

Aus dem Institut für Klinische Radiologie und Nuklearmedizin
der Medizinischen Fakultät Mannheim der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
(Direktor: Prof. Dr. med. S.O. Schönberg)

**Der Quotient aus Lungen- und Ganzkörpervolumen
als Prognoseparameter für die Entwicklung einer chronischen
Lungenerkrankung bei Feten mit angeborener Zwerchfellhernie**

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

vorgelegt von
Melissa Madeleine Wolf, geb. Winkler

aus
Emmendingen
2018

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Prof. Dr. K. Wolfgang Neff

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS / BEGRIFFSKLÄRUNG	1
1 Einleitung	2
1.1 Fragestellung.....	2
1.2 Grundlagen.....	5
1.2.1 Embryologie	5
1.2.2 Pathophysiologie der CDH.....	9
1.2.3 Epidemiologie.....	11
1.2.4 Pränatale Diagnostik und Prognoseparameter	17
1.2.5 Therapiemöglichkeiten	28
2 Patienten und Methoden.....	37
2.1 Patientenkollektiv	37
2.2 Fetale MRT.....	38
2.2.1 Untersuchungsprotokoll.....	38
2.2.2 Volumetrie	38
2.3 Berechnung des rFLV sowie des FLV/FBV-Quotienten.....	40
2.4 Diagnose der CLD.....	41
2.5 Statistische Auswertung.....	41
2.5.1 Deskriptive Statistik.....	41
2.5.2 Logistische Regressionsanalyse	42
2.5.3 ROC-Analyse	42
3 Ergebnisse	44
3.1 Übersicht über das Gesamtkollektiv.....	44
3.1.1 Allgemeine Parameter.....	44
3.1.2 Klinischer Verlauf in Abhängigkeit vom FLV/FBV-Quotienten und dem rFLV im Vergleich	45
3.2 Vergleichende Analyse der Patientengruppen mit/ohne CLD	52
3.2.1 Allgemeine Parameter.....	52
3.2.2 Mortalität.....	53
3.2.3 ECMO-Bedarf.....	54
3.3 Vergleichende Analyse der CLD-Subgruppen	55
3.3.1 Allgemeine Parameter.....	55
3.3.2 Mortalität.....	56
3.3.3 ECMO-Bedarf.....	56
3.4 Prognostische Wertigkeit des Quotienten FLV/FBV und des rFLV im Vergleich.....	57
3.4.1 Mortalität.....	57
3.4.2 ECMO-Bedarf.....	58
3.4.3 Entwicklung einer CLD.....	59
3.4.4 Klassifikation der CLD.....	64
4 Diskussion	68
4.1 Patienten und Methoden	68
4.1.1 Studienkollektiv	68
4.1.2 Berechnung der Prognoseparameter FLV/FBV-Quotient und rFLV.....	69
4.2 Klinischer Verlauf in Abhängigkeit vom FLV/FBV-Quotienten und dem rFLV im Vergleich	71
4.2.1 Mortalität und ECMO-Bedarf.....	71
4.2.2 Morbidität: Entwicklung einer CLD und deren Klassifikation	74
4.3 Vergleichende Analyse der Patientengruppen mit/ohne CLD	77
4.3.1 Allgemeine Parameter.....	77
4.3.2 Mortalität und ECMO-Bedarf.....	77
4.4 Prognostische Wertigkeit des Quotienten FLV/FBV und des rFLV im Vergleich.....	78

4.4.1 Mortalität und ECMO-Bedarf	78
4.4.2 Morbidität: Entwicklung einer CLD und deren Klassifikation	80
4.5 Limitationen	81
4.6 Schlussfolgerungen	82
5 Zusammenfassung.....	84
6 Literaturverzeichnis	86
Lebenslauf	101
Danksagung	102

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS / BEGRIFFSKLÄRUNG

aFLV	absolutes fetales Lungenvolumen
APGAR-Score	Punkteschema zur Beurteilung der postnatalen Adaptation eines Neugeborenen, eingeführt von Virginia Apgar
AUC	area under the curve – statistischer Parameter
BPD	bronchopulmonale Dysplasie, manchmal synonym für CLD (s.u.)
CDH	congenital diaphragmatic hernia – kongenitale Zwerchfellhernie
CLD	chronic lung disease – chronische Lungenerkrankung
ECMO	extracorporale Membranoxygenierung
eFLV	erwartetes fetales Lungenvolumen
FBV	fetal body volume – fetales Ganzkörpervolumen
FETO	fetoscopic endotracheal balloon occlusion – fetale tracheale Ballonokklusion
FiO_2	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
FLV	fetales Lungenvolumen
HASTE	half-Fourier-acquired single-shot turbo spin-echo, MRT-Sequenz
HFOV	high frequency oscillation ventilation – Hochfrequenzoszillationsventilation
LHR	lung-to-head-ratio – Mittels 2D-Sonographie ermitteltes Verhältnis von Lungenoberfläche auf Höhe des Vierkammerblicks zum fetalen Kopfumfang
MRT	Magnetresonanztomographie
NO	Stickstoffmonoxid
o/e	observed-to-expected – beobachtet vs. erwartet, relativer Wert
o/e LHR	observed-to-expected LHR
Outcome	Ergebnis, hier: klinischer Verlauf
pCO_2	Kohlendioxidpartialdruck
PPHN	persistierende pulmonale Hypertension des Neugeborenen
pO_2	Sauerstoffpartialdruck
rFLV	relatives fetales Lungenvolumen – entspricht dem o/e FLV
ROC	receiver operating characteristic – statistischer Parameter
SSW	(vollendete) Schwangerschaftswoche
TR	Repetitionszeit
TE	Echozeit
trueFISP	true fast imaging steady precession – MRT-Sequenz

1 EINLEITUNG

1.1 Fragestellung

Das Krankheitsbild der kongenitalen Zwerchfellhernie (nachfolgend CDH für „congenital diaphragmatic hernia“) wurde zum ersten Mal von Vincent Bochdalek im Jahre 1848 beschrieben und zeichnet sich durch einen angeborenen Defekt im Zwerchfell aus, durch welchen eine Hernierung von Abdominalorganen nach intrathorakal stattfindet. Im Extremfall kann der Defekt bis hin zu einer vollständigen Zwerchfellaplasie reichen [1, 2]. Die fetale Lunge wird in all ihren Komponenten, bestehend aus Lungenparenchym, Lungengefäßen und Bronchialbaum, nachhaltig in Wachstum und funktioneller Entwicklung beeinträchtigt [3, 4]. Die so bereits pränatal resultierende Lungenhypoplasie zeigt sich durch ein vermindertes Lungenvolumen sowie eine eingeschränkte Lungenfunktion [5] und ist postnatal nach ausgeschlossener Frühgeburtlichkeit und fehlenden schweren assoziierten Fehlbildungen zusammen mit der sich konsekutiv entwickelnden pulmonalen Hypertonie maßgeblicher Prognosefaktor für das Überleben und den klinischen Verlauf von Patienten mit CDH [6, 7].

Da dieser sich sehr variabel darstellt und von einer milden Lungenhypoplasie mit uneingeschränkter Lebenserwartung bis hin zu nicht mit dem Leben vereinbarem respiratorischem Versagen reicht, ist eine zuverlässige und individuelle pränatale Abschätzung der Prognose für die behandelnden Ärzte und die Eltern von großer Bedeutung. Die Gewährleistung einer präzisen Beratung bzw. Abschätzung, um gegebenenfalls bereits pränatal erforderliche Schritte wie beispielsweise die Planung der Geburt in einem häufig heimatfern gelegenen Perinatalzentrum mit der Option einer gezielten postnatalen Therapie veranlassen zu können, spielt eine entscheidende Rolle, um einen besseren klinischen Verlauf sowohl hinsichtlich Mortalität als auch Morbidität [8, 9] anzustreben.

Es existieren, vor allem hinsichtlich Mortalität und Bedarf an extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO), bereits diverse bildgebungsbasierte fetale Prognoseparameter, die sich meist einer Quantifizierung der Lungenhypoplasie, und daher der Abschätzung der Lungengröße, bedienen.

Qualitative Marker berufen sich auf Vorliegen bzw. Fehlen bestimmter Konstellationen, die mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet sind wie

beispielsweise die Diagnose der CDH vor der 25. SSW, die auf einen größeren Defekt schließen lässt [10, 11], das Vorhandensein intrathorakaler Leberanteile [12] sowie neben einem niedrigen Geburtsgewicht [13] auch inkonstant das Vorliegen eines Polyhydramnions [10, 14] um nur einige zu nennen.

Ein weit verbreiteter quantitativer Parameter aufgrund hoher Verfügbarkeit bei geringen Kosten ist die im Jahre 1996 von Metkus et al. erstbeschriebene sonographisch ermittelte Lung-to-head-Ratio (LHR; Relation der fetalen Lungenfläche auf Höhe des Vierkammerblicks des Herzens gegenüber dem Kopfumfang in der 2D-Sonographie) [10], deren Aussagekraft durch Normierung auf das Gestationsalter zur observed-to-expected (o/e) LHR gesteigert wird [15, 16].

Die sonographisch gestützten Verfahren haben allerdings neben der begrenzten Interobserver-Reliabilität, also der Vergleichbarkeit von Diagnose und Quantifizierung bei unterschiedlichen Untersuchern, den Nachteil, dass sie bei bestimmten Konstellationen, wie starker Adipositas der Mutter, Oligohydramnion oder sonographisch ungünstiger kindlicher Lage, an ihre diagnostischen Grenzen stoßen. Bebbington et al. untermauerten bei vergleichbarer Sensitivität die bessere prognostische Wertigkeit für die MRT-gestützten Parameter wobei die prozentuale intrathorakale Leberherniation hinsichtlich der Mortalität die höchste Aussagekraft besaß [17].

In den letzten Jahren hat daher die Magnetresonanztomographie (MRT) mit anschließender Volumetrie der Lunge in der fetalen Diagnostik des Krankheitsbildes der CDH an Bedeutung gewonnen [18]. Das so ermittelte fetale Lungenvolumen (FLV) besticht durch eine hohe Intra- und Interobserverreliabilität [17, 19, 20]. Das fetale Lungenvolumen ist abhängig von der Schwangerschaftswoche (SSW) zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung. Neff et al. zeigten, dass das absolute FLV (aFLV) innerhalb eines relativ engen Zeitfensters (32.-34. SSW) sowohl das Überleben als auch den Bedarf an ECMO zuverlässig vorhersagen kann [21].

Um eine präzisere Prognose zu ermöglichen, wird daher das gemessene aFLV in Relation zum erwarteten FLV (eFLV) eines bezüglich des Gestationsalters vergleichbaren, gesunden Normalkollektivs gesetzt, woraus der sehr valide und gestationsalterunabhängige Parameter des relativen FLV (rFLV oder o/e FLV) resultiert [22-24].

Cannie et al. zeigten, dass das zu gegebenem Gestationsalter erwartete FLV (eFLV) in einem Normalkollektiv sehr gut mit dem fetalen Ganzkörpervolumen (FBV) korreliert [25].

In postmortalen Untersuchungen wurde das Ausmaß der Lungenhypoplasie durch den Quotienten aus FLV und FBV bestimmt [26-28]. Mittels des Quotienten aus MR-tomographisch ermitteltem FLV und sonographisch bestimmtem fetalem Körpergewicht wurde in einer weiteren Studie von Tanigaki et al. die Lungenhypoplasie sehr gut vorhergesagt [29].

Da eine individuelle Aussage für Feten mit retardiertem oder überproportionalem Wachstum auch anhand des rFLV schwierig ist, kann bei Normierung auf das MR-tomographisch gemessene FBV die prognostische Aussagekraft erhöht [30] und insbesondere die Notwendigkeit einer Kontrollgruppe vermieden werden – es ergibt sich somit ein neuer, aussagekräftiger Prognoseparameter, der FLV/FBV-Quotient [31].

In spezialisierten Zentren überleben bis zu 85-90% der Patienten mit CDH [32], doch mit sinkender Mortalität steigt deren Morbidität, sodass sich in den letzten Jahren ebenfalls hinsichtlich dieser bereits einige Prognoseparameter etabliert haben, die im Folgenden näher erläutert werden.

Der Fokus liegt in der vorliegenden Arbeit speziell auf der Abschätzung der Entwicklung einer chronischen Lungenerkrankung (nachfolgend CLD für „chronic lung disease“). Diese ist definiert als kontinuierlicher zusätzlicher Sauerstoffbedarf des Neonaten am 28. Lebenstag [33] und hat eine Inzidenz von ca. 25-50% bei Neugeborenen mit CDH [34].

Es zeigte sich beispielsweise eine gute Korrelation zwischen der o/e LHR [35, 36] sowie dem rFLV [37, 38] und der Entwicklung einer CLD. Außerdem erwies sich auch eine „Liver-up“-Konstellation, also das Vorliegen nach intrathorakal hernierter Leberanteile, als signifikanter Prädiktor einer CLD [39], wobei der prozentuale Anteil an herniertem Leberparenchym als stärkster Vorhersageparameter anzusehen ist [40].

Da sich auch das Geburtsgewicht als hochsignifikanter Einflussfaktor für das Vorliegen einer CLD zeigte [37], entstand die Idee der Miteinbeziehung des korrelierenden FBV [41] und somit die Hypothese einer individuelleren Möglichkeit der Prognose bei Betrachtung des fetal bestimmten MR-basierten Quotienten aus FLV und FBV hinsichtlich der Entwicklung einer CLD.

Ziel dieser Arbeit ist daher die Evaluation der prognostischen Wertigkeit des FLV/FBV-Quotienten primär hinsichtlich Entwicklung einer CLD sowie die individuelle pränatale Berechnung der Wahrscheinlichkeit deren Entwicklung und der Vorhersage des Schweregrades der CLD (Grad I = mild, Grad II = moderat, Grad III = schwer) in

Abhängigkeit vom FLV/FBV-Quotienten für jeden einzelnen Feten mittels logistischer Regressionsanalyse, um frühzeitige Risikoabschätzungen und therapeutische Entscheidungen unterstützen zu können.

1.2 Grundlagen

1.2.1 Embryologie

1.2.1.1 Physiologische Zwerchfellentwicklung

Das Zwerchfell bildet eine muskuläre Trennstruktur zwischen Brustraum und Bauchhöhle und trägt als wichtiger Teil der Atemmuskulatur zum lebensnotwendigen Gasaustausch bei.

Seine Entwicklung beginnt in der 3.-4. Embryonalwoche mit dem ventralen Einwachsen einer dicken Mesodermplatte, dem Septum transversum und späterem Centrum tendineum, in das Zölom. Hieraus resultiert eine unvollständige Trennung der Leibes- und Pleura- bzw. Perikardhöhle, eine vorübergehende Verbindung existiert durch die beidseits lateral gelegenen Pleuroperitonealkanäle. Nach kaudal wird jede Pleurahöhle durch eine sichelförmige Pleuroperitonealfalte begrenzt. In der 6. Embryonalwoche beginnt die Abdichtung der Pleuroperitonealkanäle durch die Pleuroperitonealfalten, in der 7. Woche vereinigen sich diese nach ventromedialer Ausdehnung mit dem Septum transversum und dem dorsalen Mesenterium des Ösophagus, die ehemalige Verbindung der thorakalen und der abdominellen Höhlen ist somit durch die Pleuroperitonealmembranen verschlossen. Das primitive Zwerchfell ist damit komplett ausgebildet, wobei der Verschluss der rechten Seite etwas früher als auf der linken Seite erfolgt [42]. Durch Ausweitung der Pleurahöhlen im 4. Embryonalmonat entsteht eine periphere Leiste am lateralen Rand der Pleuroperitonealmembranen, in die Myoblasten aus der Körperwand eindringen und somit den muskulären Anteil des Zwerchfells bilden. Im Laufe der Embryonalentwicklung vollzieht das Diaphragma einen Deszensus von ursprünglich cervical bis auf Höhe des ersten Lumbalwirbels [43].

Das menschliche Zwerchfell besteht damit nach traditioneller Ansicht im Wesentlichen aus vier Anteilen (vgl. Abb. 1) [42]:

- dem Septum transversum, welches später zum Centrum tendineum wird
- den beiden pleuroperitonealen Membranen

- dem Mesenterium des Ösophagus
- Muskelanlagen aus der dorsolateralen Körperwand

Einige tierexperimentelle Studien stellen diese „Fusionstheorie“ jedoch in Frage und vermuten eine Verbindung myogener Zellen innerhalb der Pleuroperitonealfalte mit späterer Ausweitung zum muskulären Anteil des Diaphragmas [44], diese Hypothese muss allerdings in zukünftigen Studien verifiziert werden.

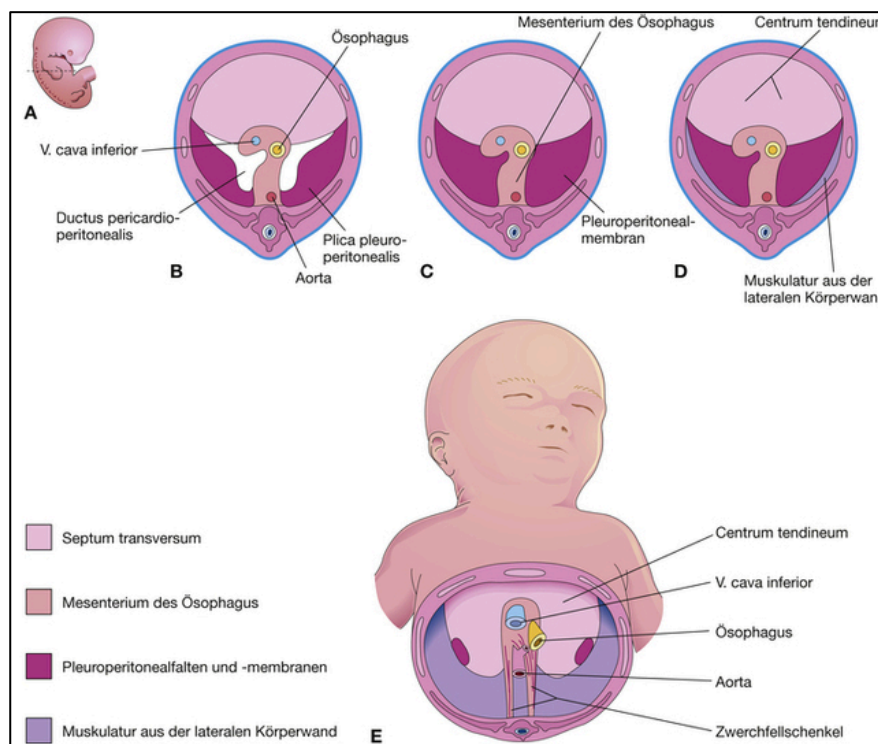


Abb. 1: Schematische Darstellung der Zwerchfellentwicklung

[Quelle: Moore et al. (2013) [42], Kapitel 9 Leibeshöhlen und Zwerchfell, S. 18]

A – Seitliche Skizze eines menschlichen Embryos am Ende der 5. Woche, die eingezeichnete Linie markiert die Schnitthöhe der axialen Schichten B-D

B – D Verschiedene Entwicklungsstadien, B: <6. Woche, C - ca. Ende 6. Woche D – ca. 12 Wochen

E – Ansicht von kaudal, die embryonale Herkunft der verschiedenen Zwerchfellkomponenten ist farblich codiert

1.2.1.2 Physiologische Lungenentwicklung

Die Entwicklung der Lunge lässt sich grob in drei Phasen gliedern: in der ersten, der embryonalen Periode, bildet sich um die 4. Embryonalwoche eine entodermale Aussackung aus der ventralen Wand des Vorderdarmes, das so genannte Lungendivertikel. Dieses schnürt sich im Verlauf durch das Septum

ösophagotracheale vom Vorderdarm ab, wodurch ventral der untere Respirationstrakt und dorsal der Ösophagus angelegt werden. Das Lungendivertikel wächst nach kaudal und bildet mittig die Trachea sowie lateral die Lungenknospen aus, welche sich rechts in drei und links in zwei Hauptbronchien aufteilen und sich jeweils nach einem dichotomen Muster weiter in Richtung Zölonhöhle verzweigen, wobei sie eine dünne Mesodermschicht vor sich her schieben. Die so entstehenden Strukturen werden als Perikardoperitonealkanäle bezeichnet, die sich im Verlauf verschließen und so schließlich zu den Pleurahöhlen werden. Am Ende der Embryonalperiode, etwa um die 7. Embryonalwoche, sind die Lappen- sowie die Segmentbronchien ausgebildet.

In der zweiten Phase der Lungenentwicklung (Abb. 2), der Fetalperiode, verzweigt sich der Bronchialbaum bis zum 7. Monat immer weiter, erst werden die Bronchioli terminales angelegt (**pseudoglanduläre Phase** in der 5.-16. Embryonalwoche), während der **kanalikulären Phase** (16.-26. Embryonalwoche) sprießen kleine Gänge, die Bronchioli respiratorii, aus und die Kapillardichte nimmt zu. In der sich anschließenden **alveolären Phase** (ab der 27. Embryonalwoche) differenziert sich schließlich das kubische Epithel der Bronchioli respiratorii zu Alveolarepithel und es entstehen die primären Alveolen. Bei einer theoretischen Frühgeburt wäre die zum Überleben notwendige eigenständige Atmung ab sofort möglich.

Während der letzten beiden Fetalmonate sowie in der postnatalen Periode bis zum circa 8.-10. Lebensjahr nimmt die Anzahl der Endverzweigungen stetig zu, die Alveolen reifen und bilden durch die Typ 1-Alveolarepithelzellen, die in engem Kontakt mit Kapillar- und Lymphgefäßen stehen, die Blut-Luft-Schranke zum Gasaustausch aus. Einige Alveolarepithelzellen differenzieren sich zu Typ 2-Alveolarepithelzellen aus und produzieren eine oberflächenaktive Substanz, den so genannten Surfactant, der die Oberflächenspannung reduziert und somit ein Kollabieren der Alveolen verhindert. [42, 43]

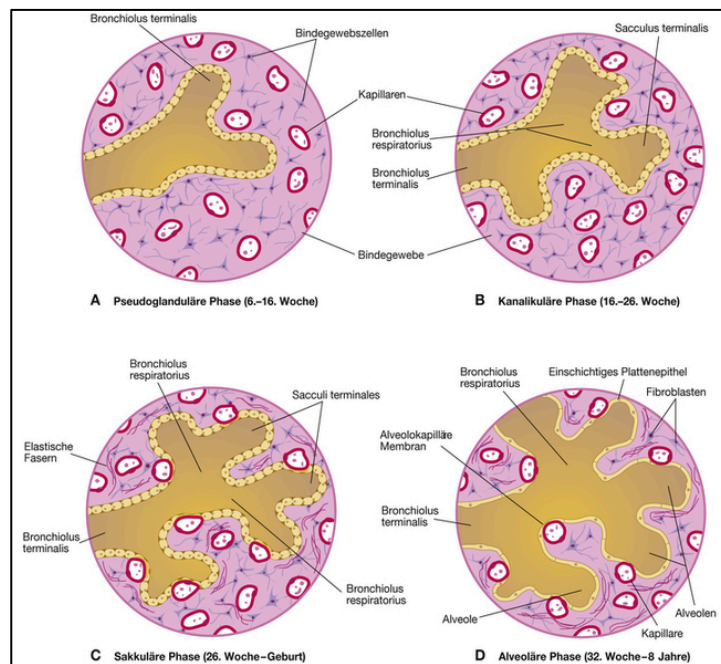


Abb. 2: Schematische Darstellung der verschiedenen Phasen der Lungenentwicklung während der Fetalperiode [Quelle: Moore et al. (2013) [42], Kapitel 11, S. 20]

1.2.1.3 Pathogenese der CDH

Die Frage nach der Pathogenese der CDH ist bis heute nicht abschließend geklärt – vermutlich ist der Defekt multifaktorieller Genese. Im Folgenden wird daher kurz auf die bestehenden Theorien eingegangen.

Generell können verschiedene genetische oder Umweltfaktoren für das Entstehen einer CDH eine Rolle spielen, beispielsweise indem sie die Differenzierung mesenchymaler Zellen beeinflussen [45-47].

Die These, dass die Ursache einer CDH in einem mangelhaften oder fehlenden Verschluss der Pleuroperitonealkanäle liegt, ist weit verbreitet [48].

Im Rahmen einer toxikologischen Studie an Nagetieren hat zum Beispiel das Pflanzenschutzmittel Nitrofen (2,4-Dichlorphenyl-4'-nitrophenylether) bei Rattenfetten Fehlbildungen ähnlich der sogenannten Bochdalek-Hernie, einem posterolateralen Defekt im Zwerchfell, hervorgerufen [49, 50]. Mit Hilfe dieses „Nitrofen-Modells“ lassen sich neue Erkenntnisse über die Pathogenese der CDH erlangen. So zeigten unter anderem Greer et al., dass eine mangelhaft entwickelte pleuroperitoneale Falte dazu führt, dass Muskelvorläuferzellen sich bei fehlendem Substrat nicht regelrecht differenzieren können, was in einem muskulären Zwerchfeldefekt resultiert [51-53]. Die Teratogenität des Nitrofens beruht hierbei auf einer Störung des Retinolsäurestoffwechsels, wobei das Retinol, ein Vitamin-A-Derivat, eine

Schlüsselrolle in der Entwicklung des Zwerchfells und der Lunge spielt [54, 55]. Der Retinolspiegel im Blutplasma gesunder Neugeborener zeigte sich in einer klinischen Studie signifikant höher als bei Neugeborenen mit CDH [56]. In tierexperimentellen Studien konnte durch Gabe von Vitamin A an trächtige Ratten nach Nitrofen-Exposition eine Reduktion der CDH-Inzidenz sowie des Grades der Lungenhypoplasie erreicht werden [57, 58].

Die Beobachtung, dass die Lungenhypoplasie sich in einem frühen Stadium der Embryonalperiode (um die 5. Woche post conceptionem) ohne den mechanischen Druck der zu diesem Zeitpunkt noch extern im Dottersack gelegenen Abdominalorgane entwickelt, führte zu einer „Dual-hit-Hypothese“ [59, 60]. So ist die frühe Exposition gegenüber einem genetischen oder Umweltfaktor – in diesem Tiermodell exemplarisch Nitrofen [50] – die erste Schädigung und affiziert beide Lungen, während in Folge des entstehenden diaphragmalen Defekts vor allem die ipsilaterale Lunge sekundär durch die Kompression der hernierten Abdominalorgane in ihrer Entwicklung zusätzlich behindert wird.

Auch eine Thalidomid- oder Quinin-Exposition ist als möglicher Umweltfaktor für die Entstehung einer CDH zu nennen [61].

Ebenfalls ist es möglich, dass bei einem intakten Zwerchfell ein Teil inkomplett muskularisiert und damit verdünnt ist, wodurch es ebenfalls zu einer thorakalen Herniation von durch das verdünnte Diaphragmagewebe abgegrenzten Abdominalstrukturen kommen kann [62].

Im Hinblick auf die möglichen genetischen Ursachen der meist sporadisch auftretenden CDH ist exemplarisch eine Deletion des langen Arms von Chromosom 15 (15q26) und damit dem Locus, der für den Transkriptionsfaktor COUP-TF2 codiert, zu nennen, der bei Nichtvorhandensein in einer abnormen Zwerchfellentwicklung und Lungenhypoplasie resultiert [63]. Gleiches gilt auch für ein mutiertes FOG2-Gen [64]. Weiterhin wurden vereinzelt Fälle einer familiären Häufung mit verschiedenen Erbgängen berichtet [65-67].

1.2.2 Pathophysiologie der CDH

Die früher vorherrschende Meinung, die postnatale respiratorische Insuffizienz würde ausschließlich durch die Kompression einer ansonsten regelrecht entwickelten Lunge durch die Abdominalorgane bedingt, ist mittlerweile widerlegt. Da die physiologische

Lungenentwicklung bei Feten mit CDH durch die Herniation von Abdominalorganen nach intrathorakal bereits während der pseudoglandulären Phase, und somit in der kritischen Phase der Lungenentwicklung, in der die Verzweigung der Bronchien und Pulmonalarterien stattfindet, gestört wird, resultiert daraus sowohl eine Verminderung des Lungenparenchyms (pulmonale Hypoplasie) als auch eine Unreife der Lungenstruktur mit verdickten Alveolarsepten, einer verminderten Alveolenanzahl sowie Rarefizierung der bronchialen Verzweigungen bevorzugt ipsilateral des Zwerchfeldefektes, jedoch meist auch weniger ausgeprägt kontralateral. [68-71]. Das pulmonale Gefäßsystem entwickelt sich parallel zum Bronchialsystem und wird daher ebenfalls beeinträchtigt, was sich in einer bilateralen Rarefizierung und irreversiblen strukturellen Abweichungen mit Hypertrophie der Tunica media der Lungenarterien zeigt [68, 71, 72] (Abb. 3).

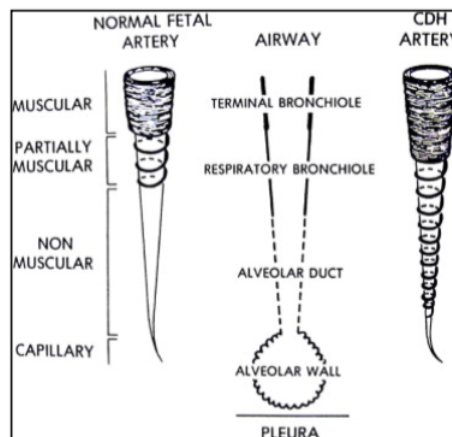


Abb. 3: Strukturelle Abweichungen der Lungenarterien bei CDH mit Hypertrophie der Tunica media bis in die Peripherie [Quelle: Waag et al. (2008) [71]]

Auch eine veränderte Vasoreaktivität ist zu beobachten [4, 73]. Während bei gesunden Neugeborenen der pulmonale Gefäßwiderstand postpartal durch Dilatation der Lungengefäße im Rahmen der ersten Atemzüge bedingt durch den Euler-Liljestrand-Mechanismus fällt, führen die oben genannten strukturellen und funktionellen Veränderungen bei Neugeborenen mit CDH zu einer persistierenden pulmonalen Hypertension (PHTN) [74]. Außerdem kann sich eine Hypoplasie des linken Ventrikels entwickeln [75].

Im Tiermodell ist die regelrechte Bildung von Surfactant während der Spätschwangerschaft sowie postpartal gestört [76], jedoch zeigte eine Studie bei

menschlichen Feten keine signifikanten Abweichungen in der Menge an vorhandenem Surfactant zwischen Feten mit CDH und Feten ohne pulmonale Pathologie [77].

In schwerwiegenden Fällen persistiert die fetale Zirkulation über den offenen Ductus arteriosus botalli und es resultiert ein Rechts-Links-Shunt über das Foramen ovale mit Hypoxie und Azidose, was wiederum die pulmonale Vasokonstriktion verstärkt und mit einer raschen klinischen Verschlechterung einhergeht [4].

Damit sind also der Grad der Lungenhypoplasie und die pulmonale Hypertension unter Ausschluss vom Syndromen und schweren assoziierten Fehlbildungen die prognosebestimmenden Faktoren [32].

1.2.3 Epidemiologie

1.2.3.1 Häufigkeiten

Mit einer Prävalenz von circa 1:2500 Neugeborenen handelt es sich bei der CDH um die häufigste angeborene pulmonale Fehlbildung. Das Krankheitsbild macht rund 8% der schwerwiegenden angeborenen Fehlbildungen aus [78, 79].

Nur rund 60% der Fälle werden pränatal diagnostiziert [80, 81] und ebenfalls ungefähr 60% der CDH liegen isoliert [82], das heißt ohne assoziierte Fehlbildungen als unabhängige Prognoseparameter [81, 83, 84] vor. Fehlbildungen, die aus der veränderten hämodynamischen oder mechanischen Situation bei Patienten mit CDH resultieren, wie beispielsweise Dextrocardie, Lungenhypoplasie oder eine Malrotation des Darmes, werden nicht als zusätzliche Fehlbildungen betrachtet, sondern als Teil des Krankheitsbildes [8, 82].

Bei der so genannten „komplexen“ CDH finden sich in ca. 10% chromosomale Anomalien [85], in ca. 10% syndromale Veränderungen, hier führend das Fryns-Syndrom [61], sowie monogenetische Abweichungen.

Mit der Entstehung einer CDH assoziiert sind auf genetischer Ebene in 60% Aneuploidien wie beispielsweise führend die Trisomie 18 [86], außerdem strukturelle chromosomale Abberationen, hier führend die Deletion 15q26 [87].

Oftmals ist die CDH bei vorhandenen Begleitfehlbildungen bilateral ausgebildet und die Kinder werden bereits tot geboren [82, 85]. Meist sind dies Neuralrohr- oder kardiovaskuläre Defekte, hier führend das Syndrom des hypoplastischen linken Herzens [84, 88]. Laut einer Studie von Graziano et al. haben rund 11% der Patienten mit CDH einen hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehler [89].

Rund 3% der Neugeborenen mit CDH entwickeln erst im Laufe eines Monats nach Geburt Symptome, die zu einer Vorstellung beim Pädiater führen, ihre Prognose ist hinsichtlich des Überlebens als sehr gut zu betrachten [90].

Im Durchschnitt findet sich in ca. 84% der Fälle die CDH linksseitig, in 14% rechtsseitig und in 1-2% beidseitig [91-94]. Meist handelt es sich um einen dorsolateral gelegenen Defekt des Zwerchfells, die so genannte Bochdalek-Hernie [91], seltener liegt der Defekt parasternal und wird je nach Körperseite als Morgagni- für rechts- oder Larrey-Hernie für linksseitige Defekte bezeichnet. Einzelne Studien haben eine gering höhere Inzidenz bei Jungen beschrieben, das maternale Alter bei Geburt scheint keine Rolle zu spielen [95].

1.2.3.2 Mortalität

Die Literaturangaben bezüglich der Mortalität bei CDH schwanken stark und es muss unbedingt darauf geachtet werden, ob sich die Statistik auf die Gesamtheit aller Feten mit CDH, die Lebendgeburten oder nur auf die in einem Perinatalzentrum behandelten Kinder bezieht [96, 97] und ob Schwangerschaftsabbrüche mit berücksichtigt sind. Während in spezialisierten Zentren bis zu 85-90% der Patienten überleben [32], wird in populationsbasierten Studien eine Überlebenswahrscheinlichkeit der lebend geborenen Patienten mit isolierter CDH von rund 32% postuliert [8].

Die Gesamtmortalitätsrate beträgt bis zu 35% [32] und steigt beim Vorhandensein assoziierter Fehlbildungen auf bis zu circa 80% [97]. In der Studie von Colvin et al. beträgt bei intrauterin nicht diagnostizierter CDH die Überlebensrate nach einem Jahr 66%, ist die CDH bereits pränatal diagnostiziert worden, so beträgt die Überlebensrate der Lebendgeborenen nur 33%, da hier aller Wahrscheinlichkeit nach ein größerer, weil in der sonographischen Schwangerschaftsvorsorge detektierter, Defekt vorliegt und somit eine schlechtere Prognose anzunehmen ist [8]. Ein Beispiel für den Unterschied der populationsbasierten Mortalität versus der Überlebensrate in Perinatalzentren liefert eine kleine Studie von Betremieux et al.: Keines der Neugeborenen mit pränatal nicht diagnostizierter Hernie überlebte, während es 16% der Neugeborenen mit pränatal diagnostizierter, jedoch komplexer CDH bzw. Frühgeborene waren. In 33% der Fälle wurde die Schwangerschaft nach Diagnosestellung iatrogen beendet. In der Gruppe der pränatal diagnostizierten CDH mit geplanter sofortiger postnataler Therapie überlebten 92% der Kinder, sodass eine

pränatale Diagnose mit optimaler peri- und postnataler Therapie hier einen ausgeprägten Überlebensvorteil darstellt [98].

In der Realität ist also von einem Selektionsbias und daher zusätzlich von einer so genannten „versteckten Mortalitätsrate“ auszugehen [99], da einige Feten bzw. Neugeborene vor Einschluss in eine Studie versterben oder beispielsweise bedingt durch assoziierte Fehlbildungen den Ausschlusskriterien einer Studie unterliegen [8, 83, 100]. Der Anteil der vor Studieneinschluss verstorbenen setzt sich aus den Komponenten Spontanaborte und Totgeburten durch assoziierte Fehlbildungen, induzierte Aborte sowie vor Erreichen des Perinatalzentrums verstorbene Lebendgeburten zusammen [97].

Obwohl es auch im Sonderfall der partiell ausgedünnten Muskularisierung des Zwerchfells und somit von einem „diaphragmalen Sack“ umkleideter Hernierung von Abdominalorganen zu pulmonaler Hypoplasie kommen kann, geht dieser doch meist mit einer besseren Prognose einher [101, 102] und oftmals haben die Kinder keine oder nur milde pulmonale oder gastrointestinale Symptome. Bei einer Agenesie des Diaphragmas ist die Prognose, beispielsweise in einer Studie von Tsang et al. mit Überleben von 29% vs. 70% bei Patienten mit klassischer Bochdalek-Hernie, entsprechend schlechter [2].

Mit einer erhöhten Sterblichkeit bei CDH assoziiert sind außerdem führend eine Leberherniation nach intrathorakal [12] sowie die Größe des Zwerchfelldefekts [103], kardiale Abnormitäten [104], eine PPHN [105-108] und ein niedriges Lungenvolumen [109]. Außerdem eine niedrige präduktale O₂-Konzentration (<85%) und/oder ein hoher Kohlendioxidpartialdruck (pCO₂) (>70mmHg) [110]. In der Literatur inkonsistent wird Frühgeburtlichkeit als mit einer höheren Mortalität assoziiert postuliert [111]. Ebenso verhält es sich mit der Defektseite: In einigen Arbeiten wird eine höhere Mortalität für Neugeborene mit rechtsseitiger CDH postuliert [23, 83, 109, 112], wobei diese nicht ausschließlich durch die Lungenhypoplasie begründet sein kann, da das FLV sich als nicht signifikant mit der Defektlokalisierung zusammenhängend erwies [23]. Es ist also unklar, ob die Defektseite die Mortalität direkt beeinflusst, oder ob die höhere Mortalitätsrate mit der Tatsache zusammenhängt, dass bei einer rechtsseitigen Zwerchfellhernie oftmals eine Leberverlagerung vorliegt sowie häufiger ein Bedarf an extracorporaler Membranoxygenierung (ECMO) oder die Notwendigkeit eines chirurgischen Patch-Repairs besteht [113, 114]. Diese Konstellationen wiederum haben einen Einfluss auf die Mortalität [12, 108]. In aktuelleren Arbeiten war eine rechtsseitige CDH trotz

im Vergleich zur linksseitigen CHD erhöhtem ECMO-Bedarf nicht mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [39, 108].

