateral), verbessert werden.

5.7 Vergleich der gesamt und kontralateralen Volumina in Bezug auf die Ausbildung einer CLD

Über die Qualität der Sonographie in der Vorhersage der CLD sind leider nicht allzu viele Daten publiziert worden. Jani et al. bescheinigten der Sono-o/e LHR 2009 eine gute prognostische Wertigkeit, jedoch ohne die genauen AUCs zu publizieren. Genauere Daten gibt es hingegen für die MRT gesamt-rFLV. Besonders die Arbeit von Debus et al. 2013⁷³ konnte mit einer AUC von 0,857 eine hervorragende prognostische Wertigkeit nachweisen. Schaible et al. (2012) konnten ein ähnlich gutes Ergebnis, allerdings mit einem um das Gestationsalter und die Leberverlagerung erweitertem Modell, zeigen (AUC 0,83). Walleyo et al. (2013) beobachtete eine AUC von 0,762.

Die 93 Kinder unserer Studienpopulation, die den für die Diagnosestellung notwendigen Tag 28 überlebten, erreichten mit ihrem gesamt rFLV eine AUC von 0,732. Unwesentlich besser zeigte sich das Ergebnis für das kontralaterale rFLV mit 0,733. Bei linksseitiger CDH sind die Ergebnisse mit 0,744 für gesamt-rFLV und 0,746 bei kontralateralem rFLV ähnlich. Die AUCs der ipsilateralen rFLVs wiesen wiederum erwartungsgemäß deutlich schwächere Modelle mit Werten von 0,636 und 0,633 auf.

Trotz der verbesserungswürdigen AUCs konnten wir in dieser Kategorie das Geburtsgewicht nicht in die Modelle einfügen, da es sich in den univarianten Auswertungen als nicht signifikant unterschiedlich erwies.

6. Zusammenfassung

Die CDH ist trotz intensiver Forschung und großen Fortschritten im Bereich der Diagnostik und Therapie immer noch ein Krankheitsbild mit hoher Mortalität und Morbidität. Auch wenn Ärzte es meist vermeiden wollen ihren Patienten genaue Zahlen in Hinblick auf Überlebenswahrscheinlichkeiten oder das Risiko für Folgeerkrankungen zu nennen, sind diese meist dennoch dankbar, wenn eine frühzeitige realistische Einschätzung der Prognose abgegeben werden kann. Ebenso ist diese Einschätzung auch für die weitere Gestaltung der Schwangerschaft, der Geburt und der postnatalen Periode von entscheidender Wichtigkeit.

Ziel dieser Arbeit war es das mittels MRT gemessene und in Relation zu lungengesunden Feten des gleichen Gestationsalters gesetzte, FLV bei Patienten mit CDH seitengetreunt zu betrachten sowie dessen prognostische Wertigkeit in Hinblick auf die klinischen Outcome-Parameter Überleben, ECMO-Bedarf und Entwicklung einer CLD zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden in der vorliegenden Studie die Daten von 107 Feten, die an der UMM zwischen 2009 und 2013 eine MRT-Untersuchung erhielten und in der Folge auch dort mit einer CDH geboren und behandelt wurden, ausgewertet.

Wir konnten zeigen, dass die ipsilaterale Lunge mit 3,1 ml bei linksseitiger CDH bzw. 2,0 ml bei rechtsseitiger CDH, entsprechend 9,9 % bzw. 4,8 % relativem Lungenvolumen, im Vergleich zu gesunden Feten stark verkleinert ist und dass sich die kontralaterale Lunge mit etwas weniger als 50 % relativem Lungenvolumen ebenfalls deutlich größengemindert darstellt.

Unsere Ergebnisse zeigten weiterhin deutliche Übereinstimmungen in den, in früheren Arbeiten, bereits untersuchten epidemiologischen Parametern Geburtsgewicht, Gestationsalter bei Geburt, Alter der Mutter bei Geburt und Geschlecht, sowie den bisher verwendeten volumenassoziierten Parametern (gesamt-Lungenvolumen und gesamt relatives FLV).

Das kontralaterale rFLV, welches in dieser Arbeit auf seine prognostische Wertigkeit untersucht wurde, konnte bezüglich der Präzision der Vorhersage des klinischen Verlaufs, vor allem in den Kategorien Überleben und ECMO hervorragende Werte

liefern. Diese waren in den Subgruppen Überleben: alle und linksseitige CDH, sowie ECMO: linksseitige CDH, sogar besser als das gesamte rFLV und die sonographisch bestimmten prognostischen Parameter anderer Arbeiten. Ein Mehraufwand zur Bestimmung des Parameters ist zumindest an der UMM nicht zu erwarten, da dort dieser Wert bereits routinemäßig in der Auswertung der MRT-Untersuchung erhoben wird.

