

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

**Vergleich des neuen MRT-basierten Quotienten von  
Lungenvolumen zu Kindsvolumen mit etablierten  
Prognoseparametern zu verschiedenen  
Schwangerschaftszeitpunkten bei kongenitaler Zwerchfellhernie**

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

vorgelegt von  
Lisa Tesdal

aus  
Heidelberg  
2018

Dekan: Prof. Dr. Sergij Goerd  
Referent: Prof. Dr. rer. nat. K. Wolfgang Neff

# INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	1
1 EINLEITUNG .....	2
2 GRUNDLAGEN .....	5
2.1 Die kongenitale Zwerchfellhernie .....	5
2.1.1 Das Zwerchfell.....	5
2.1.2 Die Lungenhypoplasie.....	5
2.1.3 Die Geschichte der kongenitalen Zwerchfellhernie .....	6
2.1.4 Epidemiologie.....	6
2.1.5 Embryologie .....	8
2.1.6 Ätiologie und Pathogenese der CDH .....	12
2.1.7 Pathophysiologie der CDH.....	14
2.1.8 Klinik.....	15
2.1.9 Assoziierte Fehlbildungen .....	15
2.2 Pränatale Diagnostik und Prognoseparameter .....	15
2.2.1 Pränatale Diagnostik mittels Ultraschall.....	16
2.2.2 Pränatale Diagnostik mittels Magnetresonanztomographie.....	19
2.3 Therapiemöglichkeiten bei CDH .....	22
2.3.1 Pränatale Therapie.....	22
2.3.2 Postnatale Therapie .....	25
3 MATERIAL UND METHODEN .....	28
3.1 Das Patientenkollektiv.....	28
3.2 Fetale Magnetresonanztomographie und Untersuchungsmethodik .....	29
3.2.1 Grundlagen des MRT .....	30
3.2.2 Schnelle T2-gewichtete Sequenzen.....	31
3.2.3 Datenerhebung im MRT – Untersuchungsprotokoll .....	33
3.2.4 Die Berechnung des Lungenvolumens .....	34

3.2.5	Die Berechnung des Ganzkörpervolumens .....	35
3.3	Die Bestimmung der CLD - chronische Lungenerkrankung.....	36
3.4	Statistische Auswertung.....	37
3.4.1	Vergleichende Statistik.....	37
3.4.2	Binäre logistische Regression .....	38
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>39</b>
4.1	Statistische Beschreibung des Patientenkollektivs .....	39
4.1.1	Das Patientenkollektiv .....	39
4.1.2	Datenanalyse anhand der Endpunkte „Überlebt“ und „Verstorben“ .	41
4.1.3	Datenanalyse anhand der Endpunkte ECMO Ja /Nein.....	43
4.1.4	Datenanalyse anhand der Endpunkte CLD Ja/Nein .....	44
4.2	Die normale Entwicklung und die Wachstumsrate des Lungenvolumens und des Körpervolumens, sowie der Ratio FLV/FBV im Vergleich und die Abhängigkeit des FLV vom FBV .....	46
4.3	Das absolute Lungenvolumen .....	50
4.3.1	Individueller Verlauf des absoluten Lungenvolumens.....	50
4.3.2	Berechnung und prognostische Wertigkeit der wöchentlichen Wachstumsraten des absoluten Lungenvolumens .....	52
4.3.3	Prognostische Wertigkeit des aFLV im Hinblick auf Überlebenschancen, ECMO - Bedarf und Entwicklung einer CLD .....	53
4.4	Das relative Lungenvolumen (o/e FLV; rFLV).....	58
4.4.1	Individueller Verlauf des relativen Lungenvolumens.....	58
4.4.2	Berechnung und prognostische Wertigkeit der wöchentlichen Wachstumsraten des relativen Lungenvolumens .....	59
4.4.3	Prognostische Wertigkeit des o/e FLV im Hinblick auf Überlebenschancen, ECMO - Bedarf und Entwicklung einer CLD..	60
4.5	Das Körpervolumen (FBV).....	65
4.5.1	Individueller Verlauf des Körpervolumens.....	65
4.5.2	Berechnung der wöchentlichen Wachstumsraten des FBV .....	66
4.6	Der Quotient von Lungenvolumen zu Kindsvolumen (Ratio (FLV/FBV))....	67
4.6.1	Individueller Verlauf des Quotienten .....	68
4.6.2	Berechnung und prognostische Wertigkeit der wöchentlichen Wachstumsraten des Quotienten.....	68
4.6.3	Prognostische Wertigkeit des Quotienten im Hinblick auf Überlebenschancen, ECMO-Bedarf und Entwicklung einer CLD....	70

4.7	Multiple logistische Regressionen und das absolute FLV, das relative FLV und der Quotient FLV/FBV im Vergleich .....	74
5.	DISKUSSION .....	76
5.1	Das Patientenkollektiv und die Mortalität .....	77
5.2	Die Sicherheitsaspekte der MRT .....	78
5.3	Die Messung des Lungen-und Ganzkörpervolumens .....	78
5.4	Statistische Beschreibung des Patientenkollektivs .....	79
5.5	Die normale Entwicklung des Lungenvolumens und Körpervolumens .....	80
5.6	Das absolute Lungenvolumen: Der individuelle Verlauf, die wöchentlichen Wachstumsraten und die prognostische Wertigkeit des Verlaufs im Hinblick auf Überlebenswahrscheinlichkeit, ECMO-Bedarf und Entwicklung einer CLD.....	81
5.7	Das relative Lungenvolumen: Der individuelle Verlauf, die wöchentlichen Wachstumsraten und die Prognostische Wertigkeit des Verlaufs im Hinblick auf Überlebenswahrscheinlichkeit, ECMO - Bedarf und Entwicklung einer CLD.....	83
5.8	Der Quotient von Lungenvolumen zu Kindsvolumen: Der individuelle Verlauf, die wöchentlichen Wachstumsraten und die prognostische Wertigkeit des Verlaufs im Hinblick auf Überlebenswahrscheinlichkeit, ECMO - Bedarf und Entwicklung einer CLD .....	86
5.9	Das aFLV, das o/e FLV und der Quotient FLV/FBV im Vergleich.....	88
5.10	Fazit und Ausblick.....	90
6	ZUSAMMENFASSUNG .....	93
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	96
8	ABBILDUNGSVERZEICHNIS UND TABELLENVERZEICHNIS .....	107
9	LEBENS LAUF .....	110
10	DANKSAGUNG .....	111

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

aFLV	absolutes fetales Lungenvolumen
AUC	area under the curve
CDH	congenital diaphragmatic hernia
CLD	chronic lung disease
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
eFLV	erwartetes fetales Lungenvolumen
FBV	fetales Körpervolumen
FETO	fetal endoscopic tracheal occlusion
FLV	fetales Lungenvolumen
HASTE	half Fourier-acquired single-shot turbo spin-echo
HFOV	high frequency oscillation ventilation
LHR	lung-to-head-ratio
LIF	Leukemia inhibitory factor
IGF2	Insulin like growth factor 2
MRT	Magnetresonanztomographie
Nr.	Nummer
o/e FLV	observed-to-expected FLV
o/e LHR	observed-to-expected LHR
paCO <sub>2</sub>	partieller CO <sub>2</sub> -Druck
paO <sub>2</sub>	partieller Sauerstoffdruck
PEEP	positive end expiratory pressure
PHTN	pulmonale Hypertension
PH	pulmonale Hypoplasie
PIP	positive inspiratory pressure
PPF	Pleuroperitonealfalte
ROC	receiver operating characteristic
SSFP	Steady-State Free Precession
SSW	Schwangerschaftswoche
TR	Repetitionszeit
trueFISP	true fast imaging steady precession
US	Untersuchung

## 1 EINLEITUNG

Die kongenitale Zwerchfellhernie („congenital diaphragmatic hernia“, CDH) ist ein angeborener Defekt des Zwerchfells, kombiniert mit einer Lungenhypoplasie. Durch den Muskeldefekt kommt es zu einer Herniation von Abdominalorganen in den Thoraxraum (de Buys Roessingh and Dinh-Xuan, 2009). Hierbei handelt es sich nicht um einen Bruch im engeren Sinne, sondern überwiegend um eine *Eventration*, da der Bruchsack in der Regel fehlt. Dieser Vorgang führt zu einer mangelnden Entwicklung der Alveoli und der pulmonalen Gefäße mit einer folgenden reduzierten Lungencompliance (Deprest and De Coppi, 2012). Unter Ausschluss von chromosomalen Aberrationen und Syndromen sowie schweren assoziierten Fehlbildungen ist das Ausmaß der begleitenden Lungenhypoplasie der entscheidende Faktor für die Prognose der Kinder und ist gleichzeitig sehr variabel. Somit unterscheidet sich der klinische Verlauf bei einer milden Lungenhypoplasie gravierend von dem einer ausgeprägten Lungenhypoplasie und die Überlebensdauer variiert z.B. von einigen Lebensminuten bis zu einer uneingeschränkten Lebenserwartung (Kitano et al., 2005).

Bei der kongenitalen Zwerchfellhernie handelt es sich um einen entwicklungsassoziierten Defekt, der laut Literatur zwischen 1 von 2500 bis 1 von 5000 Geburten betrifft. Die Mortalitätsraten sind hoch und liegen im Mittel bei 30 – 40 % (Ackerman and Pober, 2007; Langham et al., 1996; Zamora et al., 2014). Die Betreuung der Kinder in einem oft heimatfernen Perinatalzentrum mit einer hohen Rate an spezialisierter neonatologischer Betreuung kann laut Studien die Überlebensraten der Neugeborenen verbessern (Grushka et al., 2009). Somit konnten neue Therapieformen wie die Trachealballontherapie sowie die extrakorporale Membranoxygenierung das Überleben der Kinder mit CDH verbessern (Sola et al., 2010).

Mit einem Anteil von ca. 85%, handelt es sich größtenteils um eine linksseitige Zwerchfellhernie, ca. 13-14% der Kinder haben die Zwerchfellhernie rechtsseitig und ca. 1-2% sind beidseits (Kilian et al., 2006). Den angeborenen posterolateralen Zwerchfellddefekt nennt man auch Bochdalek–Hernie, oder pleuroperitoneale Zwerchfellhernie (Moore et al., 2007). Er stellt die häufigste Form der angeborenen Zwerchfellhernien dar. 40-50% der Patienten weisen assoziierte Fehlbildungen auf, die hauptsächlich das zentrale Nervensystem und das Herz-Kreislaufsystem betreffen.

Sowohl numerische, als auch strukturelle Chromosomenaberrationen spielen eine Rolle in der Entstehung der CDH. Numerische Chromosomenaberrationen wie z.B. Trisomie 13 und 18 finden sich in 10-31% der Fälle (Kilian et al., 2006). Eine optimale Betreuung der Eltern ist enorm wichtig, um einerseits ihr Verständnis der Krankheit und der Geschehnisse zu fördern, als auch andererseits bei der Entscheidungsfindung der Angehörigen zu helfen bzw. sie zu erleichtern (Hedrick, 2013). Daher ist eine genaue pränatale Diagnose für die weitere Prognose sehr wichtig.

Etwa 60-70% der Fälle mit CDH werden pränatal diagnostiziert (Wright et al., 2011). Neben direkten Zeichen, wie die z.B. der Herniation von Abdominalorganen, gibt es auch indirekte Zeichen wie die Lungenhypoplasie. Da das Maß zur Abschätzung der Lungenhypoplasie das Lungenvolumen ist, gibt es heutzutage in vielen Fällen die Möglichkeit, diese angeborene Fehlbildung bereits während der Schwangerschaft durch die Messung der sogenannten „lung-to-head-ratio“ im Ultraschall zu erkennen und gleichzeitig die Prognose abzuschätzen (Jani et al., 2006).

Heutzutage wird nicht nur in Fällen bei denen die Sonographie schwierig durchzuführen ist (z.B. Oligohydramnion, Adipositas der Mutter), sondern in großen Perinatalzentren routinemäßig, zur weiteren diagnostischen Prognoseabschätzung eine kernspintomographische Untersuchung durchgeführt, wobei diese eine zuverlässige und genaue Beurteilung der Zwerchfellhernie und die Messung des fetalen Lungen- und Ganzkörpervolumens erlaubt (Busing et al., 2008a; Paek et al., 2001; Weidner et al., 2014a). Demzufolge hat der Stellenwert der fetalen Magnetresonanztomographie (MRT) in den letzten Jahren deutlich zugenommen und die MRT-basierte Volumetrie bei CDH an Bedeutung gewonnen.

Das absolute Lungenvolumen (aFLV) ist abhängig von der Schwangerschaftswoche (SSW) und wird daher in Relation zum erwarteten Lungenvolumen, gemessen an einem Normalkollektiv, gesetzt. Somit erhält man das sogenannte relative Lungenvolumen (o/eFLV) in Prozent. Die individuelle Entwicklung des Feten geht in die Berechnung des o/eFLV jedoch nicht mit ein, sodass Feten mit einer vom Normalkollektiv abweichenden Wachstumsentwicklung unzureichend repräsentiert werden. In postmortalen Untersuchungen konnte das Ausmaß der Lungenhypoplasie durch die sogenannte „lung body weight ratio“ bestimmt werden, welche das Lungenvolumen auf das Geburtsgewicht normiert (Askenazi and Perlman, 1979; De Paepe et al., 2014). Darüber hinaus konnten Cannie et al. zeigen, dass das erwartete



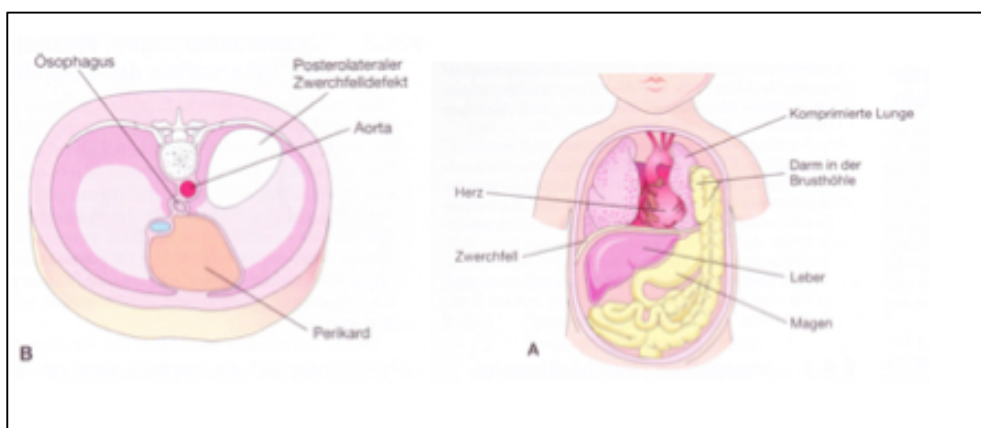
Lungenvolumen am besten mit dem fetalen Körpervolumen korreliert (Cannie et al., 2008).

Aus diesen Erkenntnissen wurde die Ratio aus dem MRT-basierten absoluten Lungenvolumen zu dem MRT-basierten fetalen Körpervolumen gebildet:

$$\text{Ratio} = \frac{\text{Absolutes Lungenvolumen [ml]}}{\text{Fetales Körpervolumen [ml]}}$$

Weidner et al. konnten die prognostische Wertigkeit dieses Parameters evaluieren (Weidner et al., 2014a). Jedoch ist bis heute nicht viel über die individuelle Entwicklung der Lungenhypoplasie und des fetalen Körpervolumens bei Kindern mit CDH während der Schwangerschaft bekannt.

Der Fokus dieser Arbeit liegt dabei auf der Untersuchung der individuellen Entwicklung des neuen prognostischen Parameters Ratio (FLV/FBV) und dessen Vergleich zum absoluten und relativen FLV. Mithilfe von MRT-basierten Volumetrie-Mehrfachmessungen während der Schwangerschaft kann man diese individuelle Entwicklung bestimmen und somit für die Vorhersage des klinischen Verlaufs der Patienten nutzen. Darüber hinaus wird die Frage evaluiert, ob Kinder mit einem geringen Lungenvolumen in der Frühschwangerschaft von einer erneuten kernspintomographischen Untersuchung und Volumetrie in der Spätschwangerschaft profitieren, wenn es um die Frage der Ausschöpfung therapeutischer Möglichkeiten und Geburtsmodi geht. Zusätzlich wird im Rahmen dieser Studie die prognostische Wertigkeit der Ratio, des aFLV und des o/eFLV bezüglich der Überlebenschancen, des ECMO-Bedarfs und der Entwicklung einer CLD vergleichend untersucht.



**Abb. 1.1:** Darstellung eines posterolateralen Zwerchfeldefektes (B) und die Herniation von Darmanteilen in die Brusthöhle (A) (Quelle: Moore and Persaud (2007))

## 2 GRUNDLAGEN

### 2.1 Die kongenitale Zwerchfellhernie

#### 2.1.1 Das Zwerchfell

Die Zwerchfellentwicklung ist ein komplexer Vorgang und angesichts dessen ist eine angeborene Fehlbildung nicht verwunderlich (Moore et al., 2007). Das Zwerchfell ist eine kuppelförmige, muskulös-sehnige Scheidewand zwischen der Brust- und der Bauchhöhle und entsteht aus 4 Teilen: dem Septum transversum (sehniger Anteil), der Pleuroperitonealmembran (muskulärer Anteil), dem dorsalen Mesenterium und Teilen der Körperwand (Moore et al., 2007). Das Diaphragma (Zwerchfell) ist zuständig für die Bauchatmung, die bei Ruheatmung 70% der gesamten Atembewegung ausmacht. Die Fasern entspringen an der unteren Thoraxapertur und verlaufen ringförmig im Centrum tendineum zusammen. Durch seine Kuppelform zieht das Zwerchfell bei Kontraktion nach kaudal und führt zu einer Zunahme des Thoraxvolumens. Der Pars muscularis besteht aus einem lumbalen, costalen und sternalen Teil. Innerviert wird das Diaphragma vom N. phrenicus (Aumüller et al., 2007).

#### 2.1.2 Die Lungenhypoplasie

Die Lungenhypoplasie beschreibt eine Fehlentwicklung der Lunge, bei welcher das Lungenvolumen vermindert ist und die Lunge im Ganzen zu klein ist. Häufigste Ursache ist die angeborene Zwerchfellhernie. Durch die hernierten Bauchorgane ist das pränatale Wachstum der Lunge gestört. Die Lungen der Patienten mit CDH sind unterentwickelt bis hin zur Nichtlebensfähigkeit der Kinder. Sie sterben an einer Lungeninsuffizienz (Moore et al., 2007). Es handelt sich meistens um einen Entwicklungsstopp in der kanalikulären Phase der Lungenentwicklung und kann pathologisch durch eine „dual hit hypothesis“ beschrieben werden. Dies bedeutet, dass zunächst eine primäre Lungenunterentwicklung stattfindet und später die mechanische Kompression dieses Geschehen verstärkt. Das erklärt wiederum, warum es bilateral zu einer pulmonalen Hypoplasie kommt (Pober, 2008).

### **2.1.3 Die Geschichte der kongenitalen Zwerchfellhernie**

Schon 1575 tauchte die kongenitale Zwerchfellhernie in der Literatur auf. Sie wurde 1672 das erste Mal von Lazarus Riverus beschrieben und nachgewiesen (Lally, 2002; Puri and Wester, 1997). 1848 beschrieb Bochdalek die Hernie basierend auf dem posterolateralen Zwerchfelldefekt. Lawrence beschreibt 1852 die CDH als einen angeborenen Defekt der Muskelfasern des Zwerchfells mit Verlagerung des Magens (Golombek, 2002). Heute weiß man, dass Abdominalorgane durch den Defekt in den Thoraxraum gelangen und zu einer Lungenhypoplasie führen (Guilbert et al., 2000). Seit 1902 wird die CDH operiert und 1946 überlebte ein Kind zum ersten Mal für mindestens 24 Stunden postoperativ (Puri and Wester, 1997). Trotz verbesserter pränataler Diagnosemöglichkeiten und postnataler Therapiemöglichkeiten handelt es sich heutzutage immer noch um eine lebensbedrohliche Erkrankung.

### **2.1.4 Epidemiologie**

#### **2.1.4.1 Prävalenz**

Da die Spontanabortrate von Feten mit angeborener Zwerchfellhernie in epidemiologischen Studien meist nicht berücksichtigt wird, variiert die Angabe der Prävalenz bei Kindern mit CDH von 1 zu 2000 Geburten bis 1 zu 4200 Geburten (Cannon et al., 1996; Stege et al., 2003; Wright et al., 2011; Yang et al., 2006).

Die CDH betrifft somit ca. 2,5 von 10.000 Neugeborenen (Friedmacher et al., 2014a). Zu ca. 85% ist die Zwerchfellhernie auf der linken Seite lokalisiert. Mit ca. 13-14% ist die rechtsseitige Zwerchfellhernie viel seltener als die linksseitige Hernie. Nur ca. 1-2% haben beidseitig eine Zwerchfellhernie (Veenma et al., 2012). Der posterolaterale Defekt, auch Bochdalek–Hernie genannt, kommt in ca. 70-75% der Fälle vor, nur ca. 18–21% der Kinder weisen zentrale oder anteriore Zwerchfellhernien auf. Sobald anteriore Hernien para- oder retrosternal lokalisiert sind, spricht man von der Morgagni–Larry Variante. Falls der Defekt zentral lokalisiert ist, tritt er des Öfteren in der sogenannten Pentalogie von Cantrell auf (Veenma et al., 2012).

#### **2.1.4.2 Mortalität und Prognose**

Die pulmonale Hypoplasie (PH) und die Schwere der PH bestimmen die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Kindern mit kongenitaler Zwerchfellhernie (Kotecha et al., 2012). Die berichtete Überlebenswahrscheinlichkeit der CDH unterscheidet sich

in der Literatur enorm. Das hat viele Gründe, wie die Verfügbarkeit einer ECMO-Therapie, oder die Varietät prä- und postnataler Diagnosen und Therapiemöglichkeiten (Harrison et al., 1994). Zentren mit der Möglichkeit einer ECMO-Therapie geben Überlebensraten von 70-76%, teilweise bis zu über 80%, an. Im Gegensatz dazu liegen Daten vor, die besagen, dass nur 20-27% der Patienten überleben (Sharland et al., 1992). Dieses Phänomen beschreibt Harrison schon in den 1970er Jahren als „verborgene Mortalität“ („hidden mortality“). Es impliziert, dass pränatal nicht diagnostizierte Kinder mit CDH in Folge der CDH sterben, jedoch in keiner Studie erfasst sind (Harrison et al., 1994). Gründe für diese genannte Diskrepanz der Mortalitätsraten sind zum einen Spontanaborte, Totgeburten, vorzeitige Schwangerschaftsabbrüche und perinatalzentrumferne Geburten, und zum anderen unterschiedliche prä- und postnatale Möglichkeiten der verschiedenen Zentren.

Darüber hinaus ist es wichtig, die assoziierten Fehlbildungen, soweit sie die Überlebenswahrscheinlichkeit beeinflussen, aus dem Studiendesign auszuschließen, um die Mortalitätsrate der isolierten CDH angeben zu können. Heutzutage liegen die Überlebensraten der isolierten CDH durchschnittlich bei 85% (Losty, 2014).

Die Überlebensraten der isolierten CDH sind dank diverser Interventionen, wie der Verbesserung des Atemmanagements, im Sinne einer schonenden Beatmung, der Behandlung der PHTN, der operativen Therapien und der Verwendung der ECMO-Therapie gestiegen (Ruano et al., 2014). Trotz alledem zeigen die sich stark unterscheidenden Mortalitätszahlen, dass jene Interventionseffekte kritisch beurteilt werden müssen (Stege et al., 2003).

Daher sollten valide Prognoseparameter geschaffen werden, um die Mortalität und Prognose möglichst gut beurteilen zu können.

#### **2.1.4.3 Morbidität**

Die gestiegenen Überlebensraten in den letzten Jahren haben wir neuen Technologien und Behandlungsmöglichkeiten wie beispielsweise der HFO „High frequency oxygenation“ oder der ECMO zu verdanken. Somit ist mit dem verbesserten Überleben die Überwachung und das supportive Handeln in der Kleinkindperiode und der Kindheit enorm wichtig geworden, um die Langzeit-Morbidität mit CDH-assoziierten Erkrankungen zu verhindern oder zumindest gering zu halten (Chiu and Ijsselstijn, 2012; Hedrick, 2013). Die supportiven Maßnahmen fokussieren sich sowohl auf die Beobachtung und Behandlung der neurologischen Fähigkeiten, als auch auf die

kardiopulmonalen, ernährungsbedingten und operativen Folgeschäden (Chiu and Ijsselstijn, 2012). De Buys et al. konnten zeigen, dass eine schnelle postnatale Erholung nicht bedeutet, dass weniger Langzeitfolgen entstehen (de Buys Roessingh and Dinh-Xuan, 2009). Was die pulmonale Morbidität angeht, spricht man sowohl von restriktiver und obstruktiver Lungenerkrankung als auch von pulmonalen Gefäßabnormalitäten (Peetsold et al., 2009; Zamora et al., 2014).

GERD (Gastro – ösophagealer Reflux) ist eine Komplikation mit welcher Patienten mit CDH zu kämpfen haben. Peetsold et al. spricht von einem steigenden Vorkommen von Ösophagitis im Erwachsenenalter und beschreibt, dass die Entwicklung eines Barrett-Ösophagus häufiger gegeben ist (Peetsold et al., 2009). Darüber hinaus wird die neurologische Entwicklung von der neonatalen Hypoxämie in den ersten paar Tagen des Lebens bestimmt (Peetsold et al., 2009).

CDH-Patienten müssen dementsprechend direkt postnatal und auf lange Sicht beobachtet werden, sodass CDH – assoziierte Morbiditäten behandelt werden können (Jancelewicz et al., 2013).

## 2.1.5 Embryologie

### 2.1.5.1 Die physiologische Lungenentwicklung

Die erste Anlage des unteren Atemtrakts entsteht in der vierten Woche aus der ventralen Wand des Vorderdarms. Die gebildete Lungenknospe ist eine entodermale Aussackung, deren Entstehung durch den Transkriptionsfaktor TBX4 bestimmt wird. Dieser wird am Ort der Entstehung exprimiert und induziert sowohl die Bildung der Knospe, als auch das weitere Wachstum und die Differenzierung der Lungen. Zunächst besteht eine offene Verbindung zwischen Vorderdarm und Lungendivertikel, später wird diese bis auf die endgültige Kehlkopfföffnung durch das *Septum ösophago-tracheale* aufgehoben (Abb. 2.1) (Sadler, 2003).

Am Ende der Lungenknospen bilden sich bald darauf Trachealknospen, welche sich zunächst in 2 Knospen (primäre Bronchialknospen) aufteilen. Mit dem angrenzenden Mesenchym differenzieren sich die Bronchialknospen zu Bronchien und verzweigen sich innerhalb der Lunge (Moore et al., 2007). Somit entstehen die Bronchien bzw. die luftgebenden Strukturen nach einem dichotomen Verzweigungsmuster.

Die Entwicklung der Lungen ist ein komplexer histogenetischer Vorgang, auf den in dieser Studie nur kurz eingegangen wird. Die Lungen entwickeln sich in 4 Phasen:

1. pseudoglanduläre Phase: 6.-16. Woche
2. kanalikuläre Phase: 16.-26. Woche
3. sakkuläre Phase: 26. Woche bis zur Geburt
4. alveoläre Phase: 32. Woche bis 8. Lebensjahr

In der pseudoglandulären Phase ähnelt die Lunge einer exokrinen tubuloalveolären Drüse und die Verzweigung der Bronchien setzt sich bis zu den *Bronchioli terminales* fort. Der Zeitraum in dem die *Bronchioli respiratorii* und die ersten Alveolargänge entstehen, wird kanalikuläre Phase genannt. Die wichtigsten Merkmale dieser Phase sind die Veränderung des Epithels und des angrenzenden Mesenchyms. Es findet eine Einsprossung von Kapillaren statt, welche die Grundlage für den Gasaustausch bildet. Im letzten Schwangerschafts-Trimester, in der sakkulären Phase, bilden sich an den *Bronchioli respiratorii* glattwandige Alveolarsäckchen, *Sacculi terminales*, aus den Alveolargängen, die mit Typ I- und Typ II-Pneumozyten ausgekleidet sind. Diese Pneumozyten sezernieren das Surfactant, welches ein Gemisch aus Phospholipiden und Proteinen ist, die Innenwand der *Sacculi terminales* überzieht und die Oberflächenspannung vermindert. In der Klinik spricht man ab der 34. SSW von "Lungenreife", da zu diesem Zeitpunkt vom Feten selbst genug Surfactant gebildet wird, um das Überleben selbst bei einer Frühgeburt zu sichern.