Brindle et al. untersuchten ein sich als zuverlässig erweisendes postnatales Scoring-System, um die Schwere der CDH postnatal klinisch vorherzusagen, indem sie Parameter wie Geburtsgewicht, 5-Minuten APGAR-Score, das Vorliegen assoziierter Fehlbildungen sowie das echokardiographisch bestimmte Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie evaluierten [13]. Ein Vergleich von prä- mit postnatalen Prognoseparametern zeigte in einer monozentrischen Studie diese gleichwertig im Hinblick auf Mortalität und ECMO-Bedarf [115].

Jedoch beeinflusst nicht zuletzt auch die Tatsache, ob ein Kind direkt in einem Perinatalzentrum geboren wurde oder erst noch in eines transportiert werden musste, die Mortalität signifikant [116, 117]. Die verbesserten Überlebensraten in einem spezialisierten Perinatalzentrum sind begründet durch die große Erfahrung der Mitarbeiter auch im Umgang mit speziellen Beatmungsformen und der Option einer ECMO-Therapie [118-120].

1.2.3.3 Morbidität

Die Morbidität der Kinder mit CDH rückt durch im Laufe der letzten Jahre gestiegene Überlebensraten vor allem in Perinatalzentren zunehmend in den Fokus. Diese wird multifaktoriell beeinflusst, beispielsweise durch den Zeitpunkt der pränatalen Diagnosestellung, sowie die peri- und postnatale Therapie, die Verfügbarkeit des Verfahrens der ECMO und qualifizierter Kinderchirurgie [8].

Schätzungsweise bis zu 87% der überlebenden Kinder leiden unter gesundheitlichen Langzeitfolgen [7] wie beispielsweise neurologischen Defiziten mit führend motorischen und kognitiven Entwicklungsverzögerungen [121].

Craniale MRT-Untersuchungen überlebender Kinder mit CDH zeigen eine verzögerte Reifung des Gehirns sowie strukturelle Abnormalitäten inklusive periventrikulärer Leukomalazie und intracranieller Blutungen [122].

Weiterhin sind gastrointestinale Beschwerden sowie pulmonale Folgeerkrankungen wie beispielsweise eine bronchiopulmonale Dysplasie (BPD), eine persistierende pulmonale Hypertonie (PPH), rezidivierende Atemwegsinfekte oder asthmatische Symptome zu nennen [123].

Bezüglich der gastrointestinalen Beschwerden ist die gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD) mit einer Inzidenz von 40-50% [124, 125] als führend zu

betrachten, die sich vermutlich durch anatomische Besonderheiten wie beispielsweise einen nicht physiologischen gastroösophagealen Übergang mit imprimierter Sphinkterfunktion durch Mediastinalverlagerung [126-128] oder auch durch einen postoperativ nach Patch-Repair erhöhten intraabdominellen Druck erklären lässt. Um aspirationsbedingte Pneumonien oder Ernährungsprobleme durch eine Aversion der oralen Nahrungsaufnahme bei Reflux und Atemnot mit konsekutiver Wachstumsverzögerung zu vermeiden, ist eine Therapie oftmals vonnöten [112]. Vermutlich trägt die erhöhte Atemarbeit während der Fütterung noch zusätzlich zum Kalorienverbrauch bei. Eine Gedeihstörung wird bei bis zu 69% der Kinder beobachtet, wobei als Risikofaktoren Frühgeburtlichkeit, ein langer Beatmungszeitraum sowie Sauerstoffbedarf bei der Entlassung aus dem Krankenhaus zu nennen sind [129-131]. Eine orale Ernährung via nasogastraler Sonde kann die Überlebensrate vor allem bei Patienten mit schwerer CDH verbessern [132, 133].

Außerdem sind durch die vorhandene Malfixation/-rotation des Intestinums Neugeborene mit CDH in 3-9% der Fälle prädisponiert einen Volvulus zu entwickeln [134, 135].

Ein Hydrops fetalis, also eine Flüssigkeitsansammlung in mindestens zwei fetalen Kompartimenten, kann durch die Kompression der großen Gefäße bei Mediastinalverlagerung entstehen.

Die pulmonalen Folgeerkrankungen äußern sich in 25-50% der Fälle mit der Entwicklung einer CLD [34] und/oder rezidivierenden Atemwegsinfekten wie Pneumonien oder meist RSV-bedingten viralen Broncholitiden [123, 136]. Die Lungenfunktion ist bei bis zu 50% der CDH-Patienten im Erwachsenenalter im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe vermindert [137].

Weiterhin ist vor allem in den ersten beiden Lebensjahren das Rezidiv-Risiko durch das Wachstum der Kinder erhöht [71]. Muskuloskeletale Deformitäten wie beispielsweise eine Trichterbrust (Pectus excavatum) oder eine Skoliose sind vor allem postoperativ nach Patch-Repair bei großen Defekten häufig [138, 139].

Eine engmaschige Betreuung der Patienten empfiehlt sich, um mögliche Folgeschäden frühzeitig erkennen und adäquat intervenieren zu können. Erfreulicherweise würden sich aber 83% der erwachsen gewordenen Kinder, die mit der Diagnose CDH geboren wurden, als gesund bezeichnen [137].

1.2.3.3.1 Entwicklung einer CLD

Die CLD definiert sich über einen kontinuierlichen zusätzlichen Sauerstoffbedarf des Säuglings am 28. Lebenstag und wird in drei Stufen – mild/moderat/schwer – unterteilt, die sich jeweils an der benötigten Sauerstoffkonzentration (FiO_2) am Lebenstag 56 orientieren. Falls das Kind schon vor Tag 56 aus dem Krankenhaus entlassen werden konnte, so wird die benötigte Sauerstoffkonzentration am Entlassungstag zur Graduierung herangezogen [33, 140]. Einige Autoren verwenden synonym den Begriff bronchopulmonale Dysplasie (BPD) [141].

Bei CDH gelten neben der primären Lungenhypoplasie als Risikofaktoren für die Entstehung einer CLD eine Frühgeburtlichkeit, ein persistierender Ductus arteriosus botalli, eine lange maschinelle Beatmungszeit sowie hohe Sauerstoffkonzentrationen, vor allem in Verbindung mit einer Lungenhypoplasie [141-143].

Van den Hout et al. identifizierten in einer Multivariantenanalyse neben einem niedrigen Gestationsalter außerdem die Hochfrequenzoszillationsventilation (HFOV) als initiales Beatmungsregime, rechtsseitige und/oder pränatal diagnostizierte CDH, kardiale und chromosomale Anomalien sowie einen niedrigen 5-Minuten-APGAR-Score als mit der Entwicklung einer CLD bei Neugeborenen mit CDH assoziiert [144]. Eine CLD kann sich auch bei ansonsten gesunden Neugeborenen zum Beispiel als Folge einer schweren Pneumonie nach Mekoniumaspiration entwickeln [141].

Klinisch manifestiert sich das Vorliegen einer CLD neben dem kontinuierlich erhöhten Sauerstoffbedarf durch Tachy- und/oder Dyspnoe mit Abfällen der Blutsauerstoffsättigung sowie eventuell durch eine Wachstumsretardierung, die durch einen erhöhten Kalorienbedarf bei vermehrter Atemarbeit begründet ist [130, 145].

Es findet sich pathomorphologisch eine chronische Entzündung des Bronchialbaumes mit interstitiellem Ödem und konsekutivem fibrotischem Umbau des Lungengerüsts, der sich in Atelektasen sowie emphysematösen Veränderungen zeigt [143].

Eine CLD tritt in bis zu 50% der Fälle bei Neugeborenen mit CDH auf [34], wovon ca. die Hälfte als moderat oder schwer zu klassifizieren ist [146]. Eine ECMO-Therapie oder ein operativer Patch-Verschluss des Zwerchfelldefektes erhöhen das Risiko der Entwicklung einer CLD zusätzlich [34, 136, 147, 148].

1.2.4 Pränatale Diagnostik und Prognoseparameter

Im Idealfall wird die CDH vom niedergelassenen Gynäkologen sonographisch diagnostiziert und die Schwangere dann zur Mitbeurteilung an ein Perinatalzentrum überwiesen [80].

Im Rahmen der pränatalen Diagnostik werden sonographisch Seite, Ausmaß der Herniation als indirekten Hinweis auf Größe des Defekts sowie die LHR bestimmt [149]. Zusätzlich wird idealerweise mittels fetaler MRT das FLV ermittelt. Bei einer MRT-Untersuchung um die 34. SSW kann gleichzeitig die Planung des Geburtsmodus vorgenommen werden.

1.2.4.1 Sonographische Prognoseparameter

Generelle Vorteile der sonographischen Verfahren liegen in der guten Verfügbarkeit, den geringen Kosten sowie der fehlenden Belastung durch ionisierende Strahlung. Allerdings ist die Interobserver-Reliabilität begrenzt und bei bestimmten Konstellationen wie starkem Übergewicht der Mutter, Oligohydramnion, Geminischwangerschaften oder je nach kindlicher Lage, stößt der Ultraschall eventuell an seine Grenzen [150]. Trotzdem hat sich die Sonographie als Screeningmethode der Wahl zur Detektion fetaler Fehlbildungen etabliert und eine intrauterine Diagnose der CDH ist in rund 60% der Fälle möglich [80]. Die Detektionsrate bei isolierter CDH liegt bei ca. 51% und steigt auf ca. 72% wenn assoziierte Fehlbildungen vorliegen [151] sowie bei großer Erfahrung des Untersuchers und mit steigendem Gestationsalter [152].

Direkte sonographische Zeichen für das Vorliegen einer CDH sind das Vorhandensein abdomineller Strukturen wie beispielsweise der flüssigkeitsgefüllten Magenblase, Darmschlingen oder Leberanteilen in der Thoraxhöhle, jedoch ist die Echogenität von Lungen- und Leberparenchym sehr ähnlich, weshalb rechtsseitige Hernien mit nach intrathorakal verlagerten Leberanteilen öfter übersehen werden [153]. Hier hilft die intestinale Peristaltik bei der Identifikation von Darmstrukturen sowie bei der Abgrenzung zu differentialdiagnostisch bei Detektion einer intrathorakalen Masse in Betracht kommenden Krankheitsbildern. Hier sind die zystische adenomatoide Malformation (CCAM), ein bronchopulmonaler Sequester mit im Doppler detektierbarem nutritivem Gefäß sowie ein Teratom zu nennen [152].

Liegt eine Mediastinalverschiebung mit Verdrängung des Herzens nach kontralateral oder ein Polyhydramnion durch ösophageale Kompression vor, so spricht man von einem indirekten Zeichen [154].

Es finden sich in der Literatur diverse qualitative sonographische Prognoseparameter als Hinweis auf eine erhöhte Mortalität. Zu nennen sind einerseits inkonsistent eine Erstdiagnose vor der 25. SSW [14, 155] sowie das Auftreten eines Polyhydramnions, das sich allerdings meist erst im dritten Trimenon manifestiert und sich damit nicht als früher prognostischer Marker eignet [11] und sich außerdem in aktuellen Arbeiten als nicht mit einer erhöhten Mortalität assoziiert erwies [155]. Eine nach intrathorakal verlagerte Magenblase zeigt sich im Gegensatz zu den Ergebnissen früherer Arbeiten [156, 157] zuletzt ebenfalls nicht als wegweisender prognostischer Parameter hinsichtlich der Mortalität [10, 155].

Eine mittels fetaler Echokardiographie detektierte linksventrikuläre Hypoplasie scheint ebenfalls mit einem schlechteren Outcome assoziiert [158], das Volumen des linken Ventrikels normalisiert sich jedoch auch in ausgeprägten Fällen nach einer chirurgischen Defektkorrektur [159].

Ein rechtsseitiger Zwerchfelldefekt, eine Herniation von Leberanteilen nach intrathorakal, die zusätzlich als Marker für einen erhöhten ECMO-Bedarf gilt, sowie ein niedriges Geburtsgewicht erwiesen sich neben der LHR als beste prognostische Marker hinsichtlich des Überlebens, wobei die Leberherniation als zuverlässigster Parameter zu betrachten ist [12, 155, 160, 161].

1.2.4.1.1 Lung-to-Head-Ratio (LHR)

Die LHR ist aufgrund hoher Verfügbarkeit bei geringen Kosten ein weit verbreiteter Prognoseparameter zur quantitativen sonographischen Abschätzung der Lungenhypoplasie.

Zur Berechnung wird die Lunge kontralateral des Zwerchfelldefekts in Beziehung zum Kopfumfang gesetzt. Mittels zweidimensionaler Sonographie auf Höhe des Vierkammerblicks wird dabei die größte Längsausdehnung der Lunge bestimmt und eine Orthogonale zur Messung der Querausdehnung gesetzt (vgl. Abb. 4). Das Produkt der Lungendurchmesser wird schließlich durch den ermittelten Kopfumfang dividiert, um den Einfluss des Gestationsalters auf die Lungengröße zu minimieren [10].

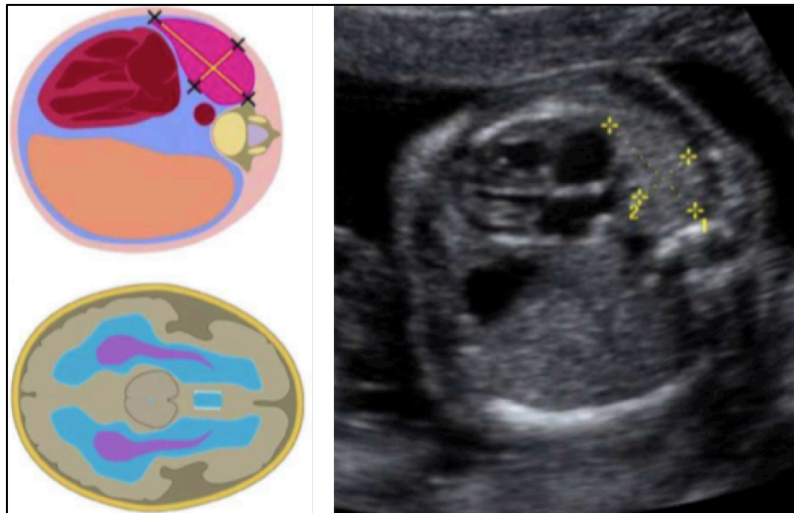


Abb. 4: Sonographische Ermittlung der LHR bei einem Fetus mit linksseitiger CDH

Auf Höhe des so genannten „Vierkammerblicks“ wird die größte Längsausdehnung der kontralateral des Zwerchfeldefektes gelegenen Lunge mit deren Querausdehnung multipliziert – Das Verhältnis zwischen dem Produkt der Lungendurchmesser und dem Kopfumfang des Feten ergibt schließlich die LHR. [Quelle: Deprest et al. (2004) [162]]

$$LHR = \frac{\text{Lungendurchmesser quer (mm)} \times \text{Lungendurchmesser längs (mm)}}{\text{Kopfumfang (mm)}}$$

Eine gute prognostische Wertigkeit der LHR zeigte sich vor allem in einem engen Zeitfenster zwischen der 22. und 28. SSW [163].

Eine $LHR > 1,4$ ist mit einer guten Prognose hinsichtlich des Überlebens assoziiert, während eine $LHR < 1$ mit einer Mortalität von 100% einhergeht [163, 164]. Allerdings ist die Interpretation von absoluten Werten schwierig, denn Peralta et al. zeigten, dass die LHR im Normalkollektiv über die Zeit zunimmt, da die Lunge vor allem im 3. Trimester bis zu vier mal mehr wächst als der Kopfumfang [165, 166].

Daraufhin wurde der Parameter durch Jani et al. zur o/e LHR weiterentwickelt, indem die im CDH-Kollektiv gemessene LHR („observed“ für beobachtete) durch die eines gesunden Normalkollektivs („expected“ für erwartete LHR) dividiert wurde [15]. Jani et al. kamen außerdem zu dem Ergebnis, dass das FLV durch die LHR tendenziell eher unterschätzt wird, weil die hernierten Abdominalorgane die kontralateral des Defekts gelegene Lunge mehr in der Horizontal- als in der Frontalebene komprimieren [167].

Die o/e LHR durch die zweidimensionale Messung kann nur als indirektes Maß für das FLV angesehen werden, trotzdem ist sie der dreidimensionalen Messung überlegen [168]. In einer Studie von Kehl et. al konnten sowohl LHR als auch o/e

LHR das Überleben sowie den ECMO-Bedarf akkurat vorhersagen [16]. Trotz der weiten Verbreitung dieses Parameters, gibt es einige Zweifel an seiner prognostischen Wertigkeit, da eine signifikante Assoziation der LHR vor allem mit der Mortalität nur inkonstant gegeben ist [169, 170].

1.2.4.2 Magnetresonanztomographie

1.2.4.2.1 Physikalische Grundlagen

Die Magnetresonanztomographie (MRT) zählt zu den Schnittbildverfahren und beruht vereinfacht gesagt auf einer Darstellung von Wasserstoffmolekülen.

Durch Verwendung eines supraleitenden röhrenförmigen Magneten mit einer im klinischen Alltag verwendeten Magnetfeldstärke von 1,5-3 Tesla kommt sie zur Darstellung der Körperstrukturen ohne den Einsatz ionisierender Strahlung aus.

Der menschliche Körper besteht zum Großteil aus Wasser und damit aus gebundenen Wasserstoffionen bzw. -protonen. Neben seiner positiven elektrischen Ladung besitzt das Wasserstoffproton, wie alle Atome mit einer ungeraden Nukleonenzahl, einen nicht ermüdbaren Drehimpuls um die eigene Achse, den so genannten Kernspin, wodurch ein schwaches magnetisches Moment entsteht. Unter normalen Bedingungen herrscht im Organismus eine zufällige Anordnung der präzessierenden (um ihre Längsachse rotierenden) Protonen und damit keine Nettomagnetisierung, da die einzelnen Magnetfelder sich gegenseitig aufheben (Abb. 5a).

Wird nun nach Positionierung des Patienten im MR-Tomographen ein starkes externes Magnetfeld (B_0) angelegt, so richten sich die Protonen entweder parallel oder antiparallel entlang der Feldlinien dieses äußeren Magnetfeldes aus und führen eine beliebig parallel torkelnde Bewegung, vergleichbar mit der eines Kreisels, um die Hauptachse des Magnetfeldes aus (Abb. 5b). Diese so genannte Präzessionsbewegung ist in ihrer Frequenz, der so genannten Larmorfrequenz, proportional zur Stärke des Magnetfeldes und es baut sich eine stabile Längsmagnetisierung in z-Richtung (M_z) auf.

Durch eine mobile Spule wird anschließend ein kurzer Hochfrequenzimpuls (HF-Impuls) entsprechend der Präzessionsfrequenz angelegt (Abb. 5c) und es findet eine Energieübertragung auf die Protonen (Anregung) statt, welche die Spins aus der z-Richtung kippen lässt und die Präzessionsbewegung phasensynchronisiert. Das heißt, die Protonen präzessieren nun nicht mehr beliebig parallel sondern kurzzeitig zur selben Zeit in die gleiche Richtung. Der eingebrachte HF-Impuls bestimmt den so

genannten Flip-Winkel, den Winkel der Auslenkung des Längsmagnetisierungsvektors und es erfolgt eine Quermagnetisierung (Abb. 5d).

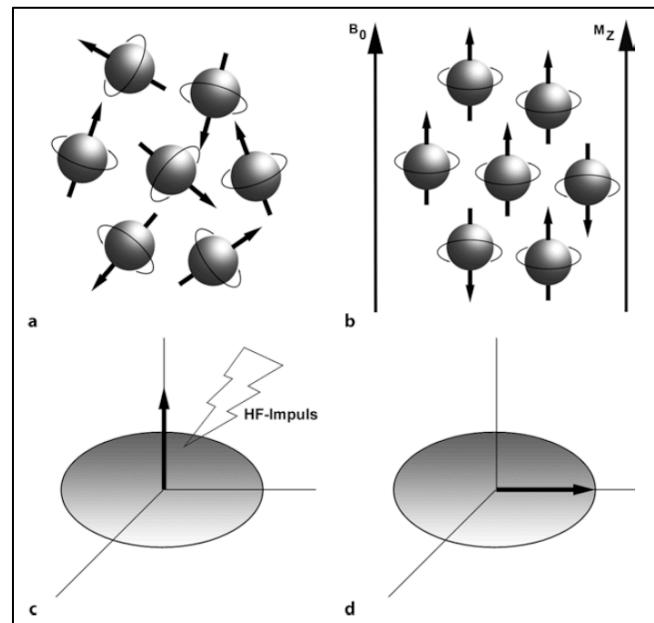


Abb. 5: Schematische Darstellung der Entstehung des MR-Signals

[Quelle: Weishaupt (2014), S.4 [171]]

In der Empfangsspule wird so eine Wechselspannung induziert, deren zeitlicher Verlauf als messbares MR-Signal (Echo) verstärkt und weiterverarbeitet wird.

Wird nun der HF-Impuls abgeschaltet, so kehren die Protonen in ihren stabilen Grundzustand zurück und geben die hinzugewonnene Energie sukzessive während der so genannten Relaxationszeit in Form eines elektromagnetischen Impulses ab. Dieser wird durch das Hauptmagnetfeld überlagernde Gradientenspulen, die die jeweilige Magnetisierung in ihrem Verlauf in ihrer Stärke verändern und somit zu einer spezifischen und damit selektiv anregbaren Frequenz für jede Körperschicht führen, im Inneren des Hauptmagneten ortslokalisierend detektiert.

In z-Richtung, also entlang der Patientenlängsachse, nimmt das Magnetfeld durch den Schichtgradienten nach cranial hin zu, jede Schicht besitzt damit ihre spezifische Anregungsfrequenz. Ein Phasengradient in y-Richtung bewirkt, dass in den ventralen Anteilen des Tomographen ein stärkeres Magnetfeld vorherrscht als dorsal, woraus eine Phasenverschiebung der Kerne zueinander resultiert, da die ventralen Wasserstoffprotonen schneller präzessieren als die dorsalen. Nach dem Abschalten des Gradienten bleibt die Phasenverschiebung erhalten, jeder horizontale Bereich

einer Schicht kann durch seine Phase erkannt werden. Ein Frequenzgradient in x-Richtung bewirkt eine Veränderung des Magnetfeldes in der dritten Dimension, es nimmt von links nach rechts zu. Bei der Messung des Resonanzsignals wird ein Frequenzspektrum detektiert, das die Identifikation jedes vertikalen Schichtbereichs zulässt. Damit ist jedes Volumenelement durch Phase und Frequenz eindeutig charakterisiert.

Die gemessenen Daten werden zunächst symmetrisch in einem mathematischen Raum, dem so genannten k-Raum, gesammelt. Anschließend wird durch eine Fourier-Transformation, einem mathematischen Verfahren, das ein zeitlich/räumlich veränderliches Signal in seine Frequenzanteile zerlegt, ein zweidimensionales Bild in Graustufen rekonstruiert.

Bei der so genannten T1-Relaxation (Abb. 6a), synonym auch Spin-Gitter-Relaxation, nimmt die Längsmagnetisierung (M_z) durch Rückorientierung der Spins entlang des äußeren Magnetfeldes wieder zu, während Energie an die Umgebung abgegeben wird. Bei der T2- oder auch Spin-Spin-Relaxation (Abb. 6b) geht die Quermagnetisierung (M_{xy}) zurück, da die Spins sich sukzessive wieder desynchronisieren und ihre Magnetisierung gegenseitig aufheben. Die Geschwindigkeit der T1- und T2-Relaxation hängt von der Gewebeart ab.

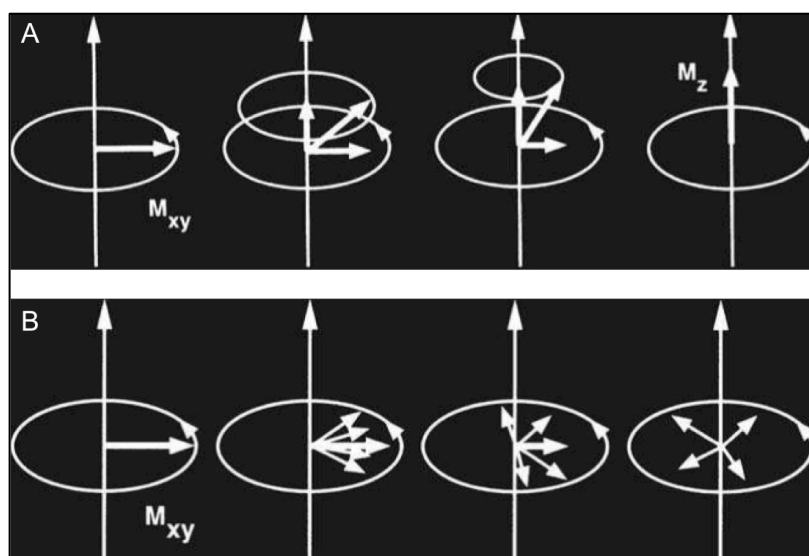


Abb. 6: T1- (A) und T2-Relaxation (B) im schematischen Vergleich
 [Quelle: modifiziert nach Weishaupt (2014), S. 9 [171]]

Die Zeit zwischen zwei Anregungen wird als Repetitionszeit (TR), die Zeit zwischen Impuls und Echosignal als Echozeit (TE) bezeichnet. Der Bildkontrast entsteht durch die unterschiedliche Signalintensität je nach für das einzelne Gewebe verschiedenen Gewebeparametern (T1- und T2-Relaxationszeit sowie Protonendichte) und kann durch die gewählte Sequenz inklusive deren Sequenzparametern (TR und TE) unterschiedlich betont werden.

T1-gewichtete Aufnahmen, das heißt Aufnahmen, in denen TR und TE so gewählt werden, dass die Differenzierung der untersuchten Gewebe vor allem anhand ihrer T1-Relaxationszeit möglich ist, sind durch eine kurze TR (<500ms) und TE (<50ms) gekennzeichnet. Da z.B Fett schnell vollständig longitudinal relaxiert und nach erneuter Anregung wieder volle Signalstärke abgeben kann, erscheint dieses hyperintens. Die Sequenz liefert eine gute räumliche Auflösung und wird somit für die Beurteilung anatomischer Strukturen herangezogen. Ein früh ausgelesenes Signal erscheint weniger intensiv als ein spät ausgelesenes und der Gewebekontrast ist kurz nach dem Abschalten des HF-Pulses am größten. Bei T2-gewichteten Aufnahmen verhält sich dies umgekehrt, daher sind die TR (>1500ms) und TE (>80ms) länger. Bei lange gewählter TR haben die Gewebe auch länger Zeit longitudinal zu relaxieren und nach erneuter Anregung ein starkes MR-Signal abgeben zu können. Wasser ist aufgrund der hohen Protonenzahl hier hyperintens, Fett aufgrund der obigen Erklärung jedoch weniger hyperintens als in T1-gewichteten Bildern. Es lassen sich gut Ödeme und entzündliche Prozesse abgrenzen. Auch der im Fruchtwasser schwimmende Fetus ist gut abgrenzbar. Luft ist auf Grund der geringen Protonenanzahl in allen Sequenzen schwarz dargestellt.

Je nach klinischer Fragestellung und vermutlich pathologisch verändert darzustellendem Gewebe werden spezielle HF-Impuls-Kombinationen in festgelegter Abfolge, den sogenannten Sequenzen, verwendet.

Diese entstehen durch die unterschiedliche Kombination der HF-Impulse und der Detektionszeitpunkte. Für eine Spin-Echo-Sequenz als beispielhafte Pulssequenz wird meist ein 90°HF-Puls verwendet, auf den nach halber TE ein 180°HF-Puls folgt, um eine größtmögliche Phasenkodierung der Spins zum Messzeitpunkt und somit ein starkes MR-Signal zu erreichen. Diese Sequenz liefert damit eine gute Bildqualität, weil sie unempfindlicher gegenüber Störfaktoren ist, durch die verlängerte Messzeit ergibt sich allerdings das Problem der Bewegungsartefakte.

Als absolute Kontraindikationen für eine MRT gelten bestimmte magnetisierbare und damit dislozierbare Metallteile im Körper (z.B. Cochleaimplantate, ferromagnetische Fremdkörper) oder teilweise auch Herzschrittmacher, da bei diesen z.B. die potenzielle Gefahr einer lebensgefährdenden Fehlfunktion besteht. Suszeptibilitätsartefakte entstehen durch Verzerrung des lokalen Magnetfeldes durch metallische Gegenstände und führen zu einer Schwärzung und/oder Verzerrung des angrenzenden Bereiches, was die Befundung erschwert. Weiterhin ist die Hitzeentwicklung bei metallischen Implantaten, so zum Beispiel auch bei metallhaltiger Tätowierfarbe, zu erwähnen, die in der Praxis jedoch kaum relevant ist. Im Alltag nicht unterschätzt werden sollte die Klaustrophobie, die rund 5-10% der Patienten an einer MRT-Untersuchung hindert oder zumindest belastet. Durch Vibration der HF-Spulen entstehen Geräusche, die als unangenehm empfunden werden und das Tragen eines Hörschutzes notwendig machen [171].

1.2.4.2.2 Schnelle T2-gewichtete Sequenzen

Im Gegensatz zu der mit Röntgenstrahlung arbeitenden Computertomographie (CT) ist die Aufnahmezeit der einzelnen Bilder bei der MRT länger, wodurch es zu Bewegungsartefakten, beispielsweise bedingt durch physiologische Atembewegungen oder Gefäßpulsationen genauso wie durch mangelnde Compliance und willkürliche Bewegungen des Patienten, kommen kann. Da die fetale Compliance nicht beeinflussbar ist und um eine Sedierung zu vermeiden, ist es sinnvoll, schnelle T2-gewichtete Sequenzen zu verwenden [172]. Im Einzelnen sind hier die „half Fourier-acquired single-shot turbo spin echo“ (HASTE) sowie die „true fast imaging steady precession“ (trueFISP) Sequenz zu nennen.

Bei der in der aktuellen Arbeit zur fetalen Volumetrie herangezogenen HASTE-Sequenz wird der als symmetrisch angenommene k-Raum nur halb gefüllt und die gewonnenen Daten extrapoliert („half-Fourier“). Außerdem wird die Akquisitionszeit durch die Multiechotechnik (Turbo-Spinecho), also Akquirierung mehrerer Echos während einer TR mit im konkreten Fall nur einem 150° Impuls („single shot“), auf unter eine Sekunde verkürzt und trotzdem erhält man ein vollständiges Bild [173]. Diese Technik ist vor allem für T2-gewichtete Bilder geeignet, da diese durch eine lange TR charakterisiert sind.

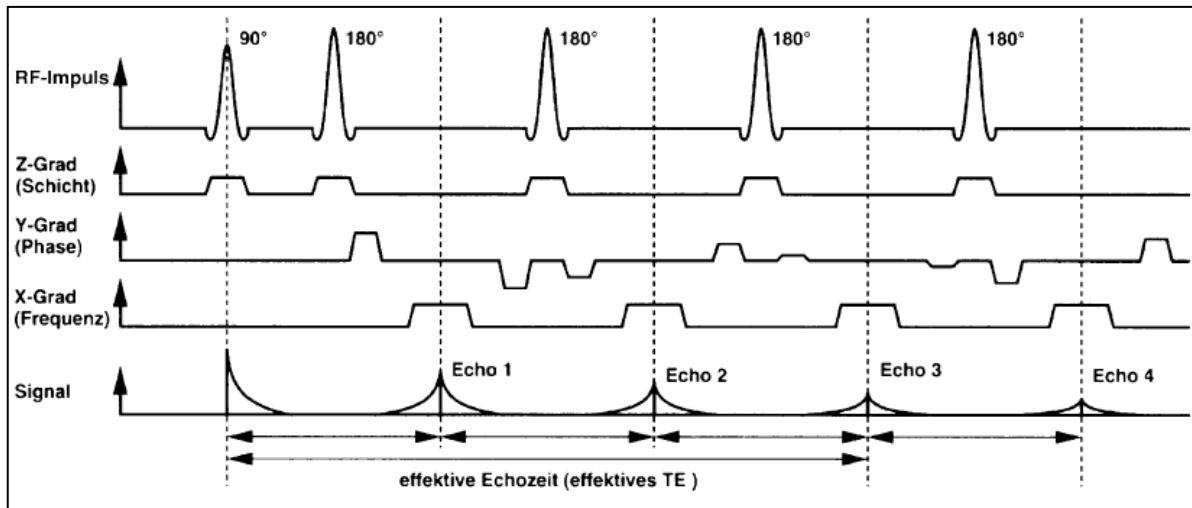


Abb. 7: Schematische Darstellung einer Multiechosequenz

Mit einem HF-Impuls (hier 90°) werden mehrere Echos (hier 4) generiert. Bei jedem Echo wird ein anderer Phasengradient zugeschaltet und damit unterschiedliche Zeilen im k-Raum gefüllt.

[Quelle: Weishaupt (2014), S.57 [171]]

Die trueFISP-Sequenz ist eine Gradientechosequenz, spezieller gesagt eine SSFP (steady-state free precession)-Sequenz. Hier wird die TE verkürzt, indem die notwendige Rephasierung der Transversalmagnetisierung durch Refokussierung Ortskodierungsgradienten und somit Schaffung eines Gleichgewichts der Magnetisierung ermöglicht wird [171].

1.2.4.2.3 Fetale MRT

In den letzten Jahren hat sich die fetale MRT durch die Verkürzung der Akquisitionszeiten und damit fehlender Notwendigkeit der maternalen und fetalen Sedierung durch Reduktion der fetalen Bewegungsartefakte als die Sonographie ergänzendes bildgebendes Verfahren in der Pränataldiagnostik etabliert [174, 175]. Sie sollte dann zum Einsatz kommen, wenn eine bessere Beurteilung der Pathologie – oder, wie in dieser Arbeit, die Prognoseabschätzung – einer schwerwiegenden Erkrankung mittels MRT möglich ist, so beispielsweise bei der CDH [18, 176]. Hier lässt sich eine Aussage über das Ausmaß der nach intrathorakal hernierten abdominalen Organe machen sowie mittels Messung des FLV der Grad der Lungenhypoplasie bestimmen [20, 177].

Weiterhin ist die Bildgebung des zentralen Nervensystems bei vermuteten Fehlbildungen das Hauptanwendungsgebiet der fetalen MRT, außerdem kommt sie aber auch zunehmend bei der Fragestellung abdominalen Fehlbildungen zum

Einsatz [174]. Die Abklärung maternaler Pathologien im Beckenbereich sowie die Unterscheidung zwischen einer Plazenta accreta und percreta sind weitere Einsatzgebiete [172].

Wegen ihres hohen Weichteilkontrastes eignet sich die MRT vor allem zur Darstellung der Weichteilgewebe. Auch ohne Kontrastmittel können so Gewebe auf Grund ihrer spezifischen Eigenschaften voneinander abgegrenzt werden [171].

Ein Vorteil dieser Untersuchungstechnik ist das große „field of view“ (FOV), das im Gegensatz zur Sonographie mit begrenztem Bildausschnitt während der gesamten Schwangerschaft die Beurteilung des kompletten Feten erlaubt [178, 179].

Im Gegensatz zur ansonsten guten Korrelation zwischen den beiden Methoden ist bei Patienten mit CDH die Messung des ipsilateral zum Defekt gelegenen kleinen Lungenvolumens mittels MRT im Vergleich zur 3D-Sonographie zuverlässiger möglich [180, 181]. Außerdem können Aussagen zu anatomischen Beziehungen und der Leberposition besser getroffen werden [182].

Teratogene Effekte der fetalen MRT konnten bei humanen Untersuchungen im Gegensatz zu Tierversuchen [183] bisher nicht nachgewiesen werden [184, 185]. Hand et al. zeigten, dass die spezifische Absorptionsrate (SAR), also die Menge an Energie, die während der MRT-Untersuchung pro Kilogramm Körpergewicht absorbiert wird und theoretisch zu einem Temperaturanstieg im Gewebe führt, die Toleranzgrenze nicht überschreitet [186].

Auch bezüglich einer potentiellen Lärmschädigung des Feten lag bei einer Simulation der erwarteten akustischen Belastung von Glover et al. die gemessene Lautstärke unter 90 dB und damit außerhalb des schädigenden Bereichs [187]. In einer 2015 veröffentlichten Studie von Bouyssi-Kobar et al. war die pränatale Exposition im zweiten oder dritten Trimenon bei gesunden Feten nicht mit Störungen der funktionellen Entwicklung oder Einschränkungen des Hörens im Vorschulalter assoziiert [188]. Trotzdem wird bisher generell empfohlen auf eine Untersuchung während des ersten Trimenons zu verzichten [189, 190] und den Abschluss der Organogenese mit der 18. SSW abzuwarten [191]. Eine aktuelle Arbeit hat jedoch keinen Anhalt für schädigende Auswirkungen einer MRT-Untersuchung im 1. Trimenon ergeben, sofern diese ohne Kontrastmittel-Applikation erfolgte [192].

1.2.4.2.4 MRT-Prognoseparameter

Das mittels fetaler MRT ermittelte aFLV besticht durch eine hohe Intra- und Interobserverreliabilität [17, 19, 20], ist allerdings abhängig von der

Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt der Untersuchung. Das aFLV zeigte sich zwar als ein geeigneter Parameter zur Prognoseabschätzung [21, 193], das fetale Wachstum und individuelle Größenunterschiede der Feten machen allerdings eine Normierung notwendig.