Als Fazit bleibt für diese Arbeit, dass nun auch die mittels fetaler MRT untersuchten, relativen seitengetrenten FLVs in einer ausreichend großen Fallstudie berechnet wurden und die Gewissheit, dass mit dem kontralateralen relativen Lungenvolumen ein weiterer Parameter zur Verfügung steht, um den klinischen Verlauf der Feten bereits frühestmöglich prognostizieren zu können. Die Sonographie wird aber durch ihre breite Verfügbarkeit und den routinemäßigen Einsatz in der Schwangerschaftsvorsorge weiterhin das diagnostische Mittel sein, mit dem, sofern keine erschwerten Bedingungen vorliegen, die meisten CDH diagnostiziert werden und die ersten Prognosen erhoben werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Bundesamt, S: Geburtentrends und Familiensituation 2012. 2013.
2. Rohana, J, Boo, NY, Thambidorai, CR: Early outcome of congenital diaphragmatic hernia in a Malaysian tertiary centre. *Singapore medical journal*, 49: 142-144, 2008.
3. Jani, JC, Benachi, A, Nicolaidis, KH, Allegaert, K, Gratacos, E, Mazkereth, R, Matis, J, Tibboel, D, Van Heijst, A, Storme, L, Rousseau, V, Greenough, A, Deprest, JA: Prenatal prediction of neonatal morbidity in survivors with congenital diaphragmatic hernia: a multicenter study. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 33: 64-69, 2009.
4. Gorincour, G, Bouvenot, J, Mouro, MG, Sonigo, P, Chaumoitre, K, Garel, C, Guibaud, L, Rypens, F, Avni, F, Cassart, M, Maugey-Laulom, B, Bourliere-Najean, B, Brunelle, F, Durand, C, Eurin, D, Groupe Radiopédiatrique de Recherche en Imagerie, F: Prenatal prognosis of congenital diaphragmatic hernia using magnetic resonance imaging measurement of fetal lung volume. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 26: 738-744, 2005.
5. Kilian, AK, Busing, KA, Schuetz, EM, Schaible, T, Neff, KW: Fetal MR lung volumetry in congenital diaphragmatic hernia (CDH): prediction of clinical outcome and the need for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Klinische Padiatrie*, 221: 295-301, 2009.
6. Jani, JC, Cannie, M, Peralta, CF, Deprest, JA, Nicolaidis, KH, Dymarkowski, S: Lung volumes in fetuses with congenital diaphragmatic hernia: comparison of 3D US and MR imaging assessments. *Radiology*, 244: 575-582, 2007.
7. Sadler, TW, Langman, J, Drews, U: *Medizinische Embryologie : die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen*, Stuttgart [u.a.], Thieme, 2003.
8. Rohen, JW, Lütjen-Drecoll, E, Rohen Lütjen, D: *Funktionelle Embryologie : die Entwicklung der Funktionssysteme des menschlichen Organismus ; mit 9 Tabellen*, Stuttgart [u.a.], Schattauer, 2006.
9. Inc, WdG, Pschyrembel, W: *Pschyrembel® Klinisches Wörterbuch*, De Gruyter, 2007.
10. Schweinitz, D, Ure, B: *Kinderchirurgie : Viszerale und allgemeine Chirurgie des Kindesalters*, [s.l.], Springer-Verlag, 2009.
11. Moore, KL, Persaud, TVN, Torchia, MG: *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*, Elsevier Health Sciences, 2011.
12. Kilian, AK, Busing, KA, Schaible, T, Neff, KW: Fetal magnetic resonance imaging. Diagnostics in congenital diaphragmatic hernia. *Der Radiologe*, 46: 128-132, 2006.
13. Seetharamaiah, R, Younger, JG, Bartlett, RH, Hirschl, RB: Factors associated with survival in infants with congenital diaphragmatic hernia requiring extracorporeal membrane oxygenation: a report from the Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. *Journal of pediatric surgery*, 44: 1315-1321, 2009.
14. Veenma, DC, de Klein, A, Tibboel, D: Developmental and genetic aspects of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatric pulmonology*, 47: 534-545, 2012.