Die letzte Phase (alveoläre Phase) ist durch die Bildung der Alveolen gekennzeichnet. Zum Zeitpunkt der Geburt sind jedoch nur 15% der Alveolen gebildet, 85% entstehen erst postnatal. Neben genügend Raum für das Lungenwachstum sind vor allem ausreichend Fruchtwasser, welches im Austausch die Lungenentwicklung fördert, und ebenso die fetalen Atembewegungen, für die pränatale Lungenentwicklung sehr wichtig (Moore et al., 2007).

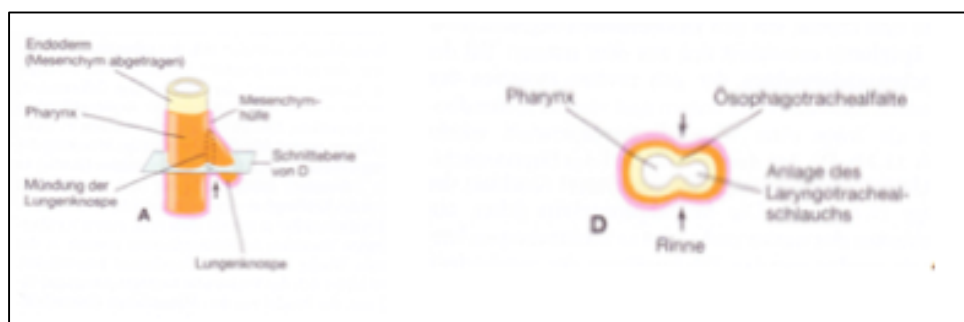


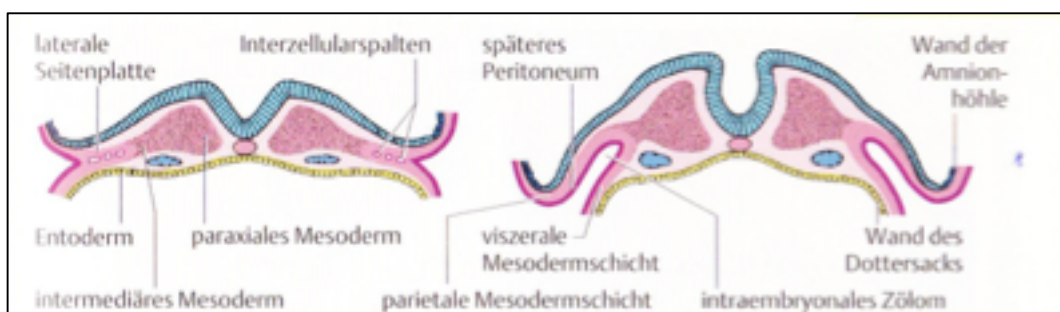
Abb. 2. 1 Die Lungenknospe (A) und die Anlage des Laryngotrachealschlauchs (D) (Quelle: S.273 Moore und Persaud (2007))

### 2.1.5.2 Anpassungsvorgänge während der Geburt

Pränatal sind die Lungen nicht an der Atmung beteiligt, jedoch müssen sie soweit ausgebildet sein, dass sie sofort postnatal diese Aufgabe übernehmen können. Somit müssen sie von einem rein sekretorischen Organ in ein sekretorisch/gasaustauschendes Organ umgewandelt werden können. Auf 3 Wegen wird die Flüssigkeit aus der Lunge entfernt. Zunächst wird durch den Druck auf Mund und Nase während der Geburt Flüssigkeit aus den Lungen gepresst und somit die intraalveoläre Flüssigkeit durch Luft ersetzt. Darüber hinaus wird über den ersten Atemzug, dem Schrei, sowohl über die Blutgefäße der Lunge, als auch über die Lymphgefäße Flüssigkeit abtransportiert (Moore et al., 2007).

### 2.1.5.3 Die physiologische Zwerchfellentwicklung

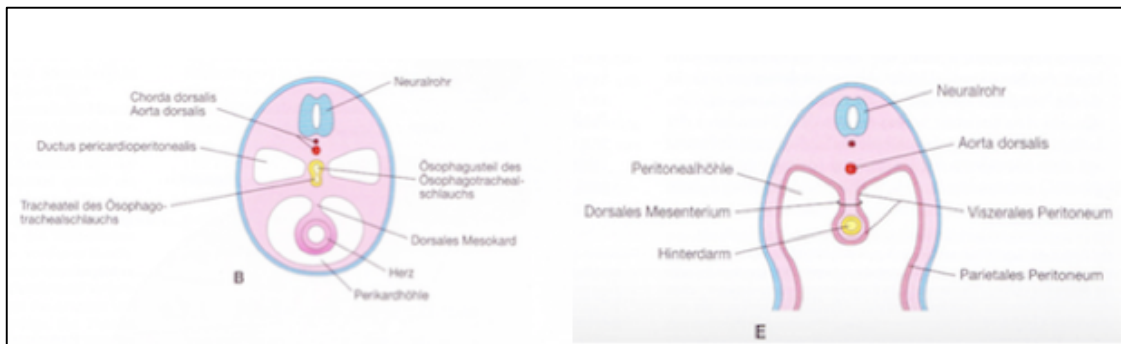
In der 3. Embryonalwoche bildet sich die dreiblättrige Keimscheibe, bestehend aus Ektoderm, Mesoderm und Entoderm. Am Ende der 3. Woche entsteht das intraembryonale Zölom. Es befindet sich zwischen der viszeralen Mesodermis, die dem Entoderm anliegt und der dem Ektoderm anliegenden parietalen Mesodermis (Abb 2.2) (Sadler, 2003). Pericard, peritoneale Pleura und das peritoneale Peritoneum entstehen aus der parietalen Mesodermis. Epikard, viszerale Pleura und viszerales Peritoneum entstehen aus der viszeralen Mesodermis.



**Abb. 2.2: Die physiologische Zwerchfellentwicklung (Quelle: Sadler 12.1 (2003))** Die dreiblättrige Keimscheibe bildet sich in der 3. Embryonalwoche

Als erste Anlage bildet sich die Pleuroperikardhöhle. Sie teilt sich durch die Pleuropericard-Falte in ein Mittelstück, welches später die Pericardhöhle bildet und einen absteigenden Schenkel, welcher zunächst zwei Gänge (Ducti pericardioperitoneales) und später die Pleurahöhle bildet (Abb 2.3 B). Als weiterer Teil des intraembryonalen Zöloms bildet sich kaudal die Peritonealhöhle, welche anfangs

eine Verbindung zum extraembryonalen Zöloom aufweist (Abb 2.3 E) (Moore et al., 2007).



**Abb. 2.3: Der Ductus pericardioperitoneales (B) und die Entwicklung der Peritonealhöhle (E) (Quelle Moore und Persaud (2007))**

In der 5. Entwicklungswoche erweitern sich die Zölogänge zu den Pleurahöhlen, indem sich gleichzeitig die Lungenanlagen aus der Medialwand der Zölogänge in das Lumen vorwölben und Serosafalten bilden. Sie erheben sich lateral aus der Zölmhöhle. Die obere Serosafalte (Plicae pleuropericardiacae) trennt Pleurahöhle von Pericardhöhle. Die untere Serosafalte (Plicae pleuroperitoneales) trennt Pleurahöhle von Peritonealhöhle. Zunächst verbleiben zwei Gänge, jeweils von der Pleurahöhle zur Peritonealhöhle (Ductus pleuroperitoneales) und zur Pericardhöhle (Ductus pleuropericardiacae). Später entwickeln sich die Plicae zu Membranen.

Während der 6. Entwicklungswoche entsteht die Pleuropericardmembran, eine membranöse Scheidewand zwischen Pleurahöhle und Pericardhöhle. Der Ductus pleuropericardiacae wird während der 7. Woche beim weiterem Ausbreiten der Membran geschlossen, und es entstehen zwei getrennte Höhlen, die Pericardhöhle und die Pleurahöhle. Die verschlossenen Pleuropericardmembranen bilden den Herzbeutel (Moore et al., 2007).

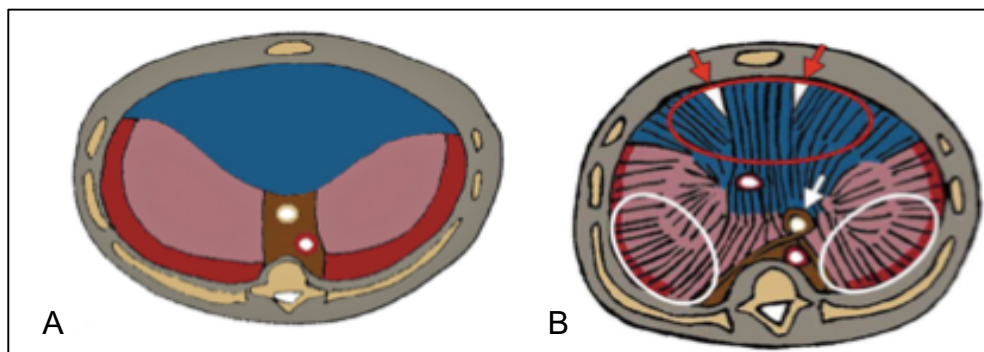
Aus den Plicae pleuroperitoneales entstehen, durch verdrängendes Wachstum der Lungenlappen oberhalb der Plicae und der Leberlappen unterhalb der Plicae, die Pleuroperitonealfalten. Diese trennen die Pleurahöhlen von der Peritonealhöhle (Moore et al., 2007).

Die Pleuroperitoneal-Falte (PPF) ist eine transiente Struktur, welche mit der Abdomenwandmuskulatur die neuromuskuläre Komponente des Zwerchfells bildet. Es konnte gezeigt werden, dass die PPF in verschiedenen Tiermodellen mit posterolateralen Defekten, sogenannten Bochdalek-Zwerchfellhernien, fehlerhaft entwickelt ist (Abb. 2.4 A, B). Am Boden der Pericardhöhle entsteht eine Mesenchymplatte, das Septum transversum, welches später das Centrum tendineum,



den nicht muskulären Teil des Zwerchfells bildet und ventral der Ducti pericardioperitoneales liegt (Abb. 2.4 A, B: weiße Kreise). Ist das Centrum tendineum vom Defekt betroffen, liegt die Entstehung in der Entwicklung des ganzen Zwerchfells in einer späteren Schwangerschaftswoche (Clugston and Greer, 2007).

Sie trifft in der 6. Entwicklungswoche auf das ösophageale Mesenterium und das dorsale Septum transversum (Abdomenwandmuskulatur) (Veenma et al., 2012). Somit bilden das ventrale Septum transversum, die PPF, das ösophageale Mesenterium und die Abdomenwandmuskulatur zusammen das Zwerchfell (Abb. 2.4) (Mehollin-Ray et al., 2012). Der komplette Schluss des bis zum Ende des 2. Entwicklungsmonat verbliebenen Ductus Pleuroperitoneales erfolgt auf der rechten Seite früher als auf der linken Seite. Dies hängt vermutlich mit der führenden Größe des rechten Leberlappens zusammen (Moore et al., 2007).



**Abb. 2.4: (A) Transversalschnitt** mit Darstellung der pleuroperitonealen Falte (PPF) (rosa), das ventrale Septum transversum (blau), das ösophageale Mesenterium (braun), das dorsale Septum transversum (rot) **(B)** Defekte im muskulären Anteil des Zwerchfells (weiße Kreise), retrosternal mediastinale Defekte (roter Kreis), Morgagni Hernie (rote Pfeile), Hiatus ösophagus Hernien (weißer Pfeil) (Quelle:(Mehollin-Ray et al., 2012))

### 2.1.6 Ätiologie und Pathogenese der CDH

In der 6. bis 7. Embryonalwoche findet die Zwerchfellentwicklung statt. Eine pathologische Entwicklung des Zwerchfells muss ihren Ursprung somit in dieser Zeit haben. Die Entstehung der CDH ist noch nicht vollständig verstanden und kann nur bei ca. 50% der Patienten geklärt werden, obwohl es viele verschiedene Theorien gibt, die basierend auf Modellen und Experimenten die Entstehung zu erklären versuchen und chromosomale Mutationen und Genmutationen nachgewiesen werden, die mit der CDH assoziiert sind (Slavotinek, 2014). Durch Fortschritte im Verständnis der physiologischen Zwerchfellentwicklung erlangt man auch immer mehr Erkenntnis in der Pathogenese der CDH (Clugston and Greer, 2007). Eine Aussage von Coste et al.

lautet, dass ca. 60% der Zwerchfellhernien isoliert auftreten und ca. 40% mit assoziierten Fehlbildungen. Die meisten nicht isolierten Zwerchfellhernien entstehen aufgrund einzelner Genmutationen, die Pathogenese der isolierten CDH bleibt jedoch nicht vollkommen geklärt (Coste et al., 2014).

Der Retinolsäure-Signalweg (RA) spielt für beide, sowohl die Zwerchfell als auch die Lungenentwicklung, eine entscheidende Rolle. Fehlerhafte Retinolsäure-Signalwege können Ursache für die Entstehung der CDH sein (Coste et al., 2014). Die Retinolsäuren werden durch das Enzym Beta-Carotin 15,15' Oxygenase-1 und 2 (Bcmo1,2) aus Beta-Carotinen (BC) hergestellt. Dieser Vorgang findet in adulten Mamma Zellen statt (Takahashi et al., 2015).

Durch toxikologische Studien in den 1970er Jahren ist bekannt, dass das Pflanzenschutzmittel Nitrofen bei Ratten-Feten Fehlbildungen hervorruft, die der angeborenen Zwerchfellhernie sehr ähneln (Costlow and Manson, 1981). Später konnte gezeigt werden, dass Nitrofen eine große Rolle im Signalweg der Retinolsäure spielt. Nitrofen vermindert die Expression der deciduellen Bcmo1,2 in Nitrofen – induzierten CDH Experimentkontrollen. Somit stört Nitrofen wiederum die Retinolsäuresynthese (Takahashi et al., 2015).

Darüber hinaus konnte man zeigen, dass eine pränatale Therapie mit ATRA (all trans Retinolsäure) die LIF (Leukemia inhibitory factor) Expression und die Expression von IGF2 (insulin like growth factor 2) erhöht und somit die Alveolarbildung verbessert (Friedmacher et al., 2014a; Kutasy et al., 2014). LIF–Lipid enthaltene interstitielle Lipofibroblasten koordinieren die Lipid Homöostase und verbessern somit die Alveolarbildung (Friedmacher et al., 2014a). IGF2 findet man in Placentazellen und ist mitverantwortlich für das Körperwachstum und Lungenwachstum des Kindes. In den Nitrofen-Modellen konnte ein Mangel an IGF2 festgestellt werden. Man geht davon aus, dass Nitrofen die IGF2-Expression in deciduellen Zellen vermindert (Kutasy et al., 2014).

Leptin und der Leptin–Rezeptor bewirken eine alveolare Differenzierung und Reifung und sind damit essentiell für das Lungenwachstum. Exprimiert wird Leptin und der Leptin–Rezeptor während der sacculären Phase der pränatalen Lungenentwicklung (Friedmacher et al., 2014b). In Studien konnte gezeigt werden, dass ATRA nicht nur die Alveolenbildung in Nitrofen induzierten CDH Modellen stimuliert, sondern auch die Leptin und Leptin–Rezeptor Expression. ATRA könnte somit ein therapeutischer

Ansatz zur Behandlung der CDH assoziierten Lungenhypoplasie sein (Friedmacher et al., 2014b).

Epidemiologische Studien konnten zeigen, dass auch umweltbedingte Faktoren Risiken für die Entwicklung einer CDH darstellen. Die pränatale Exposition von diversen Nährstoffen und bestimmte Risikofaktoren, wie Alkohol, Rauchen, BMI über 30, antimikrobielle Medikamente und Antiepileptika spielen hier eine übergeordnete Rolle (Veenma et al., 2012).

### **2.1.7 Pathophysiologie der CDH**

Die Pathophysiologie der kongenitalen Zwerchfellhernie ist eine Kombination aus endgültiger und reversibler vaskulärer und pulmonaler Hypoplasie (Hedrick, 2010). Zu einer pulmonalen Hypoplasie kommt es nicht, wie man lange vermutete, nur durch den Kompressionsdruck der Abdominalorgane auf die Lungen. Zu dieser Erkenntnis kam man auch durch die Tatsache, dass beide Lungen bei CDH Patienten hypoplastisch sind und nicht, wie vermutet, nur die betroffene Seite. Studien haben gezeigt, dass allein der unten beschriebene geringe pulmonale Blutfluss die Ursache für die parenchymal verkümmerte Lunge (Lungenhypoplasie) ist (Kinsella et al., 2005). Zu diesem geringen pulmonalen Blutfluss kommt es durch einen hohen pulmonalen Gefäßwiderstand bei Kindern mit CDH, welcher eine pulmonale Hypertension (PHTN) initiiert. Man kann sie nach Kinsella et al. in eine akute, späte und chronische PHTN aufteilen. Bei gesunden Neugeborenen fällt der pulmonale Widerstand durch den Beginn der Atmung dramatisch ab. Bei Kindern mit Zwerchfellhernie bleibt dieser pulmonale Widerstand jedoch meist erhalten und führt durch die Hypertension zu einem extrapulmonalen Rechts-Links-Shunt und schwerer Hypoxämie (Kinsella et al., 2005). Folglich führt die Kompression auf die Lungen von außen zu einer Lungenhypoplasie und einem verminderten Blutfluss, der wiederum einen Verlust von pulmonalem Parenchym hervorruft (Kinsella et al., 2005; Weidner et al., 2014b). Dieser Vorgang findet direkt nach der Geburt statt und wird somit akute pulmonale Hypertension genannt. Wochen bis Monate später kann es zu einer späten Hypertension kommen. Von einer chronischen pulmonalen Hypertension spricht man, wenn Monate bis Jahre später vaskuläre Anomalitäten auftreten (Labbe et al., 2011).

### **2.1.8 Klinik**

Es gibt drei verschiedene Arten von Zwerchfellhernien: die kongenitale Zwerchfellhernie, die traumatische Zwerchfellhernie und die erworbene Zwerchfellhernie. Wobei bei erworbenen oder traumatischen Hernien Druckgefühle und retrosternale Schmerzen im Vordergrund stehen, leiden Patienten mit angeborener Zwerchfellhernie an Atemnot bis hin zur Ateminsuffizienz. Durch die Herniation von Abdominalorganen und der daraus entstehenden Lungenhypoplasie kann es zu einer respiratorischen Insuffizienz kommen. Diese stellt die Haupttodesursache dar. Bei Verlagerung großer Anteile abdomineller Organe kann man Darmgeräusche und ein abgeschwächtes Atemgeräusch auskultieren. Darüber hinaus fallen die Kinder durch ein eingefallenes Abdomen und eine starke Dyspnoe bis Asphyxie auf.

### **2.1.9 Assoziierte Fehlbildungen**

Es existieren isolierte Zwerchfellhernien (ca. 60%) und nicht isolierte, komplexe Zwerchfellhernien (ca. 40%). Sobald nicht seltene begleitende Fehlbildungen, wie beispielsweise ein offenes Foramen ovale, eine persistierender Ductus arteriosus botali, eine Malrotation des Darms oder ein Nondescensus testis vorkommen, spricht man dennoch von einer isolierten CDH. Treten zuzüglich andere Fehlbildungen, wie chromosomale Syndrome, monogenetische Syndrome oder verschiedene Major-Abnormalitäten anderer Organsysteme auf, spricht man von einer nicht isolierten Zwerchfellhernie (Pober, 2008). Laut Studien weisen etwa 10% der Kinder mit Zwerchfellhernien chromosomale Syndrome auf (Garne et al., 2002).

## **2.2 Pränatale Diagnostik und Prognoseparameter**

Mit der Zeit wurden viele Parameter zur pränatalen Vorhersage des klinischen Verlaufs angeborener Zwerchfellhernien untersucht. Da die Ultraschalluntersuchung fest in die Schwangerschaftsvorsorge integriert ist, erfolgt die Erstdiagnose meist mittels Ultraschall. Dies erklärt sich durch die geringen Kosten, die großflächige Verfügbarkeit und die fehlende Strahlenbelastung des Ultraschalls für Kind und Mutter. Erst nach dieser Erstdiagnose greift man auf die Möglichkeit der MRT-Untersuchung und somit der besseren Methode zurück, um Fehlbildungen weiter zu klassifizieren. Die Beratung

der Eltern über die Risiken der kongenitalen Zwerchfellhernie und eine rechtzeitige Planung prä- und postnataler Therapiemöglichkeiten benötigt eine valide pränatale Diagnostik. Es gibt viele verschiedene prognostische Parameter, die bei der Beratung Angehöriger helfen sollen. Dazu gehören (Mullassery et al., 2010):

1. Gestationsalter bei Diagnose
2. Grad der Mediastinalverlagerung
3. Polyhydramnion
4. Ultraschall und Lungenvolumen
5. **Ultraschall und lung-to-head ratio (LHR)**
6. Ultraschall und Magenanteile im Thoraxraum
7. **Ultraschall und Leberverlagerung**
8. Echokardiographie und Mc Goon Index
9. **MRT und Lungenvolumen (FLV)**
10. **MRT und Ratio fetales Lungenvolumen/fetales Bodyvolumen (FLV/FBV)**

Neben vielen vagen sonographischen Zeichen wie der Defektgröße oder einer sonographisch nachgewiesenen intrathorakalen Magenblase (Goodfellow et al., 1987), wurden in den letzten Jahren viele Parameter untersucht, welche standardisiert sind und eine valide Prognoseabschätzung erlauben sollen.

Auf die in dieser Auflistung hervorgehobenen Methoden wird im Folgenden genauer eingegangen.

### **2.2.1 Pränatale Diagnostik mittels Ultraschall**

Der Ultraschall ist Mittel der Wahl zur pränatalen Schwangerschaftsvorsorge und Detektion fetaler Anomalien. Jedoch werden laut einer Studie aus dem Jahr 2002 nur 60% der CDH pränatal entdeckt (Garne et al., 2002). Die pränatale Diagnose gelingt meist zwischen der 16. und 24. Schwangerschaftswoche. (Bohn, 2002). Wird eine CDH vor der 25. SSW diagnostiziert, ist sie mit einer schlechteren Überlebenschance vergesellschaftet (Geary, 1998).

Im Ultraschall unterscheidet man zwischen direkten und indirekten Zeichen einer CDH. Zu den direkten Zeichen gehören sichtbare Bauchorgane im Thoraxraum: Magen, Milz, Kolon und Teile des Dünndarms. Indirekte Zeichen sind eine abnorme

Herzachse, eine Mediastinalverlagerung zur Gegenseite oder ein Polyhydramnion (Graham and Devine, 2005). Durch den Einsatz farbkodierter Doppler und hochauflösender 3D-Ultraschallgeräte kann man die Verlagerung heutzutage besser identifizieren als früher (Hagelstein et al., 2014b).

### 2.2.1.1 Ultraschall und Leberverlagerung

Handelt es sich um eine ausgeprägte linksseitige Zwerchfellhernie oder eine rechtsseitige Hernie, liegen meist auch Leberanteile intrathorakal („liver up“) (Kilian et al., 2006; Mullassery et al., 2010). Eine Leberherniation ist laut Mullassery et al. mit einem schlechteren Überleben vergesellschaftet (Mullassery et al., 2010). Darüber hinaus zeigen Patienten mit „liver down“ einen selteneren Einsatz der ECMO Therapie (Albanese et al., 1998; Geary, 1998). Britto et al. konnten zeigen, dass der neue Parameter „ultrasound-based-liver-to-thoracic area ratio“ (US-LiTR) ein valider Prognoseparameter der CDH ist (Abb.2.5). Jedoch sind weitere prospektive Studien notwendig, um dies zu beweisen (Britto et al., 2014).

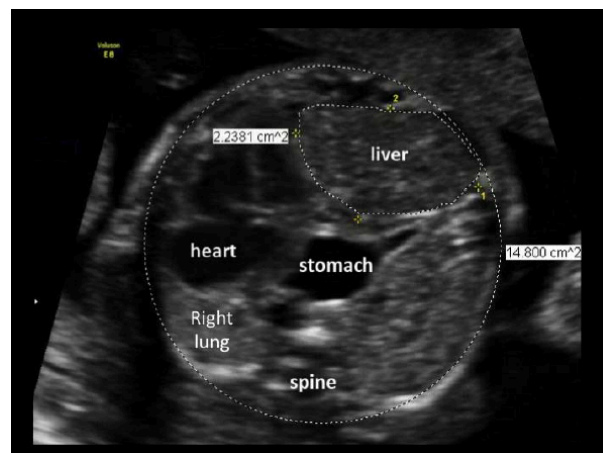


Abb. 2.5: Zweidimensionale Ultraschallmessung der „ultrasound-based-liver-to-thoracic area ratio“ (US-LiTR) (Quelle: (Britto et al., 2014).

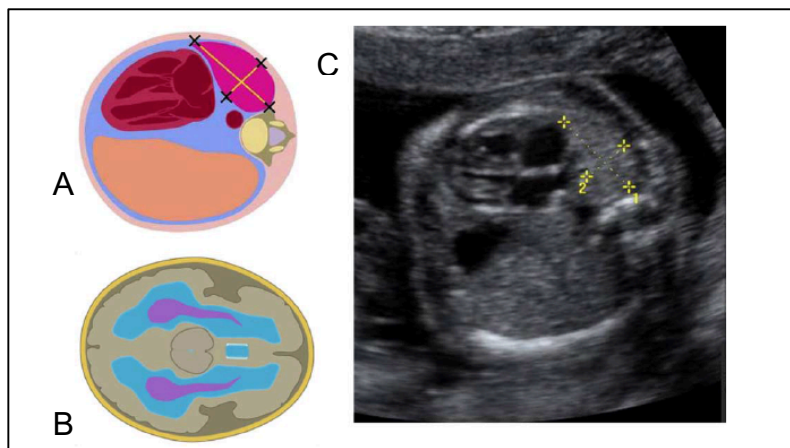
### 2.2.1.2 Ultraschall und lung-to-head-ratio

Die im Ultraschall bestimmte *lung-to-head ratio* (LHR) ist bis heute ein valider und weit verbreiteter Prognoseparameter der CDH (Doyle and Lally, 2004) und wurde 1996 von Metkus et al. das erste Mal beschrieben (Mekus et al., 1996).

In der Sonographie handelt es sich hierbei um die lung-to-head-ratio (LHR) und die relative LHR („observed to expected LHR“ oder „o/eLHR“).

Sie errechnet sich im Vierkammerblick aus dem kontralateralen Lungendurchmesser in Millimetern auf Höhe der Herzvorhöfe, dividiert durch den maximalen Kopfumfang,

ebenfalls in Millimetern gemessen (Abb. 2.6). Somit wird der Einfluss des Gestationsalters auf das Lungenvolumen minimiert (Metkus et al., 1996).



**Abb. 2.6: Messungen der LHR im 2D-Ultraschall (A)** Schematische Darstellung des Längs und Querdurchmesser der Lunge im Vierkammerblick **(B)** Schematische Darstellung des Kopfumfanges auf Höhe der Seitenventrikel **(C)** Im Ultraschallbild sind (1) Längs und (2) Querdurchmesser der Lunge eingezeichnet (Quelle: (Deprest et al., 2006)).