Um eine präzisere Prognose zu ermöglichen, wird daher das gemessene aFLV in Relation zum eFLV eines bezüglich des Gestationsalters vergleichbaren, jedoch gesunden, Normkollektivs, gesetzt, woraus der Parameter des relativen FLV (rFLV) oder o/e FLV analog der o/e LHR resultiert.

$$rFLV (\%) = \frac{aFLV (ml)}{eFLV (ml)} * 100$$

Zur Berechnung des eFLV wurde in der vorliegenden Arbeit die Formel von Rypens et al. verwendet, die das Gestationsalter des Feten zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung miteinbezieht [24]. Büsing et al. konnten zeigen, dass ein auf Basis des Gestationsalters berechnetes eFLV zuverlässig ist [22].

$$eFLV (ml) = 0,0033 * SSWMRT^{2,86}$$

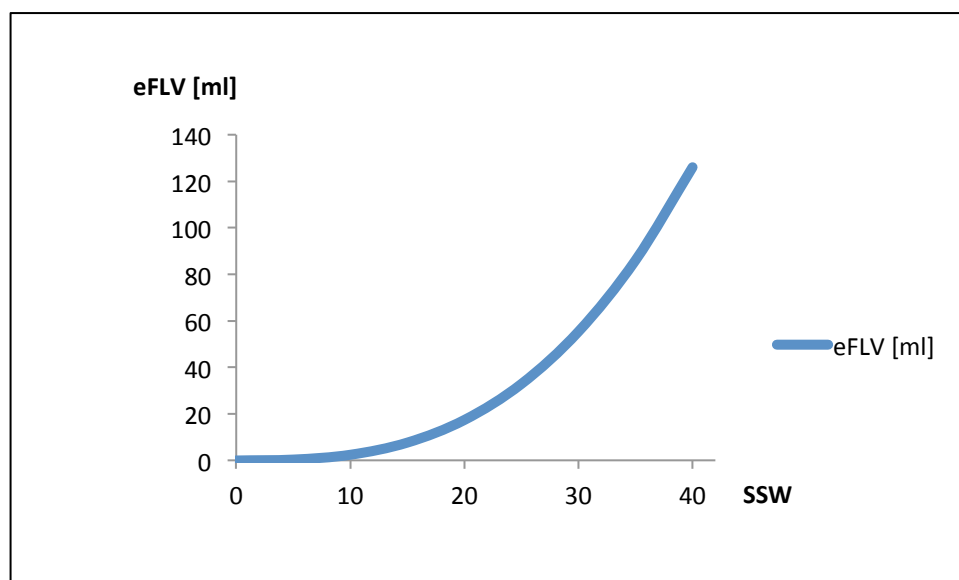


Abb. 8: Graphische Darstellung der Entwicklung des Lungenvolumens gesunder Feten über die Zeit mittels der Formel zur Berechnung des eFLV nach Rypens et al. (eFLV = erwartetes fetales Lungenvolumen; SSW = Gestationsalter bei MRT-Untersuchung)

Eine individuelle Aussage für Feten mit retardiertem oder überproportionalem Wachstum ist allerdings schwierig. Bei Normierung auf das MR-tomographisch gemessene FBV kann die prognostische Aussagekraft erhöht [30] und insbesondere die Notwendigkeit einer Kontrollgruppe vermieden werden.

Basierend einerseits auf De Paepe et al. [28], die post mortem mit dem Quotienten aus Lungen- und Körpergewicht den Grad der Lungenhypoplasie bestimmten, und andererseits durch die verlässliche Vorhersage der Lungenhypoplasie durch den Quotienten aus mittels MRT bestimmtem FLV und sonographisch bestimmtem fetalem Gewicht [29], entstand die Idee zur Betrachtung des Quotienten aus FLV/FBV mittels MRT-Volumetrie.

Durch Division des gemessenen fetalen Lungenvolumens durch das fetale Ganzkörpervolumen, erhält man so den Quotienten aus FLV und FBV, die in der Literatur vorbeschriebene FLV/FBV-Ratio [31].

$$\text{Quotient FLV/FBV} = \frac{\text{FLV (ml)}}{\text{FBV (ml)}}$$

Wie auch in der Sonographie scheint ein Vorliegen nach intrathorakal hernierter Leberanteile von prognostischer Relevanz zu sein [17, 39, 40].

1.2.5 Therapiemöglichkeiten

Der Behandlungsansatz der CDH hat sich seit den 1940er Jahren von ehemals notfallmäßiger chirurgischer Defektdeckung [194] hin zu präoperativer Behandlung der beiden den klinischen Verlauf bestimmenden Faktoren Lungenhypoplasie und pulmonale Hypertonie verlagert. Es wird aktuell eine kardiopulmonale Stabilisierung des Neugeborenen mit ausreichender Oxygenierung und Homöostase des Säure-Basen-Haushalts angestrebt und erst anschließend ein operativer Defektverschluss durchgeführt [195-197], wodurch sich die Überlebensraten auf aktuell 70-93% verbessert haben [100, 198, 199].

Nachfolgende Tabelle veranschaulicht die Entwicklung der Behandlungsstrategie bei Feten bzw. Kindern mit CDH in den letzten Jahren.

Management of CDH – 1987.		Management of CDH – 2015.	
Emergency operation		Delayed surgical intervention	
Hyperventilation		Permissive hypercapnea/gentle ventilation	
High frequency oscillation	Unavailable	High frequency oscillation	Fixed mean airway pressure
Surfactant	Unavailable	Surfactant	Not advisable
Fetal interventions	Unavailable	Fetal interventions	Experimental
ECMO	Used as a rescue therapy. Less than 20 centers	ECMO	Widely used for stabilization, wide disparity in use
Pulmonary hypertension	Treated with Tolazoline		Nitric Oxide, Sildenafil, others
Role of the heart	Unknown	Pulmonary hypertension	Essential
Long-term follow up	Not needed	Role of the heart	Very important
Overall survival	50%	Long-term follow up	Essential
		Overall survival	75%

Abb. 9: Entwicklung der Behandlungsstrategien bei CDH

[Quelle: modifiziert nach Lally 2016 [200]]

1.2.5.1 Pränatal

1.2.5.1.1 Fetalchirurgie

Fetalchirurgische Maßnahmen finden vor allem bei Patienten mit schwerer CDH Anwendung. Hier sind sowohl die mittlerweile obsolete offene fetalchirurgische Defektkorrektur als auch die heute noch praktizierte Trachealokklusion (TO) zu nennen.

Im Jahre 1980 gelang Harrison et al. der tierexperimentelle Nachweis, dass die postnatale Prognose sich bei frühzeitiger Beseitigung der Lungenkompression verbessern lässt [201]. Der erste fetalchirurgische Defektverschluss bei einem menschlichen Fetus fand im Jahr 1990 statt [202]. Dieser sehr invasive Eingriff verbesserte das Überleben nicht, war jedoch mit einigen Komplikationen wie beispielsweise Frühgeburtlichkeit behaftet [203].

Das Prinzip der fetalen Trachealokklusion beruht auf der tierexperimentellen Beobachtung, dass eine tracheale Obstruktion zur einer Hyperplasie der Lunge führt [204, 205]. So entstand die Hypothese, dass das intrauterine Lungenwachstum durch ein Verhindern des Verlusts von Lungenflüssigkeit in das Fruchtwasser und dadurch Schaffung eines Dehnungsreizes stimuliert und die pulmonale Hypoplasie und folgende Hypertension auf der Basis einer induzierten Lungenhyperplasie so verringert werden kann [206]. Im Jahr 1996 fand die erste menschliche Trachealokklusion mittels maternaler Hysterotomie, fetaler Neck-Dissection und anschließendem Clipverschluss der fetalen Trachea statt [207]. Es zeigte sich keine Prognoseverbesserung, jedoch als Komplikationen ebenfalls Frühgeburtlichkeit sowie eine postnatale Tracheomalazie [208, 209].

Heute wird der Eingriff bei höheren Überlebensraten im Vergleich zum offenen Verfahren minimalinvasiv mittels temporärer fetoskopischer endoluminaler Trachealokklusion (FETO) durchgeführt [210]. Nachdem Deprest et al. das Verfahren

erfolgreich am Tiermodell etabliert hatten [211], wurde es auch bei menschlichen Feten angewandt [212]. Hierbei werden unter Tokolyse und Antibiose sowie Allgemein- oder Regionalanästhesie der Mutter, dem Fetus intramuskulär das Muskelrelaxans Pancuronium und das Opioid Fentanyl zur fetalen Immobilisation und Anästhesie injiziert, der Einsatz des Parasympatholytikums Atropin vermeidet fetale Bradykardien. Das Fetoskop wird über ein Trokar in die Fruchtblase eingeführt und via fetal-oralem Zugangsweg in der fetalen Trachea platziert. Anschließend wird supracarinal ein Ballon mit isotoner Kochsalzlösung entfaltet (Abb. 10) [162, 213]. Als Einschlusskriterien gelten eine schwere CDH, die intrathorakale Lage von Leberanteilen sowie eine LHR < 1 in der 26.-27. SSW. Weiterhin dürfen keine lebensbedrohlichen Begleitfehlbildungen vorliegen [162]. Die fetoskopische Entfernung des Ballons sollte um die 34. SSW erfolgen, damit die Anzahl der Typ 2-Alveolarepithelzellen, die den zur Stabilisierung der Alveolen notwendigen Surfactant produzieren, nicht minimiert wird. Sollte die Geburt zu einem früheren Zeitpunkt stattfinden, so findet die sogenannte EXIT-Prozedur (ex utero intrapartum treatment) Anwendung. Hierbei wird eine teilweise Sectio caesarea durchgeführt, indem zunächst der Oberkörper des Kindes entwickelt wird. Der fetoplazentare Kreislauf sorgt weiterhin für eine ausreichende Oxygenierung während der Ballon bronchoskopisch entfernt wird [209, 214]. Eine fehlende messbare Lungenexpansion zwei und sieben Tage nach Ballonimplantation ist als schlechtes prognostisches Zeichen zu werten [215].

Das Überleben konnte nach FETO in einem Kollektiv auf bis zu 49% verbessert [213], die LHR eines weiteren Kollektivs von 0,7 auf 1,8 angehoben werden [162]. Als Komplikationen der Prozedur sind ein vorzeitiger Blasensprung sowie Frühgeburtlichkeit zu nennen [91], insgesamt sind die maternalen Komplikationen gering [213]. Als mögliche Spätfolge der TO ist mit einer Tracheomegalie zu rechnen, welche jedoch weder Morbidität noch Mortalität beeinflusst [91]. Harrison et al. beschreiben außerdem signifikante Komplikationen wie beispielsweise Trachealdissektion und Spätmorbiditäten inklusive GERD und Hernienrezidive [216]. Kohl et al. kamen zu dem Schluss, dass eine FETO zu einem fortgeschrittenen Zeitpunkt der Schwangerschaft (ab der 30. SSW) bei Feten mit schwerer CDH das Überleben verbessern kann [217], in einer aktuellen Metaanalyse zeigten Al-Maary et al. bei Feten mit einer LHR < 1 und nach intrathorakal herniierten Leberanteilen eine höhere Überlebensrate nach FETO im Vergleich zur Standardtherapie [218]. In

Zusammenschau aller Ergebnisse bleibt die Durchführung einer fetalen Intervention weiterhin eine im Einzelfall abzuwägende Entscheidung.

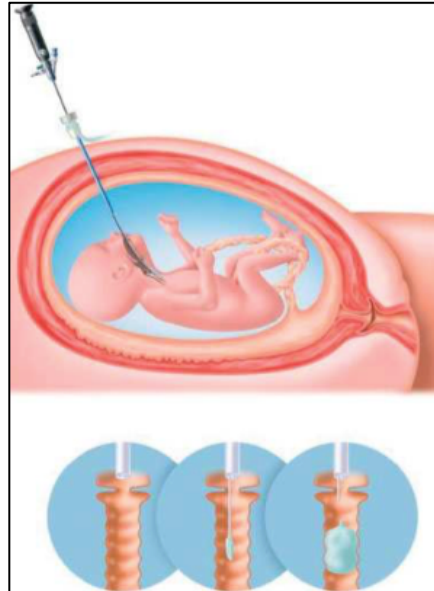


Abb. 10: Schematische Darstellung der fetalen endotrachealen Ballonokklusion (FETO)
[Quelle: Deprest et al. 2004 [162]]

1.2.5.2 Postnatal

Vor der notwendigen operativen Korrektur des Zwerchfeldefekts wird wie bereits eingangs erwähnt eine kardiopulmonale Stabilisierung des Neugeborenen angestrebt.

Der Therapiealgorithmus an der UMM seit 2008 orientiert sich an dem Konsensus des CDH EURO Consortiums [219], einer europäischen Kollaboration von Perinatalzentren. Dieser beinhaltet primär die Entscheidung für einen Geburtsmodus je nach mittels MRT bestimmtem rFLV in der 34. SSW. Beträgt dieses >20ml bzw. >30%, so kann die Geburt geplant spontan ab der 38+0 SSW stattfinden. Bei einem rFLV <30% wird elektiv mittels Sectio caesarea in der 37+0 SSW entbunden, da die Schwere der pulmonalen Hypoplasie und Hypertonie mit steigendem Gestationsalter gegebenenfalls zunimmt und sich der klinische Verlauf so eher verschlechtert [220].

Nach Entbindung des Kindes wirkt man mit einer sofortigen Intubation einer Überblähung des Magens durch Maskenbeatmung und einer damit einhergehenden zusätzlichen Lungenkompression entgegen. Als Beatmungsregime bedient man sich meist der sogenannten „gentle ventilation“, um ein Barotrauma der Lunge zu

vermeiden. Bei unzureichender Oxygenierung oder auch initial findet die Hochfrequenzoszillationsventilation Anwendung, liegt der Sauerstoffpartialdruck (pO_2) unter 80mmHg, so kommt die NO-Ventilation zum Einsatz. Als Ultima Ratio dient die ECMO. Katecholamine finden Verwendung, um einen gegebenenfalls vorhandenen Rechts-Links-Shunt zu reduzieren [219].

1.2.5.2.1 Beatmungstechniken

Hyperventilation galt lange Zeit als Therapie der Wahl mit dem Ziel, den pCO_2 zu senken und mit der konsekutiven Alkalisierung das duktales Shunting zu minimieren und so die pulmonale Hypertension zu kontrollieren [221]. Dafür wurde ein Barotrauma der Lunge durch hohe inspiratorische Spitzendrücke und hohe Tidalvolumina in Kauf genommen [118, 222]. Es zeigte sich jedoch, dass hypoplastische Lungen sensibler auf druckbedingte Schädigung reagieren [223, 224].

Das heute meist verwendete Beatmungsregime bei CDH-Patienten ist die „**gentle ventilation**“ mit eindeutigen Vorteilen gegenüber der Hyperventilation hinsichtlich der Mortalität [224]. Um die Lunge vor einem Barotrauma zu schützen, werden gering erhöhte CO_2 -Werte toleriert (permissive Hyperkapnie) [112]. Die charakteristischen Beatmungsparameter sind ein maximaler inspiratorischer Druck (PIP) von 25cmH₂O, ein positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) von 3-5cmH₂O und eine inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO_2) von 100% bzw. 1.

Bei unzureichender Ventilation mit Hyperkapnie bei einem $PaCO_2 >75$ mmHg oder in einzelnen Perinatalzentren auch initial statt der „gentle ventilation“ kommt die **Hochfrequenzoszillationsventilation** (HFOV) zum Einsatz [71]. Diese ist charakterisiert durch eine hohe Beatmungsfrequenz bei kleinen Atemvolumina und verhindert so ebenfalls Barotraumata der Lunge. Die aktive Expiration führt zu einer besseren CO_2 -Elimination [112]. Retrospektive Untersuchungen bescheinigen dieser Beatmungsform eine bessere Überlebensrate [155, 225, 226] sowie eine geringere CLD-Inzidenz bei Neugeborenen mit CDH [227, 228]. Im Rahmen des VICI-Trials wurde prospektiv die HFOV mit der konventionellen Beatmung verglichen – es zeigte sich kein statistisch signifikanter Vorteil bezüglich Mortalität und Entwicklung einer CLD, bezüglich ECMO-Bedarf und der Beatmungsdauer zeigte sich die „gentle ventilation“ sogar etwas überlegen [229].

1.2.5.2.2 NO-Inhalation

Durch eine Inhalation von Stickstoffmonoxid (NO) kommt es über den Mechanismus der Dilatation der Pulmonalgefäße zu einer Reduktion der pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH), ohne den systemischen Gefäßtonus zu sehr zu affektieren [230]. Einige Studien konnten so eine Reduktion des Bedarfs an ECMO bei Neugeborenen mit PAH zeigen [231]. Neugeborene mit CDH als Ursache der PAH scheinen hingegen ein geringeres Ansprechen auf NO als gefäßdilatierenden Faktor zu zeigen, da die Lungenhypoplasie die im Vordergrund stehende Pathologie darstellt [118]. Nichtsdestotrotz wird ein Therapieversuch mit inhalativem NO gestartet wenn der $\text{PaO}_2 < 50\text{mmHg}$ fällt [71].

1.2.5.2.3 ECMO

Die ECMO gilt bei unzureichendem Gasaustausch und Versagen der konventionellen Therapie als Ultima Ratio [232, 233]. Es handelt sich um ein extracorporales Organersatzverfahren, bei dem temporär die Atemfunktion zur Entlastung der geschädigten Lunge durch Sauerstoffanreicherung und Kohlendioxidelimination des aus dem Körper geleiteten Blutes an einer externen Membran stattfindet (Abb. 11). Die Lunge wird so vor einem Barotrauma durch das zur ansonsten ausreichenden Oxygenierung notwendige aggressive Beatmungsregime geschützt. PCO_2 und PO_2 können durch Beimischung der Gase gezielt gesteuert werden, das Blut wird vor dem Wiedereintritt in den Körper auf Körpertemperatur erwärmt. Außerdem ist eine systemische Heparinisierung zur Vermeidung thromboembolischer Ereignisse notwendig, welche allerdings gleichzeitig das Risiko einer intracerebralen Blutung mit einer Inzidenz von ca. 5% als häufigster Komplikation erhöht [234], wobei diese auch für die erhöhte Mortalität und Langzeitmorbidity eine große Rolle spielt [233]. Indikationen für eine ECMO-Therapie sind das akute Atemnotsyndrom (ARDS) jedweder Genese sowie eine pulmonale Hypertonie. Bei Neugeborenen rangiert die CDH an zweiter Stelle bezüglich der ECMO-Indikationen [235].

Während des Studienzeitraumes der vorliegenden Arbeit galten folgende Indikationen für eine ECMO-Therapie [71]:

- PaO_2 postduktal $< 40\text{mmHg}$ über 2 h
- PaO_2 präduktal $< 50\text{mmHg}$ über 2-4 h
- PaO_2 postduktal $< 50\text{mmHg}$ über 12 h
- $\text{PaCO}_2 > 70\text{mmHg}$ trotz HFOV

Als Kontraindikationen gelten schwere aktive Blutungen, Frühgeburtlichkeit sowie ein Geburtsgewicht <1800g. Bei einem PaCO₂, der dauerhaft >100mmHg liegt, ist eine schlechte Prognose anzunehmen und die Therapie wird üblicherweise beendet.

Da bei den Neugeborenen mit CDH meist eine hämodynamische Instabilität besteht, findet in der Regel die veno-arterielle ECMO Anwendung. Hierbei werden großlumige Katheter über die rechte Arteria carotis communis in der Aorta und über die rechte Vena jugularis interna im rechten Vorhof platziert. Durch den so entstehenden Parallelkreislauf werden sowohl Herz als auch Lunge entlastet [234]. Es besteht allerdings die Gefahr einer cerebralen Schädigung durch Kanülierung eines hirnversorgenden Gefäßes und somit möglicher Unterbrechung der cerebralen Sauerstoffzufuhr.

Bei der veno-venösen ECMO findet sowohl die Entnahme als auch die Reperfusion über einen doppelumigen Katheter aus dem bzw. in den rechten Vorhof statt [234], es wird also ausschließlich die Lunge entlastet, was eine ausreichende kardiale Pumpfunktion des Patienten erfordert [236].

Über die erste erfolgreiche ECMO-Therapie berichteten Hill et al. im Jahre 1972 bei Erwachsenen [237] und Bartlett 1975 bei Neonaten [238], im Jahr 1977 überlebte das erste Neugeborene mit CDH nach ECMO [239].

Nach kritischen Berichten der Anfangszeit [240], haben diverse Arbeiten eine Verbesserung der Überlebensrate bei CDH durch ECMO bekräftigt [233, 241-243], die Ergebnisse sind jedoch abhängig von den sehr variablen Einschlusskriterien. Die therapeutische Wirksamkeit scheint durch Vergleich retrospektiver Daten bestätigt. Immerhin ca. 50% der Patienten, bei denen die konventionelle Therapie versagt hat, haben nach einer ECMO-Therapie überlebt, während historische Daten ohne den Einsatz von ECMO eine niedrigere Überlebensrate annehmen lassen [244]. Da die pulmonalen Veränderungen bei Neugeborenen mit CDH irreversibel sind, wird der Nutzen einer ECMO-Therapie weiterhin diskutiert, sie sollte aber als mögliche Therapieoption auf jeden Fall in Betracht gezogen werden [118]. Da bis zu 50% der Feten mit CDH im postnatalen Verlauf ECMO benötigen, ist eine geplante Entbindung in einem Perinatalzentrum vorteilhaft [245].

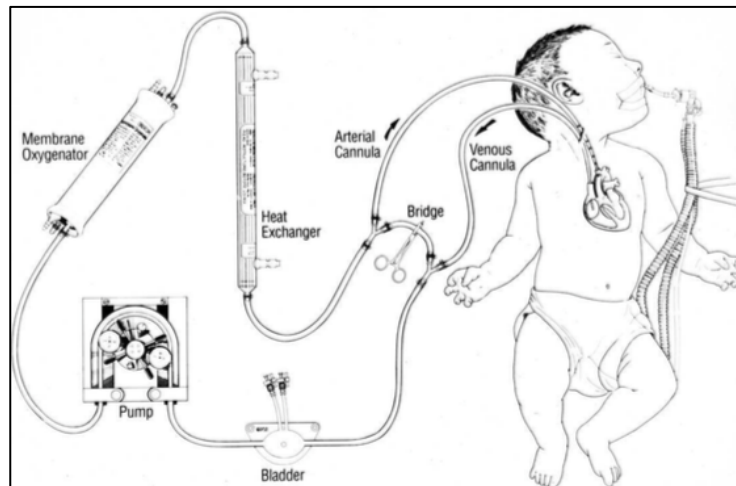


Abb.11: Schematische Darstellung des Aufbaus einer veno-arteriellen ECMO
[Quelle: Bahrami 2005 [234]]

1.2.5.2.4 Kinderchirurgie

Anfang des 20. Jahrhunderts vertrat Hedblom die Ansicht, eine CDH sei einer sofortigen Operation zuzuführen [246] und noch bis Mitte der 1980er Jahre fand bei Neugeborenen mit CDH ein sofortiger Notfalleingriff mit operativer Korrektur des Zwerchfelldefekts statt, da man davon ausging, dass die Dekompression zur Expansion des Lungengewebes führen würde. [247-249]. Es konnte damit jedoch keine Verbesserung des Gasaustauschs erreicht werden, die respiratorische Situation des Neugeborenen verschlechterte sich postoperativ häufig sogar aufgrund des erhöhten intraabdominellen Drucks sowie einer häufig auftretenden Distorsion des Diaphragmas [248]. Da sich in diversen Studien kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Mortalität und ECMO-Bedarf zeigte [250, 251], findet heute in der Regel ein „late-repair“ nach kardiopulmonaler Stabilisierung des Neugeborenen statt [252, 253], wobei auch hier kein eindeutiger Vorteil hinsichtlich des Überlebens zu verzeichnen ist [254]. Einzelne Studien empfehlen jedoch eine chirurgische Defektkorrektur auch ohne präoperative Stabilisierung [255, 256].

Der Eingriff findet in der Regel durch eine mediane Oberbauchlaparotomie statt [71]. Bei kleinen Defekten ist ein spannungsfreier Primärverschluss anzustreben [247], ansonsten kommt ein kegelförmiges Goretex®-Patch zum Einsatz (Abb. 12), da dieses die anatomischen und physiologischen Gegebenheiten am ehesten nachbildet, den thorakalen Totraum und die Gefahr eines abdominellen Kompartmentsyndroms verringert [71]. Durch das Wachstum der Kinder in Relation zum großformatigen synthetischen Material ist allerdings eine höhere Rezidivrate zu verzeichnen [247]. In

tierexperimentellen Studien traten in Verbindung mit einem Patch-Repair häufiger akute oder chronische Infektionen auf, bei großen Defekten kam es häufiger zu muskuloskeletalen Thoraxdeformitäten [257].

Die Defektkorrektur ist prinzipiell auch minimalinvasiv möglich, wenn jedoch eine rechtsseitige CDH vorliegt, Teile der Leber herniiert sind oder ein Patchverschluss durchgeführt werden muss, wird oftmals ein Wechsel zum offen-chirurgischen Verfahren nötig [258].

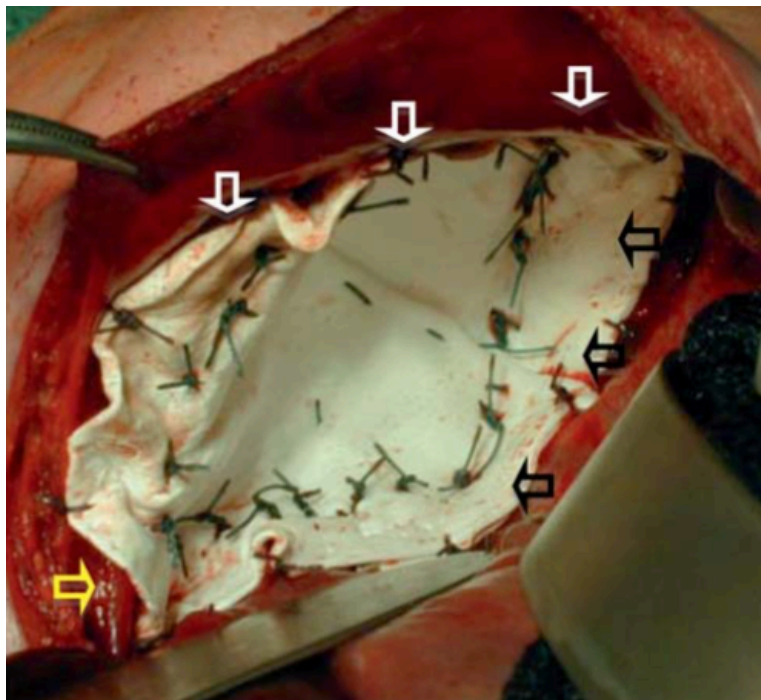


Abb. 12: Intraoperative Aufnahme nach Goretex-Patchverschluss

Weißer Pfeil: ventrale Zwerchfelleiste, gelber Pfeil: linker Zwerchfellschenkel um den Ösophagus (medial), schwarze Pfeile: Befestigung an den Rippen (dorsal). [Quelle: Wessel et al. (2015) [259]]

2 PATIENTEN UND METHODEN

Die vorliegende Studie wurde durch die Ethikkommission der Universitätsmedizin Mannheim genehmigt, die Schwangeren wurden umfangreich aufgeklärt und willigten schriftlich in die Untersuchung ein.

Basierend auf den MRT-Untersuchungen von 208 Feten mit pränatal sonographisch diagnostizierter Zwerchfellhernie zwischen November 2001 und Januar 2013 wurden sowohl Lungen- als auch Ganzkörpervolumina vermessen und der Quotient aus fetalem Lungen- zu fetalem Körpervolumen (FLV/FBV) errechnet.

2.1 Patientenkollektiv

Von initial 208 fetalen MRT-Untersuchungen wurden 51 aufgrund der folgenden Kriterien ausgeschlossen, um sicherzustellen, dass der klinische Verlauf allein durch den Grad der Lungenhypoplasie bestimmt wurde: Totgeburt (n=1), Frühgeburtlichkeit mit einem Gestationsalter bei Geburt <34+0 SSW (n=15), schwere assoziierte, die Mortalität beeinflussende, Fehlbildungen und/oder chromosomale Aberrationen/Syndrome (n=17) sowie Behandlung mittels FETO (n=18).

Folglich konnten 157 Kinder mit CDH in die Studie eingeschlossen werden.

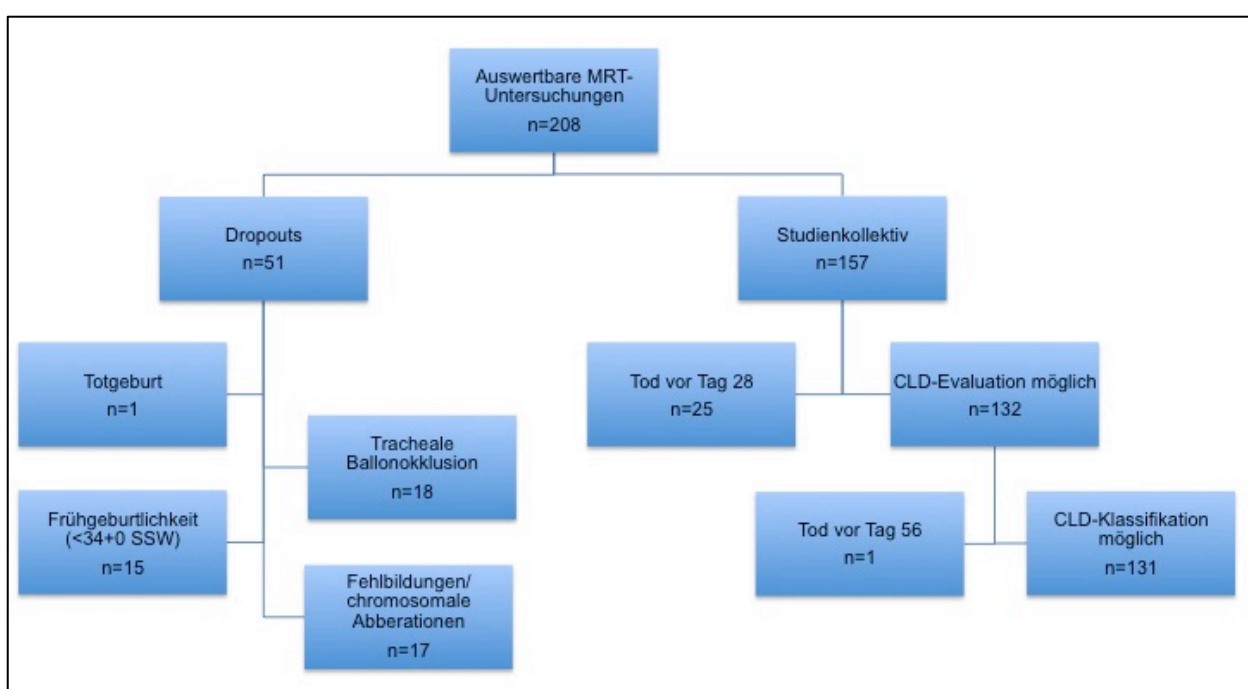


Abb. 13: Schematische Darstellung des Patientenkollektivs

25 Kinder verstarben vor Lebenstag 28 und somit bevor ein CLD-Status anhand des dokumentierten Sauerstoffbedarfs evaluiert werden konnte, weshalb die spezifische CLD-Analyse nur für 132 bzw. hinsichtlich der Graduierung nur für 131 Kinder durchgeführt werden konnte, da ein Kind vor Lebenstag 56 verstarb.

92 der 157 Patienten wurden schon in frühere Studien unserer Arbeitsgruppe eingeschlossen, die jedoch eine andere Fragestellung hatten und somit die vorliegende Auswertung nicht beeinflussen.

2.2 Fetale MRT

2.2.1 Untersuchungsprotokoll

Alle fetalen MRT-Untersuchungen wurden an einem 1,5 Tesla MR-Tomographen (Magnetom Sonata oder Avanto, Siemens Healthcare Sector, Erlangen, Deutschland) mit einer Phased-Array Körperspule durchgeführt. Es wurden T2-gewichtete HASTE-Sequenzen mit einer Echozeit von 166ms, einem Flipwinkel von 150°, einer Matrixgröße von 256x192 und einer Schichtdicke von 4mm für die Lungenvolumetrie bzw. 5mm für die Körpervolumetrie ohne Zwischenschichtabstand akquiriert. Zusätzlich wurden während der MRT-Untersuchung true-FISP und diffusionsgewichtete Sequenzen angefertigt. Die Volumetrie von Lunge und Ganzkörper wurde mittels der T2-gewichteten HASTE-Sequenzen durchgeführt. Nach den obligatorischen Orientierungssequenzen (sog. Localizer) zur Bestimmung der Lage des Feten im Mutterleib wurden alle nachfolgenden Sequenzen an den orthogonalen fetalen Körperachsen ausgerichtet. Im Durchschnitt dauerte die MRT-Untersuchung 15-20 Minuten. Eine kindliche Sedierung wurde nicht durchgeführt, Sequenzen mit starken Bewegungsartefakten wurden gegebenenfalls wiederholt.

2.2.2 Volumetrie

Die in der T2-Sequenz aufgrund ihrer Hyperintensität gut abgrenzbare Lunge wurde unter Ausschluss des Lungenhilus und des Mediastinums von einem erfahrenen Radiologen volumetriert. Hierzu fand die Volumetrie-Software ARGUS (Siemens Healthcare Sector, Erlangen, Germany) an einer Leonardo Workstation (Siemens Healthcare Sector, Erlangen, Deutschland) Verwendung. Reliabilität und Validität dieser Methode wurden bereits belegt [19].

Das fetale Ganzkörpervolumen wurde, unter Aussparung der Nabelschnur, von einem weniger erfahrenen Untersucher unter Supervision vermessen. Primär ebenfalls mit der zuvor erwähnten ARGUS-Volumetrie-Software, im Verlauf aus Praktikabilitätsgründen und besserer Verfügbarkeit nach erfolgtem positivem Methodenvergleich mit dem Programm OSIRIX (Aycan Digitalsysteme GmbH, Würzburg, Germany) an einem iMAC (Apple Inc., Cupertino, Kalifornien, USA).

Die zu volumetrierende Fläche wurde Schicht für Schicht manuell umfahren (Abb. 14), um anschließend das Volumen in Millilitern (ml) durch Multiplikation der Fläche mit der Schichtdicke und nachfolgender Summation zu erhalten. Im Durchschnitt dauerte dieses Verfahren pro Fetus ca. 45 Minuten. Für die Volumetrie des Lungen- und Ganzkörpervolumens wurde jeweils die visuell beste Ebene durch einen erfahrenen Untersucher ausgewählt.

Anschließend erfolgte die Berechnung des FLV/FBV-Quotienten durch Division des fetalen Lungenvolumens durch das fetale Körpervolumen (je in ml).

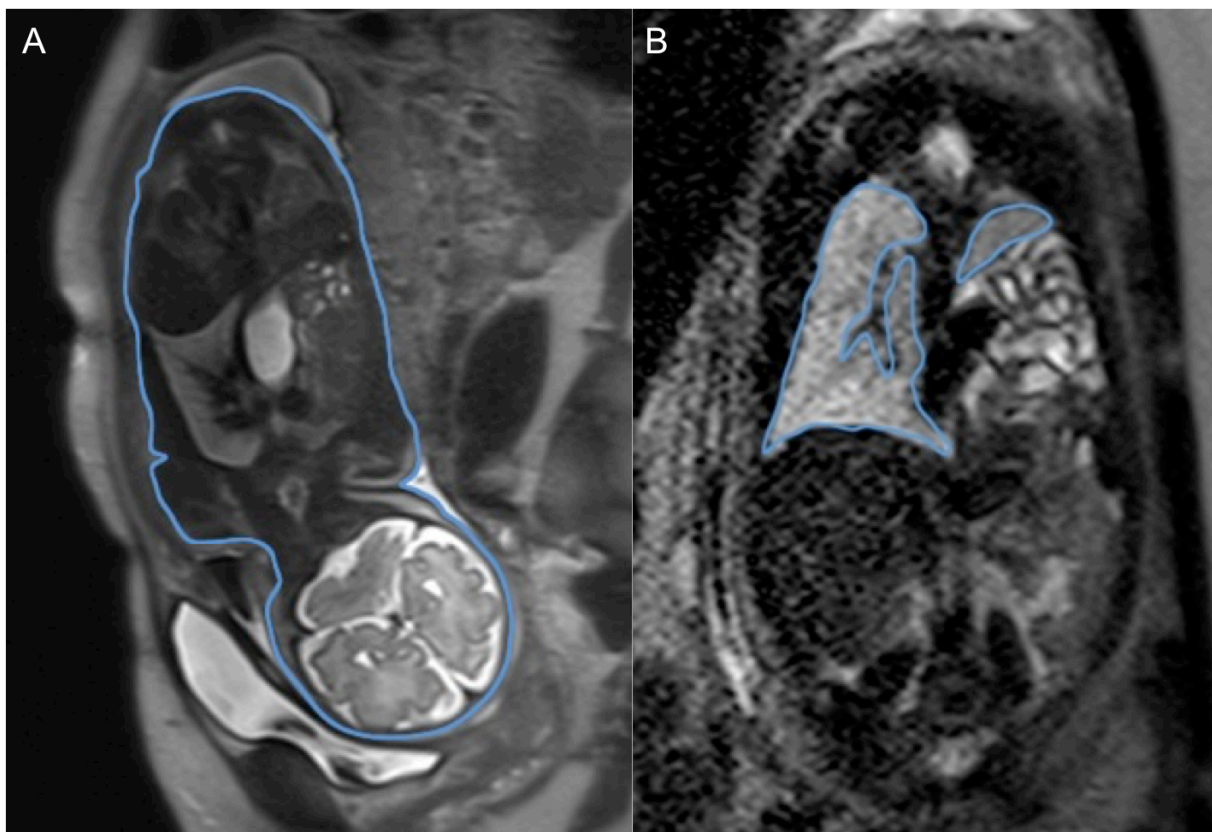


Abb. 14: Fetale Ganzkörper- (A) und Lungenvolumetrie (B)

A - MRT eines Feten in der 34. SSW mit linksseitiger CDH, coronare HASTE-Sequenz (T2-Wichtung), Körperkonturen zur fetalen Körpervolumetrie umrandet

B - Fetale Lungenvolumetrie mit entsprechender Umrandung der Lungenkonturen

2.2.2.1 Methodenvergleich

Um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der Volumetrie mittels der unterschiedlichen Software-Programme ARGUS bzw. OSIRIX zu überprüfen, wurden die Körpervolumina von 20 Feten vom gleichen Untersucher mit beiden Programmen ermittelt. Es ergab sich eine Abweichung der gemessenen Volumina um durchschnittlich 1,45% ($\pm 1,49$), womit der Methodenvergleich als positiv zu werten ist und eine Umstellung der Körpervolumetrie bedenkenlos erfolgen konnte.