15. Lazar, DA, Ruano, R, Cass, DL, Moise, KJ, Jr., Johnson, A, Lee, TC, Cassady, CI, Olutoye, OO: Defining "liver-up": does the volume of liver herniation predict outcome for fetuses with isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia? *Journal of pediatric surgery*, 47: 1058-1062, 2012.
16. Heinrich, M, Schäffer, K, von Schweinitz, D: *Kinderchirurgie: Basiswissen und Praxis*, Zuckschwerdt Verlag, 2008.
17. Schmidt, RF, Lang, F, Heckmann, M: *Physiologie Des Menschen: Mit Pathophysiologie*, Springer London, Limited, 2007.
18. Ackerman, KG, Pober, BR: Congenital diaphragmatic hernia and pulmonary hypoplasia: new insights from developmental biology and genetics. *American journal of medical genetics Part C, Seminars in medical genetics*, 145C: 105-108, 2007.
19. Kotecha, S, Barbato, A, Bush, A, Claus, F, Davenport, M, Delacourt, C, Deprest, J, Eber, E, Frenckner, B, Greenough, A, Nicholson, AG, Anton-Pacheco, JL, Midulla, F: Congenital diaphragmatic hernia. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*, 39: 820-829, 2012.
20. Pober, BR: Overview of epidemiology, genetics, birth defects, and chromosome abnormalities associated with CDH. *American journal of medical genetics Part C, Seminars in medical genetics*, 145C: 158-171, 2007.
21. van den Hout, L, Schaible, T, Cohen-Overbeek, TE, Hop, W, Siemer, J, van de Ven, K, Wessel, L, Tibboel, D, Reiss, I: Actual outcome in infants with congenital diaphragmatic hernia: the role of a standardized postnatal treatment protocol. *Fetal diagnosis and therapy*, 29: 55-63, 2011.
22. Samangaya, RA, Choudhri, S, Murphy, F, Zaidi, T, Gillham, JC, Morabito, A: Outcomes of congenital diaphragmatic hernia: a 12-year experience. *Prenatal diagnosis*, 32: 523-529, 2012.
23. Skari, H, Bjornland, K, Haugen, G, Egeland, T, Emblem, R: Congenital diaphragmatic hernia: a meta-analysis of mortality factors. *Journal of pediatric surgery*, 35: 1187-1197, 2000.
24. Tovar, JA: Congenital diaphragmatic hernia. *Orphanet journal of rare diseases*, 7: 1, 2012.
25. Friedman, S, Chen, C, Chapman, JS, Jeruss, S, Terrin, N, Tighiouart, H, Parsons, SK, Wilson, JM: Neurodevelopmental outcomes of congenital diaphragmatic hernia survivors followed in a multidisciplinary clinic at ages 1 and 3. *Journal of pediatric surgery*, 43: 1035-1043, 2008.
26. Bohn, D: Congenital diaphragmatic hernia. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 166: 911-915, 2002.
27. Jani, JC, Peralta, CF, Nicolaidis, KH: Lung-to-head ratio: a need to unify the technique. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 39: 2-6, 2012.
28. Weishaupt, D, Köchli, VD, Marincek, B: *Wie funktioniert MRI? : Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. 6. Auflage ed. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 2009.
29. Jani, J, Cannie, M, Sonigo, P, Robert, Y, Moreno, O, Benachi, A, Vaast, P, Gratacos, E, Nicolaidis, KH, Deprest, J: Value of prenatal magnetic resonance imaging in the prediction of postnatal outcome in fetuses with diaphragmatic hernia. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official*

- journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 32: 793-799, 2008.
30. Neff, KW, Kilian, AK, Schaible, T, Schutz, EM, Busing, KA: Prediction of mortality and need for neonatal extracorporeal membrane oxygenation in fetuses with congenital diaphragmatic hernia: logistic regression analysis based on MRI fetal lung volume measurements. *AJR American journal of roentgenology*, 189: 1307-1311, 2007.
 31. Busing, KA, Kilian, AK, Schaible, T, Debus, A, Weiss, C, Neff, KW: Reliability and validity of MR image lung volume measurement in fetuses with congenital diaphragmatic hernia and in vitro lung models. *Radiology*, 246: 553-561, 2008.
 32. Shellock, FG, Kanal, E: Policies, guidelines, and recommendations for MR imaging safety and patient management. SMRI Safety Committee. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, 1: 97-101, 1991.
 33. Schaible, T, Busing, KA, Felix, JF, Hop, WC, Zahn, K, Wessel, L, Siemer, J, Neff, KW, Tibboel, D, Reiss, I, van den Hout, L: Prediction of chronic lung disease, survival and need for ECMO therapy in infants with congenital diaphragmatic hernia: additional value of fetal MRI measurements? *European journal of radiology*, 81: 1076-1082, 2012.
 34. Deprest, J, Jani, J, Gratacos, E, Vandecruys, H, Naulaers, G, Delgado, J, Greenough, A, Nicolaides, K: Fetal intervention for congenital diaphragmatic hernia: the European experience. *Seminars in perinatology*, 29: 94-103, 2005.
 35. Harrison, MR, Sydorak, RM, Farrell, JA, Kitterman, JA, Filly, RA, Albanese, CT: Fetoscopic temporary tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia: prelude to a randomized, controlled trial. *Journal of pediatric surgery*, 38: 1012-1020, 2003.
 36. Jani, JC, Nicolaides, KH, Gratacos, E, Valencia, CM, Done, E, Martinez, JM, Gucciardo, L, Cruz, R, Deprest, JA: Severe diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 34: 304-310, 2009.
 37. Jani, JC, Nicolaides, KH, Gratacos, E, Vandecruys, H, Deprest, JA: Fetal lung-to-head ratio in the prediction of survival in severe left-sided diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion (FETO). *American journal of obstetrics and gynecology*, 195: 1646-1650, 2006.
 38. Reiss, I, Schaible, T, van den Hout, L, Capolupo, I, Allegaert, K, van Heijst, A, Gorett Silva, M, Greenough, A, Tibboel, D: Standardized postnatal management of infants with congenital diaphragmatic hernia in Europe: the CDH EURO Consortium consensus. *Neonatology*, 98: 354-364, 2010.
 39. Morini, F, Goldman, A, Pierro, A: Extracorporeal membrane oxygenation in infants with congenital diaphragmatic hernia: a systematic review of the evidence. *European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie*, 16: 385-391, 2006.
 40. Group, UCE: The collaborative UK ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) trial: follow-up to 1 year of age. *Pediatrics*, 101: E1, 1998.
 41. Dassinger, MS, Copeland, DR, Gossett, J, Little, DC, Jackson, RJ, Smith, SD: Early repair of congenital diaphragmatic hernia on extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of pediatric surgery*, 45: 693-697, 2010.

42. Group, UCET: UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. UK Collaborative ECMO Trail Group. *Lancet*, 348: 75-82, 1996.
43. Buesing, KA, Kilian, AK, Schaible, T, Loff, S, Sumargo, S, Neff, KW: Extracorporeal membrane oxygenation in infants with congenital diaphragmatic hernia: follow-up MRI evaluating carotid artery reocclusion and neurologic outcome. *AJR American journal of roentgenology*, 188: 1636-1642, 2007.
44. Bennett, CC, Johnson, A, Field, DJ, Elbourne, D, Group, UKCET: UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation: follow-up to age 4 years. *Lancet*, 357: 1094-1096, 2001.
45. Doyle, NM, Lally, KP: The CDH Study Group and advances in the clinical care of the patient with congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in perinatology*, 28: 174-184, 2004.
46. Tsao, K, Lally, PA, Lally, KP: Minimally invasive repair of congenital diaphragmatic hernia. *Journal of pediatric surgery*, 46: 1158-1164, 2011.
47. Gourlay, DM, Cassidy, LD, Sato, TT, Lal, DR, Arca, MJ: Beyond feasibility: a comparison of newborns undergoing thoracoscopic and open repair of congenital diaphragmatic hernias. *Journal of pediatric surgery*, 44: 1702-1707, 2009.
48. van den Hout, L, Reiss, I, Felix, JF, Hop, WC, Lally, PA, Lally, KP, Tibboel, D, Congenital Diaphragmatic Hernia Study, G: Risk factors for chronic lung disease and mortality in newborns with congenital diaphragmatic hernia. *Neonatology*, 98: 370-380, 2010.
49. Fisher, JC, Jefferson, RA, Arkovitz, MS, Stolar, CJ: Redefining outcomes in right congenital diaphragmatic hernia. *Journal of pediatric surgery*, 43: 373-379, 2008.
50. Schaible, T, Kohl, T, Reinshagen, K, Brade, J, Neff, KW, Stressig, R, Busing, KA: Right- versus left-sided congenital diaphragmatic hernia: postnatal outcome at a specialized tertiary care center. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 13: 66-71, 2012.
51. Hedrick, HL, Danzer, E, Merchant, A, Bebbington, MW, Zhao, H, Flake, AW, Johnson, MP, Liechty, KW, Howell, LJ, Wilson, RD, Adzick, NS: Liver position and lung-to-head ratio for prediction of extracorporeal membrane oxygenation and survival in isolated left congenital diaphragmatic hernia. *American journal of obstetrics and gynecology*, 197: 422 e421-424, 2007.
52. Cannie, M, Jani, J, Chaffiotte, C, Vaast, P, Deruelle, P, Houfflin-Debarge, V, Dymarkowski, S, Deprest, J: Quantification of intrathoracic liver herniation by magnetic resonance imaging and prediction of postnatal survival in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 32: 627-632, 2008.
53. Kehl, S, Becker, L, Eckert, S, Weiss, C, Schaible, T, Neff, KW, Siemer, J, Sutterlin, M: Prediction of mortality and the need for neonatal extracorporeal membrane oxygenation therapy by 3-dimensional sonography and magnetic resonance imaging in fetuses with congenital diaphragmatic hernias. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*, 32: 981-988, 2013.