Somit ergibt sich jene Formel:

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

Die LHR beträgt bei gesunden Feten zwischen 1,5–2,5. Wobei Kinder mit einer LHR über 1,4 eine gute Prognose haben, sind Werte unter 1,4 mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet. Kinder mit einer LHR unter 1 haben keine guten Überlebenschancen. Handelt es sich um eine isolierte CDH, betrachtet man eine LHR unter 1 plus eine intrathorakal gelegene Leber als schlechte prognostische Zeichen (Schaible et al., 2012). Im Laufe der Schwangerschaft steigt bei gesunden Feten die LHR an, was Wissenschaftler dazu bewegte, die relative LHR einzuführen zu berechnen, um den Parameter zu normieren. Hierbei wird die gemessene LHR („observed LHR“) durch die erwartete LHR („expected LHR“) eines Normalkollektivs dividiert. Somit erhält man die „observed-to-expected LHR“ („o/eLHR“). Dieser Parameter ist laut Jani et al. ein guter prognostischer Parameter (Jani et al., 2007). Jedoch kommen immer mehr Zweifel auf, ob dieser Ultraschallparameter so valide ist, wie man lange dachte. So heißt es in einer Studie von Heling et al. 2005: „Our study cannot support the optimistic results reported by other groups on the use of LHR as a reliable predictor of outcome in fetuses with CDH.“ (Heling et al., 2005). Laut dieser Studie korreliert die LHR weder mit den Überlebensraten noch mit dem postnatalen

Beatmungsbedarf. Darüber hinaus heißt es in einer Studie von Arkovitz et al., dass weder eine LHR unter 1, noch eine Leber Herniation eine pränatalen Therapie mit Trachealocclusion rechtfertigt und das Überleben steigert (Arkovitz et al., 2007). Auch aufgrund der Unterschiede in der Berechnung der LHR und beobachteter Inter-Observer Variabilität, ist die Reliabilität und Genauigkeit dieses Parameters fraglich (Zamora et al., 2014). Sollte es sich um eine rechtsseitige Hernie oder eine atypisch geformte linksseitige Hernie handeln, besteht das Problem, dass die Diameter nicht genau genug berechnet werden können.

Folglich werden immer mehr MRT-basierte Messungen verwendet, um die Prognose der CDH-Patienten zu bestimmen (siehe Kapitel 2.2.1) (Victoria et al., 2012).

## **2.2.2 Pränatale Diagnostik mittels Magnetresonanztomographie**

### **2.2.2.1 Magnetresonanztomographie und Lungenvolumen**

In der MRT bestimmt man heutzutage neben dem absoluten fetalen Lungenvolumen („fetal lung volume“ oder „aFLV“) und dem relativen Lungenvolumen „observed-to-expected FLV“ bzw. „o/eFLV“ , „rFLV“) auch den Quotienten aus Lungenvolumen zu Kindsvolumen („ratio of fetal lung volume (FLV) to fetal body volume (FBV)“).

Die pränatale Screeningmethode der Wahl stellt unverändert die Sonographie dar. Ergänzend hat sich jedoch die fetale MRT in der Pränataldiagnostik etabliert (Blondin et al., 2007). In manchen Situationen werden sonographische Messungen durch maternale oder kindliche Begebenheiten gestört, wie z.B. maternaler Adipositas, Oligohydramnion oder Zwillingsschwangerschaften. Durch den Einsatz der MRT kann man solche Probleme umgehen (Weidner et al., 2014a). Im Rahmen dieser Arbeit wurde durch MR-Volumetrie das absolute Lungenvolumen von Feten mit CDH bemessen, da es einen geeigneten Prognoseparameter bei angeborener Zwerchfellhernie darstellt (Busing et al., 2008b). Für viele Jahre wurde dieser Parameter verwendet, CDH-Überlebenschancen zu beurteilen, bis man auf einen noch geeigneteren Parameter aufmerksam wurde (Hidaka et al., 2014). In diesem Fall handelt es sich um das relative Lungenvolumen, „observed-to-expected fetal lung volume“, (o/eFLV), welcher unabhängig vom Gestationsalter ist (Hagelstein et al., 2014b; Hidaka et al., 2014). Das ist wichtig, da ein bestimmtes Lungenvolumen in Abhängigkeit von der Gestationswoche eine unterschiedliche Konsequenz auf den klinischen Verlauf hat. Berechnet wird das relative Lungenvolumen, indem das



beobachtete, absolute Lungenvolumen durch das erwartete Lungenvolumen eines gesunden Kollektivs geteilt wird (Hagelstein et al., 2014b).

$$\frac{o}{e}FLV (rel\ FLV) = \frac{absolute\ FLV}{erwartete\ FLV} \times 100$$

Für die Berechnung des erwarteten FLV gibt es 7 verschiedene Formeln, die Busing et al in einer Studie verglichen haben. Diese Formeln beruhen teilweise nur auf dem Gestationsalter, z.T aber auch auf verschiedenen fetalen biometrischen Parametern, wie Kopfumfang, Biparietaldurchmesser und Femurlänge (Busing et al., 2008b). Schließlich kam man zu dem Schluss, dass eine Formel, welche ausschließlich auf der Schwangerschaftswoche basiert, eine genaue und einfache Berechnung des erwarteten Lungenvolumens erlaubt (Büsing et al., 2008c). Es handelt sich um eine prospektive Multicenterstudie von Rypens et al. aus dem Jahr 2001, in der er jene Formel für das erwartete fetale Lungenvolumen beschreibt (Rypens et al., 2001):

$$eFLV = 0,0033 \times SSW^{2,86}$$

Laut Studien hat sich diese Formel zur Errechnung des relativen Lungenvolumens bewährt und beweist eine gute prognostische Wertigkeit (Büsing et al., 2008c; Victoria et al., 2012).

Da das relative FLV bis dato als Goldstandard der prognostischen Parameter gilt, ist es interessant, den Verlauf des o/eFLV während der Schwangerschaft zu beobachten und mit dem Verlauf der FLV/FBV Ratio (siehe Kapitel 2.2.2.3) zu vergleichen.

### **2.2.2.2 Magnetresonanztomographie und Ratio von Lungenvolumen zu Kindsvolumen**

Der MR-basierende Parameter „lung to body ratio“ (FLV/FBV Ratio) ist relativ neu und erscheint noch nicht so häufig in der Literatur. In einer frühen Studie von Cannie et al. von 2008 konnte gezeigt werden, dass das Wachstum des Lungenvolumens (FLV) stark mit dem des Körpervolumens (FBV) von gesunden Feten korreliert (Cannie et al., 2008). In diesem Fall kann eine Verzögerung der Wachstumsentwicklung von erwartetem FBV zu beobachtetem FBV mit einer Abweichung von mehr als 20% festgestellt werden. (Weidner et al., 2014a). Da beide Parameter, sowohl die

sonographisch basierte o/eLHR, als auch das MR-basierte o/eFLV von einer gesunden Kontrollgruppe abgeleitet werden, wäre ein Verweis auf die Kontrollgruppe in dem bestimmten Fall, dass die fetale Entwicklung stark von der erwarteten Entwicklung abweicht, inadäquat und die prognostische Wertigkeit wäre weniger zuverlässig (Weidner et al., 2014a).

Im Gegensatz zu den genannten prognostischen Parametern ist die Ratio (FLV/FBV) unabhängig von einer gesunden Kontrollgruppe und kann somit die prognostische Genauigkeit verbessern. Das betrifft vor allem Feten mit einem eingeschränkten Wachstum (Weidner et al., 2014a). Somit konnte in Weidner et al.'s Studie gezeigt werden, dass die Ratio von FLV/FBV die Überlebenschancen und den ECMO Bedarf für Kinder mit angeborener Zwerchfellhernie mit einer hohen Genauigkeit vorhersagen kann (Weidner et al., 2014a).

De Paepe et al. führten postmortale Untersuchungen durch, welche die Lungenhypoplasie oftmals auf Basis der „lung-weight-to-body-weight ratio“ einstuften (De Paepe et al., 2014). Diese Ratio kann selbstverständlich methodenbedingt pränatal keine Anwendung finden, jedoch ist die MRT basierte Ratio (FLV/FBV) eine Nachbildung dieses von De Paepe untersuchten Quotienten.

### **2.2.2.3 Magnetresonanztomographie und Mehrfachmessungen**

Bis zum heutigen Tage ist die Entwicklung der Lungenhypoplasie im Laufe der Schwangerschaft weitgehend unbekannt. Zudem wäre es auch interessant zu wissen, wie sich die wöchentlichen Lungenwachstumsraten der CDH-Patienten verhalten. Diese Studie hat sich die Beantwortung dieser Fragen als Hauptziel gesetzt. Die Ermittlung der individuellen Entwicklung des Lungenvolumens bei Kindern mit kongenitaler Zwerchfellhernie durch Serienaufnahmen mit der MRT kann hilfreich sein, um den individuellen Verlauf während der Schwangerschaft zu untersuchen und sehr zuversichtlich die Überlebenschancen vorherzusagen, weit hinaus über das reine Finden eines optimalen Zeitpunktes zur Durchführung einer MRT während der Schwangerschaft (Gorincour et al., 2005b). Es gibt verschiedenste pränatale Therapiemöglichkeiten, welche keinen einheitlichen Richtlinien folgen. Um zu eruieren, ob eine pränatale Therapie das Überleben steigert, vor allem bei Kindern mit einem initial sehr geringen Lungenvolumen, sind weitere MR- Aufnahmen zu einem späteren Schwangerschaftszeitpunkt hilfreich (Büsing et al., 2008b). Hierbei werden jeweils zwei magnetresonanztomographische Aufnahmen jeder Patientin ausgewertet

und verglichen. Somit erhält man Rückschlüsse auf die Wachstumsraten während der Schwangerschaft (Hagelstein et al. 2014a).

## **2.3 Therapiemöglichkeiten bei CDH**

Eine gute Beratung der Eltern bzgl. Therapie und Prognose spielt bei der Diagnose der kongenitalen Zwerchfellhernie eine wichtige Rolle. Hierbei ist ein multidisziplinäres Team mit umfangreicher Erfahrung bezüglich prä-, peri- und postnataler Komplikationen erforderlich, die bei einer CDH auftreten können und betrifft normalerweise Fachrichtungen wie Geburtshilfe, Humangenetik, Neonatologie und Kinderchirurgie (Hedrick, 2013). Es gibt sowohl pränatale als auch postnatale Therapieansätze und Unterstützungsmaßnahmen, die das Überleben der Kinder verbessern können. Folglich soll in diesem Abschnitt auf diejenigen Ansätze eingegangen werden, die im CDH-Kollektiv dieser Studie angewandt wurden.

### **2.3.1 Pränatale Therapie**

Das Ziel der fetalen Therapie ist es die Entstehung einer Lungenhypoplasie aufzuhalten oder sogar rückgängig zu machen und den notwendigen Raum im Thorax für die Lungenentfaltung wiederherzustellen (Harrison et al., 1980a; Harrison et al., 1980b). Die eigentliche Herangehensweise in der Behandlung der CDH war die intrauterine Patch-Reparatur des Defekts mit Platzierung eines abdominalen Silos zur abdominalen Druckminderung und Verbesserung des Blutflusses der Vena umbilicalis (Harrison et al., 1993a; Harrison et al., 1993b). Diese Methode ist obsolet, da Harrison et al 1994 in einer prospektiven Studie zeigen konnte, dass diese Therapie für CDH Patienten mit Leberverlagerung kein Überlebensvorteil darstellt (Harrison et al., 1994). Im gleichen Jahr traten die ersten Studien zur Trachealokklusion (TO) auf.

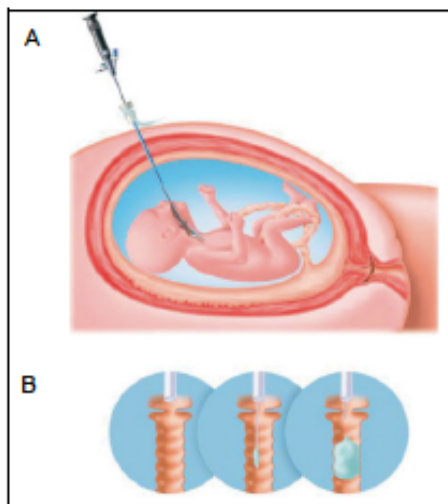
#### **2.3.1.1 FETO – fetoskopische Trachealokklusion**

Die fetale Intervention und somit die Trachealokklusion bei Feten mit CDH war eine der ersten pränatalen Interventionen bei Anomalien. Trotz jahrelanger Forschung und Erfahrung bleibt diese Interventionsform umstritten (Hedrick, 2013).

Die Lungen sezernieren in der Fetalperiode Amnion-Flüssigkeit, was zum Lungenwachstum beiträgt (Adzick et al., 1984; Alcorn et al., 1977). Unter normalen Umständen halten sich das Lungenflüssigkeitsvolumen und der Intratrachealdruck die

Waage und zeigen meist konstante Werte durch den fetalen Laryngealmechanismus (Harding et al., 1986). Eine Unterbrechung der Dynamik der fetalen Lungenflüssigkeit hat einen Einfluss auf das Lungenwachstum. Eine Erhöhung des Austritts von Lungenflüssigkeit durch eine fetale Tracheostomie führt zu einem Oligohydramnion und resultiert in einer Lungenhypoplasie (Hedrick, 2013).

Im Gegensatz dazu zeigte sich, dass Kinder mit einer angeborenen Trachealstenose und somit mit dem Rückhalt von Lungenflüssigkeit in der Lunge, eine Lungenhyperplasie aufweisen (DiFiore et al., 1994; Wilson et al., 1993). Im Falle der CDH handelt es sich um eine Lungenhypoplasie, welcher man mit der Trachealokklusion (TO), einem induzierten Verschluss der Trachea, versucht entgegenzuwirken, um somit das Entweichen der Lungenflüssigkeit in das Fruchtwasser zu verhindern, was zu einer Lungenhyperplasie führt (Abb. 2.7).



**Abb. 2.7: Tracheoskopie (A) und Ballondilatation (B) (Quelle: Deprest et al. (2004))**

(A) Intrauterine Tracheoskopie

(B) Okklusion der fetalen Trachea mittels eines Ballons

Ein Jahrzehnt später, im Jahre 2003, konnte Harrison et al zeigen, dass die offene und invasive fetoskopische Trachealokklusion (FETO) das Überleben und die Morbiditätsraten bei Kindern mit kongenitaler Zwerchfellhernie nicht verbessert (Harrison et al., 2003). Demzufolge haben sich die Verfahren mit der Zeit vom offenen zum geschlossenen Verfahren entwickelt. Bei der perkutanen fetoskopischen Trachealokklusion (FETO) wird mithilfe eines Ballons in einem minimal-invasiven Verfahren die Trachea verschlossen. Es liefert im Falle schwerer Zwerchfellhernien einen Überlebensvorteil von ca. 50% (Deprest and De Coppi, 2012). Zwischen der 26. und 29. SSW wird unter Regionalanästhesie, Allgemeinanästhesie oder

Spinalanästhesie mithilfe von Ultraschallaufnahmen sowohl die Position des Feten, speziell der Bereich zwischen Nasenbasis und Mund, als auch die Position der Placenta aufgesucht (Deprest et al., 2010). Im Folgenden wird der Fetus intramuskulär mit Fentanyl und Pancuronium muskelrelaxiert und zur Vermeidung einer Bradykardie mit Atropin behandelt. Daraufhin wird ein Ballon über einen Operationsthorakar fetoskopisch in die Trachea eingeführt und mit isotoner Kochsalzlösung entfaltet (Deprest et al., 2004)

In der 34. SSW wird der Ballon entweder im ähnlichen Verfahren fetoskopisch entfernt oder ultraschallgesteuert punktiert und zerstoßen (Sala et al., 2014). Sollte die Geburt vor Entfernung des Ballons eintreten, muss man eine sogenannte EXIT-Prozedur durchführen. Hierbei werden im Rahmen des Kaiserschnitts zunächst nur Kopf und Schultern entbunden und der Ballon vor Unterbrechung des fetoplazentaren Kreislaufs, durch Nabelschnurabnabelung, über ein Bronchoskop entfernt (Jelin and Lee, 2009). Darüber hinaus wird die Lunge abgesaugt und die Intubation eingeleitet. Kriterien für eine TO sind eine Einlingsschwangerschaft mit einer schweren CDH mit LHR <1 in der 26-28 SSW und einer Leberverlagerung (Deprest et al., 2004). Zwischen der 26. und 29. SSW ist der beste Zeitpunkt einer Ballonimplantation.

Häufige Probleme der FETO sind die Frühgeburtlichkeit und der vorzeitige Blasensprung. Trotz jahrelanger Forschung und Erfahrung bleibt diese Interventionsform umstritten, da man nicht sicher weiß, ob Hochrisikopatienten von dieser fetalen Therapie profitieren (Hedrick, 2013). Jedoch verändert die FETO die Prognose der Kinder und ist daher ein Ausschlusskriterium des CDH-Kollektivs dieser Studie.

### 2.3.2 Postnatale Therapie

Eine rasche postnatale Stabilisierung ist für die Prognose des Patienten enorm wichtig. Um einen europäisch einheitlichen und guten Therapiealgorithmus zu entwickeln, wurde durch das europäische CDH-Konsortium ein Konsensus Protokoll veröffentlicht, welches ein standardisiertes Vorgehen vorschlägt (Reiss et al., 2010). Die unten beschriebenen Therapiealgorithmen von Waag et al. wurden in dieser Studie verwendet und entsprechen größtenteils den Vorschlägen des CDH Konsortiums (Waag et al., 2008). In der 34. SSW wird anhand des Lungenvolumens entschieden, ob das Kind spontan nach der 38. SSW (>20 ml und „liver down“) oder in der 37. SSW per Kaiserschnitt auf die Welt kommt (<20 ml und „liver up“).

#### 2.3.2.1 Beatmung

Intubiert werden die Patienten direkt nach der Geburt, um ein mögliches Risiko der Entwicklung einer pulmonalen Hypertension zu verringern und eine Überblähung des hernierten Magens und damit verbundene Verkleinerung des Thoraxraumes zu verhindern. Anschließend wird sofort Surfactant appliziert, da es vermutlich nur dann effektiv ist. Ziel einer optimalen Beatmung sind präduktale (vor dem Ductus arteriosus botali) Sättigungen zwischen 85 und 95%, postduktale Sättigungen über 70% und ein arterielles CO<sub>2</sub> zwischen 45-60 mmHg, was eine permissive Hyperkapnie darstellt. Es gibt keine optimale Beatmungsmethode für Patienten mit kongenitaler Zwerchfellhernie, jedoch kann die sogenannte „gentle ventilation“ mit permissiver Hyperkapnie das Überleben verbessern (Boloker et al., 2002). Hierbei arbeitet man mit niedrigen Beatmungsdrücken ( $\leq 25$  cmH<sub>2</sub>O), um das Ausmaß der Lungenschädigung so gering wie möglich zu halten. Darüber hinaus sollte der PEEP zwischen 3-5 cmH<sub>2</sub>O liegen, die Beatmungsfrequenz sollte 80/min betragen und der FiO<sub>2</sub> sollte bei 1 anfangen und herunterreguliert werden, um präduktale Sättigungswerte zwischen 80 und 95% zu erreichen. Erreicht der PaCO<sub>2</sub> Werte > 75 mmHg, oder liegt der pH < 7,2, ist die Beatmung mittels konventioneller Beatmung, wie oben beschrieben, nicht ausreichend. In diesem Fall muss man auf eine hochfrequente Beatmung umstellen („HFOV“ – „high frequency oscillation ventilation“). Hierbei werden hohe Atemfrequenzen und kleine Atemhubvolumina angewandt. Eine NO-Inhalation ist indiziert, wenn der postduktale Sauerstoffpartialdruck, der PaO<sub>2</sub>-Wert, unter 80 mmHg fällt.

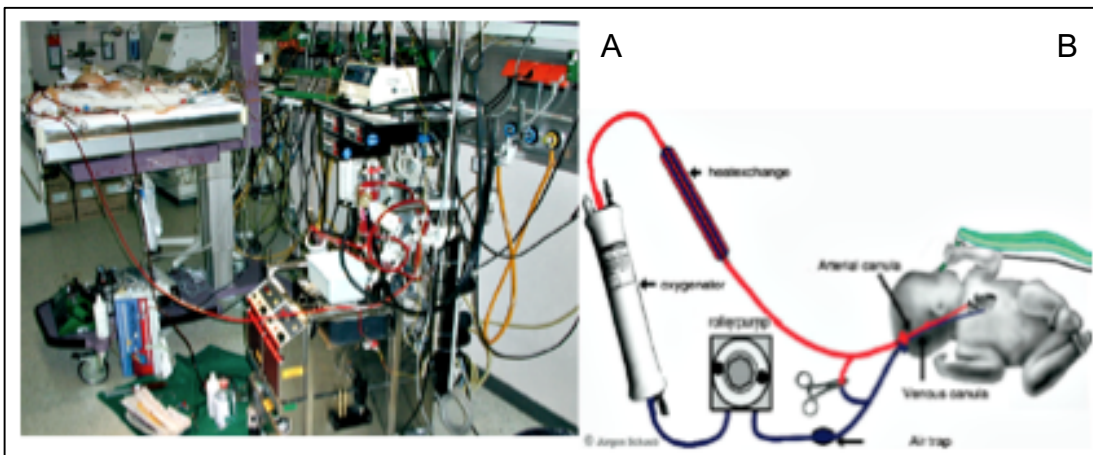
### 2.3.2.2 ECMO – Therapie

Die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) ist eine technische Methode, um das Blut des Patienten maschinell mit Sauerstoff zu oxygenieren.

Bei Patienten mit CDH verwendet man meist eine VA-ECMO, wobei über eine venöse Kanüle (rechte Vena jugularis) der Abfluss des Blutes in Richtung Oxygenator erfolgt (Abb. 2.8). Der Zufluss des Blutes hingegen geschieht über eine großlumige Arterie (rechte Arteria carotis communis) und umgeht somit das Herz. Nach Verbesserung mithilfe der ECMO-Therapie kann man die Lungen vor weiteren Barotraumen durch aggressive Beatmung schützen. Da die Patienten unter ECMO heparinisiert werden, kann es zu schweren katheter-assoziierten (7,5%), intrazerebralen (9%) und intrapulmonalen (14%) Blutungen kommen. Folglich ist die Inzidenz neurologischer Defizite bei Patienten, die eine ECMO-Therapie erhalten haben, höher (Peetsold et al., 2009). Sie stellt daher die letzte Beatmungsinstanz dar.

Indikationen für eine ECMO Therapie sind:

- $\text{PaO}_2$  postduktal  $< 40$  mmHg über 2 Stunden
- $\text{PaO}_2$  Präduktal  $< 50$  mmHg über 2-4 Stunden
- $\text{PaO}_2$  postduktal  $< 50$  mmHg über
- $\text{PaCO}_2 < 70$  mmHg mit HFOV

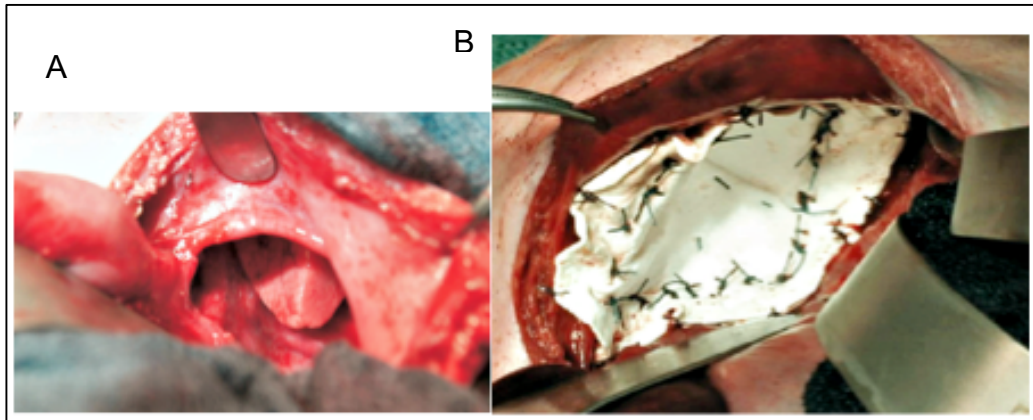


**Abb. 2.8: Die ECMO-Therapie:** (A) Abbildung einer ECMO-Anlage (Quelle: Fotografie Mannheim) (B) Schematische Darstellung der ECMO-Therapie (Quelle: modifiziert nach Schaub)

### 2.3.2.3 Operativer Verschluss

Heutzutage erfolgt der operative Verschluss bei Kindern ohne ECMO-Therapie meist als „late-repair“ nach Stabilisierung der kardiopulmonalen Situation. Im Falle einer ECMO-Therapie erfolgt der Verschluss nach Dekanülierung (de Buys Roessingh and Dinh-Xuan, 2009). Der Zugang ist sowohl durch eine mediane Laparatomie, als auch

thorakoskopisch möglich. Wobei Studien zeigen konnten, dass die Rezidivraten nach einem thorakoskopischen Eingriff höher sind. Der operative Verschluss erfolgt bei kleinen Defekten mittels primärem Verschluss und bei größeren Defekten durch einen Patch-Verschluss des Zwerchfells (Abb.2.9) (Badillo and Gingalewski, 2014).



**Abb. 2.9: Der operative Verschluss des Zwerchfells (A)** Intraoperative Darstellung des Zwerchfelldefekts **(B)** Intraoperative Darstellung des Kunststoffpatches (Quelle: Fotografie Mannheim)



## 3 MATERIAL UND METHODEN

### 3.1 Das Patientenkollektiv

Von ursprünglich 157 Patienten, die zwischen 2003 und 2014 mindestens zwei pränatale MR-tomographische Untersuchungen während der Schwangerschaft erhielten, wurden in die vorliegende Studie 72 Patienten aufgenommen. 84 Patienten konnten aus unten beschriebenen Gründen nicht in die Studie integriert werden. Bei allen 72 Patienten konnte die angeborene Zwerchfellhernie bereits vor der Geburt mittels Ultraschall diagnostiziert werden. Anschließend wurden bei jedem Patienten zwei MR-tomographische Untersuchungen des ganzen Feten angefertigt und somit der Verdacht einer CDH bestätigt. Diese MR-tomographischen Bilder wurden in der Klinischen Radiologie des Universitätsklinikums Mannheim durchgeführt.

Alle schwangeren Frauen, die ein MRT bekamen, wurden zuvor aufgeklärt und um schriftliches Einverständnis gebeten. Die Ethikkommission des Universitätsklinikums Mannheim hat das Vorgehen genehmigt.

3 wichtige Kriterien für die Aufnahme in die Studie:

1. Zwei MR-tomographische Untersuchungen mit einem Mindestabstand von 4 Wochen
2. Jede Untersuchung mit erweiterten Sequenzen, die den ganzen Feten erfassten
3. Alle klinischen Daten inklusive des Sauerstoffbedarfs am Tag 28 und Tag 56 nach Geburt mussten bekannt sein, da dies für die Beurteilung einer CLD notwendig war.

Es konnten 57 Patienten nicht in die Studie eingeschlossen werden, da keine Aufnahmen des ganzen Feten vorhanden waren und somit keine Ganzkörpervolumetrie möglich war. Von den übrigen 100 Feten wurden 13 Patienten von der Studie ausgeschlossen, da neben der CDH weitere schwerwiegende Fehlbildungen festgestellt wurden. Zu diesen Fehlbildungen gehörte bei einem Kind eine Ösophagusatresie Vogt 3b, bei einem Kind eine Plexus choroideus Zyste, drei Kinder litten an schweren chromosomalen Syndromen, bei fünf Kindern fand man schwere Ventrikelseptumdefekte, ein Kind wies eine Fallot-Tetralogie auf und bei zwei Kindern zeigten sich schwere Magen-Darm Fehlbildungen.