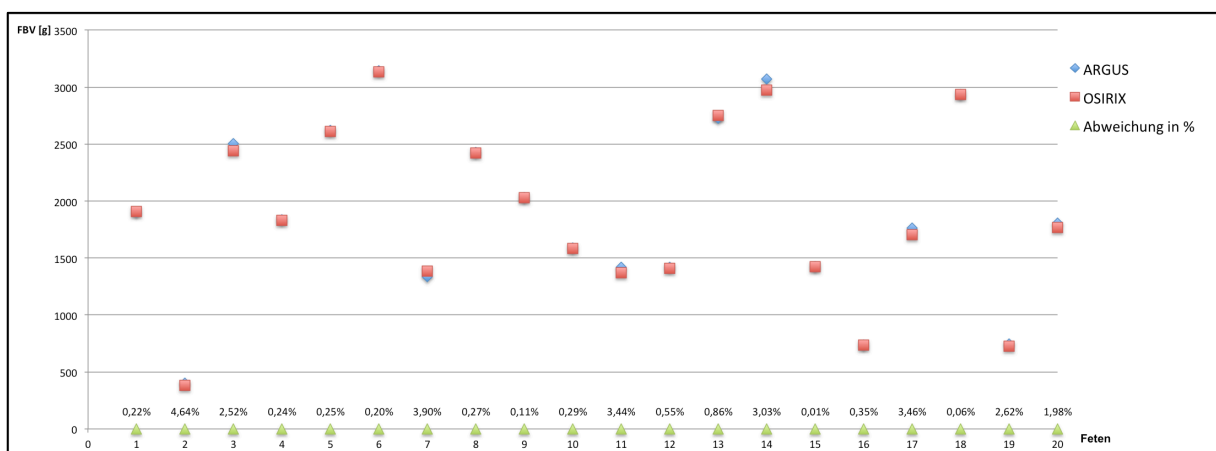


Abb. 15: Methodenvergleich

Graphische Darstellung der Unterschiede der je mit ARGUS sowie OSIRIX gemessenen fetalen Körpervolumina. (FBV = fetales Ganzkörpervolumen)

2.3 Berechnung des rFLV sowie des FLV/FBV-Quotienten

Das rFLV errechnet sich durch Division des aFLV durch das eFLV eines bezüglich des Gestationsalters vergleichbaren gesunden Normalkollektivs. Zur Berechnung des eFLV fand in der vorliegenden Arbeit die Formel von Rypens et al. Verwendung [24]. Büsing et al. [22] konnten zeigen, dass ein auf Basis des Gestationsalters berechnetes eFLV zuverlässig ist.

$$rFLV (\%) = \frac{aFLV (ml)}{eFLV (ml)} * 100$$

$$eFLV (ml) = 0,0033 * SSWMRT^{2,86}$$

Den FLV/FBV-Quotienten erhält man durch Division des jeweils gemessenen fetalen Lungenvolumens durch das fetale Ganzkörpervolumen [31].

$$\text{Quotient FLV/FBV} = \frac{\text{FLV (ml)}}{\text{FBV (ml)}}$$

2.4 Diagnose der CLD

Nach der Definition von Jobe et al. gilt der vorliegende kontinuierliche zusätzliche Sauerstoffbedarf des Neugeborenen am 28. Lebenstag als Diagnosekriterium für das Vorliegen einer CLD [33].

An Lebenstag 56 wird die Zuteilung zu einer der drei Graduierungen anhand der benötigten inspiratorischen Sauerstoffkonzentration FiO_2 (in %) vorgenommen. Bei Kindern mit einer FiO_2 von 0,21% wurde die CLD als mild klassifiziert, für FiO_2 -Werte von 0,22-0,29% als moderat und mit einer FiO_2 von $\geq 0,3\%$ die CLD schließlich als schwer eingestuft.

Tab. 1: Diagnostische Kriterien zur Einteilung der CLD-Grade

FiO_2 [%] an Tag 56	0,21	0,22-0,29	$\geq 0,3$
Schweregrad CLD	I - mild	II - moderat	III - schwer

(FiO_2 = inspiratorische Sauerstoffkonzentration)

2.5 Statistische Auswertung

2.5.1 Deskriptive Statistik

Mit der vorliegenden Studie sollte die prognostische Wertigkeit des Quotienten aus FLV und FBV im Hinblick auf die Entwicklung einer CLD überprüft werden, als Goldstandard diente der Vergleich mit dem etablierten MRT-basierten rFLV als prognostischem Parameter. Alle statistischen Berechnungen wurden unter Verwendung der SAS-Software (SAS Institut, Heidelberg, Germany) durchgeführt. Die Speicherung der erhobenen Daten sowie deren graphische Darstellung erfolgte mittels EXCEL (Microsoft, Seattle, Washington, USA).

Das arithmetische Mittel mit Standardabweichung diente zum direkten Vergleich zweier Gruppen, mittels t-Test für unverbundene Stichproben und Chi²-Test oder Cochran-Armitage-Trend-Test wurden die quantitativen Parameter auf statistische Signifikanz geprüft. Alternativ fanden der exakte Test nach Fisher sowie der U-Test von Mann und Whitney Verwendung. P-Werte <0,05 wurden als signifikant gewertet. Falls von einem Feten mehrere MRT-Untersuchungen vorlagen, so wurden die Daten der aktuellsten Untersuchung vor dem Geburtstermin für die statistische Auswertung herangezogen, um dem sonst durch Mehrfacheinschluss desselben Feten entstehenden Bias entgegen zu wirken.

2.5.2 Logistische Regressionsanalyse

Eine logistische Regressionsanalyse dient im Allgemeinen dazu, ein Modell für das Eintreten definierter Endpunkte aufgrund der Ausprägung unabhängiger Variablen zu erstellen. Ist die abhängige Variable wie im Falle dieser Promotionsarbeit mit beispielsweise der Entwicklung einer CLD dichotom, hat also nur zwei Ausprägungen, nämlich das Vorliegen oder das Nicht-Vorliegen einer CLD, so kommt die binäre logistische Regressionsanalyse zum Einsatz. Hierbei geht es nicht darum, einen konkreten Wert der abhängigen Variablen zu schätzen, sondern um die Schätzung der Wahrscheinlichkeit des Eintretens eines bestimmten Ereignisses. Es wurde also die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer CLD in Abhängigkeit der Ausprägung der unabhängigen Variablen, in dieser Arbeit konkret des FLV/FBV-Quotienten bzw. des rFLV, berechnet, die immer zwischen 0 und 1 liegt. Für eine detailliertere Erläuterung der binären logistischen Regression sei auf weiterführende Literatur verwiesen [260].

2.5.3 ROC-Analyse

Bezüglich der Fragestellung der prognostischen Wertigkeit des Quotienten im Vergleich mit der bereits etablierten rFLV wurde eine ROC (receiver operating characteristic) Analyse inklusive Berechnung der AUC (area under the curve, entspricht dem Integral) durchgeführt. Hierbei handelt es sich um die Visualisierung der für jeden Schwellenwert richtig-positiven (Sensitivität) sowie falsch-positiven (100-Spezifität) Vorhersagen. Ein hochwertiger prognostischer Parameter hat seinen Kurvenverlauf oberhalb der Winkelhalbierenden und damit der zufällig zugewiesenen

Prognose und somit eine AUC $>0,5$ möglichst nahe am Wert 1. Für eine detaillierte Erläuterung sei hier ebenfalls auf weiterführende Literatur verwiesen [261].

3 ERGEBNISSE

3.1 Übersicht über das Gesamtkollektiv

3.1.1 Allgemeine Parameter

Von den 157 in die Studie eingeschlossenen Feten waren 99 männlich (63,1%) und 58 (36,9%) weiblich. Die CDH lag in 89,2% der Fälle (140/157) linksseitig vor, bei 14 Kindern (8,9%) fand sie sich rechts- und bei dreien (1,9%) beidseitig. Eine „Liver-up“-Konstellation lag bei 62,4% der Fälle, also bei 98 Kindern, vor.

Die fetale MRT-Untersuchung fand zwischen der SSW 22,9 und 39,7, im Mittel in der SSW $33,2 \pm 3,9$ statt, wobei mit $n=29$ (18,5%) die meisten Untersuchungen in der 34. SSW durchgeführt wurden (Abb. 16).

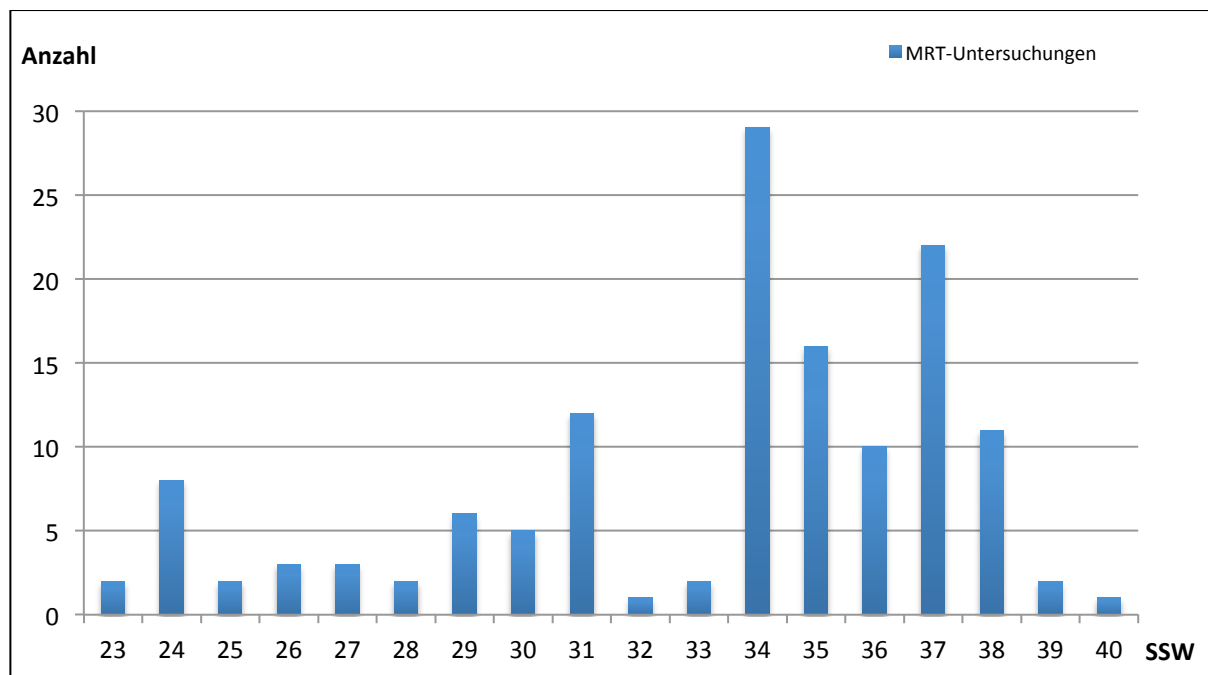


Abb. 16: Verteilung der MRT-Untersuchungen im Hinblick auf das Gestationsalter (vollendete SSW) zum Untersuchungszeitpunkt

Das mittlere maternale Alter bei Geburt lag bei $30,4 \pm 5,3$ Lebensjahren, wobei ein Wertebereich zwischen 16 und 42 Jahren vorlag. Die Neugeborenen wurden zwischen der SSW 34,1 und 40,4 mit einer Häufung von 33,1% (52/157) in der 39. SSW geboren und hatten ein Geburtsgewicht von durchschnittlich $2980,7 \pm 478,2g$

mit einem Wertebereich zwischen maximal 4375g und minimal 1680g. Das gemessene FBV betrug im Mittel $2023,51 \pm 741$ ml. Der Wertebereich ist mit minimal gemessenen 548,4ml und maximal 4040,9ml anzugeben.

Das aFLV des Patientenkollektivs betrug zwischen 4,1ml und 65,4ml mit einem Mittel von $22,7 \pm 10,7$ ml, das rFLV wurde mit durchschnittlich $30,7 \pm 13,0\%$ berechnet bei einem Wertebereich von 4,5% bis 78,7%. Der FLV/FBV-Quotient war mit einem Wertebereich von 0,004 bis 0,036 vertreten, im Mittel ergibt sich ein Wert von $0,012 \pm 0,010$.

3.1.2 Klinischer Verlauf in Abhängigkeit vom FLV/FBV-Quotienten und dem rFLV im Vergleich

3.1.2.1 Mortalität

Der Beobachtungszeitraum hinsichtlich der Mortalität erstreckte sich vom Tag der Geburt bis zum Tag der Entlassung aus dem Krankenhaus bzw. in Einzelfällen bei einem Lebensalter >56 Tagen bis zum Zeitpunkt der statistischen Auswertung. 131 der 157 Feten (83,4%) mit pränatal diagnostizierter CDH überlebten, 26 verstarben (16,6%).

Als Todesursache ist mit ca. 34,6% führend die PPHN und/oder eine respiratorische Insuffizienz (n=9) zu nennen, gefolgt von Herz-Kreislauf-Versagen in 19% der Fälle (n=5). Je ein Kind verstarb an einer respiratorischen Insuffizienz im Rahmen einer Sepsis sowie bedingt durch einen Pneumothorax. Darüber hinaus verstarb je ein Patient an einem hämorrhagischen Schock, an einer nekrotisierenden Enterocolitis sowie an einer nicht näher bezeichneten Sepsis. Bei einem Kind wurde auf Grund einer infausten Prognose auf eine weitere Therapie verzichtet, in 6 Fällen ist die Todesursache nicht bekannt.

Der mittlere FLV/FBV-Quotient der überlebenden Kinder betrug $0,013 \pm 0,005$ mit einem Wertebereich zwischen minimal 0,004 und maximal 0,036, das mittlere rFLV betrug $33,0 \pm 12,2\%$ mit einem Wertebereich zwischen 10,8% und 78,7%.

Der Mittelwert des Quotienten der verstorbenen Kinder betrug $0,008 \pm 0,004$ mit einem Wertebereich von minimal 0,002 bis maximal 0,016, während das rFLV sich im Mittel mit $19,3 \pm 10,7\%$ in einem Wertebereich zwischen 4,5% und 44,7% bewegte. Damit zeigten sich sowohl ein niedriger Quotient FLV/FBV als auch ein niedrigeres rFLV signifikant mit einer höheren Mortalitätsrate assoziiert (jeweils $p < 0,0001$) (Abb. 17).

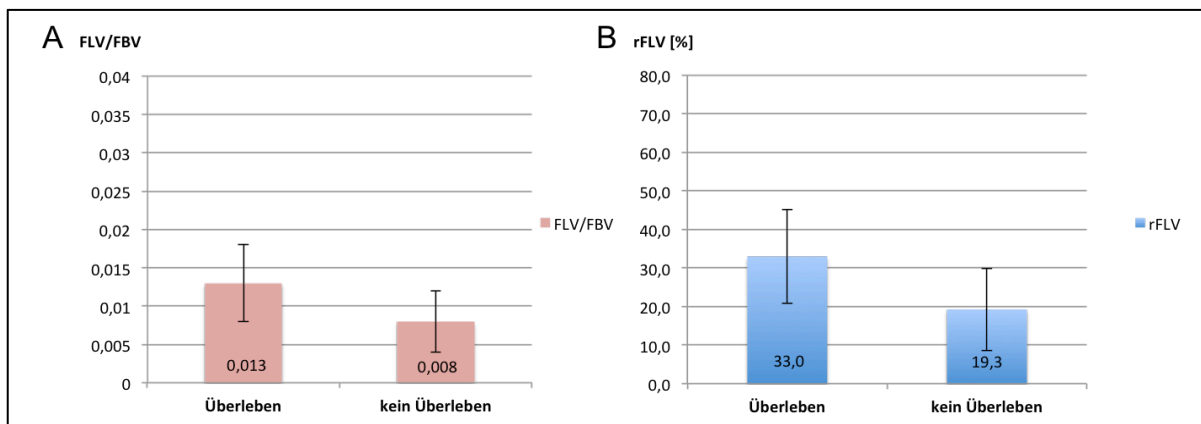


Abb. 17: Überleben in Abhängigkeit vom FLV/FBV-Quotienten (A) und dem rFLV (B) im Vergleich. Dargestellt sind die Mittelwerte und deren Standardabweichungen; die y-Achsen umfassen jeweils den gesamten Wertebereich.

Alle Kinder mit einem Quotienten aus FLV/FBV $>0,016$ überlebten, während alle mit einem Wert $<0,004$ verstarben. Für das rFLV ergaben sich absolute Schwellenwerte $>44,7\%$ respektive $<10,8\%$.

Das Geburtsgewicht und das Gestationsalter bei Geburt sowie das aFLV waren bei den verstorbenen Kindern ebenfalls signifikant reduziert, außerdem war der Bedarf einer ECMO Therapie größer (jeweils $p < 0,0001$).

Alle drei Kinder mit beidseitiger CDH verstarben, die Lokalisation der CDH war statistisch signifikant mit dem Überleben assoziiert ($p = 0,0057$).

Eine „Liver-up“-Konstellation zeigte sich mit $p = 0,0027$ ebenfalls signifikant mit dem Überleben assoziiert – 23 der 26 verstorbenen Kinder zeigten in der MRT intrathorakale Leberanteile (88,5%). Die Entwicklung einer CLD erwies sich mit $p = 0,4621$ nicht signifikant mit dem Überleben assoziiert – allerdings ist anzumerken, dass für diese Berechnung alle vor Lebenstag 28 verstorbenen Neugeborenen gar nicht mit berücksichtigt werden konnten, da keine Aussage bezüglich der Entwicklung einer CLD getroffen wurde. Bei Nicht-Vorliegen einer CLD betrug die Überlebensrate 100%, bei Vorliegen einer CLD 98,4% (60/61).

Ein männliches Geschlecht erwies sich mit $p = 0,0405$ als signifikant mit einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert.

Eine detaillierte Aufstellung der Zusammenhänge ist den Tabellen 2 und 4 zu entnehmen.

Tab. 2: Häufigkeitsverteilung und statistische Signifikanz prognostischer Parameter im Hinblick auf das Gesamtkollektiv hinsichtlich Überleben und ECMO-Bedarf

Parameter	Studienkollektiv (n=157)	Überlebende (n=131)	Verstorbene (n=26)	p-Wert*	ECMO-Bedarf (n=57 bzw. 68**)	Kein ECMO-Bedarf (n=89)	p-Wert*
Alter Mutter [a]	30,4 ± 5,3	30,2 ± 5,5	31,4 ± 4,2	0,3123	29,3 ± 5,3	30,9 ± 5,3	0,0796
SSW bei Geburt [Wochen]	37,5 ± 1,1	37,7 ± 1,0	36,7 ± 1,2	<0,0001	37,5 ± 1,0	37,7 ± 1,0	0,1459
Geschlecht [m/w]	♂: 99, ♀: 58	♂: 78, ♀: 53	♂: 21, ♀: 5	0,0405	♂: 41, ♀: 16	♂: 51, ♀: 38	0,0741
Lokalisation CDH [li/re/bds]	li: 140, re: 14, bds: 3	li: 119, re: 12	li: 21, re: 2, bds: 3	0,0057	li: 48, re: 8, bds: 1	li: 84, re: 5	0,0725
Lokalisation Leber [up/down]	up: 98, down: 59	up: 75, down: 56	up: 23, down: 3	0,0027	up: 46, down: 11	up: 43, down: 46	<0,0001
Geburtsgewicht [g]	2980 ± 478	3046 ± 433	2653 ± 566	<0,0001	2979 ± 431	3064 ± 445	0,2529
FBV [ml]	2024 ± 741	2049 ± 743	1896 ± 733	0,3355	2001 ± 678	2062 ± 796	0,6336
aFLV [ml]	22,7 ± 10,7	24,4 ± 10,3	14,0 ± 8,3	<0,0001	17,6 ± 7,1	27,1 ± 10,7	<0,0001
rFLV [%]	30,7 ± 13,0	33,0 ± 12,2	19,2 ± 10,7	<0,0001	24,1 ± 9,6	36,5 ± 11,9	<0,0001
FLV/FBV	0,012 ± 0,005	0,013 ± 0,005	0,008 ± 0,004	<0,0001	0,01 ± 0,005	0,014 ± 0,005	<0,0001

Die Werte sind jeweils als Mittelwerte mit Standardabweichung aufgeführt

(ECMO = extrakorporale Membranoxygenierung; SSW = Schwangerschaftswoche bzw. Gestationsalter; ♂ = männlich; ♀ = weiblich; li = links; re = rechts; bds = beidseitig; up = in den Thoraxraum hernierte Leberanteile; down = Leber regelrecht intraabdominell)

* Die Signifikanzanalyse vergleicht Überlebende/Verstorbene bzw. Kinder mit/ohne ECMO-Bedarf

** Bei 11 Kindern erfolgte auf Grund infauster Prognose keine ECMO-Therapie trotz gegebener Indikation

3.1.2.2 ECMO-Bedarf

57 der 157 Neugeborenen wurden im klinischen Verlauf mittels ECMO therapiert (36,3%), der mittlere Wert des Quotienten betrug hier 0,010 (± 0,005, Wertebereich zwischen 0,002 bis 0,036), das mittlere rFLV 24,1 ± 9,6%, (Wertebereich zwischen 4,5% und 50,4%). Bei nicht bestehendem ECMO-Bedarf (100 bzw. 89/157 Kinder, damit 63,7% bzw. 56,7%) betrug der Mittelwert des Quotienten 0,014 ± 0,005 (Wertebereich zwischen 0,006 bis 0,035), das mittlere rFLV 36,5 ± 11,9% (Wertebereich zwischen 15,2% und 78,7%). Bei 11 Kindern wurde auf Grund einer infausten Prognose trotz Indikation auf eine ECMO-Therapie verzichtet (7%). Der Mittelwert des Quotienten betrug bei dieser Patientengruppe 0,008 ± 0,004 mit einem Wertebereich zwischen 0,003 und 0,014, das mittlere rFLV 17,7 ± 12,1% mit einem Wertebereich von 6,4% bis 44,7%.

Sowohl der Mittelwert des Quotienten als auch das mittlere rFLV waren signifikant niedriger bei den Kindern, die eine ECMO-Therapie benötigten (p<0,0001) (Abb. 18).

42 der Kinder mit ECMO-Bedarf überlebten (47,2%), 15 verstarben (10%) (Abb. 19), wobei der Quotient und das rFLV bei den Überlebenden hochsignifikant höher waren ($p < 0,0001$).

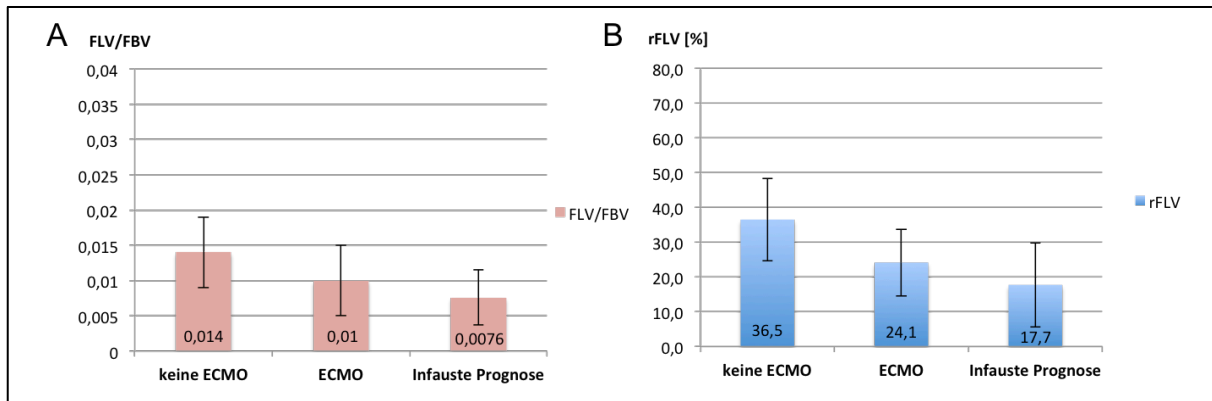


Abb. 18: Bedarf an ECMO in Abhängigkeit vom FLV/FBV-Quotienten (A) und dem rFLV (B) im Vergleich. Dargestellt sind die Mittelwerte und deren Standardabweichungen; die y-Achsen umfassen jeweils den gesamten Wertebereich.

Kein Kind mit einem Quotienten aus FLV/FBV $> 0,036$ benötigte eine ECMO-Therapie, während dies für jedes Kind mit einem Wert $< 0,006$ zutraf. Für das rFLV ergaben sich absolute Schwellenwerte $> 50,4\%$ respektive $< 15,6\%$.

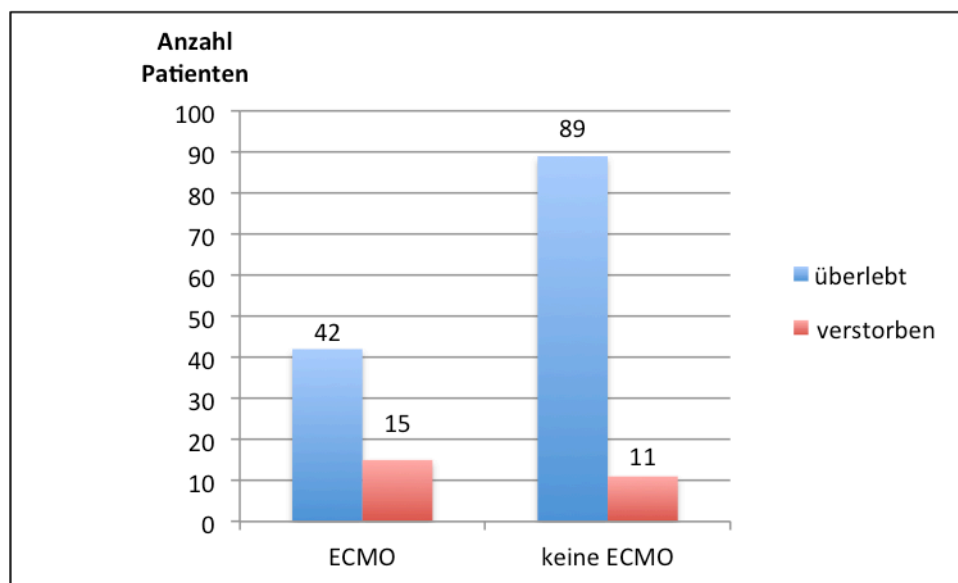


Abb. 19: Überleben im Bezug auf ECMO-Therapie

Außer zum Überleben konnte ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen vorhandenem ECMO-Bedarf und der Entwicklung einer CLD sowie einer Hernierung von Leberanteilen nach intrathorakal hergestellt werden (jeweils $p < 0,0001$).

Bei 46 der 57 Kinder mit ECMO-Bedarf (80,7%) ließen sich mittels MRT intrathorakale Leberanteile nachweisen, während eine „Liver-up“-Konstellation bei nicht vorhandenem ECMO-Bedarf nur in 43/89 Fällen (48,3%) vorhanden war. Das Geschlecht ($p = 0,0741$) sowie die Lokalisation des Zwerchfeldefekts ($p = 0,0725$) erwiesen sich als nicht signifikant.

3.1.2.3 Entwicklung einer CLD

Am 28. Tag post partum wurde bei gegebenem kontinuierlichem Sauerstoffbedarf des Neugeborenen die Diagnose einer CLD gestellt. 61 der 132 (46,2%) an Tag 28 lebenden Kinder hatten zusätzlichen Sauerstoffbedarf und damit per Definition eine CLD entwickelt, dies entspricht im Hinblick auf das Gesamtkollektiv 38,9% (61/157). Somit entwickelten 71 Neugeborene keine CLD (45,2% im Hinblick auf das Gesamtkollektiv bzw. 53,8% im Bezug auf die zur Diagnosefindung an Tag 28 lebenden Neugeborenen ($n = 132$)). 25 Neugeborene verstarben vor Lebenstag 28 (15,9%), wodurch zur Fragestellung der Diagnose einer CLD keine Aussage getroffen werden konnte. Ein Kind mit diagnostizierter CLD verstarb vor Lebenstag 56 und damit vor dem Stichtag, an dem anhand der benötigten inspiratorischen Sauerstoffkonzentration eine Zuteilung zu einer der drei CLD-Subgruppen (mild/moderat/schwer) erfolgen konnte.

Der Quotient aus FLV und FBV der Kinder mit CLD war signifikant niedriger ($p = 0,0008$) und betrug $0,011 (\pm 0,005)$ mit einem Wertebereich zwischen 0,004 und 0,036, im Vergleich zu $0,014 (\pm 0,005)$ mit einem Wertebereich zwischen 0,004 und 0,035 bei den Neugeborenen, die keine CLD entwickelten. Das bei Vorliegen einer CLD ebenfalls signifikant erniedrigte rFLV ($p = < 0,0001$) betrug hier im Mittel $27,1 \pm 8,8\%$ mit einem Wertebereich zwischen 10,8% und 50,4%, während bei Nicht-Vorliegen einer CLD das mittlere rFLV $37,8 \pm 12,7\%$ mit Wertebereich zwischen 10,8% und 78,7% betrug (Abb. 20).

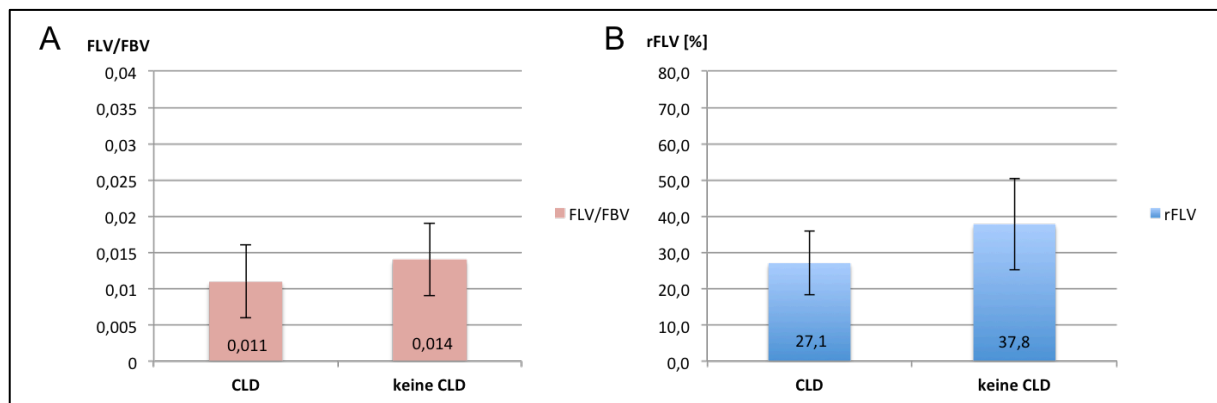


Abb. 20: Entwicklung einer CLD in Abhängigkeit vom FLV/FBV-Quotienten (A) und dem rFLV (B) im Vergleich. Dargestellt sind die Mittelwerte und deren Standardabweichungen; die y-Achsen umfassen jeweils den gesamten Wertebereich.

Kein Kind mit einem Quotienten aus FLV/FBV $>0,036$ entwickelte eine CLD, während jedes Kind mit einem Wert $<0,004$ von einer CLD betroffen war. Für das rFLV ergaben sich absolute Schwellenwerte $>50,4\%$ respektive $<10,8\%$.

3.1.2.4 Klassifikation der CLD

Von den 60 mit CLD-Diagnose an Lebenstag 56 lebenden und damit hinsichtlich des CLD-Schweregrades klassifizierbaren Kindern wurden 39 als mild (65%), 12 als moderat (20%) und 9 als schwer (15%) eingestuft.

Der Vergleich der Mittelwerte des Quotienten der einzelnen CLD-Gruppen zeigte hochsignifikante Unterschiede ($p < 0,0001$) zwischen den Kindern ohne CLD mit $0,014 \pm 0,005$ (Wertebereich zwischen 0,004 und 0,035) und den Neugeborenen mit milder (Grad I) $0,011 \pm 0,005$ (Wertebereich zwischen 0,005 und 0,036) bzw. schwerer (Grad III) $0,008 \pm 0,002$ (Wertebereich zwischen 0,005 und 0,012) CLD.

Signifikanzniveau erreichten die Unterschiede hinsichtlich des Quotienten zwischen den Subgruppen mild und schwer ($p = 0,0267$) sowie moderat (Grad II) und schwer ($p = 0,0212$).

Zwischen den Kindern ohne CLD und der moderaten Klassifikation (FLV/FBV = $0,013 \pm 0,006$, Wertebereich zwischen 0,004 und 0,029; $p = 0,1357$) sowie zwischen den Untergruppen mild und moderat ($p = 0,1385$) ergab sich keine signifikante Korrelation.

Bezüglich des rFLV ergaben sich teilweise ähnliche Zusammenhänge: Die Mittelwerte des rFLV zwischen Neugeborenen ohne CLD ($37,8 \pm 12,7\%$, Wertebereich zwischen 10,8% und 78,7%) und der milden ($28,3 \pm 8,6\%$, Wertebereich zwischen 14,9% und 50,4%) bzw. schweren ($20,8 \pm 6,3\%$,

Wertebereich zwischen 10,8% und 28,3%) Ausprägung erwiesen sich ebenfalls als hochsignifikant mit $p < 0,0001$, im Unterschied zum Quotienten ebenso zwischen den Kindern ohne CLD und der moderaten Form ($28,8\% \pm 9,5$, Wertebereich zwischen 11,3% und 44,6%) mit $p = 0,0096$, in den anderen Fällen zeigte sich lediglich ein Trend zwischen milder und schwerer Form der CLD ($p = 0,0689$), während die Untergruppen „mild“ und „moderat“ ($p = 0,8923$) sowie „moderat“ und „schwer“ ($p = 0,1034$) sich nicht signifikant unterschieden (Abb. 21, Tab.3).

Tab. 3: Statistischer Signifikanzvergleich aus den Mittelwerten des FLV/FBV-Quotienten sowie des rFLV zwischen den einzelnen CLD-Gruppen

FLV/FBV	Keine CLD	CLD Grad I	CLD Grad II	CLD Grad III	rFLV	Keine CLD	CLD Grad I	CLD Grad II	CLD Grad III
Keine CLD		$p < 0,0001$	$p = 0,1357$	$p < 0,0001$	Keine CLD		$p < 0,0001$	$p = 0,0096$	$p < 0,0001$
CLD Grad I	$p < 0,0001$		$p = 0,1385$	$p = 0,0267$	CLD Grad I	$p < 0,0001$		$p = 0,8923$	$p = 0,0689$
CLD Grad II	$p = 0,1357$	$p = 0,1385$		$p = 0,0212$	CLD Grad II	$p = 0,0096$	$p = 0,8923$		$p = 0,1034$
CLD Grad III	$p < 0,0001$	$p = 0,0267$	$p = 0,0212$		CLD Grad III	$p < 0,0001$	$p = 0,0689$	$p = 0,1034$	

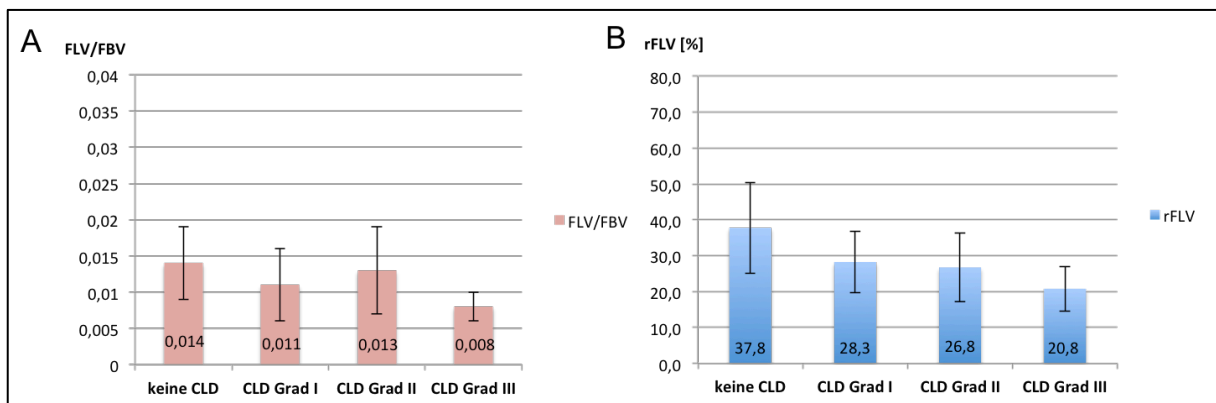


Abb. 21: Schweregrad der CLD in Abhängigkeit vom FLV/FBV-Quotienten (A) und dem rFLV (B) im Vergleich. Dargestellt sind die Mittelwerte und deren Standardabweichungen; die y-Achsen umfassen jeweils den gesamten Wertebereich.

3.2 Vergleichende Analyse der Patientengruppen mit/ohne CLD

3.2.1 Allgemeine Parameter

Von den 61 Kindern, bei denen an Lebenstag 28 eine CLD diagnostiziert wurde waren 42 männlich (68,9%) und 19 (31,1%) weiblich. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Entwicklung einer CLD im Hinblick auf das Geschlecht ($p=0,05$). Die CDH lag bei diagnostizierter CLD in 85,2% der Fälle linksseitig (52/61), in 31,1% der Fälle rechtsseitig (8/61) und in einem Fall beidseitig vor (1,6%) vor. Dagegen lag die CDH bei den gesunden Kindern in 94,3% der Fälle (67/71) linksseitig und in 5,6% (4/71) rechtsseitig vor. Lässt man die beidseitige CLD zur Vereinfachung der Berechnung außen vor, so ergibt sich keine Signifikanz hinsichtlich der Lokalisation im Hinblick auf die Entwicklung einer CLD mit $p=0,1280$. Eine mit $p<0,0001$ signifikante Korrelation ergab sich für eine „Liver-up“-Konstellation: Bei 77% (47/61) der Fälle mit diagnostizierter CLD lag diese vor, während sie bei Kindern ohne CLD nur in 40,8% (29/71) der Fälle in einer fetalen MRT nachweisbar war.