54. Grushka, JR, Laberge, JM, Puligandla, P, Skarsgard, ED, Canadian Pediatric Surgery, N: Effect of hospital case volume on outcome in congenital diaphragmatic hernia: the experience of the Canadian Pediatric Surgery Network. *Journal of pediatric surgery*, 44: 873-876, 2009.
55. O'Mahony, E, Stewart, M, Sampson, A, East, C, Palma-Dias, R: Perinatal outcome of congenital diaphragmatic hernia in an Australian tertiary hospital. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*, 52: 189-194, 2012.
56. Heiss, K, Manning, P, Oldham, KT, Coran, AG, Polley, TZ, Jr., Wesley, JR, Bartlett, RH: Reversal of mortality for congenital diaphragmatic hernia with ECMO. *Annals of surgery*, 209: 225-230, 1989.
57. Christou, H, Brodsky, D: Lung injury and bronchopulmonary dysplasia in newborn infants. *Journal of intensive care medicine*, 20: 76-87, 2005.
58. Sitzmann, FC: *Pädiatrie*, Georg Thieme Verlag, 2003.
59. Jobe, AH, Bancalari, E: Bronchopulmonary dysplasia. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 163: 1723-1729, 2001.
60. Intensivmedizin, GfNuP: Prävention und Therapie der bronchopulmonalen Dysplasie Frühgeborener. *AWMF online*, 2009.
61. Rypens, F, Metens, T, Rocourt, N, Sonigo, P, Brunelle, F, Quere, MP, Guibaud, L, Maugey-Laulom, B, Durand, C, Avni, FE, Eurin, D: Fetal lung volume: estimation at MR imaging-initial results. *Radiology*, 219: 236-241, 2001.
62. Skari, H, Bjornland, K, Frenckner, B, Friberg, LG, Heikkinen, M, Hurme, T, Loe, B, Mollerlokken, G, Nielsen, OH, Qvist, N, Rintala, R, Sandgren, K, Wester, T, Emblem, R: Congenital diaphragmatic hernia in Scandinavia from 1995 to 1998: Predictors of mortality. *Journal of pediatric surgery*, 37: 1269-1275, 2002.
63. Harrison, MR, Bjordal, RI, Langmark, F, Knutrud, O: Congenital diaphragmatic hernia: the hidden mortality. *Journal of pediatric surgery*, 13: 227-230, 1978.
64. Areechon, W, Eid, L: Hypoplasia of lung with congenital diaphragmatic hernia. *British medical journal*, 1: 230-233, 1963.
65. Peralta, CF, Jani, J, Cos, T, Nicolaidis, KH, Deprest, J: Left and right lung volumes in fetuses with diaphragmatic hernia. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 27: 551-554, 2006.
66. Stege, G, Fenton, A, Jaffray, B: Nihilism in the 1990s: the true mortality of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics*, 112: 532-535, 2003.
67. Wilson, JM, Lund, DP, Lillehei, CW, Vacanti, JP: Congenital diaphragmatic hernia--a tale of two cities: the Boston experience. *Journal of pediatric surgery*, 32: 401-405, 1997.
68. Mahieu-Caputo, D, Sonigo, P, Dommergues, M, Fournet, JC, Thalabard, JC, Abarca, C, Benachi, A, Brunelle, F, Dumez, Y: Fetal lung volume measurement by magnetic resonance imaging in congenital diaphragmatic hernia. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 108: 863-868, 2001.
69. Peralta, CF, Cavoretto, P, Csapo, B, Falcon, O, Nicolaidis, KH: Lung and heart volumes by three-dimensional ultrasound in normal fetuses at 12-32 weeks' gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 27: 128-133, 2006.