Ausgeschlossen von der Auswertung wurden 8 Patienten, da sie vor der 34. SSW geboren wurden. Bei diesen Patienten kann alleine die Frühgeburtlichkeit und deren Folgen bzgl. der Lungenunreife ein Grund für eine schlechte Prognose sein.

Bei zwei Feten wurde die Schwangerschaft vorzeitig abgebrochen, so dass auch sie nicht dem Studienkollektiv zugerechnet werden konnten.

Darüber hinaus war die vorgenommene pränatale Trachealokklusion bei vier Patienten ein Ausschlusskriterium. Die starke Beeinflussung des Lungenwachstums und somit sowohl des pränatalen, als auch des postnatalen Verlaufs sind hier Gründe für den Ausschluss aus der Studie. In der vorliegenden Studie wurden nur Daten von Frauen ausgewertet, die beide MRT–Untersuchungen am Universitätsklinikum Mannheim hatten. Aus diesem Grund wurde eine Patientin mit auswertigem MRT von der Studie ausgeschlossen.

Der Zeitraum dieser Studie erstreckte sich vom Juli 2003 bis Oktober 2014. Retrospektiv wurden die Daten von 2003 bis 2010 erhoben und prospektiv die Daten von 2011 bis 2014.

70 der 72 Patienten wurden zwischen 2009 und 2014 im Rahmen dieser Studie mindestens zweimal kernspintomographisch untersucht, wobei mithilfe von ergänzenden Sequenzen das MR-tomographische Untersuchungsprotokoll soweit erweitert wurde, sodass der ganze Fötus erfasst werden konnte. Bei zwei weiteren Patienten (2003 und 2008) waren sowohl die ergänzenden Sequenzen, als auch mindestens zwei MR-tomographische Untersuchungen vorhanden. Somit konnten auch sie in die Studie integriert werden.

### **3.2 Fetale Magnetresonanztomographie und Untersuchungsmethodik**

Der pränatale Ultraschall ist Mittel der Wahl bei jeder Kontrolluntersuchung in der Schwangerschaft. Wenn es sich jedoch z.B. um die Bestätigung eines Verdachts handelt oder die Notwendigkeit besteht, assoziierte Fehlbildungen auszuschließen, ist ein ergänzendes MRT sinnvoll (Weston, 2010). Hauptanwendungsgebiete des MRT beim Erwachsenen sind die Darstellung des menschlichen Bandapparats und des zentralen Nervensystems. Die fetale Magnetresonanztomographie findet ihr Hauptanwendungsgebiet ebenfalls in der Diagnostik des ZNS. Weitere Bereiche sind Darstellungen des GIT und des Urogenitaltrakts (Blondin et al., 2007; Hubbard et al., 1999). Sowohl zu Bestätigung des Verdachts einer Zwerchfellhernie als auch zur Prognoseabschätzung hat sich die Magnetresonanztomographie in den letzten Jahren

etabliert (Jani et al., 2008a; Kilian et al., 2009b). Die fetale Lunge kann seit wenigen Jahren kernspintomographisch dargestellt und volumetriert werden (Hubbard et al., 1999; Levine, 2001; Ward et al., 2006).

Zu den Vorteilen der fetalen MRT gehören die homogene Datenakquisition ohne Signalabfall in der Tiefe und der erhöhte Weichteilkontrast, womit man die Organe besser voneinander unterscheiden kann. Fettleibigkeit der Mutter, Unruhe des Feten und eine Oligohydramnion beeinflussen die Bildqualität nur unwesentlich, was einen klaren Vorteil gegenüber dem Ultraschall darstellt. Jedoch gibt es absolute und relative Kontraindikationen für die Verwendung einer MRT.

Kontraindikationen sind Herzschrittmacher und Cochlea-Implantate sowie mechanische Herzklappen, Clips, Granatsplitter und eine MRT-Untersuchung in der Frühschwangerschaft (Reiser et al., 2011).

Es gibt Gründe, warum MR-tomographische Untersuchungen erst in den späteren Schwangerschaftswochen empfohlen werden. Da in Tierversuchen im 1. Trimenon Auswirkungen auf die Organogenese des Feten nachgewiesen werden konnten, wird nach Levine et al. (Levine, 2001) empfohlen, die erste MRT Untersuchung nach dem 1. Trimenon durchzuführen. Darüber hinaus ist die Bildqualität in den fortgeschrittenen Schwangerschaftswochen besser, da die zu untersuchenden Strukturen besser zu erkennen sind (Blondin et al., 2007).

Die fetale Magnetresonanztomographie gewinnt durch schnellere Akquisitionszeiten und bessere Tomographen immer mehr an Bedeutung, wird aber schon seit Mitte der 80er Jahre in der Pränataldiagnostik eingesetzt (Weston, 2010).

### **3.2.1 Grundlagen des MRT**

Die Magnetresonanztomographie beruht darauf, dass die Atomkerne im untersuchten Gewebe durch ein statisches magnetisches Feld phasensynchron längsmagnetisiert werden und durch hochfrequente Radiofrequenzimpulse in die Transversalebene gekippt werden können. Dadurch entsteht ein messbares Signal (Echo) in Form einer Wechselspannung, welches durch elektromagnetische Induktion erzeugt wird. Diese Bewegung wird auch als Larmorpräzission bezeichnet. Es ist sowohl zur Anregung als auch zur Beobachtung des Signals eine Resonanzbedingung zu erfüllen, welche den Ort der präzidierenden Kerne ermittelt. Wenn das hochfrequente Wechselfeld abgeschaltet wird, nimmt die transversale Magnetisierung ab und die Eigendrehimpulse (sog. Spins) der Atomkerne richten sich wieder parallel zum

Magnetfeld aus. Dieses Phänomen nennt man Relaxation, welche eine bestimmte Abklingzeit benötigt, die von dem molekularen Aufbau des Gewebes abhängig ist. Somit kommt es zu einer charakteristischen Unterscheidung verschiedener Gewebearten durch unterschiedliche Signalstärken (Helligkeiten).

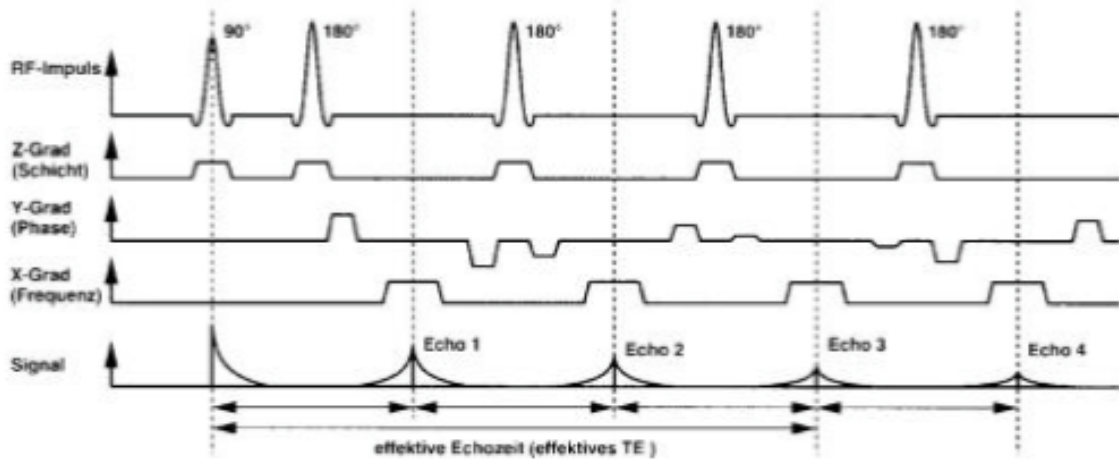
### **3.2.2 Schnelle T2-gewichtete Sequenzen**

Bei den meisten Arten von ortskodierenden Gradienten, sog. Pulssequenzen, wird durch Umpolung des Magnetfeldes zum Zeitpunkt des Signalempfangs ein Signalecho erzeugt. Durch Bemühen um kürzere Messzeiten wurden Sequenzen entwickelt, bei denen mehrere Echos nach einer Anregung ausgelesen werden (TurboSPINECHO- oder TSE-Sequenzen). Durch schnell gewichtete Sequenzen und einer variablen Abfolge an Radiofrequenzimpulsen, können unterschiedliche Kontraste im Gewebe generiert und die Bildaufnahmezeiten reduziert werden. Mit einer einzigen Anregung können mehrere Echos aufgenommen werden (Weishaupt et al., 2014). Somit erscheint freie Flüssigkeit in einem T2-gewichteten Bild hell und hebt sich somit von dem Kontrast des Fetts ab.

Durch schnelle Sequenzen konnten außerdem Bewegungsartefakte verringert werden. Aufgrund dessen wurden in dieser Studie schnelle T2 gewichtete Sequenzen, wie die „half Fourier-acquired single-shot turbo spin-echo“ (HASTE) und die „true fast imaging steady precession“ (trueFISP) Sequenz verwendet.

#### **3.2.2.1 HASTE - Half-Fourier acquired single-shot turbo spin-echo**

Die HASTE-Sequenz ist eine schnelle T2-gewichtete Sequenz mit Messzeiten  $\leq 1$  s. Es handelt sich hierbei um eine Single Shot Technik, was bedeutet, dass alle Daten des K-Raums nach einem einzigen  $180^\circ$  HF-Impuls gewonnen werden (Abb. 3.1). Der K-Raum enthält die Rohdaten einer MRT Messung und bei der Half-Fourier Technik geht man idealerweise von einem symmetrischen K-Raum aus und beschränkt sich auf die Auslesung von nur etwa der Hälfte der Daten des K-Raumes („fractional echo“). Die ausstehenden Daten werden extrapoliert. Obwohl durch diese Technik die Messzeit verkürzt wird und somit eine geringere Anfälligkeit auf Bewegungsartefakte besteht, ist das Signal-Rausch Verhältnis schlechter, da die Anzahl der Fourier-Zeilen verringert wird.

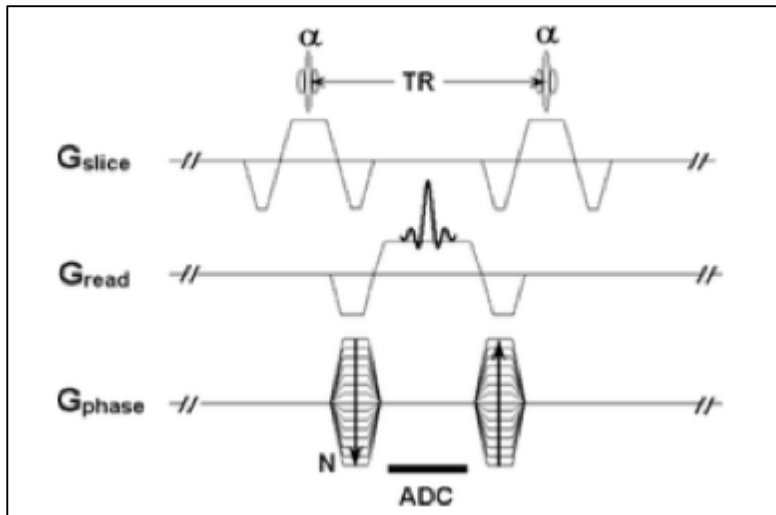


**Abb. 3.1: Fast-Spinoechosequenz:** Mit vier (hier 180°-Impulsen) werden vier Echos erzeugt (Echozug). Da aber vor jedem Echo der Phasengradient erneut eingeschaltet wird, erhält man vier Messungen mit unterschiedlichen Phasenkodierungen und nur einer Anregung (Quelle: Weishaupt et al. (2006))

### 3.2.2.2 True Fisp- (true fast imaging with steady-state precession)

Die trueFISP-Sequenz basiert auf dem Prinzip der Gradienten-Echo-Sequenz. 1986 beschrieben Fuchs et al. zum ersten Mal diese neue Gradientenechosequenz als „Steady-State Free Precession“ Sequenz (SSFP) (Fuchs et al., 2003). Bei diesen Sequenzen wird nicht nur die Phasenkohärenz der longitudinalen, sondern auch der transversalen Magnetisierung aufrechterhalten, sodass es zu mehreren Echos kommt. Somit kann die Zeit bis zur nächsten Anregung enorm verkürzt werden und es entstehen im Gegensatz zur HASTE-Sequenz noch kürzere Akquisitionszeiten und eine geringere Anfälligkeit gegenüber Bewegungsartefakten. Jedoch führt die Verkürzung der Akquisitionszeit dazu, dass die Möglichkeit besteht, bei einem erneuten Anregungsimpuls, eine verbleibende Transversalmagnetisierung zu detektieren. Diese kann man aufgreifen, um das Signal der nächsten Anregung zu verstärken. Auf diese Art und Weise kommt es zu einem Gleichgewicht der Magnetisierung. Hierbei müssen die Gradienten in alle 3 Richtungen ausgeglichen werden (read=Frequenzkodierungsgradient; Slice=Schichtkodierungsgradient; phase=Phasenkodierungsgradient) (Abb.3.2).

Folglich werden sowohl der Frequenz- („read“), als auch der Phasen- („phase“), als auch der Schichtkodierungsgradient- („slice“) durch aufeinander folgendes positives und negatives Zuschalten ausgeglichen (Fuchs et al., 2003).



**Abb. 3. 1: Diagramm einer typischen TrueFISP Sequenz:** die Gradienten sind in alle 3 Richtungen ausgeglichen (read= Frequenzkodierungsgradient; Slice= Schichtkodierungsgradient; phase= Phasenkodierungsgradient) (Quelle: Fuchs et al. (2003))

### 3.2.3 Datenerhebung im MRT–Untersuchungsprotokoll

Die Messungen wurden in einem 1,5 Tesla supraleitenden Ganzkörpertomographen durchgeführt (Magnetom Sonata oder Avanto, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland). Es kam eine 6-element body-phased array Körperspule zur Verwendung. Die Patientinnen wurden im MRT-Gerät auf dem Rücken gelagert und bekamen zum Schutz vor den beim Messvorgang auftretenden Geräuschen Ohrstöpsel und Kopfhörer. Es wurde keine Sedierung der Mutter oder des Kindes vorgenommen. Zunächst wurden in allen drei Ebenen (koronal, sagittal und transversal) Orientierungsaufnahmen (sog. Localizer-Sequenzen) angefertigt, um die Lage des Kindes bestimmen zu können. Anschließend konnten die Schnitte in Relation zu den fetalen Lungen koronal, transversal und sagittal und bezogen auf die Körperachse des Kindes ausgerichtet werden. Kam es durch starke Bewegungen zu Artefakten wurden diese Sequenzen wiederholt. Eine Untersuchung dauert im Durchschnitt 20 min.

Für die trueFISP-Sequenz betrug das Verhältnis von Repetitionszeit zu Echozeit 166 ms zu 1,5 ms mit einem Flipwinkel von  $59^\circ$  und einer Aufnahmedauer von 8-14 s. Das Verhältnis von Repetitionszeit zu Echozeit betrug für die HASTE-Sequenz 1000 ms zu 166 ms bei einem Flipwinkel von  $150^\circ$ . Die Aufnahmedauer pro Sequenz lag zwischen 15 und 20 s. Die Lungenaufnahmen wurden mit einer Schichtdicke von 4 mm ohne „Gap“ (Zwischenraum zwischen den Schichten) angefertigt. Für die

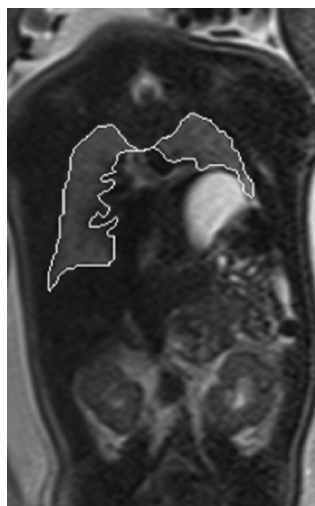
Ganzkörperaufnahmen der Feten betrug die Schichtdicke 5 mm und die Matrixgröße jeweils 256 x 192 Pixel.

### 3.2.4 Die Berechnung des Lungenvolumens

Die Sequenzen HASTE und trueFISP wurden zur Lungenbeurteilung angefertigt, wobei die Berechnung des Lungen- und Ganzfetvolumens in der vorliegenden Studie anhand der Aufnahmen der T2-gewichteten HASTE-Aufnahmen vorgenommen wurde.

Die Datensätze sowohl der Lungenvolumetrie als auch der Körpervolumetrie wurden an eine Leonardo Workstation (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) übertragen und über die Volumen Analyse Software (Argus; Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland Version VB19A-SP1, Siemens Healthcare) ausgewertet und berechnet. Zwei Untersucher mit 10 und 16 Jahren Erfahrung in der Lungenvolumetrie haben die fetalen Lungenvolumen-Messungen und somit die Planimetrie durchgeführt. Somit besteht eine geringe Inter-Observer-Variabilität. Mindestens eine Ebene der drei verschiedenen Ebenen (sagittal, koronar oder transversal) wurde auf Bildqualität überprüft und für die Berechnung verwendet. Die durchschnittlich verwendete Zeit für die Auswertung betrug 5-15 Minuten.

Büsing et al. konnten schon 2008 die Zuverlässigkeit und Genauigkeit dieser Methode zeigen (Büsing et al., 2008a; Büsing et al., 2008b). Zur Volumetrie wurde der ganze fetale Thorax in eine einzelne Akquisition einbezogen und in jeder relevanten Schicht das Lungengewebe semiautomatisch konturiert (Abb. 3.3).

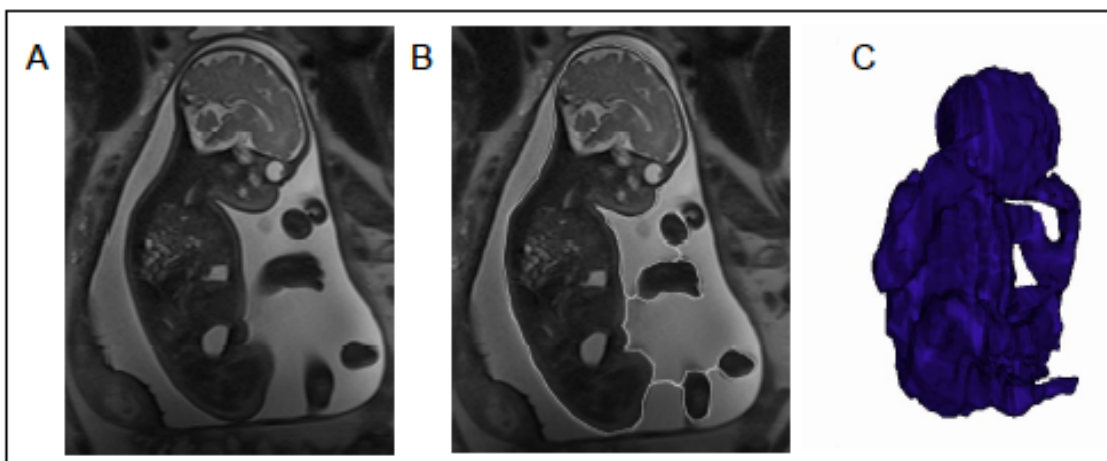


**Abb. 3.3: Fetale Lungenvolumetrie:** Darstellung der fetalen Lungenvolumetrie bei einem Feten mit linksseitiger Zwerchfellhernie. Dargestellt ist die koronare Ebene, in der die Lunge konturiert wurde (Quelle: Kehl et al. (2011)).

Sowohl das ipsi- als auch das kontralaterale Lungengewebe wurde bei den Kindern mit Zwerchfellhernie berücksichtigt. Jedoch wurden das Mediastinum und der Lungenhilus nicht in die Messung einbezogen. Durch Multiplikation der konturierten Fläche mit der Schichtdicke wurde das Volumen berechnet. Die einzelnen Schichten wurden zum Gesamtvolumen aufintegriert.

### 3.2.5 Die Berechnung des Ganzkörpervolumens

Zur Erfassung der Kindsvolumetrie wurde die Datenerhebung insoweit verändert, dass das Standarduntersuchungsprotokoll durch koronare und sagittale HASTE-Sequenzen in Relation zum Feten erweitert wurde. Im Gegensatz zur Lungenvolumetrie wurden hierbei 5 mm Schichtdicken ohne „Gap“ verwendet. Die Bilder wurden nach Anleitung eines erfahrenen Untersuchers in jeder einzelnen Schicht konturiert, indem der ganze Fetus bis auf die Nabelschnur umrandet wurde (Abb. 3.4 B). Anhand der selektierten Querschnittsfläche und Schichtdicke wurde das Volumen berechnet, indem es wie bei der Lungenvolumetrie miteinander multipliziert wurde. (Abb. 3.4 C). In Abhängigkeit von der fetalen Größe und somit auch der Schwangerschaftswoche dauerte die Vermessung des Ganzkörpervolumens im Mittel ca. 40 min.



**Abb. 3.4: Fetale Ganzkörpervolumetrie:** (A) Sagittale Darstellung des Feten (B) Konturierung des gesamten Feten in jeder Schicht (hier sagittal) (C) 3-D Rekonstruktion des Ganzkörpervolumens mittels der Software OsiriX durch Multiplikation mit der Schichtdicke (Quelle: Doktorarbeit Weidner (2014))



### 3.3 Die Bestimmung der CLD (chronische Lungenerkrankung)

Die chronische Lungenerkrankung (CLD=chronic lung disease) oder auch bronchopulmonale Dysplasie (BPD) genannt, ist eine der häufigsten postnatalen Folgeerscheinungen bei Kindern mit kongenitaler Zwerchfellhernie, speziell nach Intensivtherapie. Es handelt sich hierbei um einen Zustand, wobei ungenügend funktionierendes und geschädigtes Lungengewebe bei Neugeborenen Atemschwierigkeiten und Gesundheitsprobleme hervorruft. Folglich schließen die Lungen Luft ein oder kollabieren, füllen sich mit Flüssigkeit und produzieren unverhältnismäßig viel Schleim (Debus et al., 2013). Die Häufigkeit einer CLD bei Patienten mit CDH liegt bei etwa 60%, wobei Patienten mit operativer Patch-Korrektur oder ECMO-Therapie ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer CLD aufweisen (Jaillard et al., 2003; West and Wilson, 2005). Die chronische Lungenerkrankung ist nach Jobe et al. definiert durch einen zusätzlichen Sauerstoffbedarf des Neugeborenen am Tag 28 nach der Geburt. (Jobe and Bancalari, 2001; Zamora et al., 2014). In der Literatur existieren wenige Studien die zeigen, dass das o/e FLV (o/e FLV) im MRT nicht nur mit der Mortalität und dem ECMO-Bedarf, sondern auch mit der Entwicklung einer CLD assoziiert ist (Busing et al., 2008c; Debus et al., 2013). So konnten Debus et al. dies zeigen: „Manifestation of CLD in surviving infants with CDH is associated with the prenatally determined observed-to expected FLV ratio.“ (Debus et al., 2013).

Risikofaktoren für die Entstehung einer CLD sind die Frühgeburtlichkeit, ein nicht verschlossener Ductus arteriosus botali, eine lange Beatmung und hohe Sauerstoffkonzentrationen. Darüber hinaus zeigen Patienten mit einer CLD pathologisch interstitielle Ödeme und Emphyseme und Atelektasen mit fibrotischen Veränderungen des Lungengewebes. (Flemmer, 2007). Die Schwere der Lungenhypoplasie spielt in der Entwicklung einer CLD auch eine große Rolle (van den Hout et al., 2010). Laut West und Wilson zeigen viele Kinder im Laufe ihres ersten Lebensjahres eine deutliche Verbesserung der Symptomatik (West and Wilson, 2005). Einige Kinder entwickeln jedoch im späteren Verlauf eine persistierende Hyperreagibilität des Bronchialsystems mit abnormen Lungenfunktionen, und etwa 2% der Kinder brauchen laut Studien im Alter von 2 Jahren zusätzlichen Sauerstoff (Jaillard et al., 2003; West and Wilson, 2005).

### 3.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der vorliegenden Studie hatte die Beantwortung folgender Fragen zum Ziel:

- Die prognostische Wertigkeit der Parameter aFLV, o/eFLV und Ratio (FLV/FBV) hinsichtlich der Endpunkte Überleben, ECMO-Bedarf und Entwicklung einer CLD
- Wie verhalten sich die Parameter aFLV, o/eFLV, Körpervolumen und Ratio (FLV/FBV) während der Schwangerschaft, gemessen durch zwei MRT Messungen im Verlauf der Schwangerschaft ?
- Zu welchem Zeitpunkt in der Schwangerschaft ist die Vorhersage der Parameter aFLV, o/eFLV und der Ratio am besten?
- Wie verhält sich die wöchentliche Wachstumsrate der Parameter aFLV, o/eFLV und der Ratio (FLV/FBV) ?

Zur Ausarbeitung dieser Fragen kamen folgende statistische Tests bzw. Methoden zur Anwendung:

#### 3.4.1 Vergleichende Statistik

Um zwei Gruppen miteinander vergleichen zu können, wurden gepaarte und ungepaarte T-Tests verwendet und von einer Reihe quantitativer Parameter der Mittelwert und die Standardabweichung ausgerechnet. Ein Testergebnis mit  $P < 0,05$  wurde als statistisch signifikant beurteilt.

Die statistische Auswertung erfolgte über das Programm SAS Release 9.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Darüber hinaus wurde die prognostische Genauigkeit jeder Formel durch die Erhebung der AUC (Area under the Curve) evaluiert und verglichen. Hierbei kamen das absolute fetale Lungenvolumen, das relative fetale Lungenvolumen und die Ratio von mindestens zwei MRT-Untersuchungen während der Schwangerschaft zur Anwendung, um sowohl die individuelle Entwicklung, als auch die wöchentlichen Wachstumsraten der Parameter auf prognostische Wertigkeit in Bezug auf ECMO, CLD-Entwicklung und Überlebenswahrscheinlichkeit zu prüfen. Zur Ermittlung der Testgenauigkeit wurde die AUC aus einer ROC (Receiver operating characteristic) Analyse abgeleitet. Für die ROC-Kurve sind die Werte der Spezifität auf der X-Achse gegen die Testsensitivität auf der Y-Achse aufgetragen.

Die „Area under the Curve“ (AUC), die Fläche unter der ROC-Kurve, ist das Maß für die Güte der Messmethode. Sie gibt an, wie stark der jeweilige Parameter (aFLV, o/e

FLV, Ratio (FLV/FBV)) die Prognose der Feten bestimmt. Die AUC kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Im Idealfall gibt es keine falschen Befunde, die Fläche ist dann gleich 1. Das heißt, je näher die AUC an 1 liegt, desto besser ist die Güte des diagnostischen Tests. Eine AUC von 0,5 besagt, dass der Test nicht besser ist als die rein zufällige Einteilung in ECMO ja/nein, bzw. Überleben ja/nein, bzw. CLD-Entwicklung ja/nein.

Der Boxplot wurde als vergleichende Darstellungsform gewählt: Median, oberes und unteres Quartil, 95% Perzentile und Ausreißer wurden hierbei in einem Diagramm vereinigt. Veränderungen im aFLV, im o/eFLV und in der Ratio (FLV/FBV) wurden als absolute oder relative Zunahme bzw. Abnahme in Bezug auf den jeweiligen Parameter der ersten MRT angegeben.

### **3.4.2 Binäre logistische Regression**

Die logistischen Regressionsanalysen dienen im Allgemeinen dazu, ein Modell für die Wahrscheinlichkeit des Eintretens bestimmter Ereignisse aufgrund der Ausprägung einer oder mehrerer unabhängiger Variablen zu entwickeln. Es lässt sich bestimmen, inwieweit einzelne unabhängige Variable geeignet sind, das Kriterium (abhängige Variable) vorherzusagen. In dieser Studie handelt es sich um die Entwicklung der unabhängigen Variablen aFLV, o/eFLV (rFLV) und Ratio (FLV/FBV) während der Schwangerschaft. Es wird untersucht, inwieweit die Kriterien Überlebenswahrscheinlichkeit, ECMO-Bedarf und CLD-Entwicklung vorhergesagt werden können. Hierbei hat das Kriterium (bspw. ECMO-Bedarf) nur 2 Ausprägungen (Ja=1; Nein=2). Somit handelt es sich um eine binäre logistische Regression. Dementsprechend wurden Modelle entwickelt, die es erlauben, einen Zusammenhang der Variablen zu beschreiben.