Ebenfalls signifikant mit der Entwicklung einer CLD vergesellschaftet zeigte sich das absolute Lungenvolumen ($p<0,0001$) mit einem Mittelwert von $19,3 \pm 6,8$ ml, (Wertebereich zwischen 5,0ml und 34,4ml) bei Vorliegen einer CLD sowie $28,7 \pm 10,8$ ml, (Wertebereich zwischen 8,2ml und 65,4ml) bei Nicht-Vorliegen einer CLD. Das Gestationsalter bei Geburt ($p=0,0052$) mit einem Mittelwert von $37,4 \pm 1,2$ SSW bei Kindern mit CLD sowie $37,9 \pm 0,8$ SSW bei Kindern ohne CLD ließ einen schwachen Zusammenhang erkennen, während das Alter der Mutter bei Geburt des Kindes ($p=0,052$) und das Geburtsgewicht ($p=0,0571$) sowie das FBV mit $p=0,1104$ keinen Zusammenhang erkennen ließen. Eine detaillierte Zusammenstellung der Zusammenhänge ist Tab. 4 zu entnehmen.

Tab. 4: Häufigkeitsverteilung und statistische Signifikanz prognostischer Parameter hinsichtlich der Entwicklung einer CLD und deren Klassifikation

Parameter	CLD (n=61)	Keine CLD (n=71)	p-Wert*	CLD Grad I (n=39)	CLD Grad II (n=12)	CLD Grad III (n=9)	p-Wert*
Alter Mutter [a]	31,1 ± 5,4	29,2 ± 5,5	0,052	29,3 ± 5,1	28,7 ± 6,3	29,0 ± 6,5	0,0469
SSW bei Geburt [Wochen]	37,43 ± 1,2	37,9 ± 0,8	0,0052	37,4 ± 1,1	37,2 ± 1,1	37,9 ± 1,4	0,0258
Geschlecht [m/w]	♂: 42, ♀: 19	♂: 37, ♀: 34	0,0505	♂: 27, ♀: 12	♂: 9, ♀: 3	♂: 5, ♀: 4	0,2048
Lokalisation CDH [li/re/bds]	li: 52, re: 8, bds: 1	li: 67, re: 4	0,101	li:33, re:6	li:11, re:1	li:8, re:1	0,3539
Lokalisation Leber [up/down]	up: 47, down: 29	up: 14, down: 42	<0,0001	up: 29 down: 10	up: 9 down: 3	up: 8 down: 1	<0,0001
Geburtsgewicht [g]	3120 ± 408	2967 ± 448	0,0571	3044 ± 451	2934 ± 491	2696 ± 305	0,0131
FBV [ml]	2150 ± 781	1943 ± 685	0,1104	2039 ± 652	1567 ± 829	1939 ± 468	0,0471
aFLV [ml]	28,7 ± 10,8	19,3 ± 6,8	<0,0001	20,7 ± 6,6	18,1 ± 8,3	14,9 ± 2,5	<0,0001
rFLV [%]	37,8 ± 12,7	27,1 ± 8,8	<0,0001	28,3 ± 8,6	28,8 ± 9,5	20,8 ± 6,3	<0,0001
FLV/FBV	0,014 ± 0,005	0,011 ± 0,005	0,0008	0,011 ± 0,005	0,013 ± 0,006	0,008 ± 0,004	<0,0001

Die Werte sind jeweils als Mittelwerte mit Standardabweichung aufgeführt

(CLD = chronische Lungenerkrankung; SSW = Schwangerschaftswoche bzw. Gestationsalter ♂ = männlich; ♀ = weiblich; li = links; re = rechts; bds = beidseitig; up = in den Thoraxraum hernierte Leberanteile; down = Leber regelrecht intraabdominell)

*Die Signifikanzanalyse vergleicht die Kinder mit/ohne CLD bzw. die verschiedenen CLD-Subgruppen mild/moderat/schwer

3.2.2 Mortalität

Der Beobachtungszeitraum hinsichtlich der Mortalität erstreckte sich vom Tag der Geburt bis zum Tag der Entlassung aus dem Krankenhaus bzw. in Einzelfällen bei einem Lebensalter >56 Tagen bis zum Zeitpunkt der statistischen Auswertung.

Von 61 Patienten mit an Lebenstag 28 diagnostizierter CLD verstarb im Verlauf ein Patient (1,6%), alle 71 Patienten ohne CLD überlebten, womit die Überlebensrate der Kinder mit diagnostizierter CLD bei 98,4% lag (Abb. 22).

Das am 40. Lebenstag verstorbene Neugeborene hatte eine beidseitige CDH und erlag einer kardiorespiratorischen Insuffizienz im Rahmen einer nicht beherrschbaren Sepsis. Sein Quotient aus FLV und FBV betrug 0,0057, das rFLV lag mit 16,2% deutlich unter der Norm.

Die Unterschiede der beiden Patientengruppen hinsichtlich des Überlebens zeigen sich damit nicht signifikant ($p=0,4621$). Allerdings ist anzumerken, dass für diese Berechnung alle vor Lebenstag 28 verstorbenen Neugeborenen gar nicht mit berücksichtigt werden konnten, da keine Aussage bezüglich der Entwicklung einer CLD getroffen wurde.

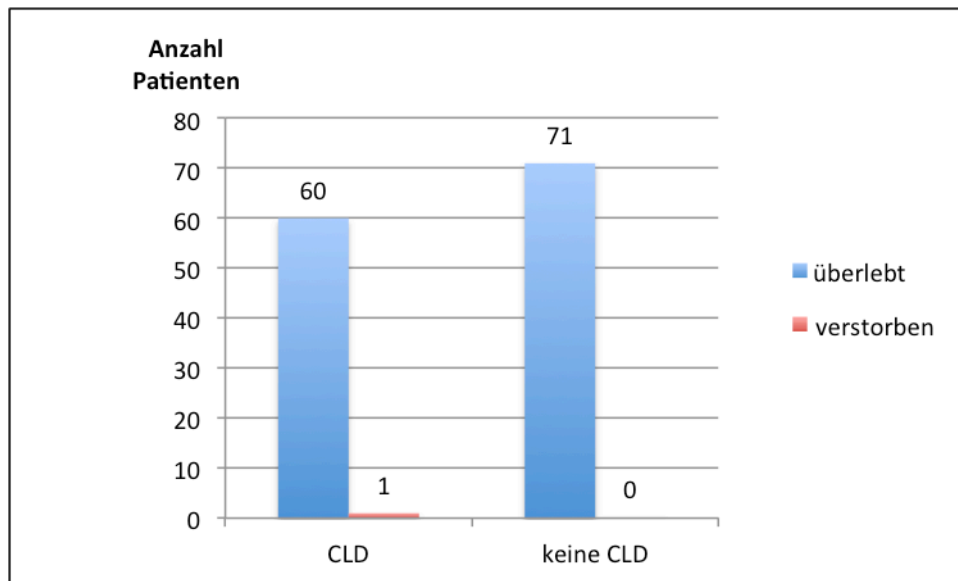


Abb. 22: Vergleichende Betrachtung der Patientengruppen mit/ohne CLD hinsichtlich des Überlebens

3.2.3 ECMO-Bedarf

39 der 61 Patienten (63,9%) mit diagnostizierter CLD benötigten eine Therapie mittels ECMO, während dies bei 4 der 71 (5,6%) Patienten ohne CLD der Fall war (Abb. 23). Bei 39 der 42 mit ECMO therapierten Neugeborenen (90,7%) lag eine CLD vor. Damit zeigte sich die Entwicklung einer CLD als hoch signifikant ($p < 0,0001$) mit einem Bedarf an ECMO vergesellschaftet. In der Gruppe, die keiner ECMO-Therapie zugeführt wurde lag der Anteil der Patienten mit CLD bei 24,7% (22/89).

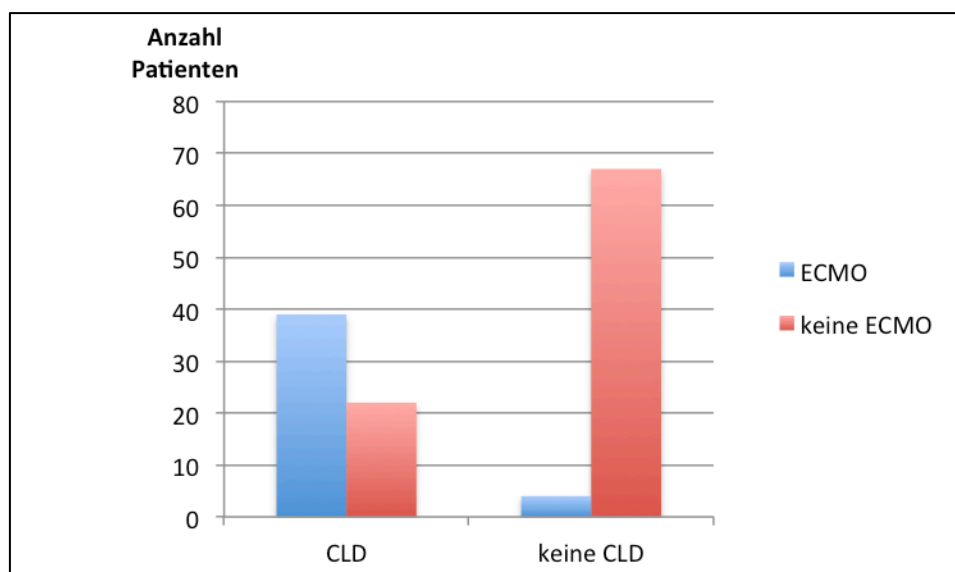


Abb. 23: Vergleichende Betrachtung der Patientengruppen mit/ohne CLD hinsichtlich des ECMO-Bedarfs

Eine Übersicht über den Zusammenhang zwischen Überleben, ECMO-Bedarf und der Entwicklung einer CLD gibt Tabelle 5.

Tab. 5: Zusammenhang Überleben/ECMO-Bedarf/Entwicklung einer CLD

Parameter	Studienkollektiv (n=157)	CLD (n=61)	Keine CLD (n=71)	p-Wert*	Überlebt (n=131)	Verstorben (n=26)	p-Wert*	ECMO (n=57 bzw. 68**)	Keine ECMO (n=89)	p-Wert*
Überleben [j/n]	j: 131**, n: 26	j: 60, n: 1	j: 71, n: 0	0,4621				j: 42, n: 15	j: 89, n: 0 bzw. 11*	<0,0001
ECMO [j/n]	j: 57, n: 100 bzw. 89***	j: 39, n: 22	j: 4, n: 67	<0,0001	j: 42, n: 89	j: 15, n: 0 bzw. 11*	<0,0001			
CLD [j/n]	j: 61, n: 71				j: 60, n: 71	j: 1 n: 25 bzw.****	0,4621	j: 39, n: 4	j: 22, n: 67	<0,0001

(j = ja, n = nein)

* Die Signifikanzanalyse vergleicht die Kinder mit/ohne CLD bzw. Überlebenden/Verstorbenen bzw. die Kinder mit/ohne ECMO-Bedarf

** Ein Kind verstarb nach Tag 28 und wurde in die Berechnung CLD ja/nein miteinbezogen

*** Nein trotz Indikation bei infauster Prognose

**** Bei den vor Lebenstag 28 verstorbenen Kindern war keine CLD-Evaluation möglich

3.3 Vergleichende Analyse der CLD-Subgruppen

3.3.1 Allgemeine Parameter

Hinsichtlich des Geschlechts ($p=0,2048$) und der Lokalisation der CDH ($p=0,3539$; Berechnung unter Ausschluss der beidseitigen CDH) ergaben sich wie auch schon für die Fragestellung der Entwicklung einer CLD keine signifikanten Unterschiede zwischen den CLD-Subgruppen.

Bei 8 von 9 Kindern mit schwerer CLD (Grad III) fanden sich in der MRT Leberanteile in den Thoraxraum herniert (89%), während bei der milden und der moderaten Ausprägung der CLD jeweils bei nur ca. einem Drittel der Neugeborenen eine Herniation nach intrathorakal vorzufinden war (Grad I: 10/29 (34,5%), Grad II: 3/9 (33,3%)). Damit zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den CLD-Subgruppen hinsichtlich einer „Liver-up“-Konstellation ($p<0,0001$).

Das Alter der Mutter ($p=0,0469$), das Geburtsgewicht ($p=0,0131$), das Gestationsalter bei Geburt ($p=0,0258$) sowie das FBV ($p=0,0471$) ergaben sich als statistisch signifikant mit der Graduierung der CLD vergesellschaftet, während das aFLV sich als hochsignifikant erwies ($p<0,0001$). Im Mittel betrug es bei der milden Form der

CLD $20,7 \pm 6,6$ ml, bei der moderaten Ausprägung $18,1 \pm 8,3$ ml sowie bei der schwer graduierten CLD $14,9 \pm 2,5$ ml. Für eine detaillierte Ausführung der Mittelwerte der einzelnen statistisch signifikanten Parameter sei auf Tabelle 4 verwiesen.

3.3.2 Mortalität

Der Beobachtungszeitraum hinsichtlich der Mortalität erstreckte sich vom Tag der Geburt bis zum Tag der Entlassung aus dem Krankenhaus bzw. in Einzelfällen bei einem Lebensalter >56 Tagen bis zum Zeitpunkt der statistischen Auswertung. Im Bezug auf die vergleichende Analyse des Überlebens der verschiedenen CLD-Subgruppen ist anzumerken, dass alle 131 Patienten, für welche die Klassifikation der CLD basierend auf dem dokumentierten kontinuierlichen Sauerstoffbedarf an Lebenstag 56 erfolgen konnte, somit auch den gesamten dieser Studie zu Grunde liegenden Beobachtungszeitraum überlebten.

3.3.3 ECMO-Bedarf

Alle 9 Patienten, die eine schwere CLD entwickelt haben, benötigten eine ECMO-Therapie, während es bei der moderaten Form 75% (9/12) und bei der milden 51,2% (20/39) waren (Abb. 24). Es zeigte sich ein statistisch hochsignifikanter Zusammenhang zwischen der Graduierung der CLD und dem ECMO-Bedarf ($p < 0,0001$).

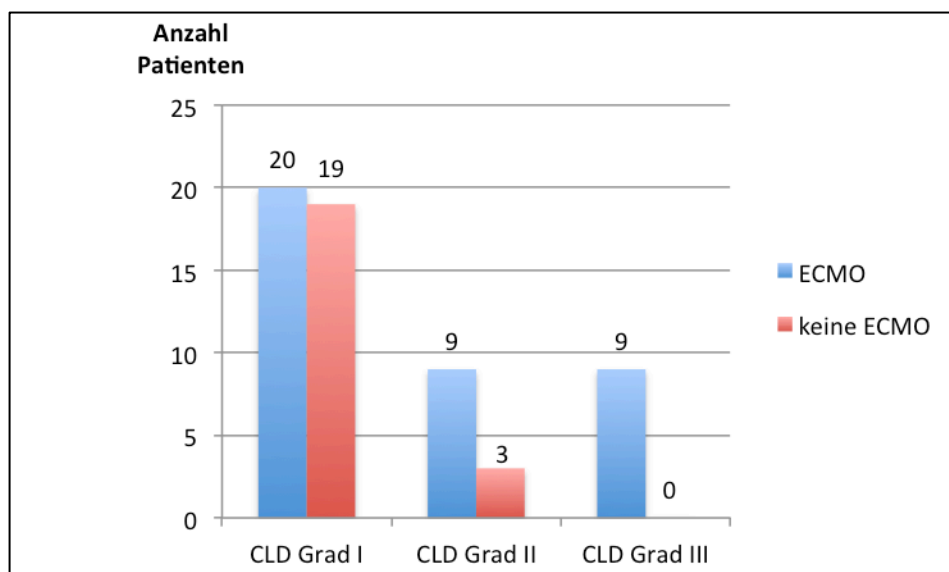


Abb. 24: Getrennte Betrachtung der CLD-Subgruppen hinsichtlich ECMO-Bedarf

3.4 Prognostische Wertigkeit des Quotienten FLV/FBV und des rFLV im Vergleich

Durch logistische Regressionsanalysen wurden die Risikowahrscheinlichkeiten für Mortalität und ECMO-Bedarf für das Gesamtkollektiv (n=157), hinsichtlich Entwicklung einer CLD und deren Graduierung für die an Tag 28/Tag 56 lebenden und damit evaluierbaren Kinder (n=132/131) berechnet. Dies erfolgte jeweils in Abhängigkeit vom FLV/FBV-Quotienten sowie vom rFLV. Anschließend wurde die prognostische Genauigkeit mittels ROC-Analyse ermittelt.

3.4.1 Mortalität

Hinsichtlich der Mortalität ergab sich für den Quotienten auf Grundlage der erhobenen Daten folgende Formel:

$$p(\dagger) = \frac{e^{(1,3611-0,2975*Quotient*1000)}}{(1 + e^{1,3611-0,2975*Quotient*1000})}$$

Mit der angegebenen Formel errechnet sich die Sterbewahrscheinlichkeit $p(\dagger)$ in % bei einer definierten Ausprägung des FLV/FBV-Quotienten. Ein größerer numerischer Wert des Quotienten war mit einer höheren Überlebensrate assoziiert: So sank die Sterbewahrscheinlichkeit von ca. 54% mit dem in unserem Kollektiv geringsten Wert des FLV/FBV von 0,004 auf gerundet 0% ab einem Wert des Quotienten von 0,024 (siehe Tab. 6/Abb. 28).

Für das rFLV ergibt sich analog:

$$p(\dagger) = \frac{e^{(1,7791-0,1345*rFLV)}}{(1 + e^{(1,7791-0,1345*rFLV)})}$$

Das rFLV verhält sich ähnlich wie der FLV/FBV-Quotient – je größer das rFLV desto höher die Überlebenswahrscheinlichkeit. Mit dem geringsten rFLV von 4,5% in unserem Gesamtkollektiv (n=157) lag die Sterbewahrscheinlichkeit bei ca. 58%, ab einem rFLV von ca. 55% war mit einem Überleben von 100% zu rechnen (siehe Tab. 7/Abb. 29).

Die AUC für die prognostische Genauigkeit des Quotienten lag bei 0,775, während sie für das rFLV 0,817 betrug (Abb. 25).

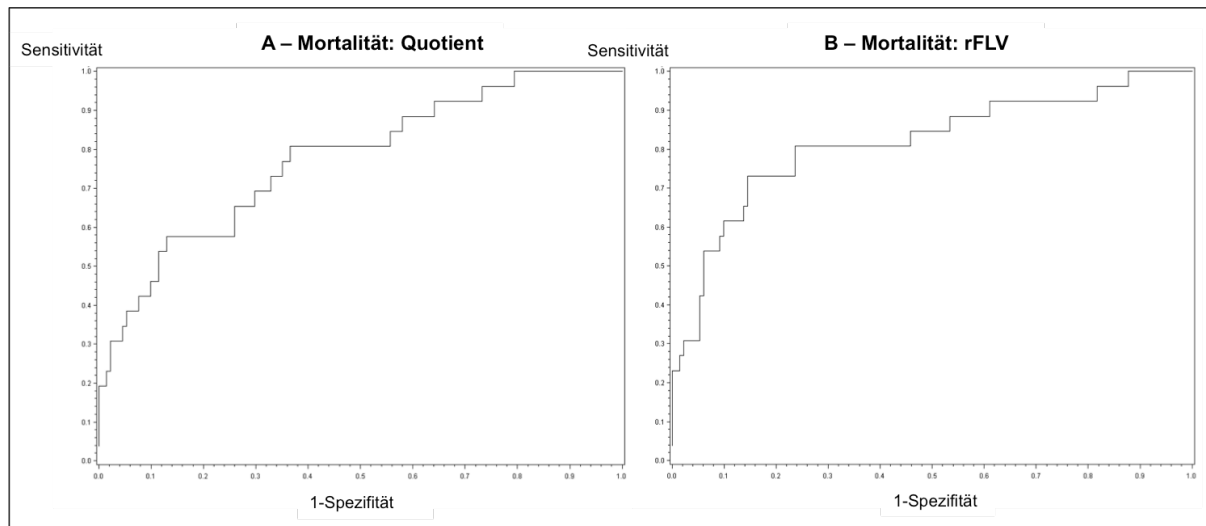


Abb. 25: ROC-Kurven für die Formel der logistischen Regressionsanalyse zur Prognose der Mortalität in Abhängigkeit vom FLV/FBV-Quotienten (A) bzw. vom rFLV (B)

3.4.2 ECMO-Bedarf

Für die Prognose des ECMO-Bedarfs in Abhängigkeit des Quotienten aus FLV und FBV ergibt sich mittels logistischer Regressionsanalyse die nachfolgende Gleichung:

$$p(\text{ECMO}) = \frac{e^{(2,5328 - 0,2602 \cdot \text{Quotient} \cdot 1000)}}{(1 + e^{(2,5328 - 0,2602 \cdot \text{Quotient} \cdot 1000)})}$$

Auch hier sinkt mit steigendem numerischen Wert des Quotienten die Wahrscheinlichkeit des Bedarfs an ECMO. Für einen Wert des Quotienten von 0,004 ergibt sich eine ECMO-Wahrscheinlichkeit von ca. 81,6%, während es für den in unserem Kollektiv größten numerischen Wert des Quotienten von 0,036 ca. 0,1% sind (vgl. Tab. 6/Abb. 28).

Für den Quotienten ergibt sich eine AUC von 0,799, für das rFLV beträgt die ermittelte AUC 0,804 (Abb. 26). Anhand der folgenden zu Grunde liegenden Formel für die logistische Regressionsanalyse in Abhängigkeit vom rFLV lässt sich das Risiko eines ECMO-Bedarfs ermitteln:

$$p(\text{ECMO}) = \frac{e^{(3,2525 - 0,1252 * rFLV)}}{(1 + e^{(3,2525 - 0,1252 * rFLV)})}$$

Mit dem geringsten rFLV von 4,5% in unserem Gesamtkollektiv lag die ECMO-Wahrscheinlichkeit bei ca. 87,1%, für das in unserem Kollektiv höchste gemessene rFLV von 78,7% lag diese noch bei 0,1%. Auch hier sinkt die ECMO-Wahrscheinlichkeit mit steigendem rFLV (vgl. Tab. 7/Abb. 29).

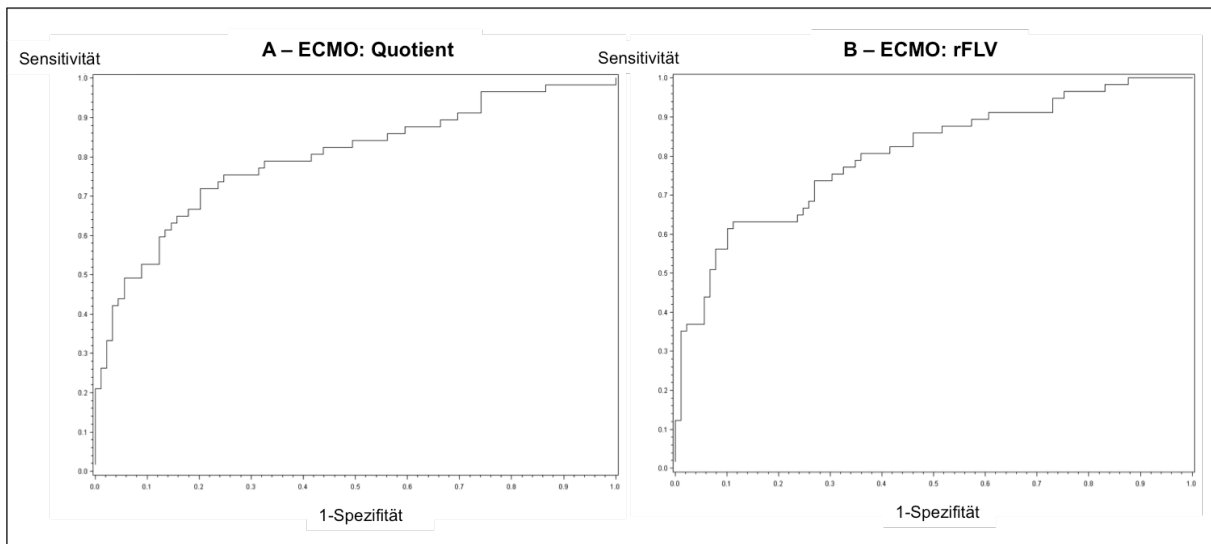


Abb. 26: ROC-Kurven für die Formel der logistischen Regressionsanalyse zur Prognose der Wahrscheinlichkeit des ECMO-Bedarfs in Abhängigkeit vom FLV/FBV-Quotienten (A) und dem rFLV (B)

3.4.3 Entwicklung einer CLD

Die logistische Regressionsanalyse ergab mit Hilfe der erhobenen Daten für die Wahrscheinlichkeit auf Basis des Quotienten eine CLD zu entwickeln folgende Formel:

$$p(\text{CLD}) = \frac{e^{(1,7915 - 0,1578 * \text{Quotient} * 1000)}}{(1 + e^{(1,7915 - 0,1578 * \text{Quotient} * 1000)})}$$

Demnach ergibt sich für das an Lebenstag 28 beurteilbare Kollektiv (n=132) mit einem FLV/FBV-Quotienten von 0,004 eine Wahrscheinlichkeit von 76% eine CLD zu entwickeln, für einen Wert von 0,036 eine Wahrscheinlichkeit von 20%. Mit

zunehmendem Wert des Quotienten aus FLV und FBV sinkt also die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer CLD (vgl. Tab. 6/Abb. 28).

Für das rFLV ergab sich analog folgende Formel:

$$p(CLD) = \frac{e^{(3,0180-0,0998*rFLV)}}{(1 + e^{(3,0180-0,0998*rFLV)})}$$

Bei einem rFLV-Wert von 10,8% beträgt die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer CLD 87,5%, während es mit 78,7% noch ca. 0,8% sind (vgl. Tab. 7/Abb. 29).

Zur Beurteilung der prognostischen Wertigkeit der ermittelten Formeln wurde mittels ROC-Analyse jeweils die AUC berechnet, die mit 0,743 für den Quotienten im Vergleich zu 0,761 für das rFLV als geringfügig geringer zu betrachten ist (Abb. 27).

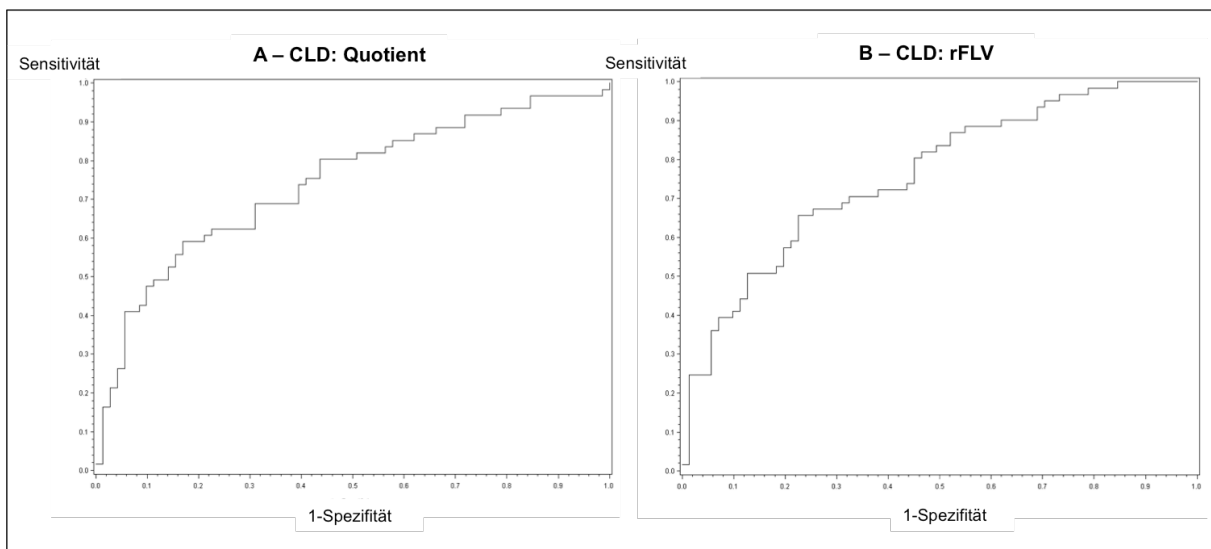


Abb. 27: ROC-Kurven für die Formel der logistischen Regressionsanalyse zur Prognose der Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer CLD in Abhängigkeit vom FLV/FBV-Quotienten (A) und dem rFLV (B)

Die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalysen werden zusammenfassend in den Abbildungen 28 und 29 graphisch dargestellt: Aufgetragen sind jeweils die Risikowahrscheinlichkeit hinsichtlich Mortalität, ECMO-Bedarf und Entwicklung einer CLD gegen den FLV/FBV-Quotienten bzw. das rFLV.

Mit zunehmendem Wert des Quotienten sowie des rFLV sinken sowohl Mortalität als

auch ECMO-Bedarf wie auch das Risiko der Entwicklung einer CLD. Die Kurven nähern sich in den Bereichen minimaler bzw. maximaler Werte des Quotienten bzw. des rFLV den Extremausprägungen des Risikos 0 bzw. 100% asymptotisch an, zeigen also eine Art „Sättigungseffekt“. Eine Veränderung des Wertes für den Quotienten bzw. das rFLV im Randbereich verändert die Eintrittswahrscheinlichkeit damit nur noch in Ausnahmefällen.

Exemplarisch ergibt sich für den in unserem Kollektiv kleinsten Wert des Quotienten von 0,002 eine Sterbewahrscheinlichkeit von 68,3%, eine Wahrscheinlichkeit für ECMO-Bedarf von 88,2% sowie eine Wahrscheinlichkeit von 81,4% für die Entwicklung einer CLD (siehe Tab. 6 bzw. Abb. 28). Das betreffende Kind hatte ECMO-Bedarf und verstarb vor Lebenstag 28 und damit bevor eine Evaluation hinsichtlich der Entwicklung einer CLD erfolgen konnte. Die Vorhersage erwies sich hier als zutreffend.

Tab. 6: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse zur Ermittlung der Sterbewahrscheinlichkeit, der Wahrscheinlichkeit des Bedarfs an ECMO sowie der Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer CLD in Abhängigkeit vom FLV/FBV-Quotienten

FLV/FBV	Sterbewahrscheinlichkeit † [%]	Wahrscheinlichkeit ECMO [%]	Wahrscheinlichkeit CLD [%]
0,002	68,27	88,21	81,40
0,004	54,27	81,64	76,14
0,008	26,52	61,09	62,93
0,012	9,90	35,67	47,45
0,016	3,23	16,38	32,45
0,02	1,01	6,47	20,35
0,024	0,31	2,38	11,97
0,028	0,09	0,86	6,74
0,032	0,03	0,30	3,70
0,036	0,01	0,11	2,00
0,040	0,00	0,04	1,08

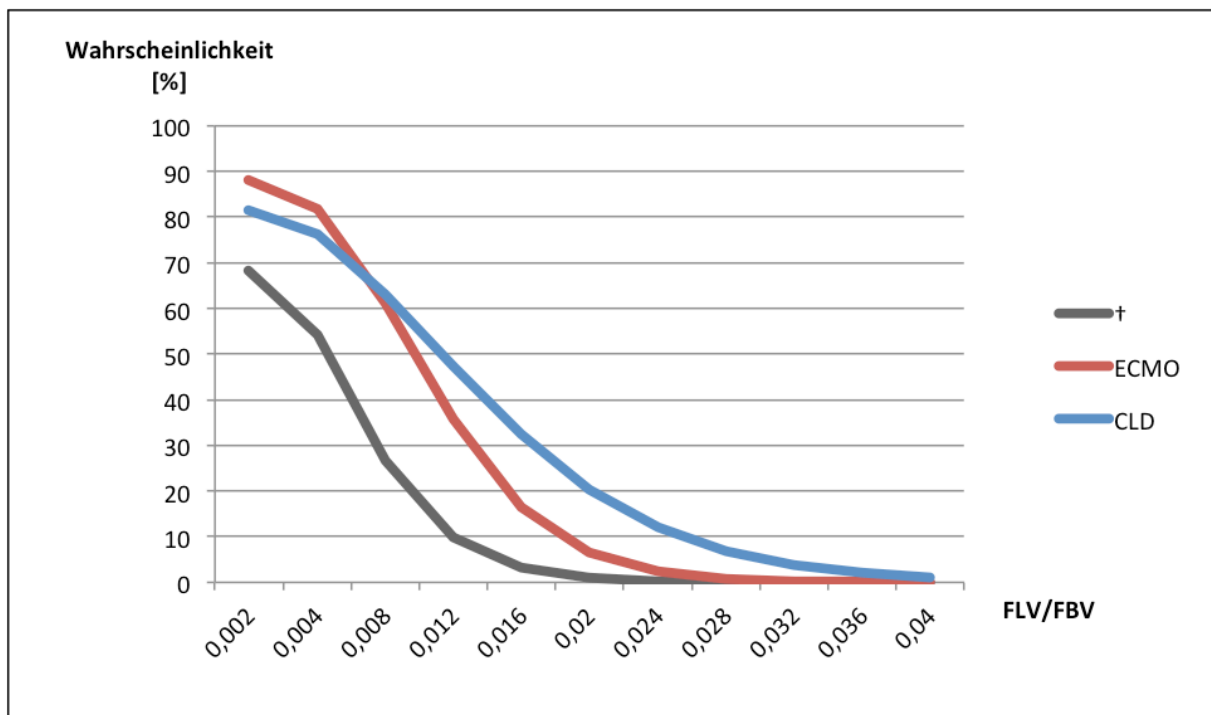


Abb. 28: Graphische Darstellung der logistischen Regressionsanalyse hinsichtlich der Sterbewahrscheinlichkeit, der Wahrscheinlichkeit des ECMO-Bedarfs sowie der Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer CLD in Abhängigkeit vom Quotienten FLV/FBV

Tab. 7: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse zur Ermittlung der Sterbewahrscheinlichkeit, der Wahrscheinlichkeit des Bedarfs an ECMO sowie der Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer CLD in Abhängigkeit vom rFLV

rFLV [%]	Sterbewahrscheinlichkeit † [%]	Wahrscheinlichkeit ECMO [%]	Wahrscheinlichkeit CLD [%]
10	60,69	88,08	88,29
15	44,07	79,81	82,07
20	28,68	67,89	73,54
25	17,03	53,06	62,78
30	9,48	37,67	50,60
35	5,08	24,43	38,34
40	2,66	14,74	27,41
45	1,37	8,46	18,65
50	0,71	4,71	12,22
55	0,36	2,57	7,79
60	0,18	1,39	4,88
65	0,09	0,75	3,02
70	0,05	0,40	1,86
75	0,02	0,22	1,14
80	0,01	0,12	0,69

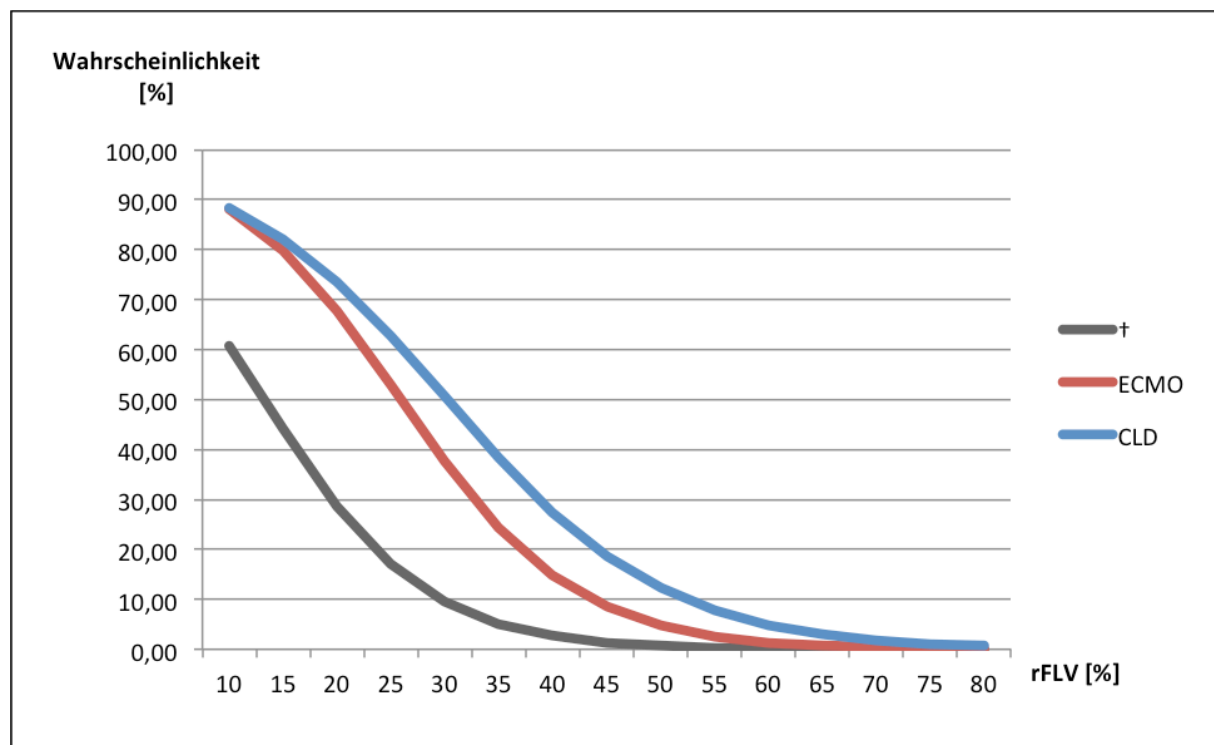


Abb. 29: Graphische Darstellung der logistischen Regressionsanalyse hinsichtlich der Sterbewahrscheinlichkeit, der Wahrscheinlichkeit des ECMO-Bedarfs sowie der Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer CLD in Abhängigkeit vom rFLV

3.4.4 Klassifikation der CLD

Analog ergaben sich mittels logistischer Regressionsanalyse folgende Formeln für die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines bestimmten CLD-Grades in Abhängigkeit vom FLV/FBV-Quotienten:

$$p(\text{keine CLD}) = \frac{e^{(-1,7275+0,1541 \cdot \text{Quotient} \cdot 1000)}}{(1 + e^{(-1,7275+0,1541 \cdot \text{Quotient} \cdot 1000)})}$$

$$p(\text{CLD Grad I}) = \frac{e^{(-0,1183+0,1541 \cdot \text{Quotient} \cdot 1000)}}{(1 + e^{(-0,1183+0,1541 \cdot \text{Quotient} \cdot 1000)})} - p(\text{keine CLD})$$

$$p(\text{CLD Grad II}) = \frac{e^{(0,8677+0,1541 \cdot \text{Quotient} \cdot 1000)}}{(1 + e^{(0,8677+0,1541 \cdot \text{Quotient} \cdot 1000)})} - \frac{e^{(-0,1183+0,1541 \cdot \text{Quotient} \cdot 1000)}}{(1 + e^{(-0,1183+0,1541 \cdot \text{Quotient} \cdot 1000)})}$$

$$p(\text{CLD Grad III}) = 1 - \frac{e^{(0,8677+0,1541 \cdot \text{Quotient} \cdot 1000)}}{(1 + e^{(0,8677+0,1541 \cdot \text{Quotient} \cdot 1000)})}$$

Diese vier Formeln sind als Einheit zu betrachten, die Summe der Wahrscheinlichkeiten der vier unterschiedlichen Ausprägungen ergibt für einen exemplarisch eingesetzten Wert des Quotienten also immer 100%.