70. Ruano, R, Takashi, E, da Silva, MM, Campos, JA, Tannuri, U, Zugaib, M: Prediction and probability of neonatal outcome in isolated congenital diaphragmatic hernia using multiple ultrasound parameters. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 39: 42-49, 2012.
71. Jani, JC, Peralta, CF, Ruano, R, Benachi, A, Done, E, Nicolaidis, KH, Deprest, JA: Comparison of fetal lung area to head circumference ratio with lung volume in the prediction of postnatal outcome in diaphragmatic hernia. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 30: 850-854, 2007.
72. Waleyo, A, Debus, A, Kehl, S, Weiss, C, Schoenberg, SO, Schaible, T, Büsing, KA, Neff, KW: Periodic MRI Lung Volume Assessment in Fetuses With Congenital Diaphragmatic Hernia: Prediction of Survival, Need for ECMO, and Development of Chronic Lung Disease. *American Journal of Roentgenology*, 201: 419-426, 2013.
73. Debus, A, Hagelstein, C, Kilian, AK, Weiss, C, Schonberg, SO, Schaible, T, Neff, KW, Busing, KA: Fetal Lung Volume in Congenital Diaphragmatic Hernia: Association of Prenatal MR Imaging Findings with Postnatal Chronic Lung Disease. *Radiology*, 266: 887-895, 2013.

7. Literaturverzeichnis

Die Ergebnisse der Arbeit wurden im Juli 2016 in der Fachzeitschrift *American journal of roentgenology* veröffentlicht.

Hagelstein, C, Burger-Scheidlin, S, Weis, M, Weiss, C, Schoenberg, SO, Schaible, T, Neff, KW: Separate Evaluation of the Ipsilateral and Contralateral MR Fetal Lung Volume in Patients With Congenital Diaphragmatic Hernia. *AJR American journal of roentgenology*: 1-9, 2016.

8. Lebenslauf

Persönliche Daten

Geburtsdatum 25. Oktober 1989
Geburtsort München
Familienstand Verheiratet

Schulische Ausbildung

1995 – 1999 Hans-Thoma-Grundschule in Heddesheim
1999 – 2008 Carl-Benz-Gymnasium in Ladenburg
Juni 2008 Abschluss mit Abitur

Universitäre Ausbildung

2008 – 2014 Studium der Humanmedizin an der medizinischen Fakultät
Mannheim der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
September 2010 1. Staatsexamen
Oktober 2014 Abschluss des Studiums mit dem 2. Staatsexamen

Famulaturen

Februar – März 2011 Praxis für Pädiatrie Dres. Schäfer/ Dermatidis in
Heddesheim
August – September 2011 Institut für klinische Radiologie und Nuklearmedizin
der UMM
November – Dezember 2011 Abteilung für Anästhesie des
Diakonissenkrankenhauses Mannheim
August – September 2012 Abteilung für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der UMM

Berufliche Erfahrung

Januar 2015 – heute Assistenzarzt in der 7. Med. Klinik des
Universitätsklinikums Heidelberg

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich zunächst meinem Doktorvater Prof. Dr. Neff danken, der mir es ermöglicht hat diese Arbeit zu schreiben und mich während der Datenerfassung und des Schreibens mit Rat und Tat unterstützt hat.

Ein großes Dankeschön auch an Frau Prof. Dr. Weiß, die mit der statistischen Auswertung der Daten einen großen Anteil an der Entstehung der Arbeit hatte.

Danke auch an Prof. Dr. Schaible, der sich immer wieder die Zeit nahm, um theoretisches Wissen zur CDH zu vermitteln und Fragen zu klären.

Auch an Claudia Hagelstein einen Dank für die letzte Korrektur und die Mitarbeit bei der Veröffentlichung der Arbeit.

Besonders möchte ich meinen Eltern, meinem Bruder und vor allem Inés danken, die mich in den richtigen Augenblicken motiviert haben die Arbeit fertig zu stellen.