Mit Hilfe der Statistiksoftware SAS (SAS Institute Inc., USA) wurden diese Modelle berechnet, und durch die Software GraphPad Prism (GraphPad Software, USA) konnten die Ergebnisse graphisch dargestellt werden.

Die ROC-Kurven und die AUC bewerteten die Güte der errechneten Modelle und somit die Messmethode.

## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 Statistische Beschreibung des Patientenkollektivs

#### 4.1.1 Das Patientenkollektiv

Die Daten von 72 CDH-Patienten von 2003 bis 2014 wurden in diese pro- und retrospektive, retrolektive und prolektive Studie eingeschlossen. Es handelt sich um isolierte Zwerchfellhernien ohne relevante assoziierte Fehlbildungen und ohne fetale Therapie (siehe Abb. 4.1).

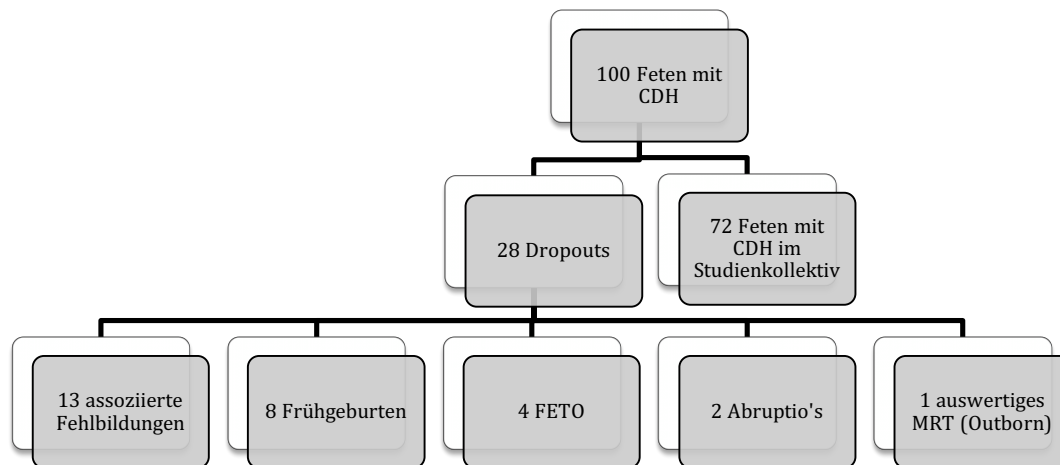


Abb. 4. 1: Darstellung des untersuchten Patientenkollektivs.

Jeder Fetus wurde zweimal MR-tomographisch untersucht und sowohl das Lungenvolumen als auch das Ganzkörpervolumen bestimmt. Das Gestationsalter der 1. Untersuchung (US) war im Durchschnitt die  $26,3 \pm 3,7$  SSW (MIN 19,0 SSW; MAX 34,9 SSW), die 2. Untersuchung fand durchschnittlich in der  $33,9 \pm 2,6$  SSW (MIN 28,9 SSW; MAX 38,0 SSW) statt (Abb. 4.2). Es ergibt sich eine mittlere Schwangerschaftswoche von  $30,1 \pm 2,9$  SSW.

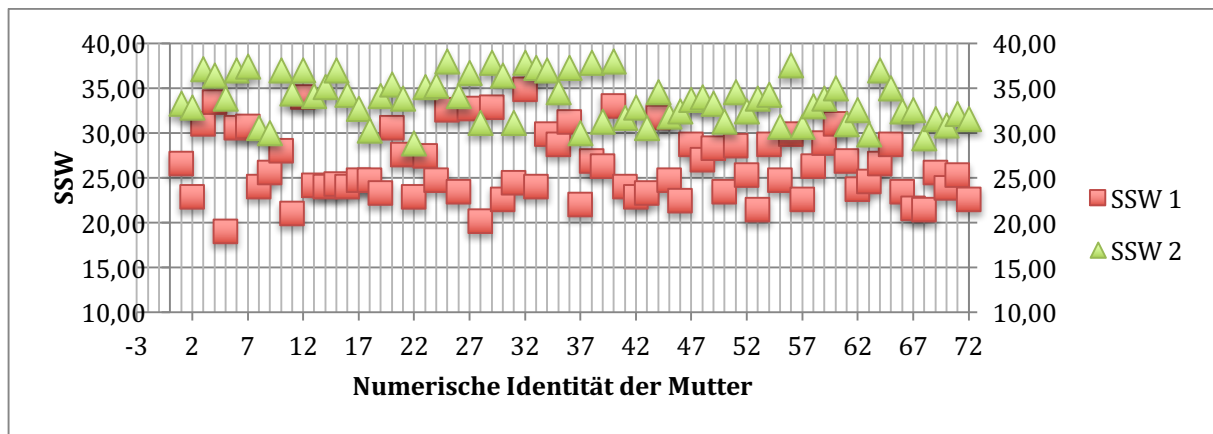


Abb 4. 2: Darstellung der Schwangerschaftsdauer in Wochen zu den zwei verschiedenen MRT-Untersuchungsterminen jeder Mutter. 1. US (rote Vierecke), 2. US (grüne Dreiecke)

	<u>SSW 1. Untersuchung: 26,3</u>	<u>SSW 2. Untersuchung: 33,9</u>
<b>Absolutes FLV (ml)</b>	13,7 ml	24,3 ml
<b>Relatives FLV (%)</b>	33,8 %	31,8 %
<b>Körpervolumen (FBV) (ml)</b>	959,7 ml	2162,3 ml
<b>Ratio FLV/FBV</b>	0,015331	0,011540

Tab. 1: Mittelwerte der jeweiligen Parameter zu gegebener SSW

Die Zeit zwischen den zwei Untersuchungen war durchschnittlich  $7,6 \pm 2,8$  SSW. Die früheste Untersuchung fand in der 19+0 SSW statt und die späteste Untersuchung in der 38+0 SSW. Für alle Neugeborenen wurden die Endpunkte Überleben, ECMO-Bedarf und CLD-Entwicklung definiert und statistisch ausgewertet. Die Überlebensrate lag bei 91,7% (66/72), 66 Patienten haben überlebt und 6 Feten (8,3%) sind verstorben. 28 Neugeborene (38,9%) wurden mit einer ECMO therapiert. Von den 44 Neugeborenen (61,1%), die keine ECMO-Therapie bekamen, sind drei Feten verstorben. Diese drei Feten wurden in die Auswertung des Endpunktes ECMO-Therapie Ja/Nein nicht eingeschlossen, da der Endpunkt „keine ECMO-Therapie“ mit einem guten klinischen Zustand assoziiert ist und die Neugeborenen eigentlich eine ECMO-Therapie gebraucht hätten, jedoch zuvor verstorben sind. Somit wurden nur 69 Feten in die Auswertung ECMO-Bedarf eingeschlossen. Es ergibt sich somit eine Verteilung von: 28 Kindern mit ECMO (40,6%) und 41 Kindern ohne ECMO (59,4%). Von den 28 Kindern mit ECMO haben 25 Patienten (89,3%) überlebt und drei Patienten (10,7%) sind verstorben. Darüber hinaus erfolgte die Analyse der Entwicklung einer CLD mit den Daten von insgesamt 66 Patienten. Da die Beschreibung einer CLD-Erkrankung erst ab Tag 28 mit der Bestimmung des Sauerstoff-Bedarfs möglich ist, fallen die sechs verstorbenen Kinder aus der

Auswertung einer CLD-Entwicklung heraus, da kein Neugeborenes bis Tag 28 überlebte (Verstorben: Tag 1,2 4,17,21,23) (Tab. 2). Somit ergibt sich die Verteilung: 51,5% (34/72) der Kinder haben postnatal eine CLD entwickelt. 48,5% (32/72) der Kinder entwickelten keine CLD. Die kongenitale Zwerchfellhernie war bei 65 Feten links (90,3%) und bei 7 Feten auf der rechten Seite (9,7%). Bei der geschlechtlichen Verteilung war auffällig, dass mehr Jungen (44/72 – 61,1%), als Mädchen (28/72 – 38,9%) betroffen waren. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass 44 Feten (61,1%) einen intrathorakalen Leberanteil „liver up“ zeigten und bei den übrigen 28 Feten (38,9%) die Leber im Abdomen auszumachen war „liver down“. Das durchschnittliche Geburtsgewicht lag bei 3034 g.

	Überlebt	Verstorben	Summe
ECMO Ja	25	3	28
ECMO Nein	41	3*	44
Summe	66	6	72

	Überlebt	Verstorben	Summe
CLD Ja	34	-	34
CLD Nein	32	-	32
Summe	66	-	66

**Tab. 2: Quantitative Aufteilung des Patientenkollektivs:** Relation von überlebenden/verstorbenen Feten zu den Endpunkten ECMO-Bedarf und CLD Entwicklung. \*Es wurden Feten aus der ECMO-Analyse ausgeschlossen, da trotz gegebener Indikation, bei Tod unmittelbar nach der Geburt, keine ECMO durchführbar war.

#### 4.1.2 Datenanalyse anhand der Endpunkte „Überlebt“ und „Verstorben“

Die beiden in der Datenanalyse gebildeten Gruppen „Überlebt“ und „Verstorben“ zeigen in relevanten Parametern Unterschiede, wobei das Alter der Mutter nicht signifikant unterschiedlich innerhalb der zwei gebildeten Gruppen ist. Das Geburtsgewicht ist in der Gruppe der verstorbenen Feten im Durchschnitt hoch signifikant niedriger als in der Gruppe der überlebenden Feten (3103,6 g zu 2265,0 g;  $p < 0,001$ ) mit einer absoluten Differenz von 838,6 g (Tab. 3). Das Gestationsalter bei Geburt beträgt bei den verstorbenen Feten 37,8 SSW und bei den überlebenden Feten 36,6 SSW. Es besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied im Gestationsalter ( $p = 0,0014$ ).

	Überlebt		Verstorben			
	Mittelwert	Standard-abweichung	Mittelwert	Standard-abweichung	Absolute Differenz der Messwerte	P-Wert
Schwangerschaftsdauer bei Geburt (Woche)	37,8	0,8827	36,6	0,78	1,2	0,0014
Geburtsgewicht	3103,6	438,3	2265,0	492,9	838,6	<0,0001
Alter der Mutter (Jahre)	30,8	5,4	32,8	4,07	-2,04	0,3685

**Tab. 3:** Vergleich verschiedener relevanter unabhängiger Parameter in Bezug auf den Endpunkt Überleben

#### 4.1.2.1 Einflussgrößen der 1. Untersuchung

Die erste MRT-Untersuchung wurde durchschnittlich in der  $26,3 \pm 3,7$  SSW (Minimum=19,00SSW; Maximum=34,8 SSW) durchgeführt.

Das fetale Körpervolumen (FBV) ist unterschiedlich in den beiden Gruppen „Überlebt“ und „verstorben“ mit einer Differenz der Mittelwerte von 284,4 ml (Tab. 4). Jedoch ist der Unterschied nicht signifikant ( $p=0,1396$ ). Es besteht ein signifikanter Unterschied des absoluten Lungenvolumens zwischen den überlebenden und verstorbenen Feten (14,3 ml vs. 7,20 ml;  $p$ -Wert=0,0043). Auch das relative Lungenvolumen ist bei den verstorbenen Feten signifikant schlechter, als bei den überlebenden Feten (21,6% vs. 34,9%;  $p=0,0011$ ).

	Überlebt		Verstorben			
	Mittelwert	Standard-abweichung	Mittelwert	Standard-abweichung	Absolute Differenz der Mittelwerte	P-Wert
SSW bei 1. MRT Untersuchung	26,5	4,0	25,8	3,8	1,2	-
Fetales Lungenvolumen (ml)	14,3	7,00	7,2	2,2	7,1	0,0043
Relatives fetales LV	34,9	11,7	21,6	5,6	13,3	0,0011
Fetales Körpervolumen (ml)	983,4	550,5	699,0	454,5	284,4	0,1396
Quotient	0,01563	0,00510	0,01203	0,00402	0,0036	0,1568

**Tab. 4:** Vergleich verschiedener unabhängiger Parameter der 1. Untersuchung in Bezug auf den Endpunkt Überleben

#### 4.1.2.2 Einflussgrößen der 2. Untersuchung

Bei der 2. MRT-Untersuchung, welche durchschnittlich in der  $33,9 \pm 2,6$  SSW (Minimum=28,9 SSW; Maximum=38,0 SSW) durchgeführt wurde, sind alle Einflussgrößen, bis auf die Ratio FLV/FBV, statistisch signifikant bis hoch signifikant. Das absolute FLV liegt bei den überlebenden Feten bei 25,3 ml und bei den verstorbenen Feten bei 13,6 ml ( $p=0,0007$ ) (Tab. 5). Signifikant besser ist auch das

relative FLV bei den überlebenden Neugeborenen ( $p=0,0012$ ) (Tab. 5). Im Gegensatz zur 1. Untersuchung fällt das fetale Körpervolumen ( $p=0,0094$ ) bei den Überlebenden besser aus als bei den Verstorbenen und ist statistisch signifikant. Der Quotient aus Lungenvolumen zu Körpervolumen ( $p=0,0652$ ) zeigt einen Trend und ist nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

	Überlebt (n=66)		Verstorben (n=6)			
	Mittelwert	Standard- abweichung	Mittelwert	Standard- abweichung	Absolute Differenz der Mittelwerte	P-Wert
SSW bei 2. MRT Untersuchung	33,9	2,6	33,0	1,4	0,9	-
Fetales Lungenvolumen (ml)	25,3	9,2	13,6	3,6	11,7	0,0007
Relatives fetales LV	33,0	12,2	18,7	4,6	14,3	0,0012
Fetales Körpervolumen (ml)	2215,6	582,9	1576,5	318,5	639,1	0,0094
Quotient	0,01179	0,00441	0,00876	0,00218	0,00303	0,0652

**Tab. 5:** Vergleich verschiedener unabhängiger Parameter der 2. Untersuchung in Bezug auf den Endpunkt Überleben

#### 4.1.3 Datenanalyse anhand der Endpunkte ECMO Ja/Nein

In die Datenanalyse des ECMO-Bedarfs sind 69 Neugeborene eingeschlossen, wie in Kapitel 4.1.1 beschrieben. Auch die beiden Gruppen „ECMO“ und „keine ECMO“ unterscheiden sich in relevanten Punkten wie Alter der Mutter, Schwangerschaftswochen bei Geburt und Geburtsgewicht nicht statistisch signifikant (Tab. 6).

	Keine ECMO (n=41)		ECMO (n=28)			
	Mittelwert	Standard- abweichung	Mittelwert	Standard- abweichung	Absolute Differenz der Messwerte	P-Wert
Schwangerschaftsdauer bei Geburt (Woche)	37,9	1,0	37,6	0,8	0,3	0,5192
Geburtsgewicht	3113,3	466,0	3043,4	398,5	69,9	0,3643
Alter der Mutter (Jahre)	31,2	5,8	30,0	4,3	1,2	0,2438

**Tab. 6:** Vergleich verschiedener unabhängiger Parameter in Bezug auf den Endpunkt ECMO

##### 4.1.3.1 Einflussgrößen der 1. Untersuchung

Im Rahmen der 1. Untersuchung zur Datenanalyse ECMO-Bedarf ist kein statistisch signifikanter Unterschied im fetalen Körpervolumen zu detektieren (Tab. 7). Jedoch sind das absolute fetale Lungenvolumen ( $16,2 \pm 7,2$  ml vs.  $10,8 \pm 5,2$  ml;  $p=0,0004$ ), das



relative fetale Lungenvolumen ( $31,2 \pm 5,8\%$  vs.  $30,0 \pm 4,3\%$ ;  $p < 0,0001$ ) und der Quotient aus absolutem FLV/fetalen Körpervolumen ( $0,01703 \pm 0,00558$  vs.  $0,01305 \pm 0,00398$ ;  $p = 0,0010$ ) statistisch signifikant unterschiedlich.

	Keine ECMO (n=41)		ECMO (n=28)			
	Mittelwert	Standard- abweichung	Mittelwert	Standard- abweichung	Absolute Differenz der Mittelwerte	P-Wert
SSW bei 1. MRT Untersuchung	26,8	3,6	25,8	3,9	1,1	-
Fetales Lungenvolumen (ml)	16,15	7,21	10,77	5,21	5,38	0,0004
Relatives fetales LV	31,2	5,8	30,0	4,3	1,2	<0,0001
Fetales Körpervolumen (ml)	1032,0	549,2	901,2	548,7	639,0	0,2149
Quotient	0,01703	0,00558	0,01305	0,00331	0,00398	0,0010

**Tab. 7:** Vergleich verschiedener unabhängiger Parameter der 1. Untersuchung in Bezug auf den Endpunkt ECMO

#### 4.1.3.2. Einflussgrößen der 2. Untersuchung

Im fetalen Körpervolumen ist auch in der 2. MRT-Untersuchung innerhalb der Gruppen „ECMO“ und „keine ECMO“ kein statistisch signifikanter Unterschied auszumachen (Tab. 8). Die 3 Parameter aFLV, o/eFLV und der Quotient FLV/FBV sind jedoch alle hoch signifikant unterschiedlich ( $p < 0,0001$ ).

	Keine ECMO (n=41)		ECMO (n=28)			
	Mittelwert	Standard- abweichung	Mittelwert	Standard- abweichung	Absolute Differenz der Mittelwerte	P-Wert
SSW bei 2 MRT Untersuchung	34,2	2,7	33,5	2,4	0,6	
Fetales Lungenvolumen (ml)	29,0	9,3	18,6	4,8	10,5	<0,0001
Relatives fetales LV	37,4	12,9	24,9	6,4	12,5	<0,0001
Fetales Körpervolumen (ml)	2265,8	621,3	2101,6	497,2	164,1	0,3957
Quotient	0,01333	0,00470	0,00905	0,00229	0,00428	<0,0001

**Tab. 8:** Vergleich verschiedener unabhängiger Parameter der 2. Untersuchung in Bezug auf den Endpunkt ECMO

#### 4.1.4 Datenanalyse anhand der Endpunkte CLD Ja/Nein

66 Neugeborene wurden in die Datenanalyse der CLD Entwicklung eingeschlossen (Tab. 9). Auch die beiden Gruppen „CLD“ und „keine CLD“ unterscheiden sich in

relevanten Punkten wie Schwangerschaftswochen bei Geburt und Geburtsgewicht nicht statistisch signifikant, jedoch im Alter der Mutter (Tab. 9).

	Keine CLD (n=32)		CLD (n=34)			
	Mittelwert	Standard- abweichung	Mittelwert	Standard- abweichung	Absolute Differenz der Messwerte	P-Wert
Schwangerschaftsdauer bei Geburt (Woche)	38,0	0,9	37,6	0,9	0,4	0,0749
Geburtsgewicht	3165,9	473,2	3045,0	400,9	120,9	0,2658
Alter der Mutter (Jahre)	32,4	6,0	29,3	4,3	3,2	0,0166

**Tab. 9:** Vergleich verschiedener unabhängiger Parameter in Bezug auf den Endpunkt CLD

#### 4.1.4.1 Einflussgrößen der 1. Untersuchung

Auch bei der Bestimmung der chronischen Lungenerkrankung war das fetale Körpervolumen von den Kindern, die überlebt haben, nicht signifikant unterschiedlich zu den verstorbenen Kindern (Tab. 10). Bei den anderen Parametern aFLV, o/eFLV und der Quotient FLV/FBV kann der Unterschied als statistisch signifikant eingeordnet werden. Somit haben die Kinder mit einem geringeren abs. FLV eine höhere Wahrscheinlichkeit eine CLD zu entwickeln ( $p=0,0224$ ). Dieser gilt auch für die anderen Parameter: der o/eFLV ( $p=0,0008$ ) und dem Quotient FLV/FBV ( $p=0,0026$ ).

	Keine CLD (n=32)		CLD (n=34)			
	Mittelwert	Standard- abweichung	Mittelwert	Standard- abweichung	Absolute Differenz der Mittelwerte	P-Wert
SSW bei 1. MRT Untersuchung	26,7	3,8	26,1	3,7	0,6	
Fetales Lungenvolumen (ml)	16,4	8,0	12,2	5,2	4,2	0,0224
Relatives fetales LV	39,9	13,8	30,3	6,7	9,7	0,0008
Fetales Körpervolumen (ml)	1040,1	631,6	930,0	465,0	110,1	0,6956
Quotient	0,01741	0,00591	0,01395	0,00352	-0,00346	0,0026

**Tab. 10:** Vergleich verschiedener unabhängiger Parameter der 1. Untersuchung in Bezug auf den Endpunkt CLD

#### 4.1.4.2 Einflussgrößen der 2. Untersuchung

Auch hier kann man im Vergleich zur ersten Untersuchung erkennen, dass die statistische Signifikanz mit Zunahme der SSW der MRT-Untersuchung, zunimmt.

Ausgeschlossen von diesem Zusammenhang ist der Parameter „fetales Körpervolumen“, da hier keine statistische Signifikanz vorliegt (Tab. 11).

	Keine CLD (n=32)		CLD (n=34)			
	Mittelwert	Standard- abweichung	Mittelwert	Standard- abweichung	Absolute Differenz der Mittelwerte	P-Wert
SSW bei 2. MRT Untersuchung	34,3	2,6	33,6	2,6	0,7	
Fetales Lungenvolumen (ml)	30,1	9,6	20,8	5,9	9,3	<0,0001
Relatives fetales LV	38,7	13,7	27,6	7,4	11,1	0,0007
Fetales Körpervolumen (ml)	2302,6	673,7	2133,7	478,2	168,9	0,4007
Quotient	0,01377	0,00508	0,00993	0,00257	0,00384	0,0004

**Tab. 11:** Vergleich verschiedener unabhängiger Parameter der 2. Untersuchung in Bezug auf den Endpunkt CLD

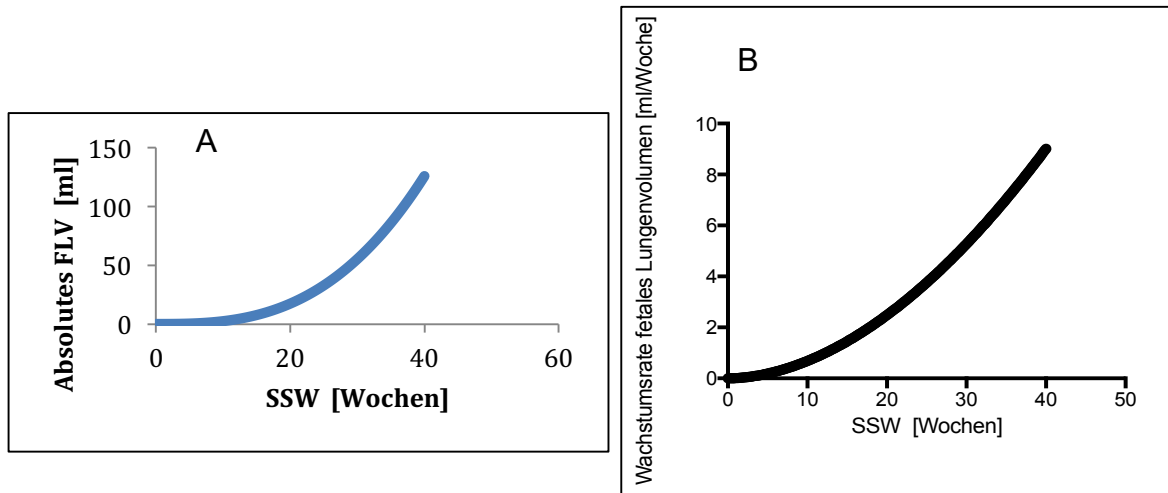
#### 4.2 Die normale Entwicklung und die Wachstumsrate des Lungenvolumens und des Körpervolumens sowie der Ratio FLV/FBV im Vergleich, und die Abhängigkeit des FLV vom FBV

Das im Rahmen dieser Studie gemessene fetale Lungenvolumen der Kinder mit CDH wurde mit den Normalkollektiv-Kennwerten der Rypens et al. Studie von 2001 verglichen (Rypens et al., 2001). Demnach ist der Verlauf des erwarteten Lungenvolumens gesunder Kinder in Abhängigkeit der SSW wie folgt beschrieben worden:

$$\text{Erwartetes FLV} = 0,0033 \times \text{SSW}^{2,86}$$

Die erwartete Wachstumsrate des aFLV wird wie folgt beschrieben:

$$\text{Erwartete Wachstumsrate aFLV} = 0,009438 \times \text{SSW}^{1,86}$$



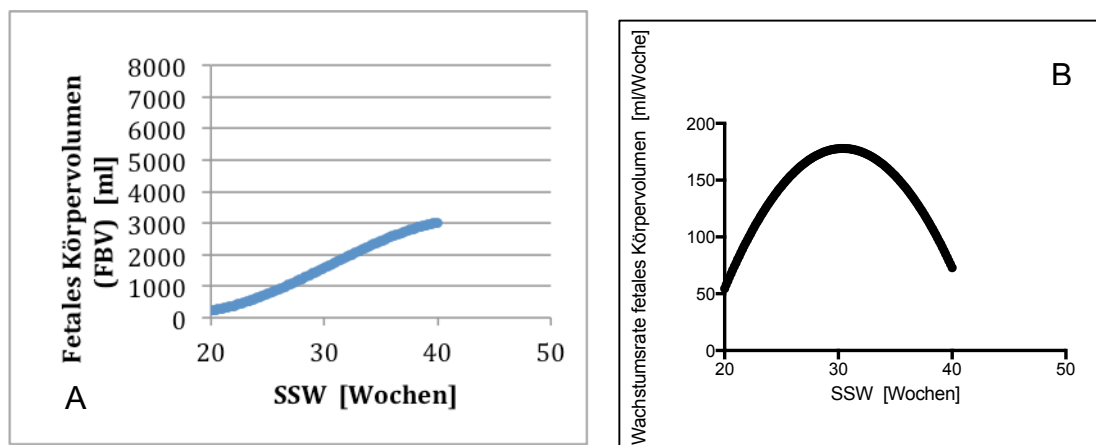
**Abb. 4.3: Das Lungenvolumen gesunder Kinder.** (A) Die individuelle Entwicklung des FLV während der Schwangerschaft (blau) (B) Wöchentliche erwartete Wachstumsraten nach Rypens et al. (schwarz)

Darüber hinaus haben Cannie et al. in einer Studie den Verlauf des erwarteten FBV in Abhängigkeit zur SSW untersucht. Demnach wird das erwartete FBV folgendermaßen berechnet (Cannie et al., 2008):

$$\text{Erwartetes FBV} = (-0,38 \times \text{SSW}^3) + (34,66 \times \text{SSW}^2) - (875,85 \times \text{SSW}) + 6921,20$$

Die erwartete Wachstumsrate des FBV wird wie folgt beschrieben:

$$\text{Erwartete Wachstumsrate FBV} = (-1,14 \times \text{SSW}^2) + (69,32 \times \text{SSW}) - 875,85$$



**Abb. 4.4: Das Körpervolumen gesunder Kinder.** (A) Die individuelle Entwicklung des FBV während der Schwangerschaft (blau) (B) Wöchentliche erwartete Wachstumsraten nach Cannie et al. (schwarz)

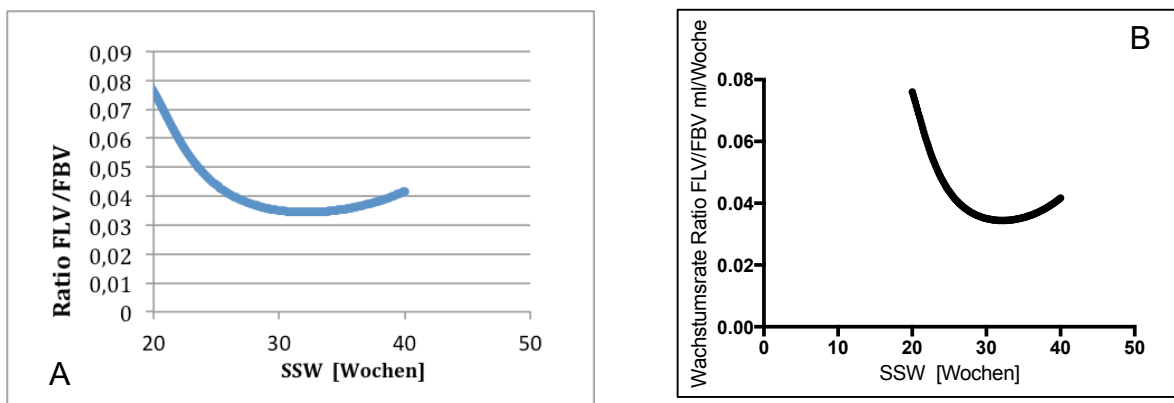
Die Formel für den erwarteten Verlauf der Ratio FLV/FBV erhält man, indem man die Formel *Erwartetes FLV* durch die Formel *Erwartetes FBV* teilt. Somit erhält man folgende Formel:

$$\text{Erwarteter Quotient} = \frac{0,0033 \times \text{SSW}^{2,86}}{(-0,38 \times \text{SSW}^3) + (34,66 \times \text{SSW}^2) - (875,85 \times \text{SSW}) + 6921,20}$$

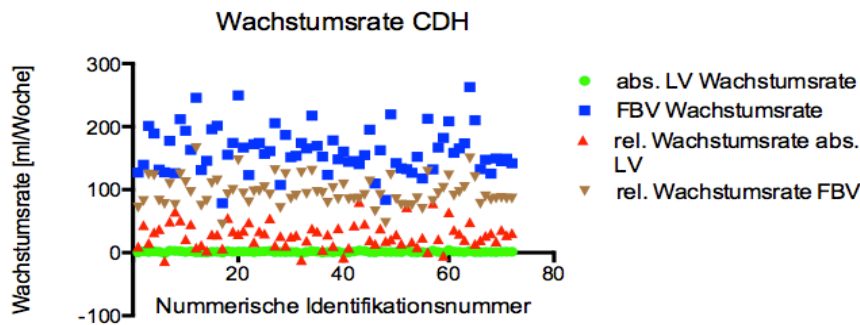
Die erwartete Wachstumsrate der Ratio wird wie folgt beschrieben:

$$\text{Erwartete Wachstumsrate Ratio FLV/FBV} = \frac{0,009438 \times \text{SSW}^{1,86}}{(-1,14 \times \text{SSW}^2) + (69,32 \times \text{SSW}) - 875,85}$$

Die Wachstumsrate aFLV (bzw. FBV, Ratio FLV/FBV) beschreibt, wie viel Milliliter das Lungenvolumen (bzw. Körpervolumen) pro Woche zunimmt (Abb.4.6).