Für den in unserem Kollektiv der an Tag 56 evaluierbaren Kinder (n=131) größten Wert für den FLV/FBV-Quotienten von 0,040 ergibt sich eine 99%ige Wahrscheinlichkeit keine CLD zu entwickeln, eine 0,9%ige Wahrscheinlichkeit für die milde Ausprägung der CLD (Grad I) und eine 0,1%ige Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer moderaten CLD (Grad II). Hier erwies sich die Vorhersage als zutreffend, das Kind hatte an Lebenstag 28 keinen zusätzlichen Sauerstoffbedarf und somit keine CLD entwickelt.

Mit abnehmendem Quotienten steigt die Wahrscheinlichkeit eine der drei Formen der CLD zu erleiden, mit dem kleinsten ermittelten Wert in unserem Kollektiv von ungefähr 0,004 beträgt die Wahrscheinlichkeit für den Fötus keine CLD zu entwickeln 25%, die Wahrscheinlichkeit für die milde Form der CLD 37%, für eine moderate Ausprägung 19% und für eine als „schwer“ zu klassifizierende CLD (Grad III) 18%. Das Kind entwickelte im Verlauf eine moderate CLD (Tab. 8/Abb. 30).

Tab. 8: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse zur Ermittlung der Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer bestimmten CLD-Klassifikation in Abhängigkeit vom FLV/FBV-Quotienten

FLV/FBV	Wahrscheinlichkeit keine CLD [%]	Wahrscheinlichkeit CLD Grad I [%]	Wahrscheinlichkeit CLD Grad II [%]	Wahrscheinlichkeit CLD Grad III [%]
0,002	19,48	35,26	21,69	23,58
0,004	24,77	37,43	19,32	18,48
0,008	37,88	37,42	13,80	10,90
0,012	53,04	31,91	8,85	6,20
0,016	67,66	23,61	5,28	3,44
0,02	79,49	15,60	3,02	1,89
0,024	87,77	9,52	1,68	1,03
0,028	93,00	5,51	0,92	0,56
0,032	96,10	3,10	0,50	0,30
0,036	97,85	1,71	0,27	0,16
0,040	98,83	0,93	0,15	0,09

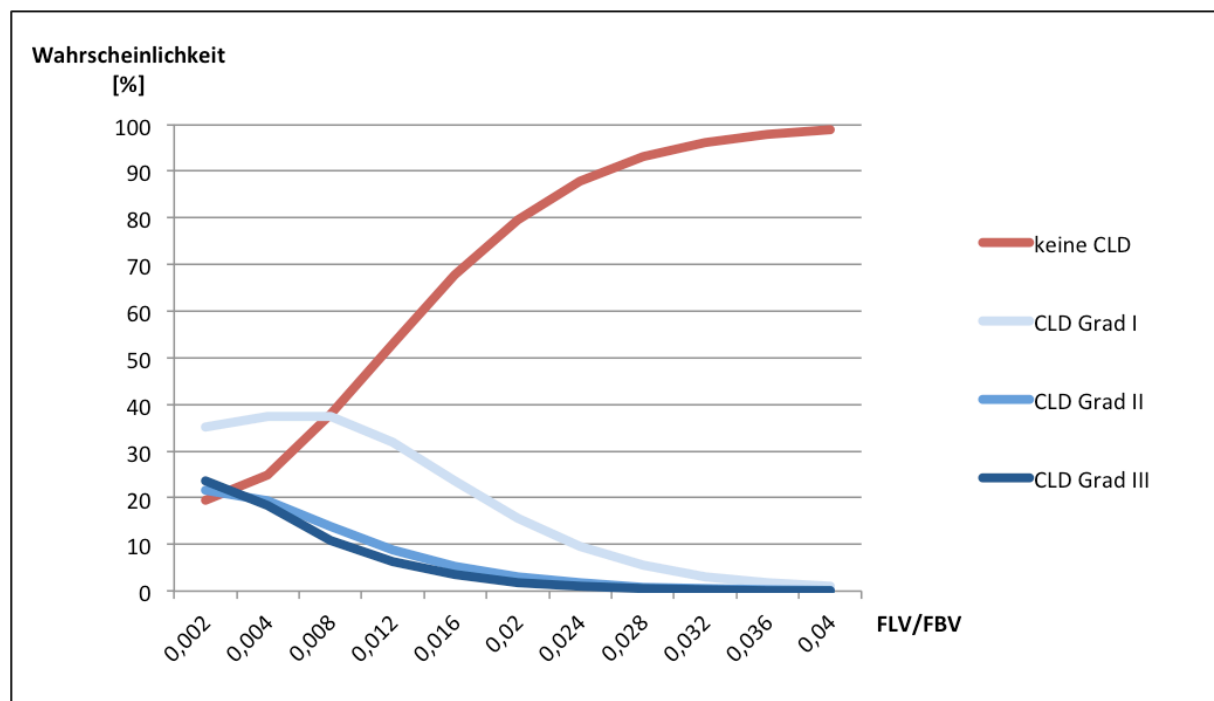


Abb. 30: Graphische Darstellung der logistischen Regressionsanalyse hinsichtlich der Entwicklung der verschiedenen CLD-Schweregrade in Abhängigkeit vom FLV/FBV-Quotienten

Abbildung 30 stellt das Risiko der Entwicklung eines bestimmten CLD-Schweregrades in Abhängigkeit vom FLV/FBV-Quotienten graphisch dar. Aufgetragen ist außerdem die Wahrscheinlichkeit keine CLD zu entwickeln. Für beide

Parameter gilt: Mit Größenzunahme des Parameters steigt die Wahrscheinlichkeit der Patienten keine CLD zu entwickeln kontinuierlich und nähert sich für die Extremausprägungen der 100%-Marke asymptotisch an.

Analog ergeben sich für das rFLV folgende Formeln:

$$p(\text{keine CLD}) = \frac{e^{(-2,9855+0,0991*rFLV)}}{(1 + e^{(-2,9855+0,0991*rFLV)})}$$

$$p(\text{CLD Grad I}) = \frac{e^{(-1,2416+0,0991*rFLV)}}{(1 + e^{(-1,2416+0,0991*rFLV)})} - p(\text{keine CLD})$$

$$p(\text{CLD Grad II}) = \frac{e^{(-0,2048+0,0991*rFLV)}}{(1 + e^{(-0,2048+0,0991*rFLV)})} - \frac{e^{(-1,2416+0,0991*rFLV)}}{(1 + e^{(-1,2416+0,0991*rFLV)})}$$

$$p(\text{CLD Grad III}) = 1 - \frac{e^{(-0,2048+0,0991*rFLV)}}{(1 + e^{(-0,2048+0,0991*rFLV)})}$$

Tab. 9: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse zur Ermittlung der Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer bestimmten CLD-Klassifikation in Abhängigkeit vom rFLV

rFLV [%]	Wahrscheinlichkeit keine CLD	Wahrscheinlichkeit CLD Grad I	Wahrscheinlichkeit CLD Grad II	Wahrscheinlichkeit CLD Grad III
10	11,98	31,79	24,93	31,30
15	18,26	37,83	22,18	21,73
20	26,83	40,88	17,83	14,46
25	37,57	39,92	13,17	9,34
30	49,69	35,27	9,13	5,91
35	61,85	28,42	6,05	3,68
40	72,68	21,15	3,89	2,28
45	81,37	14,78	2,45	1,40
50	87,76	9,86	1,52	0,86
55	92,17	6,37	0,94	0,52
60	95,08	4,03	0,58	0,32
65	96,94	2,51	0,35	0,20
70	98,11	1,55	0,22	0,12
75	98,84	0,95	0,13	0,07
80	99,29	0,58	0,08	0,04

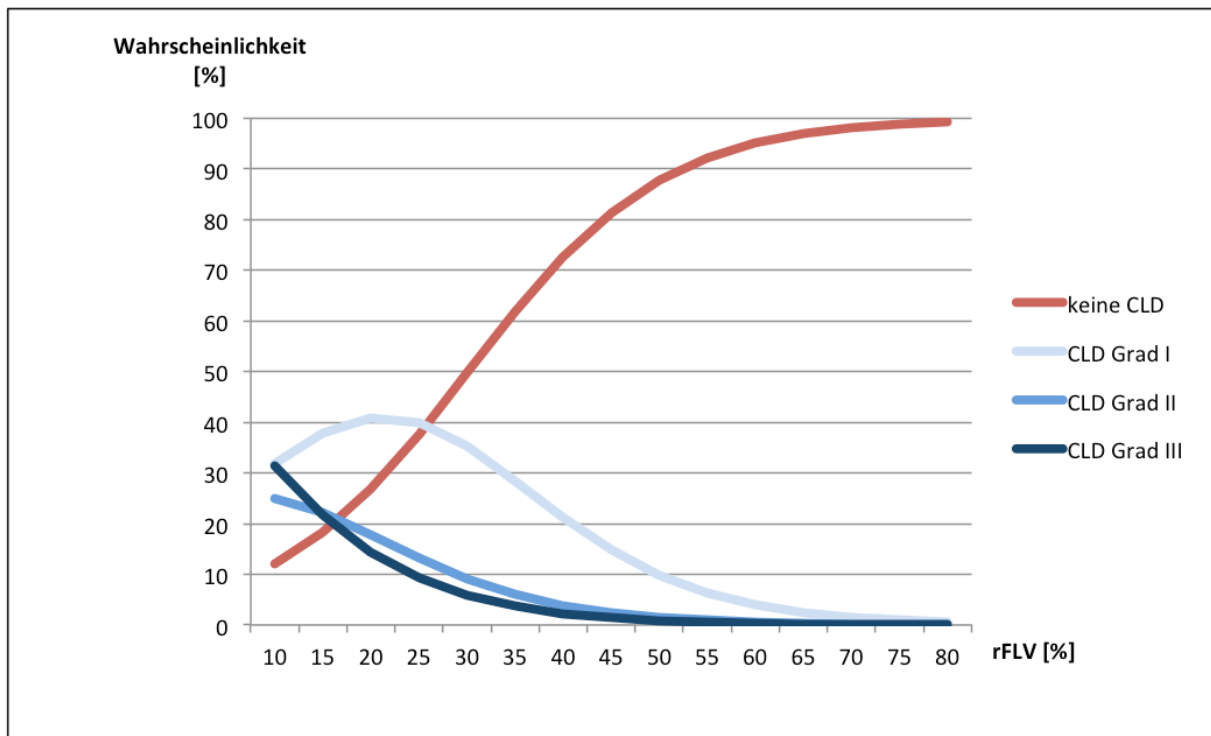


Abb. 31: Graphische Darstellung der logistischen Regressionsanalyse hinsichtlich der Entwicklung der verschiedenen CLD-Schweregrade in Abhängigkeit vom rFLV

In Anlehnung an Abbildung 30 wird in Abbildung 31 das Risiko der Entwicklung eines bestimmten CLD-Schweregrades in Abhängigkeit vom rFLV graphisch dargestellt. Aufgetragen ist ebenfalls die Wahrscheinlichkeit keine CLD zu entwickeln. Analog zum FLV/FBV gilt: mit Größenzunahme des rFLV steigt die Wahrscheinlichkeit der Patienten keine CLD zu entwickeln kontinuierlich und nähert sich für die Extremausprägungen der 100%-Marke asymptotisch an.

Im direkten Vergleich ergibt sich bei Betrachtung der Kurvenverläufe ein etwas flacheres Kurvenprofil für die Regression mittels FLV/FBV-Quotienten (Abb. 30) insbesondere für niedrige numerische Werte, sodass in diesem Bereich im Vergleich zur Berechnung mittels rFLV (Abb. 31) eine etwas differenziertere prognostische Abschätzung möglich zu sein scheint.

4 DISKUSSION

4.1 Patienten und Methoden

4.1.1 Studienkollektiv

Von den 157 in die Studie eingeschlossenen Feten mit pränatal diagnostizierter CDH waren 63,1% männlich und 36,9% weiblich, womit korrespondierend zu einigen Untersuchungen [95, 262] eine den klinischen Verlauf nicht beeinflussende gering höhere Inzidenz der CDH bei männlichen Feten vorlag. Ansonsten zeigt sich das Geschlechterverhältnis in der vorhandenen Literatur relativ ausgeglichen [263, 264].

Die CDH lag in 89,2% der Fälle linksseitig vor, bei 8,9% rechts- und bei 1,9% beidseitig. Auch bezüglich der Defektlokalisierung liegt damit eine Übereinstimmung mit bereits publizierten epidemiologischen Daten vor, die den überwiegenden Anteil der Hernien als linksseitig beschreiben [71, 112, 154].

Zum Zeitpunkt der fetalen MRT-Untersuchung betrug das Gestationsalter der Feten im Mittel 33,2 SSW. Das zu erwartende FLV errechnet sich damit nach der Formel von Rypens et al. [24] auf 74,0ml, das absolute FLV des gesamten Patientenkollektivs betrug allerdings im Mittel von $22,7 \pm 10,7$ ml mit einem Wertebereich zwischen minimal 5,0ml und maximal 65,4ml.

Insgesamt fanden die MRT-Untersuchungen zwischen der SSW 22,9 und 39,7, im Mittel in der SSW $33,2 \pm 3,9$ statt, wobei mit $n=29$ (18,5%) die meisten Untersuchungen in der 34. SSW durchgeführt wurden. Mit 72,6% fanden fast drei Viertel aller fetalen MRT in dem Zeitraum ≥ 32 . SSW statt.

Weil mit steigendem Gestationsalter die Schwere der pulmonalen Hypoplasie und Hypertonie zunimmt [265], wurde bisher in den direkten Vorarbeiten unserer Arbeitsgruppe die MRT-Untersuchung bei am weitesten fortgeschrittener Schwangerschaft für die Volumetrie und Berechnung des Quotienten ausgewählt. Ergebnisse einer Studie von Kastenholz et al. zeigen, dass auch Untersuchungen zu einem frühen Zeitpunkt in der Schwangerschaft eine vergleichbare Vorhersage hinsichtlich der Entwicklung einer CLD basierend auf dem rFLV erlauben wie die bisher ansonsten regelhaft herangezogenen Messungen in der Spätschwangerschaft. Die prognostische Genauigkeit ist mit einer AUC von 0,837 für Messungen vor der 28. SSW vergleichbar mit der AUC von 0,797 für Messungen

nach der 32. SSW [266]. Vergleichbare Daten für den Quotienten aus FLV und FBV liegen bisher nicht vor und sollten in weiteren Studien erhoben werden.

4.1.2 Berechnung der Prognoseparameter FLV/FBV-Quotient und rFLV

Bei isolierter CDH ist die Lungenhypoplasie zusammen mit der sekundären pulmonalen Hypertonie maßgeblicher Prognosefaktor für das Überleben und den klinischen Verlauf der Patienten [32], weshalb die Quantifizierung des Lungenvolumens in der pränatalen Diagnostik eine große Rolle spielt. Das physiologische Lungenwachstum findet sowohl bei gesunden als auch bei Feten mit CDH statt, daher liegt im Gegensatz zum gemessenen aFLV eine bessere Vergleichbarkeit des rFLV vor, da dieses vom Gestationsalter unabhängig ist.

Das rFLV beschreibt den prozentualen Anteil des gemessenen aFLV am eFLV, wobei letzteres mittels einer Formel von Rypens et al. [24] anhand des Gestationsalters errechnet werden kann. Es existieren weitere Formeln unter Verwendung anderer biometrischer Parameter, exemplarisch des Kopfumfangs [267], zur Berechnung des eFLV. Büsing et al. [22] konnten jedoch zeigen, dass das eFLV zuverlässig und im klinischen Alltag praktikabler alleine anhand des Gestationsalters berechnet werden kann, weshalb die Formel von Rypens et al. in der vorliegenden Arbeit Verwendung fand. In der MR-tomographisch basierten Auswertung von Cannie et al. korrelierte das eFLV in einem Normalkollektiv am besten mit dem FBV [25], daher scheint dieses als Maß für das eFLV geeignet. Allerdings lag eine große Streubreite des aFLV bei identischen FBV vor. Im direkten Vergleich hat das rFLV hier den Vorteil, dass für das eFLV eine Normierung auf das Gestationsalter durch Verwendung einer gesunden Kontrollgruppe zu Grunde liegt, womit die Streuungen ausgeglichen werden. Die prognostische Wertigkeit des rFLV wird allerdings etwas gesteigert, wenn als Grundlage für die Berechnung des eFLV das Körpervolumen (AUC 0,868) anstelle des Gestationsalters (AUC 0,811) herangezogen wird [30]. Damit ist jedoch weiterhin die Notwendigkeit eines Normalkollektivs zur Berechnung des eFLV notwendig.

Im Falle des FLV/FBV-Quotienten ist das fetale Körpervolumen direkter Bestandteil des prognostischen Parameters und damit das aFLV auf das FBV normiert, womit ebenfalls der Streueffekt geschmälert wird.

Büsing et al. bestätigten eine sehr gute Validität und Reliabilität der mittels MRT-Volumetrie gewonnenen Lungenvolumina anhand normierter in-vitro Lungenmodelle [19]. Bei der fetalen Körpervolumetrie handelt es sich um größere Volumina und

damit potentiell um eine fehleranfälligeren Messung. Hassibi et al. konnten zeigen, dass das MR-tomographisch ermittelte FBV das Geburtsgewicht zuverlässig vorhersagen kann [41]. Auch die Arbeit von Weidner et al. konnte für ein Normalkollektiv in vivo zeigen, dass die mittels MRT-Körpervolumetrie ermittelten Werte hinsichtlich des FBV gut mit publizierten Normalkurven sonographisch bzw. MR-tomographisch ermittelter Körpervolumina übereinstimmen [25, 31]. Außerdem wurde in der genannten Studie neben dem rFLV der pränatal mittels MRT-Volumetrie erhobene Quotient aus FLV und FBV zur Vorhersage der Mortalität und des ECMO-Bedarfs untersucht und zeigte sich zuverlässig und mit dem rFLV vergleichbar.

In postmortalen Untersuchungen wurde das Ausmaß der Lungenhypoplasie durch den Quotienten aus FLV und FBV bestimmt [26, 27].

Auch Tanigaki et al. entwickelten einen individuellen Prognoseparameter, indem sie das mittels MRT vermessene Lungenvolumen auf das sonographisch geschätzte FBV normierten [29], Ruano et al. nutzten das mittels 3D-Sonographie gemessene Lungenvolumen [268].

Das Geburtsgewicht zeigte sich in der Vorarbeit von Debus et al., die das rFLV unter anderem im Hinblick auf die Entwicklung einer CLD analysierten, signifikant mit deren Entwicklung vergesellschaftet [37].

Daher wurde in der vorliegenden Arbeit die Vorhersage der Entwicklung einer CLD in Abhängigkeit vom Quotienten aus FLV und FBV untersucht. Das Geburtsgewicht ergab sich mit $p=0,0571$ in der aktuellen Arbeit allerdings als nicht signifikant im Hinblick auf die Entwicklung einer CLD, sondern zeigte lediglich einen Trend.

Coughlin et al. zeigten, dass mit Hilfe der pränatalen Marker zwar die Lungenhypoplasie abgeschätzt werden kann, sich aber keine zuverlässige Aussage zur Entwicklung einer pulmonalen Hypertension treffen lässt [269]. Aktuelle vielversprechende Studien beschäftigen sich mit Biomarkern zur Vorhersage der PH, die Ergebnisse müssen aber zukünftig verifiziert werden [270, 271].

4.2. Klinischer Verlauf in Abhängigkeit vom FLV/FBV-Quotienten und dem rFLV im Vergleich

4.2.1 Mortalität und ECMO-Bedarf

Vom Tag der Geburt bis zum Entlassungstermin aus dem Krankenhaus verstarben 16,6% der Kinder mit CDH. Die Überlebensrate des Gesamtkollektivs von 83,4% stimmt mit den Überlebensraten anderer Perinatalzentren überein [198].

Mit 34,6% war die aus der Lungenhypoplasie resultierende PPHN mit kardiopulmonaler Dekompensation als unmittelbare Todesursache bei Neugeborenen mit isolierter CDH führend, was sich ebenfalls mit der Literatur deckt [272].

Seit der Umstellung des Therapiealgorithmus auf die Richtlinien des CDH EURO Consortiums ab 2008 konnten die Mortalitätsraten in Perinatalzentren weiter auf ca. 12 % gesenkt werden [219].

Die Diskrepanz zu publizierten Daten populationsbasierter Studien lassen sich durch einen Selektionsbias erklären: nur ca. 40% der lebend geborenen Kinder mit CDH werden in einem Perinatalzentrum behandelt [8], die restlichen Kinder fallen unter die so genannte „Hidden Mortality“ [99], das heißt sie versterben vor der „Erfassung“ in einem Perinatalzentrum durch spontanen oder induzierten Abort, Totgeburt oder postnatal vor Erreichen des Zentrums [8, 83, 97, 100]. Hierbei handelt es sich natürlich gleichzeitig um eine gewisse negative Selektion, da in einem Perinatalzentrum wie der Kinderklinik des Universitätsklinikums Mannheim neben den Fällen aus dem regulären Einzugsgebiet auch Neugeborene mit ausgeprägten Befunden heimatfern behandelt werden.

Weiterhin spielen die Einschlusskriterien der vorliegenden Studie eine wesentliche Rolle bezüglich der positiven Selektion, da beispielsweise Frühgeborene (<34. SSW) sowie Neugeborene, die bei ausgeprägter Lungenhypoplasie bereits pränatal mittels FETO behandelt, mit zusätzlichen potentiell lebensbedrohlichen Fehlbildungen oder chromosomalen Abberationen und Syndromen geboren wurden in der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt wurden, damit der klinische Verlauf allein vom Schweregrad der CDH abhängt, weil die genannten Konstellationen mit einer höheren Mortalität assoziiert sind und damit einen unabhängigen Prognoseparameter darstellen [81, 83, 84, 111]. Der primäre Anspruch an die vorliegende Arbeit war jedoch auch keine exakte Untersuchung der Mortalität bei

unseren Patienten mit CDH, sondern die Evaluation der Wertigkeit des Quotienten aus FLV und FBV als prognostischer Parameter FLV/FBV sowie der Vergleich mit dem bereits etablierten Parameter rFLV bei gleichem zu Grunde liegendem Patientenkollektiv im Hinblick auf den primären Endpunkt der Entwicklung einer CLD sowie sekundär auch Mortalität und Bedarf an ECMO.

Der Vollständigkeit halber ist zu erwähnen, dass im Bezug auf die in die vorliegende Studie eingeschlossenen Patienten ein weiteres Kriterium einer negativen Selektion vorliegt, da die CDH bereits pränatal diagnostiziert war und so von einem größeren Defekt mit schlechterer Prognose bei höherer Mortalitätsrate auszugehen ist [8].

Sowohl der FLV/FBV-Quotient als auch das rFLV zeigten in der vorliegenden Studie eine hochsignifikante Korrelation bezüglich der Mortalität der Patienten mit CDH. So waren sowohl der Mittelwert des Quotienten als auch das mittlere rFLV bei den überlebenden Kindern hochsignifikant größer ($p < 0,0001$) als bei den verstorbenen Neugeborenen.

Exemplarisch für das Überleben betrachtet ergeben sich folgende Zusammenhänge: Aufgrund individueller „Ausreißer“ lässt sich eine klinisch relevante absolute Parametergrenze nur mit eingeschränkter Aussagekraft definieren – nimmt man den FLV/FBV-Quotienten als Maß, so überlebten alle Kinder mit einem Wert $> 0,016$. Lediglich 27 Kinder von 131 Überlebenden lagen über diesem Wert, sodass mit diesem Cut-Off-Wert nur für ca. 20% eine adäquate positive prognostische Aussage getroffen werden kann. Umgekehrt verstarben alle Kinder mit einem Quotienten $< 0,004$, was jedoch nur 5 von 26 Kinder betrifft. Die Mehrheit der verstorbenen Kinder lag mit ihrem Quotienten über dem genannten Cut-Off-Wert.

Prognostische Cut-Off-Werte auf Basis des rFLV ergaben ähnliche Tendenzen mit sehr geringen Patientenzahlen, die jeweils ober-/unterhalb der Cut-Off-Werte lagen, sodass eine definitive Aussage nur bei einer Minderheit der Patienten auf dieser Basis erfolgen könnte (sicheres Überleben $> 44,7\%$ – erfasst 16 von 131 Überlebenden; sicheres Versterben $< 10,8\%$ – erfasst 6 von 26 Verstorbenen). Diese Ergebnisse zeigen die Problematik der auch in der Literatur immer wieder angegebenen Cut-Off-Werte.

Zielführender erscheint die Berechnung von Überlebenschancen sowie auch ECMO-Bedarf und Entwicklung einer CLD mittels logistischer Regression. So lässt sich anhand der logistischen Regressionsanalyse abschätzen, dass bei einem Quotienten $> 0,012$ bzw. einem rFLV $> 30\%$, die Wahrscheinlichkeit bei $> 90\%$ liegt zu

überleben und sich andererseits bei einem Quotient $<0,004$ bzw. $rFLV <15\%$ eine ca. 50%ige Wahrscheinlichkeit ergibt zu versterben (siehe Tab. 6/Abb. 28 bzw. Tab. 7/Abb. 29).

In der vorliegenden Arbeit benötigten im Bezug auf das Gesamtkollektiv 36,3% der Neugeborenen eine ECMO-Therapie, was ungefähr mit den in der Literatur angegebenen $1/3$ übereinstimmt [244]. Sowohl der Quotient FLV/FBV als auch das $rFLV$ korrelierten hochsignifikant mit dem ECMO-Bedarf ($p < 0,0001$). Rechnet man die Kinder hinzu, die vor indizierter ECMO-Therapie verstorben sind, so kommt man auf eine ECMO-Bedarfs-Rate von ca. 43%, welche die Krankheitsschwere im aktuellen Patientenkollektiv widerspiegelt. Versucht man klinisch relevante Parametergrenzen zu bestimmen, so ergibt sich ein ähnliches Bild wie bereits hinsichtlich des Überlebens beschrieben: es lassen sich zwar absolute Grenzwerte angeben, unter denen alle Kinder einen ECMO-Bedarf hatten (Quotient $<0,006$; $rFLV <15,6\%$), jedoch werden damit wieder nur eine kleine Anzahl an Patienten sicher erfasst (Quotient: 17 von 68 ECMO-Kindern unter dem Cut-Off-Wert; $rFLV 12/68$). Weiterhin ist anzumerken, dass bei 11 Kindern aufgrund ihrer schlechten Gesamtprognose bei gegebener Indikation auf eine Therapie mit ECMO verzichtet wurde. Als besseres Hilfsmittel kann hier erneut auf die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse zurückgegriffen werden: bei einem Quotienten $>0,016$ bzw. $rFLV >40\%$ sinkt der Bedarf einer ECMO-Therapie auf maximal ca. 15%.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie fügen sich, sowohl hinsichtlich des Quotienten [31], als auch hinsichtlich des $rFLV$ [20, 22, 37, 273] bzgl. Überleben und ECMO-Bedarf gut in das Bild bereits publizierter Daten ein. Verschiedene Autoren beschrieben einen signifikanten Anstieg der Mortalität bei einem $rFLV <25-35\%$ [37, 273-275]. Neben dem $rFLV$ und dem Quotienten aus FLV und FBV , zeigte sich korrespondierend zur vorhandenen Literatur vor allem eine Konstellation mit Verlagerung von Leberteilen nach intrathorakal und damit ein vermuteter größerer Zwerchfelldefekt mit einer konsekutiv ausgeprägteren Lungenhypoplasie in unserer Studie ebenfalls signifikant hinsichtlich des Überlebens und des ECMO-Bedarfs [17, 23, 39, 161, 276, 277].

Die Lokalisation der CDH zeigte sich in einigen Arbeiten hochsignifikant mit der Mortalität assoziiert [23, 83], bei Kilian et al. [23] konnte keine Korrelation zwischen

dem aFLV, also indirekt dem Grad der Lungenhypoplasie, und der Lokalisation der CDH gefunden werden.

4.2.2 Morbidität: Entwicklung einer CLD und deren Klassifikation

Durch die verbesserten prä- und postnatalen Therapieoptionen für Patienten mit CDH und den Zugewinn an Erfahrung in den letzten Jahrzehnten sinkt deren Mortalitätsrate [34], was gleichzeitig zu einer steigenden Morbidität der überlebenden Kinder führt [132].

In der vorliegenden Arbeit war der Fokus hinsichtlich der Morbidität auf die Entwicklung einer CLD gerichtet, für deren Entstehung Frühgeburtlichkeit, ein persistierender Ductus arteriosus Botalli, eine lange maschinelle Beatmungszeit sowie hohe Sauerstoffkonzentrationen vor allem in Verbindung mit einer Lungenhypoplasie verantwortlich gemacht werden [141-143, 278].

Die Definition der CLD ist nach Jobe et al. [33] eine klinische und sehr formalistische: so liegt eine CLD dann vor, wenn ein zusätzlicher kontinuierlicher Sauerstoffbedarf des Neugeborenen an dessen 28. Lebenstag vorliegt. Definitionsgemäß hatten damit 46,2% der 132 an Tag 28 lebenden Neugeborenen eine CLD entwickelt, im Hinblick auf das Gesamtkollektiv beträgt der Anteil 38,9%.

Bei van den Hout et al., deren Untersuchung ebenfalls eine klinische Definition der CLD zu Grunde lag, entwickelten 41% der Patienten im Verlauf eine CLD [144], in den aktuell veröffentlichten Ergebnissen der VICI-Studie des CDH EURO Consortiums lag die Inzidenz einer CLD bei durchschnittlich 49,5% [229] – beide Studien sind sehr gut mit unseren Ergebnissen vereinbar.

In der genannten direkten Vorarbeit unserer Arbeitsgruppe entwickelten 56,3% der eingeschlossenen Feten eine CLD [37]. Diese Diskrepanz lässt sich am ehesten durch eine restriktivere Sauerstoffgabe in der Kinderklinik des UMM seit 2008 erklären – ab diesem Zeitpunkt wurden die Neugeborenen nach den Richtlinien des CDH EURO Consortiums behandelt [219]. Da die Diagnose bezüglich des Vorhandenseins einer CLD ausschließlich auf dem postnatalen Sauerstoffbedarf basiert [33], beeinflusst die Indikation für eine Sauerstofftherapie entscheidend die prognostische Aussagekraft eines pränatalen Parameters. Das Studienkollektiv der genannten Vorarbeit hatte Neugeborene bis 2009 eingeschlossen, während in dieser Studie MRT-Untersuchungen bis Januar 2013 ausgewertet wurden, wodurch die

veränderte Vorgehensweise viel stärker ins Gewicht fällt und sich so die geringere CLD-Inzidenz erklären lässt. Natürlich ist ein direkter Vergleich von AUC-Werten unterschiedlicher Patientenkollektive immer als kritisch einzustufen.

Im Hinblick auf die postulierten Inzidenzen von 62 bzw. 67% weiterer Untersuchungen mit klinischer Definition der CLD [147, 279] ist anzumerken, dass hier das komplette Studienkollektiv eine ECMO-Therapie erhalten hatte, während es im Kollektiv der vorliegenden Arbeit nur 63,9% der Patienten mit CLD waren. Eine weitere Studie nutzte morphologische Kriterien wie z.B. Röntgenscores zur Definition einer CLD und postulierte eine Inzidenz der CLD von 33% [142].

Bisher existieren nur einzelne Studien, die die pränatale Prognoseabschätzung anhand des Lungenvolumens hinsichtlich der Morbidität bei Patienten mit CDH untersucht haben.

Jani et al. [35] bestätigten die prognostische Wertigkeit der sonographisch basierten o/e LHR hinsichtlich neonatalen Parametern wie exemplarisch Beatmungsdauer und zusätzlichem Sauerstoffbedarf an Lebenstag 28, indem sie zeigten, dass diese signifikant zusammenhängen: je kleiner die LHR desto stärker die Ausprägung der Lungenhypoplasie und damit die Ausprägung der genannten Parameter. Vor allem auch die Vorhersage der Notwendigkeit eines chirurgischen Patch-Repairs ließ sich mittels o/e LHR zuverlässig treffen, nach intrathorakal verlagerte Leberanteile waren ein zusätzlicher Marker.

Bei Garcia et al. zeigte sich die sonographisch ermittelte LHR zwar als signifikanter Parameter für die Vorhersage einer PAH im ersten Monat, nicht aber im langfristigen Verlauf [280].

In einer direkten Vorarbeit unserer Arbeitsgruppe von Debus et. al [37] wurde die prognostische Aussagekraft des rFLV im Hinblick auf die Entwicklung einer CLD überprüft und erwies sich als signifikant. Auch in der vorliegenden Arbeit bestätigt sich die Korrelation zwischen dem Ausmaß der pränatal ermittelten Lungenhypoplasie und der Entwicklung einer CLD.

In der vorliegenden Studie waren sowohl der Quotient aus FLV und FBV sowie das rFLV hochsignifikant mit der Entwicklung einer CLD korreliert ($p < 0,0001$).

Auch für die Entwicklung einer CLD lässt sich kein klinisch suffizient verwertbarer absoluter Cut-Off-Wert angeben: das Kind mit dem höchsten Wert des Quotienten von 0,036 entwickelte sogar eine CLD, andererseits fand sich auch nur ein Kind, welches unter dem Schwellenwert $< 0,004$ lag, um eine CLD sicher vorherzusagen.

Mit einem rFLV >50,4% entwickelte kein Kind eine CLD (11 von 71 Kindern ohne CLD erfasst), mit <10,8% jedes (1 von 61 CLD-Kindern erfasst). Unter Berücksichtigung der logistischen Regressionsanalyse kann man zuverlässiger postulieren, dass mit einem Quotienten >0,024 bzw. einem rFLV >50% die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer CLD von <12% anzunehmen ist.

Außerdem zeigte sich auch hier wie in bereits anderweitig publizierten Ergebnissen eine Verlagerung von Leberanteilen nach intrathorakal hochsignifikant mit der Entwicklung einer CLD assoziiert [37, 40]. Der Versuch einer Erklärung könnte in der überwiegend rechtsseitigen Lokalisation der mit einer „Liver-up“-assoziierten CDH liegen, der meist ein größerer Defekt zu Grunde liegt [23].

Hinsichtlich der Klassifikation der CLD und damit der Korrelation des Ausmaßes der Lungenhypoplasie mit den verschiedenen Schweregraden einer CLD existieren bislang nur für das rFLV vergleichbare Ergebnisse einer Vorarbeit unserer Arbeitsgruppe. Die Prävalenzen der verschiedenen CLD-Subgruppen der vorliegenden Arbeit (65% mild, 20% moderat, 15% schwer) sind den Ergebnissen von Debus et al. (56% mild, 28% moderat, 16% schwer) sehr ähnlich [37].

Bezüglich der Signifikanzniveaus zwischen den einzelnen Subgruppen ergaben sich teilweise vergleichbare Zusammenhänge – so lagen in der aktuellen Studie sowohl hinsichtlich des Quotienten als auch hinsichtlich des rFLV signifikante Unterschiede zwischen den Kindern ohne CLD und der milden bzw. schweren Klassifikation vor, beim rFLV zusätzlich zwischen den Kindern ohne CLD und der moderaten Klassifikation, beim Quotienten zusätzlich zwischen den Subgruppen mild bzw. moderat und schwer. Bei Debus et al. zeigten sich hinsichtlich des rFLV signifikante Unterschiede zwischen den Klassifikationen mild-moderat und mild-schwer während sich die Subgruppen moderat und schwer nicht signifikant unterschieden. Jedoch ist hier anzumerken, dass ein direkter Vergleich unterschiedlicher Kollektive immer schwierig ist.

4.3 Vergleichende Analyse der Patientengruppen mit/ohne CLD

4.3.1 Allgemeine Parameter

Bezüglich des Geschlechts unterschieden sich die Patientengruppen mit und ohne CLD korrespondierend zu den Ergebnissen anderer Untersuchungen [34, 142] nicht signifikant.

Auch bezüglich der Lokalisation der CDH ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die Entwicklung einer CLD. Eine Studie von van den Hout et al. ergab dagegen einen hochsignifikanten Zusammenhang - Patienten mit rechtsseitiger Hernie entwickelten hier häufiger eine CLD [144]. In einer direkten Vorarbeit [37] zeigte sich lediglich ein schwach signifikanter Zusammenhang. Gestationsalter und Geburtsgewicht zeigten sich in der genannten Vorarbeit einen hochsignifikanten Zusammenhang mit der Entwicklung einer CLD. Bei Jani et al. [35] erwies sich das Geburtsgewicht ebenfalls als signifikant. In der vorliegenden Arbeit war das Gestationsalter ebenfalls signifikant ($p=0,0052$), das Geburtsgewicht jedoch knapp nicht signifikant mit der Entwicklung einer CLD vergesellschaftet ($p=0,0571$). Andere Studien zeigten ebenfalls lediglich den Trend, dass vor allem jüngere und leichtere Neugeborene das Risiko haben, eine CLD zu entwickeln, ohne dabei ein Signifikanzniveau zu erreichen [34, 142].

Eine „Liver-up“-Konstellation war hingegen in der aktuellen Arbeit sowie auch bei Debus et al. hochsignifikant mit der Entwicklung einer CLD vergesellschaftet: 77% der Neugeborenen mit CLD wiesen in der fetalen MRT nach intrathorakal hernierte Leberanteile auf, während es in der Gruppe ohne CLD 40,8% waren. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen der aktuellen Literatur [39, 40].