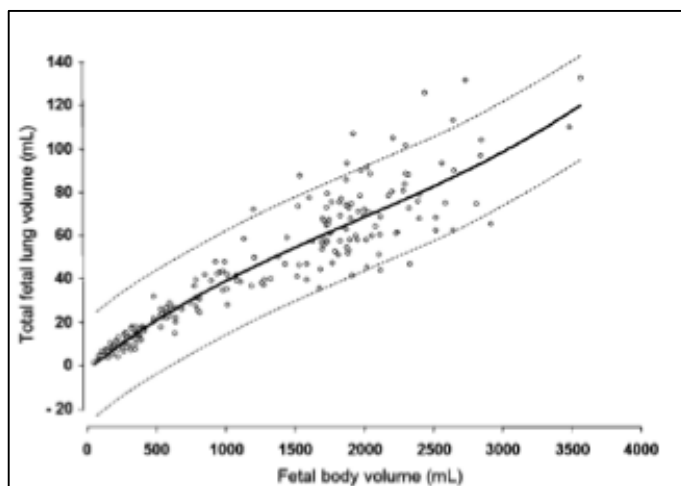


**Abb. 4.5: Die Ratio (FLV/FBV) gesunder Kinder. (A)** Die individuelle Entwicklung der Ratio während der Schwangerschaft (blau) **(B)** Wöchentliche erwartete Wachstumsraten (schwarz)



**Abb 4.6 Wachstumsraten der unterschiedlichen Parameter:** aFLV (grün), relative Wachstumsrate des aFLV (rot), Wachstumsrate FBV (blau), relative Wachstumsrate FBV (braun)

Den Schaubildern ist zu entnehmen, dass sowohl der individuelle Verlauf des FLV gesunder Kinder, als auch die Wachstumsrate des FLV gesunder Kinder in Abhängigkeit von der SSW ansteigt. Im Gegenteil zum FLV, steigt die Wachstumsrate des FBV zunächst an, fällt dann aber ab der 30. SSW ab. Mithilfe dieser Erkenntnisse konnte Cannie et al. den Zusammenhang von FLV und FBV beschreiben und zeigen, dass das FLV in Korrelation zu dem FBV steht (Abb. 4.7). Somit steigt bei zunehmendem fetalen Körpervolumen (FBV) das fetalen Lungenvolumen (FLV) an (Cannie et al., 2008).

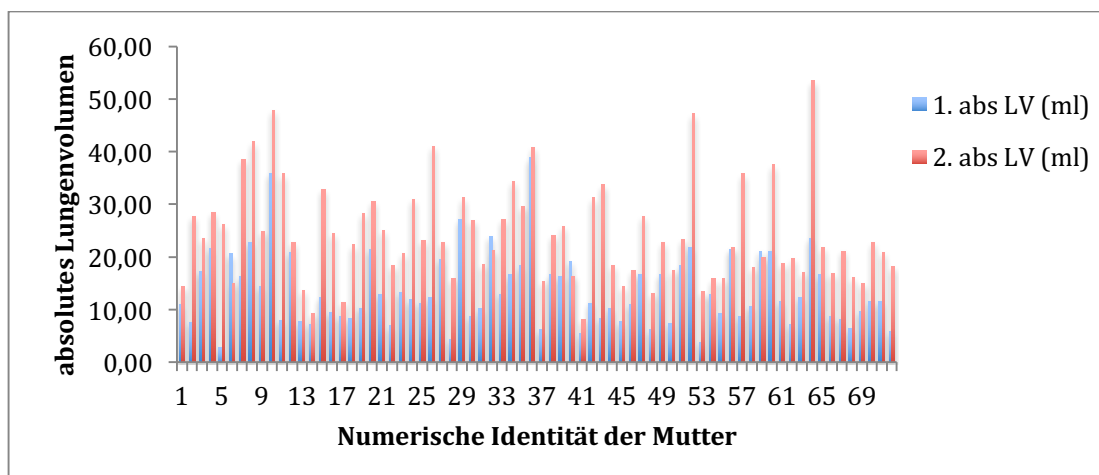


**Abb 4.7: Die Darstellung des FLV und FBV.** Bei gesunden Kindern zeigt sich eine Korrelation der zwei Parameter mit dem Mittelwert (schwarze durchgezogene Linie und dem 95% Konfidenzintervall (gestrichelte Linie) (Quelle: Cannie et al. (2008))

Wie sich die Wachstumsrate des FLV, FBV und der Ratio FLV/FBV im CDH-Kollektivs im Vergleich zur erwarteten Wachstumsrate verhält, wird in den Kapiteln 4.3.2; 4.4.2 und 4.6.2 beschrieben.

### 4.3 Das absolute Lungenvolumen

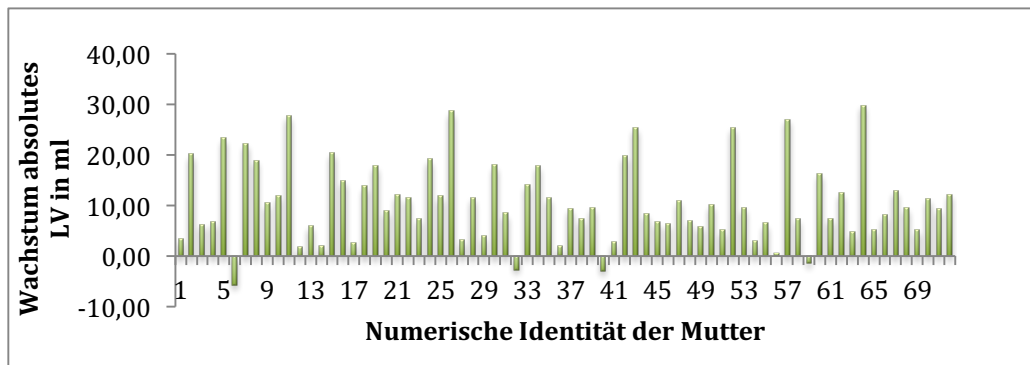
In der ersten Untersuchung (mittlere SSW 26,3) war das absolute Lungenvolumen der Patienten  $13,7 \pm 7,0$  ml (2,9-38,9 ml) und  $24,3 \pm 9,4$  ml (8,3-53,5 ml) in der zweiten Untersuchung (33,9 SSW) (Abb 4.8). Laut Rypens et al. sollte das erwartete fetale Lungenvolumen gesunder Kinder in der 33,9 SSW durchschnittlich bei 78,2 ml liegen (Rypens et al., 2001). Das Lungenvolumen der Patienten beträgt im Mittel somit nur 31 % des fetalen Lungenvolumens gesunder Feten zu gegebener Schwangerschaftswoche.



**Abb 4.8:** Das absolute Lungenvolumen in der ersten und zweiten US: durchschnittlich 13,7 ml in der ersten Untersuchung und durchschnittlich 24,3 ml in der zweiten Untersuchung.

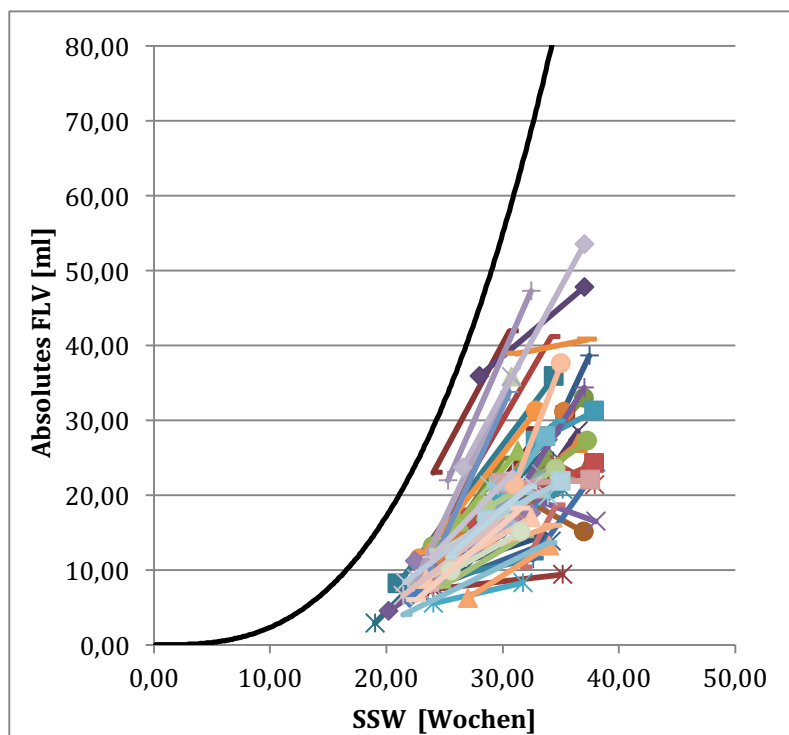
#### 4.3.1 Individueller Verlauf des absoluten Lungenvolumens

Bei den 72 Feten mit CDH zeigte sich im Verlauf bei 68 Kindern (97,1%) eine Zunahme des absoluten Lungenvolumens und bei 4 Feten eine Abnahme des aFLV während der Dauer der Schwangerschaft (Abb. 4.9). Es kam zu einer durchschnittlichen Zunahme des aFLV von 10,6 ml (-5,6 bis +29,8 ml). Als Beispiel einer Patientin: Ein Wachstum des aFLV von 16,9 ml in der 28,7 SSW auf 27,8 ml in der 33,7 SSW beträgt nur 38,3 % (10,9 ml) des laut Rypens et al. erwartetem Wachstum in gegebenem Zeitraum und gleicher Schwangerschaftswoche. Das erwartete Wachstum laut Rypens et al. beträgt 28,5 ml (28,7 SSW: 48,8 ml; 33,7 SSW: 77,3 ml ; Differenz: 28,5 ml) (Rypens et al., 2001) (Abb.4.10).



**Abb. 4.9: Das Wachstum des absoluten fetalen Lungenvolumens jedes Pateinten mit CDH**  
Die durchschnittliche Zunahme des aFLV lag bei 10,6 ml.

Während der Schwangerschaft betrug das durchschnittliche relative Wachstum des aFLV zwischen den 2 Untersuchungen 78% (Min: Abnahme von 27% bis Max: Zunahme von 803%).



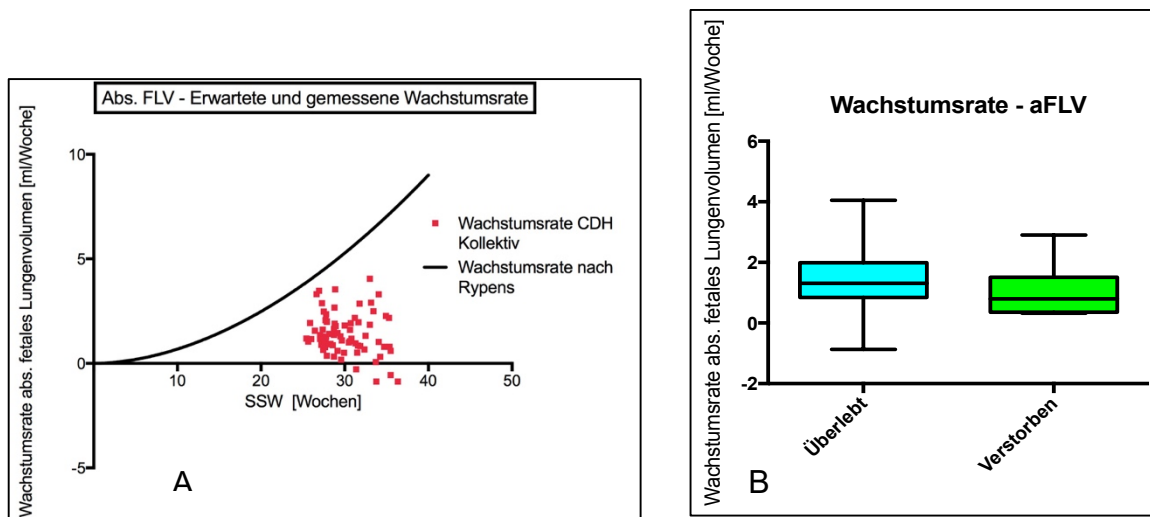
**Abb. 4.10: individueller Verlauf des absoluten Lungenvolumens der Feten mit CDH während der Schwangerschaft.** Jede *Linie* repräsentiert das absolute fetale Lungenvolumen eines Patienten mit CDH während der Schwangerschaft. Die *schwarze Linie* zeigt die normale Entwicklung des aFLV gesunder Feten (basierend auf der Formel von Rypens et al. (2001))



### 4.3.2 Berechnung und prognostische Wertigkeit der wöchentlichen Wachstumsraten des absoluten Lungenvolumens

Ergänzend zu der individuellen Entwicklung des aFLV wurde die wöchentliche Wachstumsrate jedes Feten berechnet. Im Gegensatz zu den Wachstumsraten gesunder Feten zeigen alle Kinder im CDH-Kollektiv geringere Wachstumsraten (Abb. 4.11). Die durchschnittliche Wachstumsrate betrug  $1,4 \pm 1,0$  ml/Woche (Min: Abnahme von  $-0,9$  ml pro Woche bis Max: Zunahme von  $4,1$  mL pro Woche). Bei 4 Kindern zeigten sich negative Wachstumsraten. Im Gegensatz dazu liegt die wöchentliche Wachstumsrate gesunder Feten bei  $5,3 \pm 1,0$  ml/Woche, basierend auf der Formel von Rypens et al. für die mittlere Schwangerschaftswoche (30,1 SSW) des CDH-Kollektivs (Rypens et al., 2001) (Abb. 4.11 A, B). Wie sich die Wachstumsrate des absoluten fetalen Lungenvolumens bezüglich der Endpunkte Überlebt/Verstorben, ECMO Ja/Nein und CLD-Entwicklung Ja/Nein verhält wurde in Tabelle 12 veranschaulicht. Die prognostische Wertigkeit ist hierbei für den Endpunkt ECMO-Bedarf am höchsten ( $p=0,0023$ ;  $AUC=0,717$ ).

Die durchschnittliche relative Wachstumsrate pro Woche lag bei 28% ( $-13\%$  bis  $81\%$ ) (Abb. 4.11 C).



**Abb. 4.11: (A) Die mittlere wöchentliche Wachstumsrate des aFLV bei Kindern mit CDH.** 4 Kinder zeigten negative wöchentliche Wachstumsraten des aFLV. Die schwarze Linie zeigt die normale Wachstumsrate gesunder Kinder (basierend auf der Formel von Rypens et al. (2001)). Jeder rote Punkt repräsentiert die mittlere wöchentliche Wachstumsrate bezogen auf das mittlere Gestationsalter (in Wochen) zwischen den 2 Untersuchungen von Patienten mit CDH. **(B) Boxplot der Wachstumsrate des aFLV der überlebenden und verstorbenen Feten.** Die Whiskers als Darstellung der 95%-Perzentilen. Statistik: ungepaarter T-Test:  $p=0,1628$ . **(C) Die Wachstumsrate des aFLV jedes Patienten als Prozentangabe einer normalen wöchentlichen Wachstumsrate einer Referenzpopulation gesunder Feten** (Relative wöchentliche Wachstumsrate). Die durchschnittliche relative Wachstumsrate des aFLV lag bei nur 28%.

	Überlebt n=66	Verstorben n=6	p	AUC	ECMO n=28	Keine ECMO n=41	p	AUC	CLD n=34	Keine CLD n=32	p	AUC
Wachstumsrate (ml/Woche)	1,4±0,12	1,04± 0,39	0,1628	0,673	1,01± 0,73	1,72± 1,01	0,0023	0,7173	1,13± 0,77	1,72± 1,12	0,0161	0,6723

Tab. 12: Die prognostische Wertigkeit der Wachstumsrate des aFLV hinsichtlich Überlebenswahrscheinlichkeit, ECMO-Bedarf und CLD Entwicklung.

### 4.3.3 Prognostische Wertigkeit des aFLV im Hinblick auf Überlebenswahrscheinlichkeit, ECMO-Bedarf und Entwicklung einer CLD

Im Folgenden werden die Daten im arithmetischen Mittel mit Standardabweichung angegeben. Der zugehörige p-Wert wurde mittels ungepaartem, zweiseitigem t-Test ermittelt.

#### 4.3.3.1 Endpunkt Überleben

Von den 72 Feten mit CDH, welche im Rahmen dieser Studie volumetriert wurden haben 66 überlebt und 6 sind verstorben. Der Vergleich zwischen den überlebenden und verstorbenen Feten zeigt sowohl in der 1. Untersuchung (14,3±7,0 ml vs. 7,2±2,2 ml; p=0,0043; Abb. 4.12 A) als auch in der 2. Untersuchung (25,3±9,2 ml vs. 13,6±3,6 ml; p=0,0007; Abb. 4.12 B) einen statistisch signifikanten Unterschied.

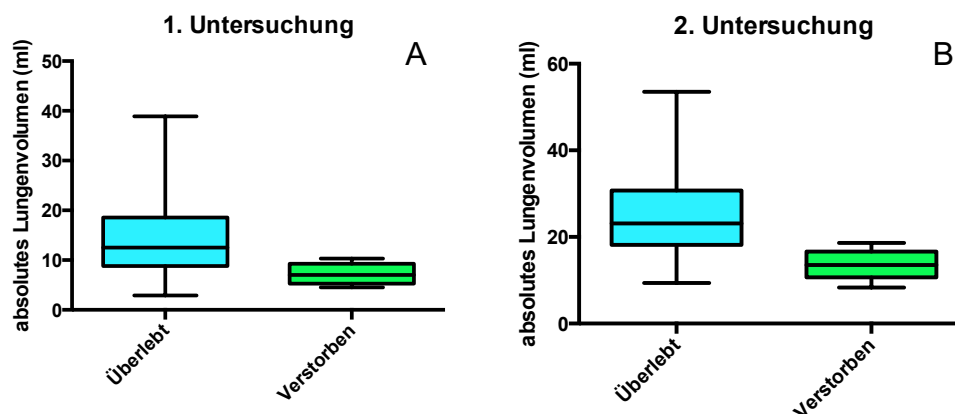


Abb. 4.12: Boxplot des absoluten fetalen Lungenvolumens der überlebenden und verstorbenen Feten in der 1. (A) und 2. US (B). Die Whiskers als Darstellung der 95%-Perzentilen. Statistik ungepaarter T-Test: p=0,0043; p=0,0007)

Um den Zusammenhang zwischen absolutem Lungenvolumen und Sterblichkeit zu analysieren, wurde eine logistische Regression durchgeführt. In der folgenden Gleichung wird die Mortalitätsrate in Abhängigkeit vom absoluten Lungenvolumen beschrieben:

### 1. Untersuchung (Ø 26,3 SSW)

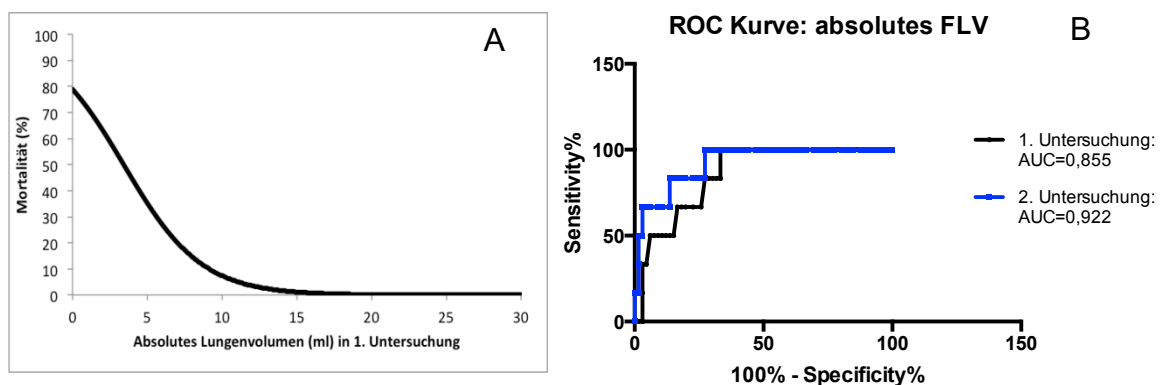
$$R \text{ Mortalität} = \frac{e^{(1,3171 - 0,3850 \times \text{Absolutes Lungenvolumen})}}{1 + e^{(1,3171 - 0,3850 \times \text{Absolutes Lungenvolumen})}}$$

### 2. Untersuchung (Ø 33,9 SSW)

$$R \text{ Mortalität} = \frac{e^{(5,1154 - 0,2386 \times \text{Absolutes Lungenvolumen})}}{1 + e^{(5,1154 - 0,2386 \times \text{Absolutes Lungenvolumen})}}$$

Es zeigt sich, dass ein zunehmendes absolutes Lungenvolumen mit einer geringeren Mortalität verbunden ist. So ist gemäß der Regressionsanalyse der 1. Untersuchung bei einem aFLV von 4 ml mit einer Mortalitätsrate von 44% zu rechnen. Demgegenüber führt ein absolutes Lungenvolumen von 17 ml nur zu 0,5% zum Tode (Abb 4.13 A). Ein aFLV von 17 ml in einer späteren Schwangerschaftswoche (durchschnittlich 33,9 SSW) hat anhand der Regressionsanalyse der 2. Untersuchung eine Mortalitätsrate von 74%.

Die „receiver operating characteristic-Analyse“ (ROC-Analyse) zur Evaluation der prognostischen Wertigkeit des absoluten Lungenvolumens im Hinblick auf die Überlebenswahrscheinlichkeit ergibt eine „area under the curve“ (AUC) von 0,855 für die erste Untersuchung und 0,922 für die zweite Untersuchung. (ABB 4.13 B)



**Abb. 4.13: Logistische Regression des aFLV der 1. US (A):** bei einem aFLV von 4 ml liegt die Mortalitätsrate bei 44%; **ROC-Analyse (B)** des aFLV im Hinblick auf die Überlebenswahrscheinlichkeit.

#### 4.3.3.2 Endpunkt ECMO-Bedarf

Zwischen den Kindern mit erhaltener ECMO-Therapie (n=28) und nicht erhaltener ECMO-Therapie (n=41) zeigt sich ein signifikanter Unterschied des absoluten Lungenvolumens. Für die 1. Untersuchung ergibt sich ein arithmetisches Mittel und eine Standardabweichung von (10,8±5,2 vs. 16,2±7,2; p=0,0004; Abb. 4.14 A) und für die 2. Untersuchung (18,6±4,8 vs. 29,0±9,3; p<0,0001; Abb. 4.14 B).

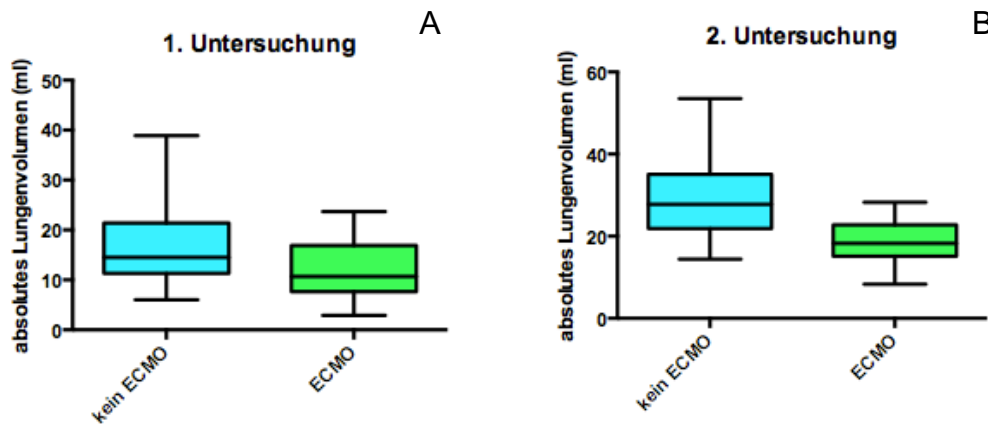


Abb. 4.14: Boxplot des absoluten fetalen Lungenvolumens der Feten mit und ohne ECMO-Therapie in der 1. (A) und 2. US (B). Die Whiskers als Darstellung der 95%-Perzentilen. Statistik ungepaarter T-Test: p=0,0004; p<0,0001)

Der Zusammenhang zwischen dem absoluten Lungenvolumen und dem ECMO-Bedarf kann mittels logistischer Regression beschrieben werden:

1. Untersuchung ( $\emptyset$  26,3 SSW)

$$R_{ECMO} = \frac{e^{(1,6760 - 0,1576 \times \text{Absolutes Lungenvolumen})}}{1 + e^{(1,6760 - 0,1576 \times \text{Absolutes Lungenvolumen})}}$$

2. Untersuchung ( $\emptyset$  33,9 SSW)

$$R_{ECMO} = \frac{e^{(5,0883 - 0,2413 \times \text{Absolutes Lungenvolumen})}}{1 + e^{(5,0883 - 0,2413 \times \text{Absolutes Lungenvolumen})}}$$

Feten, die pränatal in einer frühen Schwangerschaftswoche ein absolutes Lungenvolumen von 4 ml haben, benötigen demzufolge mit einer 74%-igen Wahrscheinlichkeit eine ECMO-Therapie. Wenn pränatal ein absolutes Lungenvolumen von 17 ml gemessen wurde, ist nur bei 27% der Neugeborenen mit einem ECMO-Bedarf zu rechnen (Abb. 4.15 A). Jedoch muss man in der 33,9 SSW und einem gemessenen aFLV von 17 ml zu 73% mit einem ECMO Bedarf rechnen.