4.3.2 Mortalität und ECMO-Bedarf

Da der Grad der Lungenhypoplasie und die Schädigung durch eine Langzeitbeatmung sowohl die Mortalität als auch die Morbidität beeinflussen, ist anzunehmen, dass bei der Patientengruppe mit CLD die Mortalitätsrate höher ist als bei den Neugeborenen ohne CLD. Die Unterschiede der beiden Patientengruppen hinsichtlich des Überlebens zeigen sich in der vorliegenden Studie nicht signifikant ($p=0,4621$): alle Neugeborenen ohne CLD überlebten, während ein Kind mit CLD (1,64%) verstarb. Jedoch darf hierbei nicht außer Acht gelassen werden, dass für diese Berechnung alle vor Lebenstag 28 verstorbenen Neugeborenen gar nicht mit

berücksichtigt werden konnten, da keine Aussage bezüglich der Entwicklung einer CLD getroffen wurde.

Weil mit 34,6% als Todesursache des Gesamtkollektivs führend die PPHN und/oder eine respiratorische Insuffizienz zu verzeichnen war, ist anzunehmen, dass ein gewisser Anteil der verstorbenen Patienten die Diagnose CLD erhalten hätte, sofern diese erst nach Lebenstag 28 verstorben wären. Weiterhin war der Beobachtungszeitraum mit maximal 56 Tagen kurz gewählt, sodass Patienten, die nach Tag 56 verstorben sind in der statistischen Auswertung nicht erfasst sind.

Vereinbar mit den Ergebnissen von Muratore et al. [136], benötigten Neugeborene mit CLD in der vorliegenden Arbeit signifikant häufiger eine ECMO-Therapie (63,9% bei vorliegender CLD vs. 5,6% ohne CLD). Auch Jaillard et al. [34] beobachteten einen erhöhten ECMO-Bedarf bei Neugeborenen mit CLD, in einer Studie von Meurs et al. entwickelten 67% der mit ECMO therapierten Neugeborenen eine CLD [279].

Es ist damit unklar, ob die Assoziation aus CLD und ECMO-Bedarf lediglich die Schwere der Lungenhypoplasie widerspiegelt oder ob durch eine ECMO-Therapie die Entstehung einer CLD begünstigt wird.

4.4 Prognostische Wertigkeit des Quotienten FLV/FBV und des rFLV im Vergleich

4.4.1 Mortalität und ECMO-Bedarf

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit hinsichtlich der prognostischen Genauigkeit des Quotienten aus FLV und FBV lassen sich gut mit einer Vorarbeit vereinbaren, die den Quotienten hinsichtlich Überlebenswahrscheinlichkeit (in der vorliegenden Arbeit AUC 0,775) und ECMO-Bedarf (AUC 0,799) untersucht hat. Dabei haben Weidner et al. an einem Kollektiv von 96 Feten gezeigt, dass sowohl Mortalität (AUC 0,829) als auch ECMO-Bedarf (AUC 0,811) durch den Quotienten verlässlich vorhergesagt werden können [31]. Das rFLV zeigte sich bei möglichem direktem Vergleich durch ein identisches Patientenkollektiv dem FLV/FBV-Quotienten sowohl hinsichtlich Mortalität (0,817) als auch ECMO-Bedarf (0,804) gering überlegen. Dies war ebenso in der Vorarbeit von Weidner et al der Fall.

Bezüglich der prognostischen Genauigkeit des rFLV sind die Ergebnisse vergleichbar mit einer Studie von Kilian et al. [20] (AUC 0,799 für die Mortalität, AUC 0,770 für den ECMO-Bedarf), allerdings ist anzumerken, dass hier weniger strenge Ausschlusskriterien vorlagen und beispielsweise mittels FETO behandelte Neugeborene sowie Frühgeborene im Studienkollektiv miteingeschlossen waren.

Dies war ebenso bei Cannie et al. (AUC Mortalität 0,811) und Büsing et al. (AUC Mortalität 0,849) der Fall [22, 30], die jedoch eine etwas höhere prognostische Güte des rFLV vermuten lassen. Die prognostische Wertigkeit für das rFLV hinsichtlich Überleben und ECMO-Bedarf wird durch die vorliegende Studie, die sich in eine Reihe von Voruntersuchungen einordnet, erneut bestätigt. So betrug in der Studie von Debus et al. [37] bei identischen Ausschlusskriterien die AUC hinsichtlich der Mortalität 0,827 und hinsichtlich des ECMO-Bedarfs 0,824, bei Weidner et al. [31] waren es 0,886 bzw. 0,831 und bei Schaible et al. [39] 0,9 bzw. 0,81.

Der Quotient FLV/FBV hat gegenüber dem rFLV allerdings den großen Vorteil, dass er unabhängig von einer Kontrollgruppe für jeden Feten individuell berechnet werden kann, was ihn besonders für Feten mit einem Größenwachstum außerhalb der Norm präziser macht.

Hierzu passend zeigten Weidner et al. in einer Subgruppenanalyse wachstumsretardierter Feten eine besonders hohe prognostische Wertigkeit hinsichtlich des Überlebens (AUC 0,875) [31]. Ähnliche Ergebnisse wurden von Cannie et al. veröffentlicht. Bei einer Berechnung des rFLV auf Basis des FBV anstelle des Gestationsalters wurde eine besonders hohe prognostische Wertigkeit bei Feten erreicht, deren Wachstum unterhalb der 90%- bzw. oberhalb der 110%-Perzentile verlief [30]. In einer Studie von Nawapun et al. konnte dazu passend gezeigt werden, dass Abweichungen zwischen dem gestationsalter-basierten und dem FBV-basierten rFLV insbesondere bei adipösen Müttern und wachstumsretardierten Feten festzustellen sind [281]. Auch Barnewolt et al. versuchten das fetale Wachstum in die Prognose bei CDH mit einzubeziehen, indem sie das gemessene Lungenvolumen als Prozent des Thoraxvolumens ausdrückten und hiermit eine signifikante Korrelation hinsichtlich des ECMO-Bedarfs zeigen konnten [282].

Laut der Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group kann die neonatale Überlebensrate bei CDH mit ECMO-Therapie von 20 auf 38,5% gesteigert werden [242]. Daher ist die pränatale Prognoseabschätzung von großer Bedeutung, um

gegebenenfalls die Geburt in einem Perinatalzentrum mit ECMO-Option zu planen [116].

Trotz der hohen prognostischen Wertigkeit der pränatalen Parameter kann keine eindeutige Diskriminierung zwischen den Feten, die beispielsweise eindeutig einer ECMO-Therapie bedürfen, erfolgen, da eine deutliche Streubreite existiert. Es lässt sich jedoch die individuelle Wahrscheinlichkeit, beispielsweise für den Bedarf an ECMO, mittels logistischer Regressionsanalyse in Abhängigkeit einer bestimmten Ausprägung des Quotienten FLV/FBV bzw. des rFLV berechnen, wie dies vergleichbar in den genannten Vorarbeiten unserer Arbeitsgruppe geschehen ist.

Allgemein gilt: mit zunehmendem rFLV sowie zunehmendem numerischem Wert des Quotienten FLV/FBV sinkt die Wahrscheinlichkeit für den Bedarf an ECMO ebenso wie das Mortalitätsrisiko. Ein eindeutiger Cut-Off ist schwierig zu differenzieren, da immer ein Restrisiko besteht, jedoch scheint ein Wert des Quotienten $>0,012$ (ca. 10% Sterbewahrscheinlichkeit, ca. 36% ECMO-Wahrscheinlichkeit) bzw. ein rFLV $>30\%$ (ca. 9% Sterbewahrscheinlichkeit, ca. 38% ECMO-Wahrscheinlichkeit) einen potentiell positiven klinischen Verlauf anzuzeigen (vgl. Tab. 6 und 7).

4.4.2 Morbidität: Entwicklung einer CLD und deren Klassifikation

Der MR-basierte Quotient aus FLV und FBV erweist sich in der vorliegenden Studie als zuverlässiger und hochwertiger prognostischer Parameter hinsichtlich der Entwicklung einer CLD bei Feten mit angeborener Zwerchfellhernie (AUC 0,743). Wie schon hinsichtlich Mortalität und ECMO-Bedarf ist das rFLV bei gleichem zu Grunde liegendem Kollektiv als geringfügig höherwertig zu betrachten (AUC 0,761).

Bisher existieren in der Literatur nur wenige Studien, die sich mit der pränatalen Prognoseabschätzung hinsichtlich einer CLD befassen. Debus et al. untersuchten anhand eines Kollektives von 176 Feten die prognostische Wertigkeit des rFLV hinsichtlich der Entwicklung einer CLD [37]. Dabei konnte eine sehr hohe prognostische Wertigkeit für das rFLV gezeigt werden (AUC 0,857). In einer Studie von Walleyo et al. konnte für das rFLV eine vergleichbar hohe prognostische Wertigkeit hinsichtlich der Entwicklung einer CLD (AUC 0,762) wie in der vorliegenden Studie gezeigt werden [38]. Die Diskrepanz zur Studie von Debus et al. liegt vermutlich wieder in der deutlicher zum Tragen kommenden Auswirkung der veränderten Indikation zur Sauerstoffgabe in der Kinderklinik der UMM seit 2008 begründet [219].

Die aktuelle Studie zeigt außerdem, dass bereits pränatal mithilfe des Quotienten FLV/FBV eine Aussage über den zu erwartenden Schweregrad der CLD gemacht werden kann. Allerdings ist die Genauigkeit der Vorhersage des CLD-Grades weniger exakt als die Vorhersage der CLD Entwicklung generell. Dies ist am ehesten durch pränatal nicht vorhersagbare Einflüsse, wie die Entwicklung eines Chylothorax oder Pneumonien, sowie die Stichprobengröße bedingt.

Im Gegensatz zum rFLV ist der Quotient aus FLV und FBV auch hinsichtlich der Entwicklung einer CLD auf Grund der individuellen Berechnung unabhängig von der Normierung auf ein Normalkollektiv und scheint demnach insbesondere für die Gruppe der Feten präziser, deren Wachstumsentwicklung von der Norm abweicht. Es ist von großer Bedeutung, die Hochrisikopatienten frühzeitig zu identifizieren und engmaschigen Kontrollen zuzuführen, damit die Langzeitmorbidity der betroffenen Kinder möglichst gering bleibt.

4.5 Limitationen

Die mit 27,6% (51/208 Feten) relativ hohe Rate an ausgeschlossenen Patienten war notwendig, damit der klinische Verlauf ausschließlich von der isolierten CDH abhängt, da beispielsweise Frühgeburtlichkeit per se eine unabhängige Variable für die Entwicklung einer CLD darstellt [141]. Für unser Patientenkollektiv ergibt sich damit eine positive Selektion bezüglich des Endpunktes Überleben. Weil aber bei Feten, deren CDH bereits pränatal diagnostiziert wird, in der Regel ein größerer Zwerchfelldefekt vorliegt, ist gleichzeitig von einer negativen Selektion auszugehen, da diese Feten durch die konsekutiv stärker ausgeprägte Hypoplasie der Lungen eine schlechtere Prognose haben [23].

Seit 2008 wurden in der Neonatologie der UMM Mannheim alle Kinder nach standardisierten Richtlinien des CDH EURO Consortiums therapiert, wozu auch eine restriktivere Sauerstofftherapie zählt [219]. Bedingt durch die Tatsache, dass die Diagnose einer CLD auf der Sauerstoffgabe basiert, führt diese Veränderung konsekutiv zu einem Absinken der CLD-Diagnosen im Vergleich zu einer direkten Vorarbeit unserer Arbeitsgruppe, deren Kollektiv nur MRT-Untersuchungen von 2001 bis 2009 beinhaltete, während in der vorliegenden Arbeit Untersuchungen bis Januar 2013 berücksichtigt sind. Hierdurch lässt sich am ehesten die etwas geringere

prognostische Wertigkeit des rFLV in der vorliegenden Arbeit im Vergleich zur genannten Vorarbeit unserer Arbeitsgruppe erklären [37].

Es wurde nur die am aktuellsten vor dem Geburtstermin erhobene MRT-Messung für unsere Studie ausgewertet und zur Berechnung des Quotienten herangezogen, weshalb sich keine Aussage über die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung der CLD im Verlauf machen lässt. Allerdings war diese Vorgehensweise notwendig, damit kein Bias durch mehrfache Messungen ein- und desselben Feten in die Berechnungen einfließt.

Eine weitere Einschränkung dieser Studie ist, dass der Beobachtungszeitraum bis zum Tag der Graduierung der CLD an Lebenstag 56 bzw. dem Tag der Entlassung aus dem Krankenhaus kurz gewählt wurde und demnach keine Aussagen hinsichtlich der Langzeitmorbidity getroffen werden können. Daher sind weiterführende und vor allem Langzeitstudien in der Nachsorge der Kinder mit CDH und CLD notwendig [283], um valide Aussagen über den langfristigen klinischen Verlauf treffen zu können.

4.6 Schlussfolgerungen

Durch die vorliegende Studie konnte an einem großen monozentrischen Kollektiv gezeigt werden, dass die pränatale Risikoabschätzung hinsichtlich Mortalität und ECMO-Bedarf sowie erstmals der Entwicklung einer CLD bei Feten mit CDH mittels des Quotienten aus FLV und FBV vergleichbar zur Vorhersage mittels rFLV zuverlässig erfolgen kann. Es konnte ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen dem Quotienten FLV/FBV und der Entwicklung einer CLD nachgewiesen werden. Signifikante Unterschiede ergaben sich darüber hinaus sowohl zwischen der milden und moderaten gegenüber der schweren Graduierung der CLD. Es wurden für den klinischen Alltag Formeln entwickelt, anhand derer für jeden einzelnen Feten je nach Ausprägung des Quotienten eine individuelle Risikowahrscheinlichkeit für die Entwicklung und Graduierung einer CLD sowie für Mortalität und ECMO-Bedarf errechnet werden kann.

In zukünftigen prospektiven Studien muss überprüft werden, wie präzise die pränatal ermittelte Risikowahrscheinlichkeit der Entwicklung einer CLD für den einzelnen Patienten ist.

Die Sonographie wird aufgrund hoher Verfügbarkeit bei geringen Kosten weiterhin ihren großen Stellenwert in der pränatalen Diagnostik beibehalten, der Einsatz der fetalen MRT als zusätzliches höchstwertiges diagnostisches Mittel ist durch die hohe prognostische Wertigkeit des Quotienten aus FLV und FBV sowie des rFLV gerechtfertigt und als wichtiger Bestandteil in der Beratung der Eltern und behandelnden Ärzte hinsichtlich Optimierung der pränatalen Diagnostik und Therapieplanung zu betrachten. Der Quotient aus FLV und FBV ist hierbei unabhängig von der Normierung auf ein Normalkollektiv und kann daher als Ergänzung bei z.B. wachstumsretardierten Feten dienen. Idealerweise sollten außerdem die signifikant assoziierten perinatalen Parameter ECMO-Bedarf und niedriges Gestationsalter bei Geburt zur besseren Abschätzung des klinischen Verlaufs Berücksichtigung finden. Dies gilt sowohl für die Vorhersage der Überlebenschancen sowie des Bedarfs an ECMO und der Entwicklung einer CLD.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Prognose für Neugeborene mit CDH ist trotz der stetigen Fortschritte in der Neonatologie sowie der pränatalen Diagnostik der letzten Jahre weiterhin limitiert, denn mit den erfreulicherweise sinkenden Mortalitätsraten in spezialisierten Perinatalzentren steigt die Morbidität der überlebenden Kinder. Beispielhaft ist hier die Entwicklung einer CLD anzuführen, die definiert ist als kontinuierlicher Sauerstoffbedarf der Neonaten am 28. Lebenstag und anhand der benötigten FiO_2 an Lebenstag 56 in die drei Subgruppen mild, moderat und schwer eingeteilt wird.

Um frühzeitige Risikoabschätzungen und therapeutische Entscheidungen treffen und so den klinischen Verlauf unterstützen und langfristig die Lebensqualität verbessern zu können, ist eine präzise und zuverlässige Prognoseeinschätzung von großer Bedeutung, um einerseits die Eltern bestmöglich beraten zu können und andererseits frühe therapeutische Entscheidungen wie beispielsweise den pränatalen Transport in ein oft heimatfern gelegenes Perinatalzentrum mit Möglichkeit zur postnatalen ECMO-Therapie zu veranlassen.

Bei ausgeschlossener Frühgeburtlichkeit und dem Fehlen schwerer assoziierter Fehlbildungen sowie chromosomaler Abberationen und Syndrome ist die Lungenhypoplasie zusammen mit der sekundären pulmonalen Hypertonie maßgeblicher Prognosefaktor für das Überleben und den klinischen Verlauf der Patienten, weshalb die Quantifizierung des Lungenvolumens in der pränatalen Diagnostik eine große Rolle spielt.

Die sonographisch ermittelte LHR ist durch ihre hohe Verfügbarkeit bei geringen Kosten ein weit verbreiteter Parameter, das FLV kann allerdings nur indirekt bestimmt werden. Außerdem sind hinsichtlich der prognostischen Wertigkeit für die fetale Sonographie einige Limitationen bekannt. In den letzten Jahren hat daher die fetale MRT mit anschließender Lungenvolumetrie in der pränatalen Diagnostik des Krankheitsbildes der CDH an entscheidender Bedeutung gewonnen.

In unserer monozentrischen Studie wurde bei 157 Feten mit pränatal diagnostizierter CDH mittels fetaler MRT das aFLV sowie das FBV vermessen. Anschließend wurden das vom Gestationszeitpunkt unabhängige rFLV, das den prozentualen Anteil des gemessenen aFLV am mittleren eFLV gesunder Feten gleichen Gestationsalters beschreibt, sowie der Quotient aus FLV und FBV berechnet, der für jeden Feten individuell ist und somit keines Normalkollektivs bedarf.

Der FLV/FBV-Quotient zeigt sich in unserer Studie erstmals als hochwertiger Prädiktionsparameter für die Vorhersage und die Klassifikation einer CLD; gleichzeitig konnte diese Qualität auch für Mortalität und ECMO-Bedarf an einem großen Patientenkollektiv bestätigt werden.

Das rFLV ist hinsichtlich der prognostischen Wertigkeit als geringfügig hochwertiger zu betrachten, auch wenn dieses im Vergleich mit vorherigen Untersuchungen zum Vorliegen einer CLD bedingt durch eine veränderte Indikation zur Sauerstoffgabe in der Kinderklinik der UMM seit 2008 bei alleine auf dem Sauerstoffbedarf basierender Diagnosestellung der CLD etwas weniger aussagekräftig war.

Darüber hinaus wurden mit Hilfe logistischer Regressionsanalysen Formeln entwickelt, die eine individuelle Risikowahrscheinlichkeit bezüglich Mortalität und ECMO-Bedarf der Patienten ebenso wie die Entwicklung und gegebenenfalls Graduierung einer CLD in Abhängigkeit vom Quotienten aus FLV und FBV berechnen.

Das Vorliegen sowie der Schweregrad einer isolierten CLD zeigen in Übereinstimmung mit vorhandener Literatur eine Assoziation mit dem pränatalen Nachweis von in den Thoraxraum hernierten Leberanteilen, dem ECMO-Bedarf und einem niedrigen Gestationsalter bei Geburt, wodurch die Vorhersagewahrscheinlichkeit bei Berücksichtigung der oben genannten Konstellationen erhöht werden kann.

Auch wenn bei fehlenden Langzeitstudien im Hinblick auf die pulmonale Morbidität momentan die therapeutische Bedeutung der Vorhersage einer CLD mittels des Quotienten aus FLV und FBV noch nicht ausreichend geklärt ist, so kann er sich doch durch die ermöglichte individuelle Risikoabschätzung nützlich in der Beratung von Eltern, Angehörigen und behandelnden Ärzten erweisen und ist im Vergleich zum bereits etablierten rFLV unabhängig von einem Normalkollektiv und damit für Feten mit einem Wachstum außerhalb der Norm gegebenenfalls sehr nützlich.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Bingham, J.A., *Herniation through congenital diaphragmatic defects*. Br J Surg, 1959. **47**: p. 1-15.
2. Tsang, T.M., et al., *Diaphragmatic agenesis as a distinct clinical entity*. J Pediatr Surg, 1995. **30**(1): p. 16-8.
3. Kitagawa, M., et al., *Lung hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. A quantitative study of airway, artery, and alveolar development*. Br J Surg, 1971. **58**(5): p. 342-6.
4. Mohseni-Bod, H. and D. Bohn, *Pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia*. Semin Pediatr Surg, 2007. **16**(2): p. 126-33.
5. Keller, R.L., *Antenatal and postnatal lung and vascular anatomic and functional studies in congenital diaphragmatic hernia: implications for clinical management*. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2007. **145C**(2): p. 184-200.
6. Thebaud, B. and D. Tibboel, *Pulmonary hypertension associated with congenital diaphragmatic hernia*. Cardiol Young, 2009. **19 Suppl 1**: p. 49-53.
7. van den Hout, L., et al., *Can we improve outcome of congenital diaphragmatic hernia?* Pediatr Surg Int, 2009. **25**(9): p. 733-43.
8. Colvin, J., et al., *Outcomes of congenital diaphragmatic hernia: a population-based study in Western Australia*. Pediatrics, 2005. **116**(3): p. e356-63.
9. Sola, J.E., et al., *Survival disparities in newborns with congenital diaphragmatic hernia: a national perspective*. J Pediatr Surg, 2010. **45**(6): p. 1336-42.
10. Metkus, A.P., et al., *Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia*. J Pediatr Surg, 1996. **31**(1): p. 148-51; discussion 151-2.
11. Adzick, N.S., et al., *Diaphragmatic hernia in the fetus: prenatal diagnosis and outcome in 94 cases*. J Pediatr Surg, 1985. **20**(4): p. 357-61.
12. Mullassery, D., et al., *Value of liver herniation in prediction of outcome in fetal congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2010. **35**(5): p. 609-14.
13. Brindle, M.E., et al., *A clinical prediction rule for the severity of congenital diaphragmatic hernias in newborns*. Pediatrics, 2014. **134**(2): p. e413-9.
14. Adzick, N.S., et al., *Fetal diaphragmatic hernia: ultrasound diagnosis and clinical outcome in 38 cases*. J Pediatr Surg, 1989. **24**(7): p. 654-7; discussion 657-8.
15. Jani, J., et al., *Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2007. **30**(1): p. 67-71.
16. Kehl, S., et al., *Prediction of postnatal outcomes in fetuses with isolated congenital diaphragmatic hernias using different lung-to-head ratio measurements*. J Ultrasound Med, 2014. **33**(5): p. 759-67.
17. Bebbington, M., et al., *Comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging parameters in predicting survival in isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2014. **43**(6): p. 670-4.
18. Paek, B.W., et al., *Congenital diaphragmatic hernia: prenatal evaluation with MR lung volumetry--preliminary experience*. Radiology, 2001. **220**(1): p. 63-7.
19. Busing, K.A., et al., *Reliability and validity of MR image lung volume measurement in fetuses with congenital diaphragmatic hernia and in vitro lung models*. Radiology, 2008. **246**(2): p. 553-61.

20. Kilian, A.K., et al., *Congenital diaphragmatic hernia: predictive value of MRI relative lung-to-head ratio compared with MRI fetal lung volume and sonographic lung-to-head ratio*. AJR Am J Roentgenol, 2009. **192**(1): p. 153-8.
21. Neff, K.W., et al., *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 Am J Roentgenol, 2007. **189**(6): p. 1307-11.
22. Busing, K.A., et al., *MR relative fetal lung volume in congenital diaphragmatic hernia: survival and need for extracorporeal membrane oxygenation*. Radiology, 2008. **248**(1): p. 240-6.
23. Kilian, A.K., et al., *Fetal MR lung volumetry in congenital diaphragmatic hernia (CDH): prediction of clinical outcome and the need for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)*. Klin Padiatr, 2009. **221**(5): p. 295-301.
24. Rypens, F., et al., *Fetal lung volume: estimation at MR imaging-initial results*. Radiology, 2001. **219**(1): p. 236-41.
25. Cannie, M.M., et al., *Fetal body volume at MR imaging to quantify total fetal lung volume: normal ranges*. Radiology, 2008. **247**(1): p. 197-203.
26. Askenazi, S.S. and M. Perlman, *Pulmonary hypoplasia: lung weight and radial alveolar count as criteria of diagnosis*. Arch Dis Child, 1979. **54**(8): p. 614-8.
27. De Paepe, M.E., et al., *Postmortem lung weight/body weight standards for term and preterm infants*. Pediatr Pulmonol, 2005. **40**(5): p. 445-8.
28. De Paepe, M.E., et al., *Postmortem lung volume/body weight standards for term and preterm infants*. Pediatr Pulmonol, 2014. **49**(1): p. 60-6.
29. Tanigaki, S., et al., *Pulmonary hypoplasia: prediction with use of ratio of MR imaging-measured fetal lung volume to US-estimated fetal body weight*. Radiology, 2004. **232**(3): p. 767-72.
30. Cannie, M., et al., *Prenatal prediction of survival in isolated diaphragmatic hernia using observed to expected total fetal lung volume determined by magnetic resonance imaging based on either gestational age or fetal body volume*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2008. **32**(5): p. 633-9.
31. Weidner, M., et al., *MRI-based ratio of fetal lung volume to fetal body volume as a new prognostic marker in congenital diaphragmatic hernia*. AJR Am J Roentgenol, 2014. **202**(6): p. 1330-6.
32. Lally, K.P., *Congenital diaphragmatic hernia*. Curr Opin Pediatr, 2002. **14**(4): p. 486-90.
33. Jobe, A.H. and E. Bancalari, *Bronchopulmonary dysplasia*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **163**(7): p. 1723-9.
34. Jaillard, S.M., et al., *Outcome at 2 years of infants with congenital diaphragmatic hernia: a population-based study*. Ann Thorac Surg, 2003. **75**(1): p. 250-6.
35. Jani, J.C., et al., *Prenatal prediction of neonatal morbidity in survivors with congenital diaphragmatic hernia: a multicenter study*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2009. **33**(1): p. 64-9.
36. Snoek, K.G., et al., *The validity of the observed-to-expected lung-to-head ratio in congenital diaphragmatic hernia in an era of standardized neonatal treatment; a multicenter study*. Prenat Diagn, 2017.
37. Debus, A., et al., *Fetal lung volume in congenital diaphragmatic hernia: association of prenatal MR imaging findings with postnatal chronic lung disease*. Radiology, 2013. **266**(3): p. 887-95.
38. Walleyo, A., et al., *Periodic MRI lung volume assessment in fetuses with congenital diaphragmatic hernia: prediction of survival, need for ECMO, and*

- development of chronic lung disease.* AJR Am J Roentgenol, 2013. **201**(2): p. 419-26.
39. Schaible, T., et al., *Prediction of chronic lung disease, survival and need for ECMO therapy in infants with congenital diaphragmatic hernia: additional value of fetal MRI measurements?* Eur J Radiol, 2012. **81**(5): p. 1076-82.
 40. Zamora, I.J., et al., *Prenatal MRI fetal lung volumes and percent liver herniation predict pulmonary morbidity in congenital diaphragmatic hernia (CDH).* J Pediatr Surg, 2014. **49**(5): p. 688-93.
 41. Hassibi, S., et al., *Optimization of fetal weight estimates using MRI: comparison of acquisitions.* AJR Am J Roentgenol, 2004. **183**(2): p. 487-92.
 42. Moore, K.L.e.a., *Embryologie*, K.L. Moore, Editor. 2013, Elsevier, Urban & Fischer: München.
 43. Sadler, T.W., *Medizinische Embryologie*. Vol. 11. 2008, Stuttgart: Thieme.
 44. Babiuk, R.P., et al., *Embryological origins and development of the rat diaphragm.* J Comp Neurol, 2003. **455**(4): p. 477-87.
 45. Bielinska, M., et al., *Molecular genetics of congenital diaphragmatic defects.* Ann Med, 2007. **39**(4): p. 261-74.
 46. Clugston, R.D., et al., *Teratogen-induced, dietary and genetic models of congenital diaphragmatic hernia share a common mechanism of pathogenesis.* Am J Pathol, 2006. **169**(5): p. 1541-9.
 47. Slavotinek, A.M., *The genetics of congenital diaphragmatic hernia.* Semin Perinatol, 2005. **29**(2): p. 77-85.
 48. Greer, J.J., *Current concepts on the pathogenesis and etiology of congenital diaphragmatic hernia.* Respir Physiol Neurobiol, 2013. **189**(2): p. 232-40.
 49. Costlow, R.D. and J.M. Manson, *The heart and diaphragm: target organs in the neonatal death induced by nitrofen (2,4-dichlorophenyl-p-nitrophenyl ether).* Toxicology, 1981. **20**(2-3): p. 209-27.
 50. Kluth, D., et al., *Nitrofen-induced diaphragmatic hernias in rats: an animal model.* J Pediatr Surg, 1990. **25**(8): p. 850-4.
 51. Allan, D.W. and J.J. Greer, *Pathogenesis of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia in fetal rats.* J Appl Physiol (1985), 1997. **83**(2): p. 338-47.
 52. Greer, J.J., et al., *Recent advances in understanding the pathogenesis of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia.* Pediatr Pulmonol, 2000. **29**(5): p. 394-9.
 53. Merrell, A.J., et al., *Muscle connective tissue controls development of the diaphragm and is a source of congenital diaphragmatic hernias.* Nat Genet, 2015. **47**(5): p. 496-504.
 54. Coste, K., et al., *Metabolic disturbances of the vitamin A pathway in human diaphragmatic hernia.* Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2015. **308**(2): p. L147-57.
 55. Gallot, D., et al., *Congenital diaphragmatic hernia: a retinoid-signaling pathway disruption during lung development?* Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2005. **73**(8): p. 523-31.
 56. Major, D., et al., *Retinol status of newborn infants with congenital diaphragmatic hernia.* Pediatr Surg Int, 1998. **13**(8): p. 547-9.
 57. Babiuk, R.P., B. Thebaud, and J.J. Greer, *Reductions in the incidence of nitrofen-induced diaphragmatic hernia by vitamin A and retinoic acid.* Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2004. **286**(5): p. L970-3.
 58. Montedonico, S., et al., *Prenatal treatment with retinoic acid promotes pulmonary alveologenesis in the nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia.* J Pediatr Surg, 2008. **43**(3): p. 500-7.

59. Keijzer, R., et al., *Dual-hit hypothesis explains pulmonary hypoplasia in the nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia*. Am J Pathol, 2000. **156**(4): p. 1299-306.
60. Keijzer, R., M. van Tuyl, and D. Tibboel, *Hormonal modulation of fetal pulmonary development: relevance for the fetus with diaphragmatic hernia*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2000. **92**(1): p. 127-33.
61. Enns, G.M., et al., *Congenital diaphragmatic defects and associated syndromes, malformations, and chromosome anomalies: a retrospective study of 60 patients and literature review*. Am J Med Genet, 1998. **79**(3): p. 215-25.
62. Pober, B.R., M.K. Russell, and K.G. Ackerman, *Congenital Diaphragmatic Hernia Overview*, in *GeneReviews(R)*, R.A. Pagon, et al., Editors. 1993: Seattle (WA).
63. You, L.R., et al., *Mouse lacking COUP-TFII as an animal model of Bochdalek-type congenital diaphragmatic hernia*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005. **102**(45): p. 16351-6.
64. Ackerman, K.G., et al., *Fog2 is required for normal diaphragm and lung development in mice and humans*. PLoS Genet, 2005. **1**(1): p. 58-65.
65. Gibbs, D.L., et al., *Familial diaphragmatic agenesis: an autosomal-recessive syndrome with a poor prognosis*. J Pediatr Surg, 1997. **32**(2): p. 366-8.
66. Narayan, H., et al., *Familial congenital diaphragmatic hernia: prenatal diagnosis, management, and outcome*. Prenat Diagn, 1993. **13**(10): p. 893-901.
67. Tazuke, Y., et al., *Congenital diaphragmatic hernia in identical twins*. Pediatr Surg Int, 2000. **16**(7): p. 512-4.
68. Bloss, R.S., J.V. Aranda, and H.E. Beardmore, *Congenital diaphragmatic hernia: pathophysiology and pharmacologic support*. Surgery, 1981. **89**(4): p. 518-24.
69. DiFiore, J.W., et al., *Experimental fetal tracheal ligation and congenital diaphragmatic hernia: a pulmonary vascular morphometric analysis*. J Pediatr Surg, 1995. **30**(7): p. 917-23; discussion 923-4.
70. Rottier, R. and D. Tibboel, *Fetal lung and diaphragm development in congenital diaphragmatic hernia*. Semin Perinatol, 2005. **29**(2): p. 86-93.
71. Waag, K.L., et al., *Congenital diaphragmatic hernia: a modern day approach*. Semin Pediatr Surg, 2008. **17**(4): p. 244-54.
72. Yamataka, T. and P. Puri, *Active collagen synthesis by pulmonary arteries in pulmonary hypertension complicated by congenital diaphragmatic hernia*. J Pediatr Surg, 1997. **32**(5): p. 682-7.
73. Kinsella, J.P., D.D. Ivy, and S.H. Abman, *Pulmonary vasodilator therapy in congenital diaphragmatic hernia: acute, late, and chronic pulmonary hypertension*. Semin Perinatol, 2005. **29**(2): p. 123-8.
74. Gersony, W.M., *Neonatal pulmonary hypertension: pathophysiology, classification, and etiology*. Clin Perinatol, 1984. **11**(3): p. 517-24.
75. Schwartz, S.M., R.P. Vermilion, and R.B. Hirschl, *Evaluation of left ventricular mass in children with left-sided congenital diaphragmatic hernia*. J Pediatr, 1994. **125**(3): p. 447-51.
76. Karamanoukian, H.L., et al., *Pathophysiology of congenital diaphragmatic hernia. VIII: Inhaled nitric oxide requires exogenous surfactant therapy in the lamb model of congenital diaphragmatic hernia*. J Pediatr Surg, 1995. **30**(1): p. 1-4.
77. Boucherat, O., et al., *Surfactant maturation is not delayed in human fetuses with diaphragmatic hernia*. PLoS Med, 2007. **4**(7): p. e237.

78. Langham, M.R., Jr., et al., *Congenital diaphragmatic hernia. Epidemiology and outcome*. Clin Perinatol, 1996. **23**(4): p. 671-88.
79. van Loenhout, R.B., et al., *Congenital diaphragmatic hernia: comparison of animal models and relevance to the human situation*. Neonatology, 2009. **96**(3): p. 137-49.
80. Benachi, A., et al., *Advances in prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia*. Semin Fetal Neonatal Med, 2014. **19**(6): p. 331-7.
81. Gallot, D., et al., *Prenatal detection and outcome of congenital diaphragmatic hernia: a French registry-based study*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2007. **29**(3): p. 276-83.
82. Pober, B.R., *Genetic aspects of human congenital diaphragmatic hernia*. Clin Genet, 2008. **74**(1): p. 1-15.
83. Skari, H., et al., *Congenital diaphragmatic hernia: a meta-analysis of mortality factors*. J Pediatr Surg, 2000. **35**(8): p. 1187-97.
84. Zaiss, I., et al., *Associated malformations in congenital diaphragmatic hernia*. Am J Perinatol, 2011. **28**(3): p. 211-8.
85. Witters, I., et al., *Associated malformations and chromosomal anomalies in 42 cases of prenatally diagnosed diaphragmatic hernia*. Am J Med Genet, 2001. **103**(4): p. 278-82.
86. Pober, B.R., et al., *Infants with Bochdalek diaphragmatic hernia: sibling recurrence and monozygotic twin discordance in a hospital-based malformation surveillance program*. Am J Med Genet A, 2005. **138A**(2): p. 81-8.
87. Klaassens, M., et al., *Congenital diaphragmatic hernia and chromosome 15q26: determination of a candidate region by use of fluorescent in situ hybridization and array-based comparative genomic hybridization*. Am J Hum Genet, 2005. **76**(5): p. 877-82.
88. Sweed, Y. and P. Puri, *Congenital diaphragmatic hernia: influence of associated malformations on survival*. Arch Dis Child, 1993. **69**(1 Spec No): p. 68-70.
89. Graziano, J.N. and G. Congenital Diaphragmatic Hernia Study, *Cardiac anomalies in patients with congenital diaphragmatic hernia and their prognosis: a report from the Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group*. J Pediatr Surg, 2005. **40**(6): p. 1045-9; discussion 1049-50.
90. Kitano, Y., et al., *Late-presenting congenital diaphragmatic hernia*. J Pediatr Surg, 2005. **40**(12): p. 1839-43.
91. Deprest, J., et al., *Prenatal management of the fetus with isolated congenital diaphragmatic hernia in the era of the TOTAL trial*. Semin Fetal Neonatal Med, 2014. **19**(6): p. 338-48.
92. Dott, M.M., L.Y. Wong, and S.A. Rasmussen, *Population-based study of congenital diaphragmatic hernia: risk factors and survival in Metropolitan Atlanta, 1968-1999*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2003. **67**(4): p. 261-7.
93. Neville, H.L., et al., *Bilateral congenital diaphragmatic hernia*. J Pediatr Surg, 2003. **38**(3): p. 522-4.
94. Torfs, C.P., et al., *A population-based study of congenital diaphragmatic hernia*. Teratology, 1992. **46**(6): p. 555-65.
95. McGivern, M.R., et al., *Epidemiology of congenital diaphragmatic hernia in Europe: a register-based study*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2015. **100**(2): p. F137-44.

96. Mah, V.K., P. Chiu, and P.C. Kim, *Are we making a real difference? Update on 'hidden mortality' in the management of congenital diaphragmatic hernia*. *Fetal Diagn Ther*, 2011. **29**(1): p. 40-5.
97. Stege, G., A. Fenton, and B. Jaffray, *Nihilism in the 1990s: the true mortality of congenital diaphragmatic hernia*. *Pediatrics*, 2003. **112**(3 Pt 1): p. 532-5.
98. Betremieux, P., et al., *Congenital diaphragmatic hernia: prenatal diagnosis permits immediate intensive care with high survival rate in isolated cases. A population-based study*. *Prenat Diagn*, 2004. **24**(7): p. 487-93.
99. Harrison, M.R., et al., *Congenital diaphragmatic hernia: the hidden mortality*. *J Pediatr Surg*, 1978. **13**(3): p. 227-30.
100. Mah, V.K., et al., *Absolute vs relative improvements in congenital diaphragmatic hernia survival: what happened to "hidden mortality"*. *J Pediatr Surg*, 2009. **44**(5): p. 877-82.
101. Eren, S., N. Ceviz, and F. Alper, *Congenital diaphragmatic eventration as a cause of anterior mediastinal mass in the children: imaging modalities and literature review*. *Eur J Radiol*, 2004. **51**(1): p. 85-90.
102. Yazici, M., et al., *Congenital eventration of the diaphragm in children: 25 years' experience in three pediatric surgery centers*. *Eur J Pediatr Surg*, 2003. **13**(5): p. 298-301.
103. Congenital Diaphragmatic Hernia Study, G., et al., *Defect size determines survival in infants with congenital diaphragmatic hernia*. *Pediatrics*, 2007. **120**(3): p. e651-7.
104. Menon, S.C., et al., *Clinical characteristics and outcomes of patients with cardiac defects and congenital diaphragmatic hernia*. *J Pediatr*, 2013. **162**(1): p. 114-119 e2.
105. Dillon, P.W., et al., *The relationship of pulmonary artery pressure and survival in congenital diaphragmatic hernia*. *J Pediatr Surg*, 2004. **39**(3): p. 307-12; discussion 307-12.
106. Iacono, J.A., et al., *Postnatal pulmonary hypertension after repair of congenital diaphragmatic hernia: predicting risk and outcome*. *J Pediatr Surg*, 1999. **34**(2): p. 349-53.
107. Lusk, L.A., et al., *Fetal ultrasound markers of severity predict resolution of pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia*. *Am J Obstet Gynecol*, 2015. **213**(2): p. 216 e1-8.
108. Wynn, J., et al., *Outcomes of congenital diaphragmatic hernia in the modern era of management*. *J Pediatr*, 2013. **163**(1): p. 114-9 e1.
109. Mayer, S., et al., *The correlation between lung volume and liver herniation measurements by fetal MRI in isolated congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis of observational studies*. *Prenat Diagn*, 2011. **31**(11): p. 1086-96.
110. Khmour, A.Y., et al., *Role of admission gas exchange measurement in predicting congenital diaphragmatic hernia survival in the era of gentle ventilation*. *J Pediatr Surg*, 2014. **49**(8): p. 1197-201.
111. Tsao, K., et al., *Congenital diaphragmatic hernia in the preterm infant*. *Surgery*, 2010. **148**(2): p. 404-10.
112. de Buys Roessingh, A.S. and A.T. Dinh-Xuan, *Congenital diaphragmatic hernia: current status and review of the literature*. *Eur J Pediatr*, 2009. **168**(4): p. 393-406.
113. Beaumier, C.K., et al., *Clinical characteristics and outcomes of patients with right congenital diaphragmatic hernia: A population-based study*. *J Pediatr Surg*, 2015. **50**(5): p. 731-3.

114. Fisher, J.C., et al., *Redefining outcomes in right congenital diaphragmatic hernia*. J Pediatr Surg, 2008. **43**(2): p. 373-9.
115. Werner, N.L., et al., *Prenatal and postnatal markers of severity in congenital diaphragmatic hernia have similar prognostic ability*. Prenat Diagn, 2016. **36**(2): p. 107-11.
116. Aly, H., et al., *Mortality in infants with congenital diaphragmatic hernia: a study of the United States National Database*. J Perinatol, 2010. **30**(8): p. 553-7.
117. Nasr, A., J.C. Langer, and N. Canadian Pediatric Surgery, *Influence of location of delivery on outcome in neonates with congenital diaphragmatic hernia*. J Pediatr Surg, 2011. **46**(5): p. 814-6.
118. Dahlheim, M., et al., *[Congenital diaphragmatic hernia--results of an ECMO-centre]*. Klin Padiatr, 2003. **215**(4): p. 213-22.
119. Morini, F., A. Goldman, and A. Pierro, *Extracorporeal membrane oxygenation in infants with congenital diaphragmatic hernia: a systematic review of the evidence*. Eur J Pediatr Surg, 2006. **16**(6): p. 385-91.
120. Skari, H., et al., *Congenital diaphragmatic hernia: a survey of practice in Scandinavia*. Pediatr Surg Int, 2004. **20**(5): p. 309-13.
121. Bagolan, P. and F. Morini, *Long-term follow up of infants with congenital diaphragmatic hernia*. Semin Pediatr Surg, 2007. **16**(2): p. 134-44.
122. Danzer, E., et al., *Abnormal brain development and maturation on magnetic resonance imaging in survivors of severe congenital diaphragmatic hernia*. J Pediatr Surg, 2012. **47**(3): p. 453-61.
123. American Academy of Pediatrics Section on, S., et al., *Postdischarge follow-up of infants with congenital diaphragmatic hernia*. Pediatrics, 2008. **121**(3): p. 627-32.
124. Peetsold, M.G., et al., *Congenital diaphragmatic hernia: long-term risk of gastroesophageal reflux disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2010. **51**(4): p. 448-53.
125. Su, W., et al., *Predictors of gastroesophageal reflux in neonates with congenital diaphragmatic hernia*. J Pediatr Surg, 2007. **42**(10): p. 1639-43.
126. Kieffer, J., et al., *Gastroesophageal reflux after repair of congenital diaphragmatic hernia*. J Pediatr Surg, 1995. **30**(9): p. 1330-3.
127. Koot, V.C., et al., *Incidence and management of gastroesophageal reflux after repair of congenital diaphragmatic hernia*. J Pediatr Surg, 1993. **28**(1): p. 48-52.
128. Stolar, C.J., et al., *Anatomic and functional abnormalities of the esophagus in infants surviving congenital diaphragmatic hernia*. Am J Surg, 1990. **159**(2): p. 204-7.
129. Cortes, R.A., et al., *Survival of severe congenital diaphragmatic hernia has morbid consequences*. J Pediatr Surg, 2005. **40**(1): p. 36-45; discussion 45-6.
130. Leeuwen, L., et al., *Growth in children with congenital diaphragmatic hernia during the first year of life*. J Pediatr Surg, 2014. **49**(9): p. 1363-6.
131. Muratore, C.S., et al., *Nutritional morbidity in survivors of congenital diaphragmatic hernia*. J Pediatr Surg, 2001. **36**(8): p. 1171-6.
132. Chiu, P.P., et al., *The price of success in the management of congenital diaphragmatic hernia: is improved survival accompanied by an increase in long-term morbidity?* J Pediatr Surg, 2006. **41**(5): p. 888-92.
133. Pierog, A., et al., *Predictors of low weight and tube feedings in children with congenital diaphragmatic hernia at 1 year of age*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2014. **59**(4): p. 527-30.
134. Lund, D.P., et al., *Congenital diaphragmatic hernia: the hidden morbidity*. J Pediatr Surg, 1994. **29**(2): p. 258-62; discussion 262-4.

135. Rescorla, F.J., et al., *Anomalies of intestinal rotation in childhood: analysis of 447 cases*. Surgery, 1990. **108**(4): p. 710-5; discussion 715-6.
136. Muratore, C.S., et al., *Pulmonary morbidity in 100 survivors of congenital diaphragmatic hernia monitored in a multidisciplinary clinic*. J Pediatr Surg, 2001. **36**(1): p. 133-40.
137. Vanamo, K., et al., *Long-term pulmonary sequelae in survivors of congenital diaphragmatic defects*. J Pediatr Surg, 1996. **31**(8): p. 1096-9; discussion 1099-100.
138. Russell, K.W., et al., *Musculoskeletal deformities following repair of large congenital diaphragmatic hernias*. J Pediatr Surg, 2014. **49**(6): p. 886-9.
139. Trachsel, D., et al., *Resting and exercise cardiorespiratory function in survivors of congenital diaphragmatic hernia*. Pediatr Pulmonol, 2006. **41**(6): p. 522-9.
140. Baraldi, E. and M. Filippone, *Chronic lung disease after premature birth*. N Engl J Med, 2007. **357**(19): p. 1946-55.
141. Allen, J., et al., *Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **168**(3): p. 356-96.
142. Bos, A.P., et al., *Radiographic evidence of bronchopulmonary dysplasia in high-risk congenital diaphragmatic hernia survivors*. Pediatr Pulmonol, 1993. **15**(4): p. 231-4.
143. Flemmer, A.W., et al., *Lung tissue mechanics predict lung hypoplasia in a rabbit model for congenital diaphragmatic hernia*. Pediatr Pulmonol, 2007. **42**(6): p. 505-12.
144. van den Hout, L., et al., *Risk factors for chronic lung disease and mortality in newborns with congenital diaphragmatic hernia*. Neonatology, 2010. **98**(4): p. 370-80.
145. Bancalari, E., et al., *Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation*. J Pediatr, 1979. **95**(5 Pt 2): p. 819-23.
146. van den Hout, L., et al., *Actual outcome in infants with congenital diaphragmatic hernia: the role of a standardized postnatal treatment protocol*. Fetal Diagn Ther, 2011. **29**(1): p. 55-63.
147. D'Agostino, J.A., et al., *Outcome for infants with congenital diaphragmatic hernia requiring extracorporeal membrane oxygenation: the first year*. J Pediatr Surg, 1995. **30**(1): p. 10-5.
148. West, S.D. and J.M. Wilson, *Follow up of infants with congenital diaphragmatic hernia*. Semin Perinatol, 2005. **29**(2): p. 129-33.
149. Taylor, G.A., O.M. Atalabi, and J.A. Estroff, *Imaging of congenital diaphragmatic hernias*. Pediatr Radiol, 2009. **39**(1): p. 1-16.
150. Prayer, D., et al., *[Indications for fetal magnetic resonance imaging]*. Radiologe, 2006. **46**(2): p. 98-104.
151. Garne, E., et al., *Congenital diaphragmatic hernia: evaluation of prenatal diagnosis in 20 European regions*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2002. **19**(4): p. 329-33.
152. Graham, G. and P.C. Devine, *Antenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia*. Semin Perinatol, 2005. **29**(2): p. 69-76.
153. Gucciardo, L., et al., *Prediction of outcome in isolated congenital diaphragmatic hernia and its consequences for fetal therapy*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2008. **22**(1): p. 123-38.
154. Bohn, D., *Congenital diaphragmatic hernia*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **166**(7): p. 911-5.
155. Datin-Dorriere, V., et al., *Prenatal prognosis in isolated congenital diaphragmatic hernia*. Am J Obstet Gynecol, 2008. **198**(1): p. 80 e1-5.

156. Burge, D.M., J.D. Atwell, and N.V. Freeman, *Could the stomach site help predict outcome in babies with left sided congenital diaphragmatic hernia diagnosed antenatally?* J Pediatr Surg, 1989. **24**(6): p. 567-9.
157. Goodfellow, T., et al., *Congenital diaphragmatic hernia: the prognostic significance of the site of the stomach.* Br J Radiol, 1987. **60**(718): p. 993-5.
158. Thebaud, B., et al., *Congenital diaphragmatic hernia: antenatal prognostic factors : Does cardiac ventricular disproportion in utero predict outcome and pulmonary hypoplasia?* Intensive Care Med, 1997. **23**(10): p. 1062-9.
159. Vogel, M., et al., *Significance and outcome of left heart hypoplasia in fetal congenital diaphragmatic hernia.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2010. **35**(3): p. 310-7.
160. Albanese, C.T., et al., *Fetal liver position and perinatal outcome for congenital diaphragmatic hernia.* Prenat Diagn, 1998. **18**(11): p. 1138-42.
161. Hedrick, H.L., et al., *Liver position and lung-to-head ratio for prediction of extracorporeal membrane oxygenation and survival in isolated left congenital diaphragmatic hernia.* Am J Obstet Gynecol, 2007. **197**(4): p. 422 e1-4.
162. Deprest, J., et al., *Fetoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe congenital diaphragmatic hernia: evolution of a technique and preliminary results.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2004. **24**(2): p. 121-6.
163. Lipshutz, G.S., et al., *Prospective analysis of lung-to-head ratio predicts survival for patients with prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia.* J Pediatr Surg, 1997. **32**(11): p. 1634-6.
164. Laudy, J.A., et al., *Congenital diaphragmatic hernia: an evaluation of the prognostic value of the lung-to-head ratio and other prenatal parameters.* Prenat Diagn, 2003. **23**(8): p. 634-9.
165. Badillo, A. and C. Gingalewski, *Congenital diaphragmatic hernia: treatment and outcomes.* Semin Perinatol, 2014. **38**(2): p. 92-6.
166. Peralta, C.F., et al., *Assessment of lung area in normal fetuses at 12-32 weeks.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2005. **26**(7): p. 718-24.
167. Jani, J., et al., *Relationship between lung-to-head ratio and lung volume in normal fetuses and fetuses with diaphragmatic hernia.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2006. **27**(5): p. 545-50.
168. Jani, J.C., et al., *Comparison of fetal lung area to head circumference ratio with lung volume in the prediction of postnatal outcome in diaphragmatic hernia.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2007. **30**(6): p. 850-4.
169. Ba'ath, M.E., E.C. Jesudason, and P.D. Losty, *How useful is the lung-to-head ratio in predicting outcome in the fetus with congenital diaphragmatic hernia? A systematic review and meta-analysis.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2007. **30**(6): p. 897-906.
170. Heling, K.S., et al., *Reliability of the lung-to-head ratio in predicting outcome and neonatal ventilation parameters in fetuses with congenital diaphragmatic hernia.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2005. **25**(2): p. 112-8.
171. Weishaupt, D.e.a., *Wie funktioniert MRI?* Vol. 7. 2014, Berlin Heidelberg: Springer.
172. Ertl-Wagner, B., et al., *Fetal magnetic resonance imaging: indications, technique, anatomical considerations and a review of fetal abnormalities.* Eur Radiol, 2002. **12**(8): p. 1931-40.
173. Nitz, W.R., *[Magnetic resonance imaging. Sequence acronyms and other abbreviations in MR imaging].* Radiologe, 2003. **43**(9): p. 745-63, quiz 764-5.
174. Blondin, D., B. Turowski, and J. Schaper, *[Fetal MRI].* Rofo, 2007. **179**(2): p. 111-8.
175. Wedegartner, U., *[Fetal resonance imaging].* Rofo, 2006. **178**(9): p. 849-51.

176. Weston, M.J., *Magnetic resonance imaging in fetal medicine: a pictorial review of current and developing indications*. Postgrad Med J, 2010. **86**(1011): p. 42-51; quiz 50.
177. Jani, J., et al., *Value of prenatal magnetic resonance imaging in the prediction of postnatal outcome in fetuses with diaphragmatic hernia*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2008. **32**(6): p. 793-9.
178. Kilian, A.K., et al., *[Fetal magnetic resonance imaging. Diagnostics in congenital diaphragmatic hernia]*. Radiologe, 2006. **46**(2): p. 128-32.
179. Sabogal, J.C., et al., *Reproducibility of fetal lung volume measurements with 3-dimensional ultrasonography*. J Ultrasound Med, 2004. **23**(3): p. 347-52.
180. Jani, J.C., et al., *Lung volumes in fetuses with congenital diaphragmatic hernia: comparison of 3D US and MR imaging assessments*. Radiology, 2007. **244**(2): p. 575-82.
181. Ruano, R., et al., *Can three-dimensional ultrasound be used for the assessment of the fetal lung volume in cases of congenital diaphragmatic hernia?* Fetal Diagn Ther, 2004. **19**(1): p. 87-91.
182. Quinn, T.M., A.M. Hubbard, and N.S. Adzick, *Prenatal magnetic resonance imaging enhances fetal diagnosis*. J Pediatr Surg, 1998. **33**(4): p. 553-8.
183. Tyndall, D.A., *MRI effects on craniofacial size and crown-rump length in C57BL/6J mice in 1.5T fields*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1993. **76**(5): p. 655-60.
184. Clements, H., et al., *Infants exposed to MRI in utero have a normal paediatric assessment at 9 months of age*. Br J Radiol, 2000. **73**(866): p. 190-4.
185. Kok, R.D., et al., *Absence of harmful effects of magnetic resonance exposure at 1.5 T in utero during the third trimester of pregnancy: a follow-up study*. Magn Reson Imaging, 2004. **22**(6): p. 851-4.
186. Hand, J.W., Y. Li, and J.V. Hajnal, *Numerical study of RF exposure and the resulting temperature rise in the foetus during a magnetic resonance procedure*. Phys Med Biol, 2010. **55**(4): p. 913-30.
187. Glover, P., et al., *An assessment of the intrauterine sound intensity level during obstetric echo-planar magnetic resonance imaging*. Br J Radiol, 1995. **68**(814): p. 1090-4.
188. Bouyssi-Kobar, M., et al., *Fetal magnetic resonance imaging: exposure times and functional outcomes at preschool age*. Pediatr Radiol, 2015. **45**(12): p. 1823-30.
189. Chen, M.M., et al., *Guidelines for computed tomography and magnetic resonance imaging use during pregnancy and lactation*. Obstet Gynecol, 2008. **112**(2 Pt 1): p. 333-40.
190. Chung, R., et al., *The current state and future of fetal imaging*. Clin Perinatol, 2009. **36**(3): p. 685-99.
191. Brugger, P.C., et al., *[Fetal magnetic resonance imaging: methods and techniques]*. Radiologe, 2006. **46**(2): p. 105-11.
192. Ray, J.G., et al., *Association Between MRI Exposure During Pregnancy and Fetal and Childhood Outcomes*. JAMA, 2016. **316**(9): p. 952-61.
193. Busing, K.A., et al., *MR lung volume in fetal congenital diaphragmatic hernia: logistic regression analysis--mortality and extracorporeal membrane oxygenation*. Radiology, 2008. **248**(1): p. 233-9.
194. Katz, A.L., T.E. Wiswell, and S. Baumgart, *Contemporary controversies in the management of congenital diaphragmatic hernia*. Clin Perinatol, 1998. **25**(1): p. 219-48.

195. Boloker, J., et al., *Congenital diaphragmatic hernia in 120 infants treated consecutively with permissive hypercapnea/spontaneous respiration/elective repair*. J Pediatr Surg, 2002. **37**(3): p. 357-66.
196. Frenckner, B., et al., *Improved results in patients who have congenital diaphragmatic hernia using preoperative stabilization, extracorporeal membrane oxygenation, and delayed surgery*. J Pediatr Surg, 1997. **32**(8): p. 1185-9.
197. Wung, J.T., et al., *Congenital diaphragmatic hernia: survival treated with very delayed surgery, spontaneous respiration, and no chest tube*. J Pediatr Surg, 1995. **30**(3): p. 406-9.
198. Downard, C.D., et al., *Analysis of an improved survival rate for congenital diaphragmatic hernia*. J Pediatr Surg, 2003. **38**(5): p. 729-32.
199. Fredly, S., et al., *The outcome in newborns with congenital diaphragmatic hernia in a Norwegian region*. Acta Paediatr, 2009. **98**(1): p. 107-11.
200. Lally, K.P., *Congenital diaphragmatic hernia - the past 25 (or so) years*. J Pediatr Surg, 2016. **51**(5): p. 695-8.
201. Harrison, M.R., et al., *Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. II. Simulated correction permits fetal lung growth with survival at birth*. Surgery, 1980. **88**(2): p. 260-8.
202. Harrison, M.R., et al., *Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero, V. Initial clinical experience*. J Pediatr Surg, 1990. **25**(1): p. 47-55; discussion 56-7.
203. Harrison, M.R., et al., *Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero VII: a prospective trial*. J Pediatr Surg, 1997. **32**(11): p. 1637-42.
204. DiFiore, J.W., et al., *Experimental fetal tracheal ligation reverses the structural and physiological effects of pulmonary hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia*. J Pediatr Surg, 1994. **29**(2): p. 248-56; discussion 256-7.
205. Hedrick, M.H., et al., *Plug the lung until it grows (PLUG): a new method to treat congenital diaphragmatic hernia in utero*. J Pediatr Surg, 1994. **29**(5): p. 612-7.
206. DiFiore, J.W. and J.M. Wilson, *Lung development*. Semin Pediatr Surg, 1994. **3**(4): p. 221-32.
207. Harrison, M.R., et al., *Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero VIII: Response of the hypoplastic lung to tracheal occlusion*. J Pediatr Surg, 1996. **31**(10): p. 1339-48.
208. Flake, A.W., et al., *Treatment of severe congenital diaphragmatic hernia by fetal tracheal occlusion: clinical experience with fifteen cases*. Am J Obstet Gynecol, 2000. **183**(5): p. 1059-66.
209. Jelin, E. and H. Lee, *Tracheal occlusion for fetal congenital diaphragmatic hernia: the US experience*. Clin Perinatol, 2009. **36**(2): p. 349-61, ix.
210. Ruano, R., et al., *A randomized controlled trial of fetal endoscopic tracheal occlusion versus postnatal management of severe isolated congenital diaphragmatic hernia*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2012. **39**(1): p. 20-7.
211. Deprest, J.A., et al., *Tracheoscopic endoluminal plugging using an inflatable device in the fetal lamb model*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1998. **81**(2): p. 165-9.
212. Deprest, J., et al., *Fetal intervention for congenital diaphragmatic hernia: the European experience*. Semin Perinatol, 2005. **29**(2): p. 94-103.
213. Jani, J.C., et al., *Severe diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2009. **34**(3): p. 304-10.

214. Mychaliska, G.B., et al., *Operating on placental support: the ex utero intrapartum treatment procedure*. J Pediatr Surg, 1997. **32**(2): p. 227-30; discussion 230-1.
215. Peralta, C.F., et al., *Fetal lung volume after endoscopic tracheal occlusion in the prediction of postnatal outcome*. Am J Obstet Gynecol, 2008. **198**(1): p. 60 e1-5.
216. Harrison, M.R., et al., *Fetoscopic temporary tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia: prelude to a randomized, controlled trial*. J Pediatr Surg, 2003. **38**(7): p. 1012-20.
217. Kohl, T., et al., *Encouraging early clinical experience with deliberately delayed temporary fetoscopic tracheal occlusion for the prenatal treatment of life-threatening right and left congenital diaphragmatic hernias*. Fetal Diagn Ther, 2006. **21**(3): p. 314-8.
218. Al-Maary, J., et al., *Fetal Tracheal Occlusion for Severe Pulmonary Hypoplasia in Isolated Congenital Diaphragmatic Hernia: A Systematic Review and Meta-analysis of Survival*. Ann Surg, 2016.
219. Reiss, I., et al., *Standardized postnatal management of infants with congenital diaphragmatic hernia in Europe: the CDH EURO Consortium consensus*. Neonatology, 2010. **98**(4): p. 354-64.
220. Stevens, T.P., et al., *Timing of delivery and survival rates for infants with prenatal diagnoses of congenital diaphragmatic hernia*. Pediatrics, 2009. **123**(2): p. 494-502.
221. Reynolds, M., S.R. Luck, and R. Lappen, *The "critical" neonate with diaphragmatic hernia: a 21-year perspective*. J Pediatr Surg, 1984. **19**(4): p. 364-9.
222. Sakurai, Y., et al., *Pulmonary barotrauma in congenital diaphragmatic hernia: a clinicopathological correlation*. J Pediatr Surg, 1999. **34**(12): p. 1813-7.
223. Puligandla, P.S., et al., *Management of congenital diaphragmatic hernia: A systematic review from the APSA outcomes and evidence based practice committee*. J Pediatr Surg, 2015. **50**(11): p. 1958-70.
224. Wilson, J.M., et al., *Congenital diaphragmatic hernia--a tale of two cities: the Boston experience*. J Pediatr Surg, 1997. **32**(3): p. 401-5.
225. Reyes, C., et al., *Delayed repair of congenital diaphragmatic hernia with early high-frequency oscillatory ventilation during preoperative stabilization*. J Pediatr Surg, 1998. **33**(7): p. 1010-4; discussion 1014-6.
226. Somaschini, M., et al., *Impact of new treatments for respiratory failure on outcome of infants with congenital diaphragmatic hernia*. Eur J Pediatr, 1999. **158**(10): p. 780-4.
227. Migliazza, L., et al., *Retrospective study of 111 cases of congenital diaphragmatic hernia treated with early high-frequency oscillatory ventilation and presurgical stabilization*. J Pediatr Surg, 2007. **42**(9): p. 1526-32.
228. Ng, G.Y., et al., *Reduction in ventilator-induced lung injury improves outcome in congenital diaphragmatic hernia?* Pediatr Surg Int, 2008. **24**(2): p. 145-50.
229. Snoek, K.G., et al., *Conventional Mechanical Ventilation Versus High-frequency Oscillatory Ventilation for Congenital Diaphragmatic Hernia: A Randomized Clinical Trial (The VICI-trial)*. Ann Surg, 2016. **263**(5): p. 867-74.
230. Kinsella, J.P. and S.H. Abman, *Recent developments in the pathophysiology and treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn*. J Pediatr, 1995. **126**(6): p. 853-64.
231. Kinsella, J.P., *Inhaled nitric oxide in the term newborn*. Early Hum Dev, 2008. **84**(11): p. 709-16.

232. Buesing, K.A., et al., *Extracorporeal membrane oxygenation in infants with congenital diaphragmatic hernia: follow-up MRI evaluating carotid artery reocclusion and neurologic outcome*. AJR Am J Roentgenol, 2007. **188**(6): p. 1636-42.
233. Rothenbach, P., P. Lange, and D. Powell, *The use of extracorporeal membrane oxygenation in infants with congenital diaphragmatic hernia*. Semin Perinatol, 2005. **29**(1): p. 40-4.
234. Bahrami, K.R. and K.P. Van Meurs, *ECMO for neonatal respiratory failure*. Semin Perinatol, 2005. **29**(1): p. 15-23.
235. Conrad, S.A., P.T. Rycus, and H. Dalton, *Extracorporeal Life Support Registry Report 2004*. ASAIO J, 2005. **51**(1): p. 4-10.
236. Khan, A.M. and K.P. Lally, *The role of extracorporeal membrane oxygenation in the management of infants with congenital diaphragmatic hernia*. Semin Perinatol, 2005. **29**(2): p. 118-22.
237. Hill, J.D., et al., *Acute respiratory insufficiency. Treatment with prolonged extracorporeal oxygenation*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1972. **64**(4): p. 551-62.
238. Bartlett, R.H., et al., *Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) cardiopulmonary support in infancy*. Trans Am Soc Artif Intern Organs, 1976. **22**: p. 80-93.
239. German, J.C., et al., *Management of pulmonary insufficiency in diaphragmatic hernia using extracorporeal circulation with a membrane oxygenator (ECMO)*. J Pediatr Surg, 1977. **12**(6): p. 905-12.
240. Elliott, S.J., *Neonatal extracorporeal membrane oxygenation: how not to assess novel technologies*. Lancet, 1991. **337**(8739): p. 476-8.
241. *UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation*. UK Collaborative ECMO Trail Group. Lancet, 1996. **348**(9020): p. 75-82.
242. *Does extracorporeal membrane oxygenation improve survival in neonates with congenital diaphragmatic hernia? The Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group*. J Pediatr Surg, 1999. **34**(5): p. 720-4; discussion 724-5.
243. Mugford, M., D. Elbourne, and D. Field, *Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in newborn infants*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(3): p. CD001340.
244. Seetharamaiah, R., et al., *Factors associated with survival in infants with congenital diaphragmatic hernia requiring extracorporeal membrane oxygenation: a report from the Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group*. J Pediatr Surg, 2009. **44**(7): p. 1315-21.
245. Logan, J.W., et al., *Congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and summary of best-evidence practice strategies*. J Perinatol, 2007. **27**(9): p. 535-49.
246. Hedblom, C.A., *The Selective Surgical Treatment of Diaphragmatic Hernia*. Ann Surg, 1931. **94**(4): p. 776-85.
247. Harting, M.T. and K.P. Lally, *Surgical management of neonates with congenital diaphragmatic hernia*. Semin Pediatr Surg, 2007. **16**(2): p. 109-14.
248. Sakai, H., et al., *Effect of surgical repair on respiratory mechanics in congenital diaphragmatic hernia*. J Pediatr, 1987. **111**(3): p. 432-8.
249. Firor, H.V., *Surgical emergencies in newborns and infants*. Surg Clin North Am, 1972. **52**(1): p. 77-98.
250. de la Hunt, M.N., et al., *Is delayed surgery really better for congenital diaphragmatic hernia?: a prospective randomized clinical trial*. J Pediatr Surg, 1996. **31**(11): p. 1554-6.

251. Nio, M., et al., *A prospective randomized trial of delayed versus immediate repair of congenital diaphragmatic hernia*. J Pediatr Surg, 1994. **29**(5): p. 618-21.
252. Hedrick, H.L., *Evaluation and management of congenital diaphragmatic hernia*. Pediatr Case Rev, 2001. **1**(1): p. 25-36.
253. Skarsgard, E.D. and M.R. Harrison, *Congenital diaphragmatic hernia: the surgeon's perspective*. Pediatr Rev, 1999. **20**(10): p. e71-8.
254. Moyer, V., et al., *Late versus early surgical correction for congenital diaphragmatic hernia in newborn infants*. Cochrane Database Syst Rev, 2000(3): p. CD001695.
255. Beres, A.L., et al., *Stability prior to surgery in Congenital Diaphragmatic Hernia: is it necessary?* J Pediatr Surg, 2013. **48**(5): p. 919-23.
256. Hollinger, L.E., et al., *A risk-stratified analysis of delayed congenital diaphragmatic hernia repair: does timing of operation matter?* Surgery, 2014. **156**(2): p. 475-82.
257. Lally, K.P., H.W. Cheu, and W.D. Vazquez, *Prosthetic diaphragm reconstruction in the growing animal*. J Pediatr Surg, 1993. **28**(1): p. 45-7.
258. Gomes Ferreira, C., et al., *Neonatal minimally invasive surgery for congenital diaphragmatic hernias: a multicenter study using thoracoscopy or laparoscopy*. Surg Endosc, 2009. **23**(7): p. 1650-9.
259. Wessel, L.M., J. Fuchs, and U. Rolle, *The Surgical Correction of Congenital Deformities: The Treatment of Diaphragmatic Hernia, Esophageal Atresia and Small Bowel Atresia*. Dtsch Arztebl Int, 2015. **112**(20): p. 357-64.
260. Fromm, S., *Binäre logistische Regressionsanalyse*. Bamberger Beiträge zur empirischen Sozialforschung, 2005. **11**.
261. Fawcett, T., *An introduction to ROC analysis*. Pattern Recognition Letters, 2006. **27**: p. 861-874.
262. Berlit, S., et al., *Influence of gender on mortality and need for extracorporeal membrane oxygenation in neonates with congenital diaphragmatic hernia*. In Vivo, 2012. **26**(3): p. 481-6.
263. Geary, M., *Management of congenital diaphragmatic hernia diagnosed prenatally: an update*. Prenat Diagn, 1998. **18**(11): p. 1155-8.
264. Tibboel, D. and A.V. Gaag, *Etiologic and genetic factors in congenital diaphragmatic hernia*. Clin Perinatol, 1996. **23**(4): p. 689-99.
265. Coleman, A., et al., *Fetal lung growth represented by longitudinal changes in MRI-derived fetal lung volume parameters predicts survival in isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia*. Prenat Diagn, 2015. **35**(2): p. 160-6.
266. Kastenholz, K.E., et al., *Correlation of Observed-to-Expected MRI Fetal Lung Volume and Ultrasound Lung-to-Head Ratio at Different Gestational Times in Fetuses With Congenital Diaphragmatic Hernia*. AJR Am J Roentgenol, 2016. **206**(4): p. 856-66.
267. Coakley, F.V., et al., *Normal and hypoplastic fetal lungs: volumetric assessment with prenatal single-shot rapid acquisition with relaxation enhancement MR imaging*. Radiology, 2000. **216**(1): p. 107-11.
268. Ruano, R., et al., *Predicting neonatal deaths and pulmonary hypoplasia in isolated congenital diaphragmatic hernia using the sonographic fetal lung volume-body weight ratio*. AJR Am J Roentgenol, 2008. **190**(5): p. 1216-9.
269. Coughlin, M.A., et al., *Prenatally diagnosed severe CDH: mortality and morbidity remain high*. J Pediatr Surg, 2016. **51**(7): p. 1091-5.
270. Fleck, S., et al., *Fetal production of growth factors and inflammatory mediators predicts pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia*. Pediatr Res, 2013. **74**(3): p. 290-8.

271. Patel, N., et al., *Plasma vascular endothelial growth factor A and placental growth factor: novel biomarkers of pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2015. **308**(4): p. L378-83.
272. Cohen, M.S., et al., *Influence of congenital heart disease on survival in children with congenital diaphragmatic hernia*. J Pediatr, 2002. **141**(1): p. 25-30.
273. Gorincour, G., et al., *Prenatal prognosis of congenital diaphragmatic hernia using magnetic resonance imaging measurement of fetal lung volume*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2005. **26**(7): p. 738-44.
274. Bonfils, M., et al., *Fetal lung volume in congenital diaphragmatic hernia*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2006. **91**(5): p. F363-4.
275. Mahieu-Caputo, D., et al., *Fetal lung volume measurement by magnetic resonance imaging in congenital diaphragmatic hernia*. BJOG, 2001. **108**(8): p. 863-8.
276. Cannie, M., et al., *Quantification of intrathoracic liver herniation by magnetic resonance imaging and prediction of postnatal survival in fetuses with congenital diaphragmatic hernia*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2008. **32**(5): p. 627-32.
277. Russo, F.M., et al., *Lung size and liver herniation predict need for extracorporeal membrane oxygenation but not pulmonary hypertension in isolated congenital diaphragmatic hernia: systematic review and meta-analysis*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2016.
278. Naik, S., et al., *Prediction of morbidity during infancy after repair of congenital diaphragmatic hernia*. J Pediatr Surg, 1996. **31**(12): p. 1651-4.
279. Van Meurs, K.P., et al., *Congenital diaphragmatic hernia: long-term outcome in neonates treated with extracorporeal membrane oxygenation*. J Pediatr, 1993. **122**(6): p. 893-9.
280. Garcia, A.V., et al., *Lung to head ratio in infants with congenital diaphragmatic hernia does not predict long term pulmonary hypertension*. J Pediatr Surg, 2013. **48**(1): p. 154-7.
281. Nawapun, K., et al., *Comparison of matching by body volume or gestational age for calculation of observed to expected total lung volume in fetuses with isolated congenital diaphragmatic hernia*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2014. **44**(6): p. 655-60.
282. Barnewolt, C.E., et al., *Percent predicted lung volumes as measured on fetal magnetic resonance imaging: a useful biometric parameter for risk stratification in congenital diaphragmatic hernia*. J Pediatr Surg, 2007. **42**(1): p. 193-7.
283. Spoel, M., et al., *Lung function in young adults with congenital diaphragmatic hernia; a longitudinal evaluation*. Pediatr Pulmonol, 2013. **48**(2): p. 130-7.

Publikation zur Dissertation:

Winkler MM, Weis M, Henzler C, Weiß C, Kehl S, Schoenberg SO, Neff W, Schaible T: MRT-basierter Quotient aus fetalem Lungen- und Ganzkörpervolumen als Prognosemarker für chronische Lungenerkrankung bei kongenitaler Zwerchfellhernie [MRI-Based Ratio of Fetal Lung to Body Volume as New Prognostic Marker for Chronic Lung Disease in Patients with Congenital Diaphragmatic Hernia]. Klin Padiatr. 2017 Mar;229(2):67-75.

LEBENS LAUF

Personalien

Name und Vorname: Melissa Madeleine Wolf, geb. Winkler
Geburtsdatum: 16. April 1988
Geburtsort: Emmendingen
Familienstand: verheiratet

Schulischer Werdegang

18. Juni 2007 Abitur, Stromberg-Gymnasium Vaihingen an der Enz
10/2007 - 07/2008 Freiwilliges Soziales Jahr inklusive Ausbildung zur Rettungssanitäterin und Arbeit im Rettungsdienst beim Deutschen Roten Kreuz, Kreisverband Ludwigsburg

Universitärer Werdegang

Ab WS 2008/2009 Beginn des Medizin Medizinstudiums an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Ruprecht-Karls Universität Heidelberg
WS 2010/2011 Urlaubssemester mit Auslandsaufenthalt (USA)
31. März 2011 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)
Ab SS 2011 Hauptstudium an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Ruprecht-Karls Universität Heidelberg
10. April 2014 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)
05/2014 - 05/2015 Praktisches Jahr, Wahlfach Radiologie (Städtisches Klinikum Karlsruhe)
11. Juni 2015 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M3)
10. Juli 2015 Approbation

Beruflicher Werdegang

12/2015 – 03/2017 Assistenzärztin in Weiterbildung zur Fachärztin für Radiologie in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie an der Thoraxklinik der Universitätsklinik Heidelberg, Prof. Dr. C.P. Heußel
04/2017 – 09/2017 Assistenzärztin in Weiterbildung zur Fachärztin für Radiologie in der Abteilung für Neuroradiologie der Universitätsmedizin Mannheim, Prof. Dr. C. Groden
Ab 10/2017 Assistenzärztin in Weiterbildung zur Fachärztin für Radiologie in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie am Klinikum der Stadt Ludwigshafen, Prof. Dr. G. Layer

DANKSAGUNG

Herzlichen Dank an Prof. Dr. Wolfgang Neff für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, für sein jederzeit offenes Ohr und die Freiheiten in der Bearbeitung.

Zudem an Frau Dr. Meike Weis für die tolle Einarbeitung, die nützlichen Tipps und die stetige Hilfsbereitschaft.

Außerdem den beiden oben genannten für die Durchsicht meiner Arbeit und der zugehörigen Publikation sowie der konstruktiven Kritik.

Vielen Dank meiner lieben Mama für die stetige Unterstützung und Begleitung und dass Du mir geholfen hast, der Mensch zu werden, der ich heute bin.

Dir, mein lieber Marc, der Liebe meines Lebens, meinem besten Freund und Ehemann gilt nicht zuletzt mein ganz besonderer Dank – für Deine wertvolle Hilfe, Deine Geduld und die zeitweilig notwendige Aufmunterung, Deine Unterstützung in allen Lebenslagen und dafür, dass Du Dein Leben mit mir teilst.