Die ROC-Analyse ergibt eine AUC von 0,753 für die erste Untersuchung und 0,848 für die 2. Untersuchung (Abb. 4.15 B).

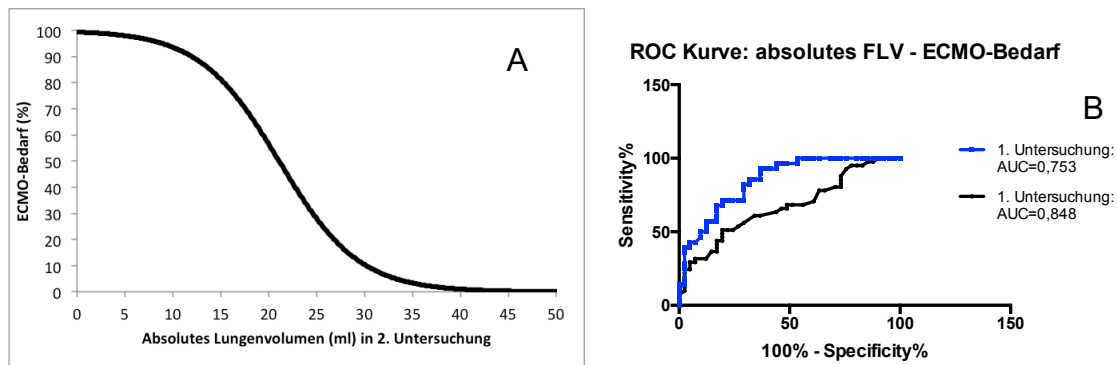


Abb. 4.15: Logistische Regression des aFLV der 2. US (A) und ROC-Analyse (B) des aFLV im Hinblick auf den ECMO-Bedarf.

#### 4.3.3.3 Endpunkt CLD Entwicklung

Das absolute Lungenvolumen unterscheidet sich signifikant zwischen den Feten ohne (n=32) und mit (n=34) CLD Entwicklung. Für die 1. Untersuchung ergaben sich Werte wie folgt: ( $16,4 \pm 8,0$  vs.  $12,2 \pm 5,2$ ;  $p=0,0224$ ; Abb. 4.16 A). Für die 2. Untersuchung: ( $30,1 \pm 9,6$  vs.  $20,6 \pm 5,9$ ;  $p < 0,0001$ ; Abb. 4.16 B).

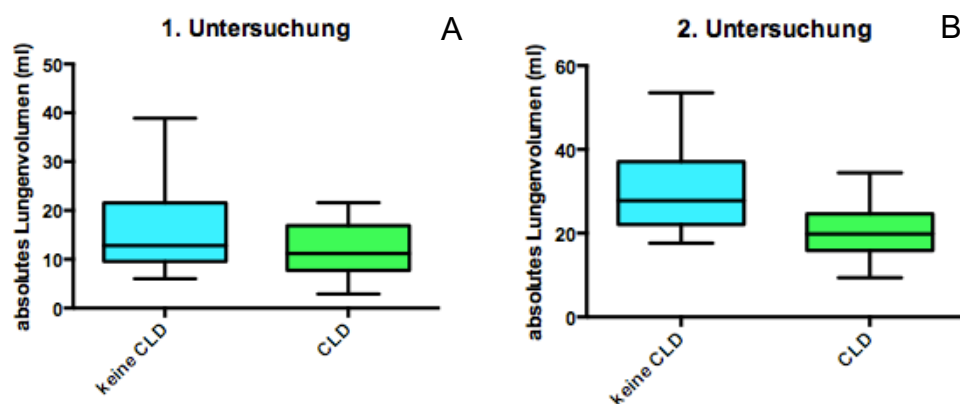


Abb. 4.16: Boxplot des absoluten fetalen Lungenvolumens der Feten mit und ohne CLD Entwicklung in der 1. (A) und 2. US (B). Die Whiskers als Darstellung der 95%-Perzentilen. Statistik ungepaarter T-Test:  $p=0,0224$ ;  $p < 0,0001$

Mithilfe einer logistischen Regressionsanalyse kann der Zusammenhang zwischen absolutem Lungenvolumen, gemessen in 2 Untersuchungen, und der Entwicklung einer CLD durch folgende Formel beschrieben werden:

1. Untersuchung (Ø 26,3 SSW)

$$R_{CLD} = \frac{e^{(1,4736 - 0,1004 \times \text{Absolutes Lungenvolumen})}}{1 + e^{(1,4736 - 0,1004 \times \text{Absolutes Lungenvolumen})}}$$

2. Untersuchung (Ø 33,9 SSW)

$$R_{CLD} = \frac{e^{(3,5938 - 0,1099 \times \text{Absolutes Lungenvolumen})}}{1 + e^{(3,5938 - 0,1099 \times \text{Absolutes Lungenvolumen})}}$$

Demnach zeigt sich, dass Feten mit einem größeren absoluten Lungenvolumen mit niedrigerer Wahrscheinlichkeit eine CLD entwickeln (Abb. 4.14 A). Somit liegt die Wahrscheinlichkeit bei einem absoluten Lungenvolumen von 17 ml in der 33,9 SSW (2.US) postnatal eine CLD zu entwickeln bei 84%. Im Gegensatz dazu entwickeln Feten mit einem absoluten Lungenvolumen von 53 ml nur zu 9% eine CLD. Die ROC-Analyse ergibt für die 1. Untersuchung einen AUC-Wert von 0,664 und für die 2. Untersuchung einen AUC-Wert von 0,793 (Abb. 4.17 B).

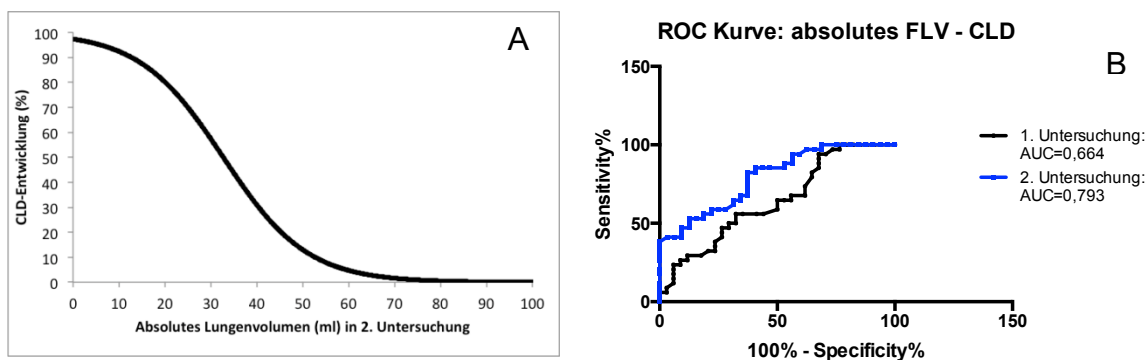
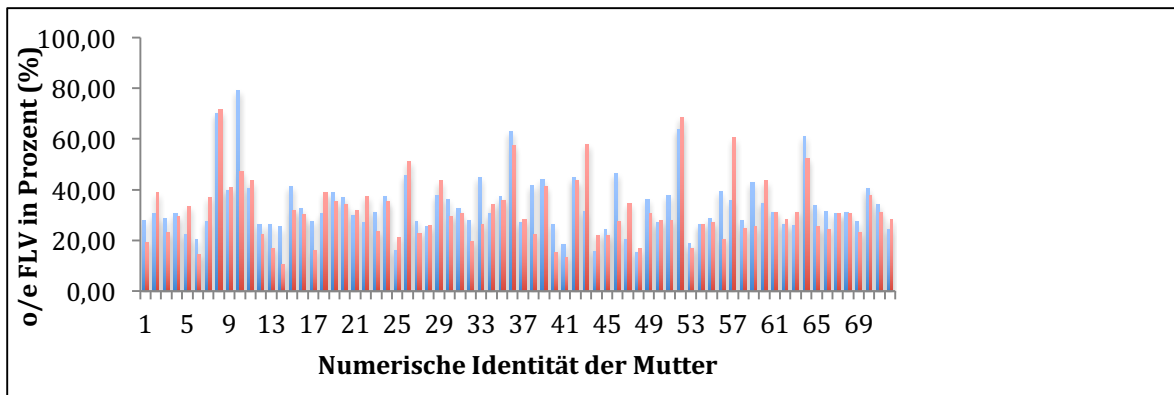


Abb. 4.17: Logistische Regression des aFLV der 2. US (A) und ROC-Analyse (B) des aFLV im Hinblick auf die CLD Entwicklung.

#### 4.4 Das relative Lungenvolumen (o/eFLV; rFLV)

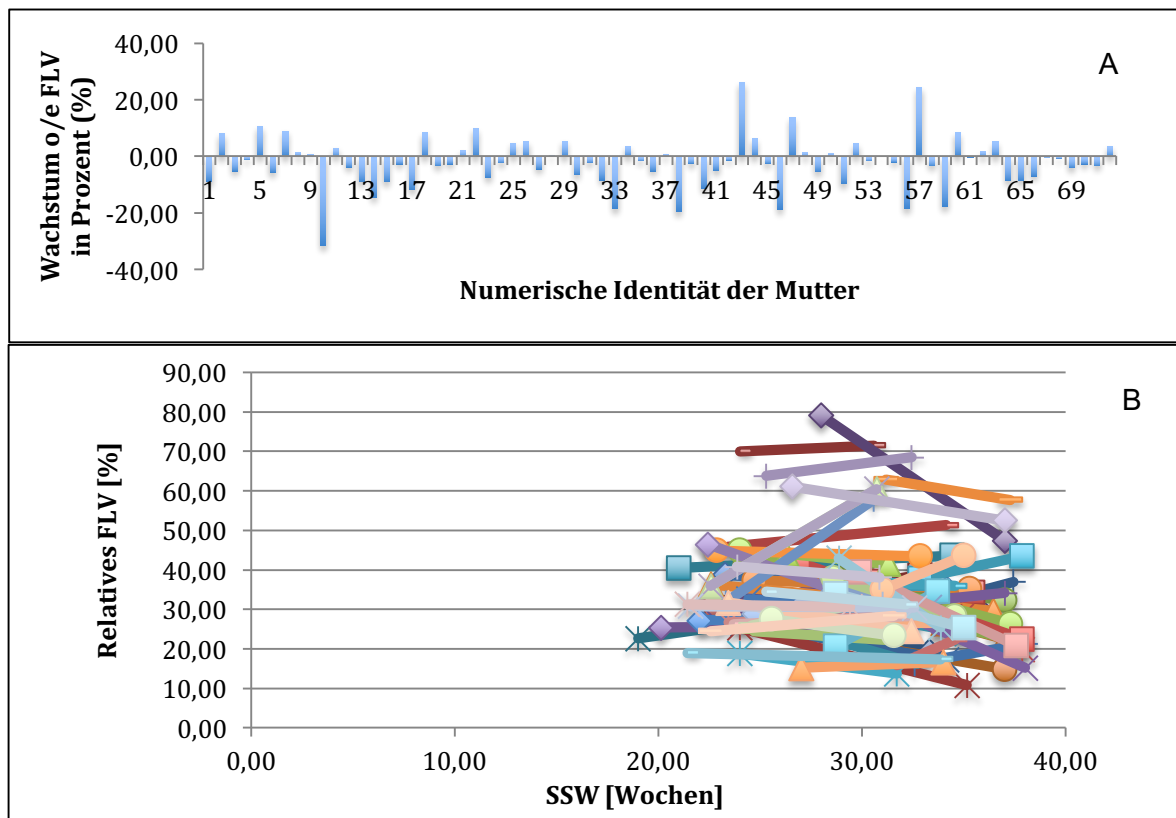
Das relative Lungenvolumen (o/eFLV; rFLV) nach Rypens wird prozentual angegeben und lag bei der ersten Untersuchung durchschnittlich bei  $33,8 \pm 11,9\%$  (15,2% - 79,1%) und bei der 2. Untersuchung bei  $31,8 \pm 12,4\%$  (10,8 % - 71,5%) (Abb. 4.18).



**Abb. 4.18:** Das relative Lungenvolumen mit durchschnittlich 33,8 % in der ersten Untersuchung und durchschnittlich 31,8 % in der zweiten Untersuchung.

##### 4.4.1 Individueller Verlauf des relativen Lungenvolumens

Da das relative Lungenvolumen auf die Schwangerschaftswoche normiert ist, wäre bei über die Schwangerschaft gleich bleibender Schwere der CDH zu erwarten, dass der Wert nahezu konstant bleibt. Es gibt jedoch Feten, bei denen sich das relative Lungenvolumen deutlich ändert. 36,1% der Kinder (26/72) zeigen eine Zunahme des o/eFLV, 1 Kind hatte ein stabiles o/eFLV und 62,5% (45/72) zeigen eine Abnahme. 44,4% der Kinder mit einem abfallenden o/eFLV während der Schwangerschaft bekamen ECMO-Therapie, 1 Kind starb, 26,9% der Kinder mit einem steigenden o/eFLV während der Schwangerschaft erhielten ECMO-Therapie und 2 Kinder starben. 1 Kind von 72 verzeichnete eine Abnahme des o/eFLV von mehr als 20%. 2 von 72 Feten zeigten Zunahmen über 20%. Die durchschnittliche Differenz zum Ausgangswert betrug -2,0%. Somit handelt es sich durchschnittlich um eine geringe Abnahme des relativen Lungenvolumens während der Schwangerschaft (Abb. 4.19 A, B).



**Abb. 4.19:** Der individuelle Verlauf des relativen fetalen Lungenvolumens jedes Patienten mit CDH während der Schwangerschaft. (A) Die durchschnittliche Abnahme des o/eFLV lag bei -2,0%. (B) Jede Linie repräsentiert das o/eFLV eines Patienten mit CDH während der Schwangerschaft.

#### 4.4.2 Berechnung und prognostische Wertigkeit der wöchentlichen Wachstumsraten des relativen Lungenvolumens

Die Wachstumsraten des o/eFLVs fallen aufgrund der Normierung auf die Schwangerschaftswoche gering aus. Das o/eFLV verändert sich durchschnittlich nur um  $-0,24 \pm 1,31$  %/Woche (Abb. 4. 20 A). Die prognostische Wertigkeit der Wachstumsrate des o/eFLV bezüglich der Endpunkte Überlebt/Verstorben, ECMO Ja/Nein und CLD-Entwicklung Ja/Nein ist gering (siehe AUC-Werte in Tab. 13, Abb. 4.20 B). Auch zeigt die Wachstumsrate keine statistisch signifikanten Unterschiede in Überleben/Versterben, ECMO-Bedarf und Entwicklung einer CLD (p-Werte in Tab. 13).



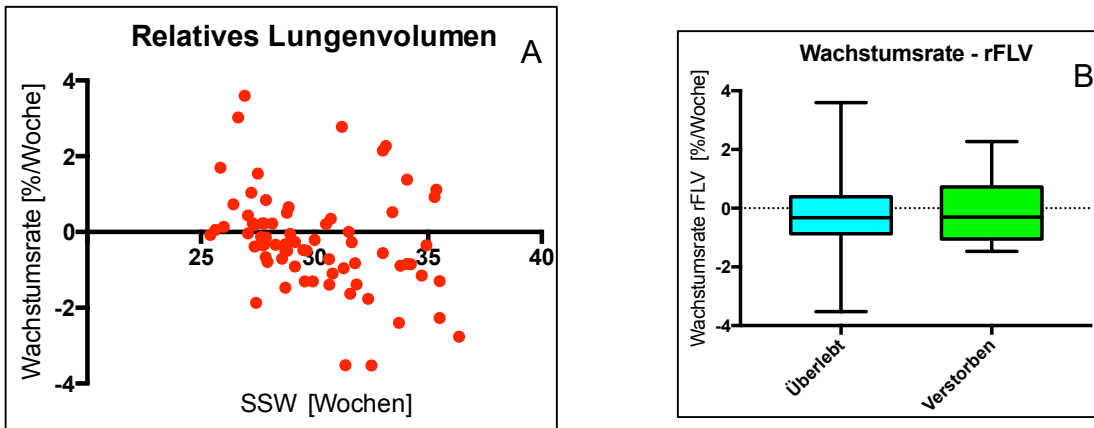


Abb. 4.20: (A) Die mittlere wöchentliche Wachstumsrate des o/eFLV bei Kindern mit CDH während der Schwangerschaft. (B) Boxplot der Wachstumsrate des o/eFLV der überlebenden und verstorbenen Feten. Die Whiskers als Darstellung der 95%-Perzentilen. Statistik: ungepaarter T-Test:  $p > 0,9999$ .

	Überlebt n=66	Verstorben n=6	p	AUC	ECMO n=28	Keine ECMO n=41	p	AUC	CLD n=34	Keine CLD n=32	p	AUC
Wachstumsrate (%/Woche)	-0,3 ±1,1	-0,1± 1,3	>0,9999	0,5	-0,4± 1,1	-0,1± 1,5	0,4129	0,558	-0,4± 1,0	-0,1± 1,6	0,6168	0,536

Tab. 13: Die prognostische Wertigkeit der Wachstumsrate des o/e FLV hinsichtlich Überlebenswahrscheinlichkeit, ECMO-Bedarf und CLD Entwicklung

#### 4.4.3 Prognostische Wertigkeit des o/eFLV im Hinblick auf Überlebenswahrscheinlichkeit, ECMO-Bedarf und Entwicklung einer CLD

Die Kenndaten werden in diesem Abschnitt im arithmetischen Mittel mit Standardabweichung angegeben und der p-Wert wurde mittels ungepaarten zweiseitigem t-Test ermittelt.

##### 4.4.3.1 Der Endpunkt Überleben/Versterben

Der Parameter relatives fetales Lungenvolumen (o/eFLV; rFLV) unterscheidet sich sowohl in der ersten ( $34,9 \pm 11,7$  vs.  $21,6 \pm 5,6$ ;  $p = 0,0011$ ; Abb. 4.21 A), als auch in der zweiten Untersuchung ( $33,0 \pm 12,2$  vs.  $18,7 \pm 4,6$ ;  $p = 0,0012$ ; Abb. 4.21 B) statistisch signifikant zwischen den überlebenden und verstorbenen Neugeborenen.

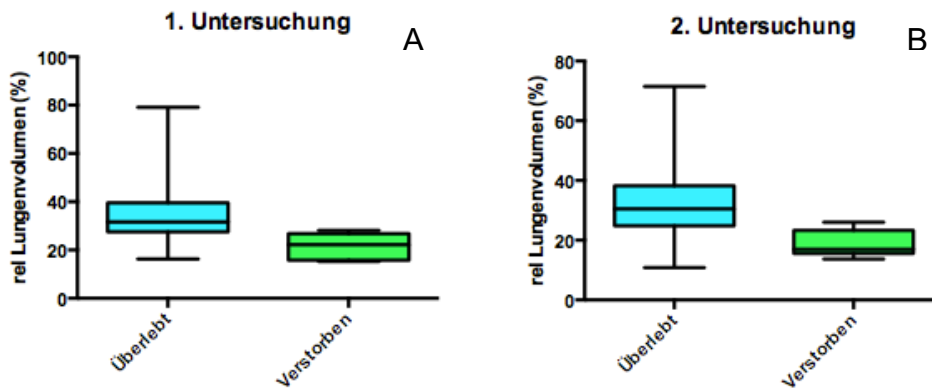


Abb. 4.21: Boxplot des relativen fetalen Lungenvolumens der überlebenden und verstorbenen Feten in der 1. (A) und 2. US (B). Die Whiskers als Darstellung der 95%-Perzentile. Statistik ungepaarter T-Test:  $p=0,0011$ ;  $p=0,0012$

Der Zusammenhang zwischen o/eFLV und der Mortalitätsrate kann mittels logistischer Regression beschrieben werden:

1. Untersuchung ( $\varnothing$  26,3 SSW)

$$R \text{ Mortalität} = \frac{e^{(4,9051 - 0,2725 \times RLV)}}{1 + e^{(4,9051 - 0,2725 \times RLV)}}$$

2. Untersuchung ( $\varnothing$  33,9 SSW)

$$R \text{ Mortalität} = \frac{e^{(3,3527 - 0,2386 \times RLV)}}{1 + e^{(3,3527 - 0,2386 \times RLV)}}$$

Neugeborene, welche in der 26,3 SSW pränatal ein rFLV von 16 % haben, überleben demzufolge nur zu 37%. Liegt das rFLV später in der Schwangerschaft bei 16%, ist die Überlebenschance der Neugeborenen mit 61% höher. (Abb. 4.22 A). Die ROC-Analyse ergibt eine AUC von 0,905 für die erste und eine AUC von 0,904 für die 2. Untersuchung (Abb. 4.22 B)

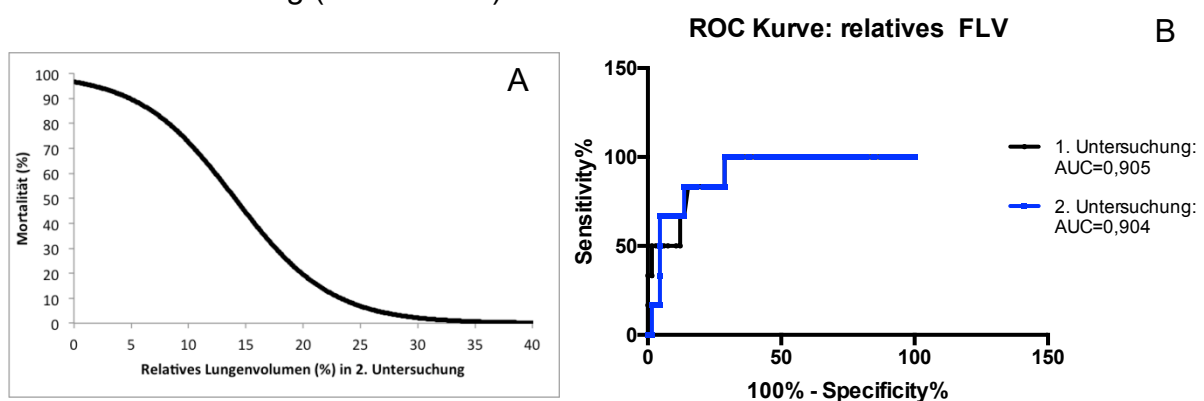
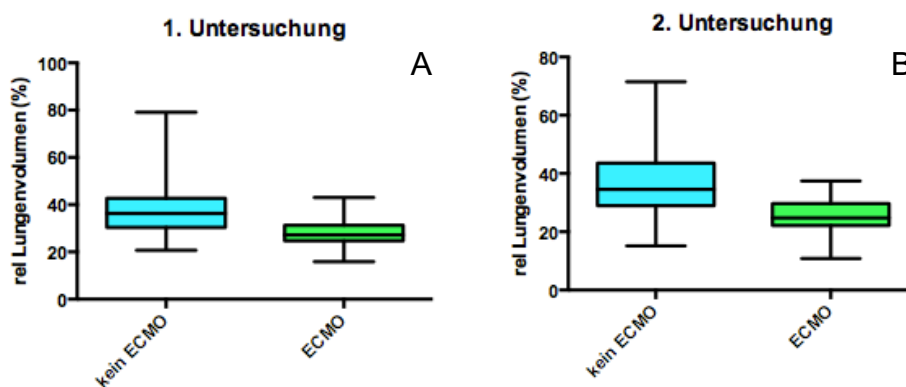


Abb. 4.22: Abb. 4.17: Logistische Regression des o/eFLV in der 2. US (A) und ROC-Analyse (B) des rFLV im Hinblick auf die Überlebenschance.

#### 4.4.3.2 Der Endpunkt ECMO-Bedarf

Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Neugeborenen, die keine ECMO-Therapie erhielten (n=41) und derer, die ECMO bekamen (n=28). Die Werte in der 1. Untersuchung verhalten sich wie folgt:  $38,7 \pm 12,7$  vs.  $27,9 \pm 6,8$ ;  $p < 0,0001$ ; (Abb. 4.23 A). Die Werte der 2. Untersuchung:  $37,4 \pm 12,9$  vs.  $24,9 \pm 6,4$ ;  $p < 0,0001$ ; (Abb. 4.23 B).



**Abb. 4.23: Boxplot des relativen fetalen Lungenvolumens der Feten mit und ohne ECMO-Therapie in der 1. (A) und 2. US (B).** Die Whiskers als Darstellung der 95%-Perzentilen. Statistik ungepaarter T-Test:  $p < 0,0001$ ;  $p < 0,0001$ )

Der Zusammenhang zwischen dem o/eFLV und dem ECMO-Bedarf kann mittels logistischer Regression ermittelt werden:

1. Untersuchung ( $\emptyset$  26,3 SSW)

$$R_{ECMO} = \frac{e^{(4,7121 - 0,1592 \times RLV)}}{1 + e^{(4,7121 - 0,1592 \times RLV)}}$$

2. Untersuchung ( $\emptyset$  33,9 SSW)

$$R_{ECMO} = \frac{e^{(4,3440 - 0,1581 \times RLV)}}{1 + e^{(4,3440 - 0,1581 \times RLV)}}$$

Somit zeigt sich mit steigendem o/eFLV ein sinkender ECMO-Bedarf (Abb. 4.24). Zum Beispiel ist in der 26,3 SSW und einem o/eFLV von 16 % zu 88 % mit einem ECMO Bedarf zu rechnen. Steigt das relative Lungenvolumen an, nimmt die ECMO-Wahrscheinlichkeit ab, sodass ein Neugeborener mit einem o/eFLV von über 63 % nur zu 4 % mit einem ECMO Bedarf rechnen muss. Die ROC-Analyse ergibt einen besseren AUC-Wert in der zweiten Untersuchung (AUC=0,816) als in der ersten Untersuchung (AUC=0,799) (Abb. 4.24 B).

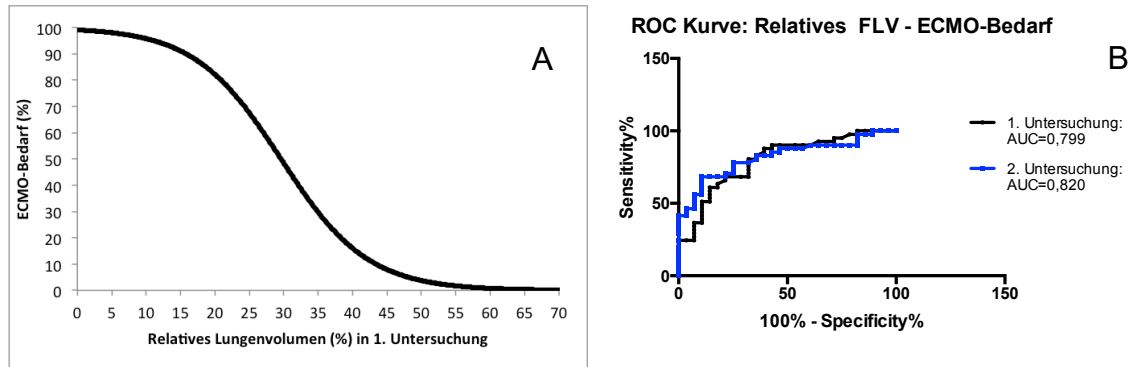


Abb. 4.24: Logistische Regression des rFLV in der 1. US (A) und ROC-Analyse (B) des rFLV im Hinblick auf den ECMO-Bedarf.

#### 4.4.3.3 Der Endpunkt chronische Lungenerkrankung (CLD)

In der ersten Untersuchung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Neugeborenen ohne ( $n=32$ ) ( $39,9 \pm 13,8$ ) und mit ( $n=34$ ) ( $30,3 \pm 6,7$ ) einer CLD-Entwicklung ( $p=0,0008$ ). Dieser Unterschied wird in der 2. Untersuchung noch deutlicher ( $38,7 \pm 13,7$  vs.  $27,6 \pm 7,4$ ;  $p=0,0007$ ) (Abb. 4.25 A, B)

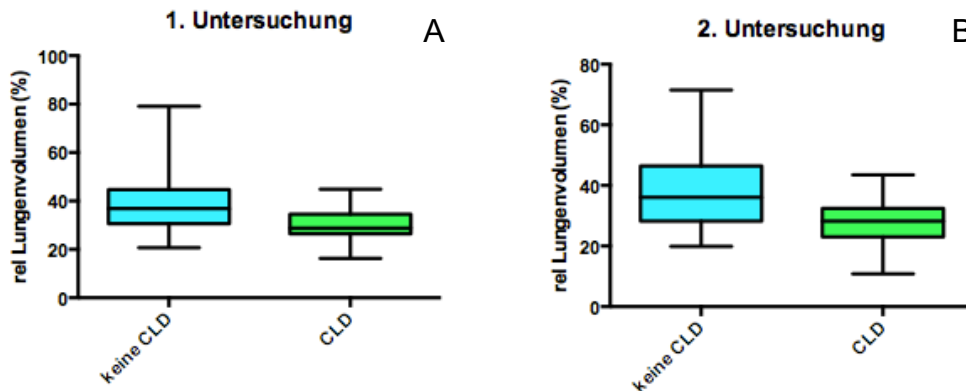


Abb. 4.25: Boxplots des relativen fetalen Lungenvolumens der Feten mit und ohne CLD Entwicklung in der 1. (A) und 2. US (B). Die Whiskers als Darstellung der 95%-Perzentilen. Statistik ungepaarter T-Test:  $p=0,0008$ ;  $p=0,0007$ )

Der Zusammenhang zwischen o/eFLV und Entwicklung einer CLD kann mithilfe der logistischen Regressionsanalyse beschrieben werden:

1. Untersuchung (Ø 26,3 SSW)

$$R\ CLD = \frac{e^{(3,7767-0,1094 \times RLV)}}{1 + e^{(3,7767-0,1094 \times RLV)}}$$

2. Untersuchung (Ø 33,9 SSW)

$$R\ CLD = \frac{e^{(3,5938-0,1099 \times RLV)}}{1 + e^{(3,5938-0,1099 \times RLV)}}$$

Mit Hilfe der Formel kann gezeigt werden, dass Feten mit einem größeren o/eFLV mit niedrigerer Wahrscheinlichkeit eine CLD entwickeln (ABB oben). Somit ist in der 33,86 SSW mit einem o/eFLV von 16% bei 86% der Neugeborenen eine CLD Entwicklung wahrscheinlich. Im Gegensatz dazu entwickeln Feten mit einem o/eFLV von 69% nur zu 2% eine CLD. Die ROC-Analyse ergibt für die 1. Untersuchung einen AUC-Wert von 0,740 und für die 2. Untersuchung einen AUC-Wert von 0,745.

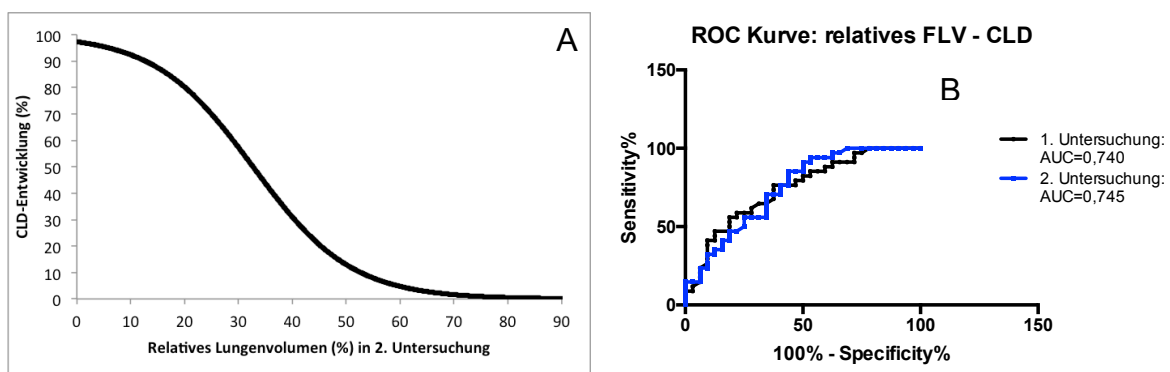
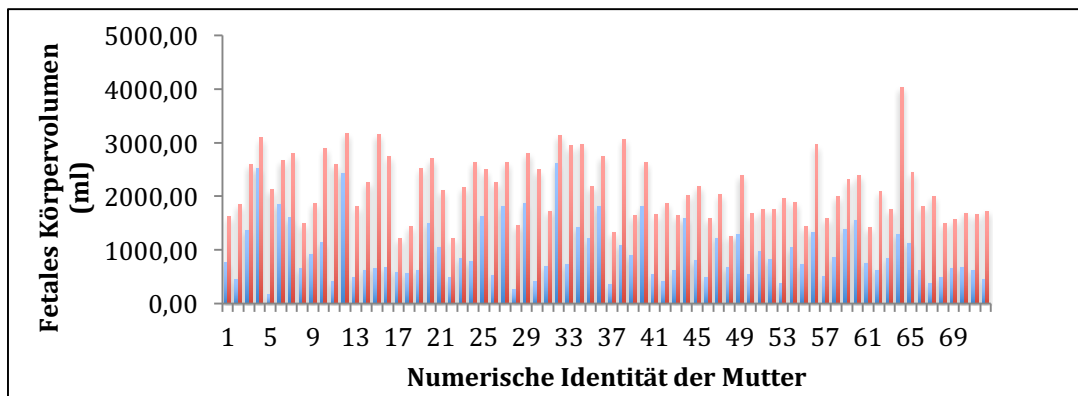


Abb. 4.26: Logistische Regression des o/e FLV in der 2. US (A) und ROC-Analyse (B) des rFLV im Hinblick auf die CLD Entwicklung.

#### 4.5 Das Körpervolumen (FBV)

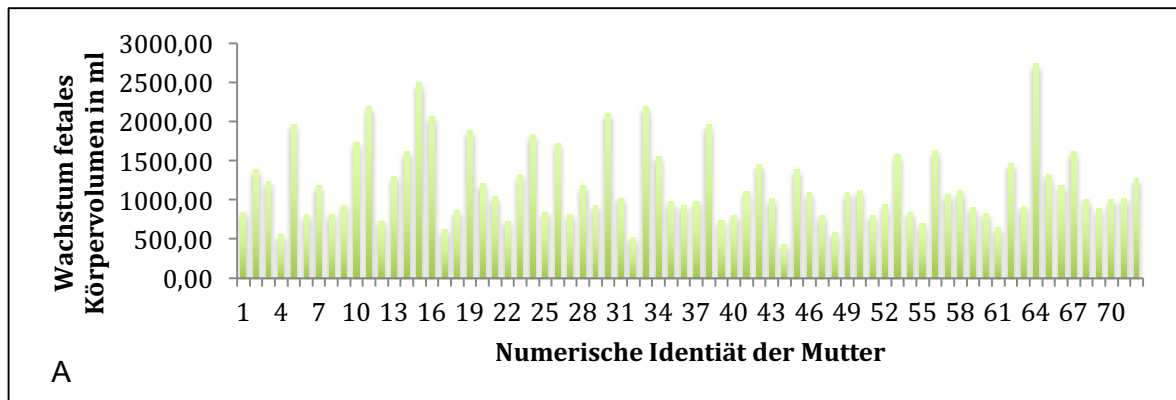
Das Körpervolumen (FBV) lag bei der ersten Untersuchung (26,3 SSW) durchschnittlich bei  $959,7 \pm 546,2$  ml (174 - 2619,3 ml) und bei der 2. Untersuchung (33,9 SSW) bei  $2162,3 \pm 591,5$  ml (1221,4 - 4040,9 ml) (Abb. 4.27). Das Körpervolumen gesunder Kinder liegt laut Cannie et al. in der 33,9 SSW bei 2250,3 ml. Folglich besteht keine relevante Beeinträchtigung der Entwicklung des Körpervolumens durch die kongenitale Zwerchfellhernie (Cannie et al., 2008).



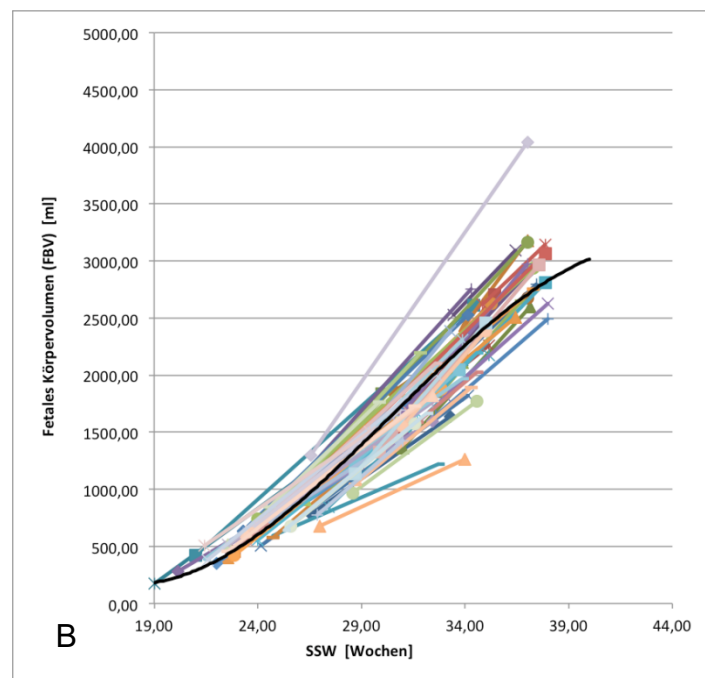
**Abb. 4.27: Das Körpervolumen in der ersten und zweiten US:** durchschnittlich 959,7 ml in der ersten Untersuchung und durchschnittlich 2162,33 ml in der zweiten Untersuchung.

##### 4.5.1 Individueller Verlauf des Körpervolumens

Das Körpervolumen aller Kinder nimmt mit der Zeit zu. Die durchschnittliche Differenz des Körpervolumens zwischen den 2 Untersuchungen beträgt 1202,7 ml mit einer Zunahme von minimal 442,8 ml bis maximal 2740,5 ml. Es zeigt sich eine durchschnittliche Zunahme des Körpervolumens um 125%. 33,3% (25/72) der Feten zeigen nur eine Zunahme von unter 100%, der Rest liegt darüber. Ein sehr früh untersuchtes Kind weist eine Zunahme des Körpervolumens von 1126% auf, von SSW 19,0 mit 174,0 ml auf 2133,5 ml in SSW 33,9 (Abb. 4.28 A, B).



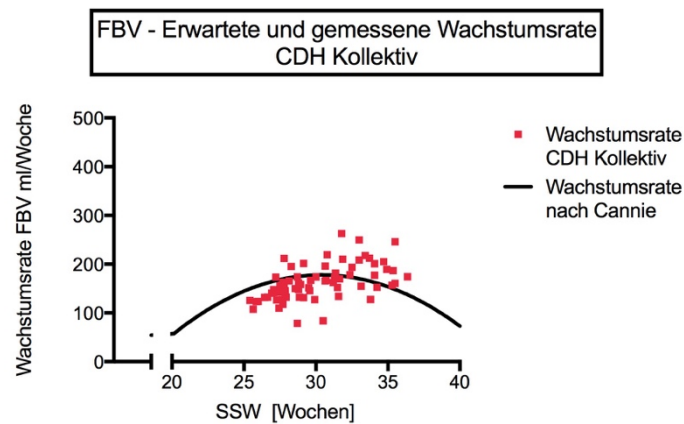
**Abb. 4.28: (A) Das individuelle Wachstum des Körpervolumens jedes Patienten mit CDH.** Die durchschnittliche Zunahme des FBV lag bei 1202,7 ml. **(B) Individueller Verlauf des FBV der Feten mit CDH während der Schwangerschaft.** Jede *Linie* repräsentiert das Körpervolumen eines Patienten mit CDH während der Schwangerschaft. *Die schwarze Linie* zeigt die normale Entwicklung des FBV gesunder Feten (basierend auf der Formel von Cannie et al. (2008))



#### 4.5.2 Berechnung der wöchentlichen Wachstumsraten des FBV

Die durchschnittliche Wachstumsrate des fetalen Körpervolumens (FBV) bei Kindern mit CDH liegt bei 161,7 ml/Woche  $\pm$  35,9 ml/Woche mit einem minimalen Wachstum von 78,5 ml/Woche bis zu einem maximalen Wachstum von 262,8 ml/Woche (Abb. 4.29, rote Punkte). Verglichen mit der Formel der Wachstumsrate nach Cannie et al., welche auf gesunde Feten normiert ist, kann man keinen signifikanten Unterschied zu der Wachstumsrate der Feten mit CDH feststellen (Abb. 4.29, schwarze Linie). Die Wachstumsrate gesunder Feten liegt bei 168,5  $\pm$  9,2 ml/Woche. Wie man anhand der Abbildung erkennen kann, nimmt die Wachstumsrate gesunder Feten ab der 20. SSW zu und ab der 30. SSW wieder ab. Die roten Punkte, welche die Wachstumsraten der Feten mit CDH darstellen, fügen sich gut in dieses Schema ein, was zeigt, dass das

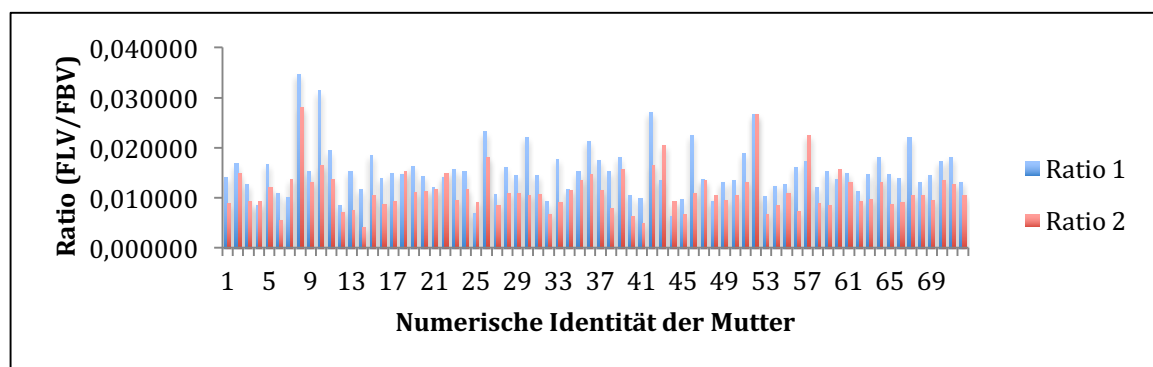
Wachstum des Körpervolumens nicht relevant durch die kongenitale Zwerchfellhernie beeinflusst wird (Abb. 4.29). Es ergibt sich eine relative Wachstumsrate von 96,2 %.



**Abb. 4.29:** Die mittlere wöchentliche Wachstumsrate des FBV bei Kindern mit CDH während der Schwangerschaft. Die schwarze Linie zeigt die normale Wachstumsrate gesunder Kinder (basierend auf der Formel von Cannie et al. (2008)). Jeder rote Punkt repräsentiert die mittlere wöchentliche Wachstumsrate bezogen auf das mittlere Gestationsalter (in Wochen) zwischen den 2 Untersuchungen.

#### 4.6 Der Quotient von Lungenvolumen zu Kindsvolumen (Ratio (FLV/FBV))

Der Quotient von Lungenvolumen zu Kindsvolumen lag in der ersten Untersuchung bei durchschnittlich  $0,015331 \pm 0,005093$  (MIN: 0,006498 – MAX: 0,034796) und in der zweiten Untersuchung (33.9 SSW) fand sich ein durchschnittlicher Wert von  $0,011540 \pm 0,004338$  (0,004166 – 0,028103). Der zu erwartende Quotient gesunder Feten in der 33,9 SSW liegt bei 0,034760 (Abb. 4.30)

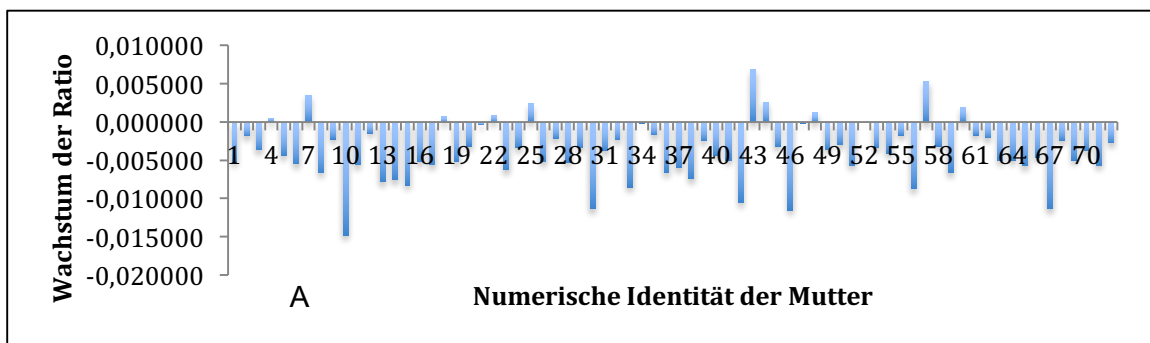


**Abb. 4.30:** Die Ratio (FLV/FBV) mit durchschnittlich 0,015331 in der ersten Untersuchung und durchschnittlich 0,0115401 in der zweiten Untersuchung.

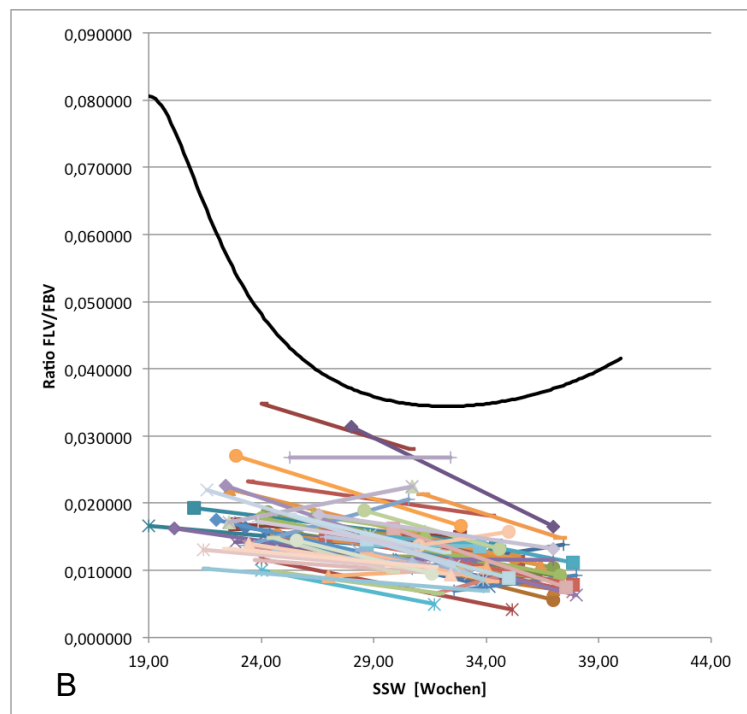


#### 4.6.1 Individueller Verlauf des Quotienten

Das absolute Lungenvolumen der meisten Feten und das Körpervolumen aller Feten steigt während der Schwangerschaft an. Wie sich das Verhältnis dieser beiden Werte im Laufe der Zeit entwickelt, soll die Ratio (FLV/FBV) im Verlauf zeigen. Die Ratio nimmt im Laufe der Zeit bei den meisten Feten ab (92,8%) Es zeigt sich eine durchschnittliche Abnahme der Ratio (FLV/FBV) von  $-0,003791 \pm 0,003881$ . Die größte Abnahme der Ratio (FLV/FBV) liegt bei  $-0,014801$ . Bei 10 von 72 Feten lässt sich eine Zunahme der Ratio beobachten (7,2%) (Abb. 4.31 A, B).



**Abb. 4.31: (A) Das Wachstum der Ratio jedes Patienten mit CDH.** Die durchschnittliche Abnahme der Ratio lag bei  $-0,003791$ . **(B) individueller Verlauf der Ratio der Feten mit CDH während der Schwangerschaft.** Jede Linie repräsentiert die Ratio eines Patienten mit CDH während der Schwangerschaft. Die schwarze Linie zeigt die normale Entwicklung der Ratio gesunder Feten (basierend auf den Formeln von Rypens et al. (2001) und Cannie et al. (2008)).



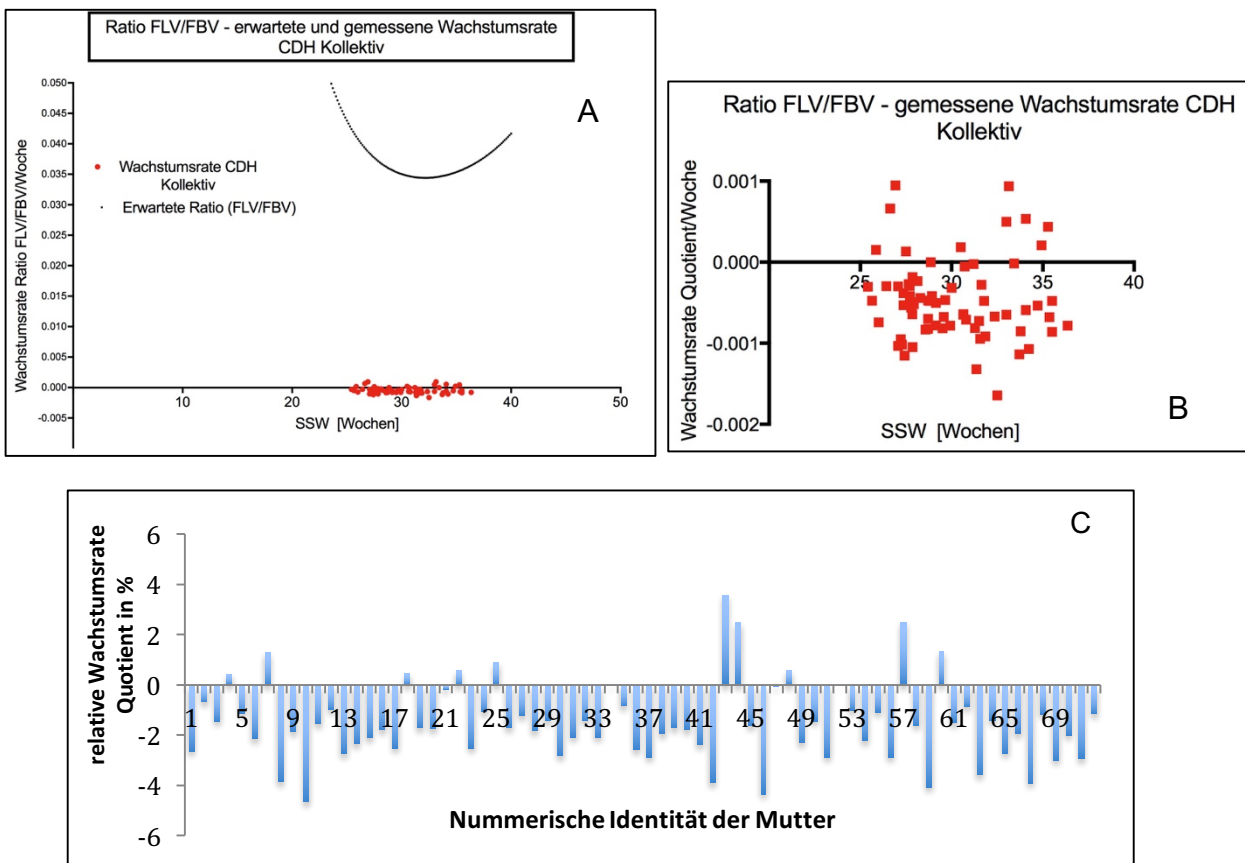
#### 4.6.2 Berechnung und prognostische Wertigkeit der wöchentlichen Wachstumsraten des Quotienten

Die durchschnittliche Wachstumsrate der Ratio (FLV/FBV) bei Kindern mit CDH liegt bei  $-0,000468 \pm 0,00049$  /Woche mit einem minimalen Wachstum von -

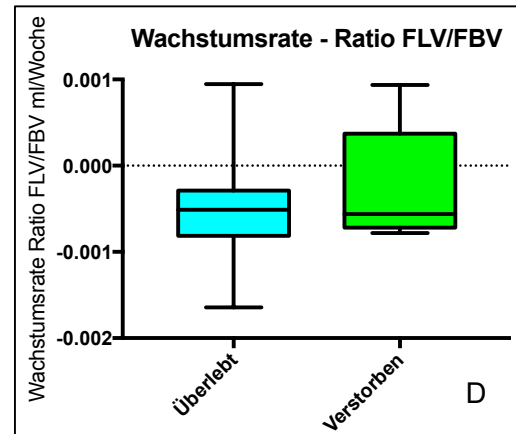
0,001645/Woche bis zu einem maximalen Wachstum von 0,000946/Woche (Abb. 4.32 A, B, rote Punkte). Verglichen mit der erwarteten Wachstumsrate (Abb. 4.32 A, schwarze Linie), welche auf gesunde Feten normiert ist, und in Kapitel 4.2 beschrieben ist, und der Wachstumsrate der Feten mit CDH, ist ein großer Unterschied zu erkennen (Abb. 4.32 A, rote Punkte) (Cannie et al., 2008; Rypens et al., 2001). Die Wachstumsrate gesunder Feten liegt bei durchschnittlich 0,031872/Woche. Es ergibt sich eine relative Wachstumsrate des Quotienten von -1,5% (Abb. 4.32 C). Die Endpunkte Überlebenswahrscheinlichkeit, ECMO-Bedarf und CLD Entwicklung wurden auf prognostische Wertigkeit und Signifikanz geprüft (siehe Tabelle 14, Abb. 4.32 D).

	Überlebt n=66	Verstorben n=6	p	AUC	ECMO n=28	Keine ECMO n=41	p	AUC	CLD n=34	Keine CLD n=32	p	AUC
Wachstumsrate (ml/Woche)	-0,00049	-0,00025	0,5	0,59	-0,00048	-0,00047	0,87	0,51	-0,00054	-0,00043	0,4965	0,55

**Tab. 14: Die prognostische Wertigkeit der Wachstumsrate der Ratio hinsichtlich Überlebenswahrscheinlichkeit, ECMO-Bedarf und CLD Entwicklung**



**Abb. 4.32:** (A) Die mittlere wöchentliche Wachstumsrate der Ratio bei Kindern mit CDH. Die schwarze Linie zeigt die normale Wachstumsrate gesunder Kinder (basierend auf der Formel von Rypens et al. (2001) und Cannie et al (2008). (A und B) Jeder rote Punkt repräsentiert die mittlere wöchentliche Wachstumsrate bezogen auf das mittlere Gestationsalter (in Wochen) zwischen den 2 Untersuchungen von Patienten mit CDH. (C) Die Wachstumsrate der Ratio jedes Patienten als Prozentangabe einer normalen wöchentlichen Wachstumsrate einer Referenzpopulation gesunder Feten (Relative wöchentliche Wachstumsrate). Die durchschnittliche relative Wachstumsrate des aFLV lag bei nur -1,52%. (D) Boxplot der Wachstumsrate der Ratio der überlebenden und verstorbenen Feten. Die Whiskers als Darstellung der 95%-Perzentilen. Statistik: ungepaarter T-Test:  $p=0,5$ .

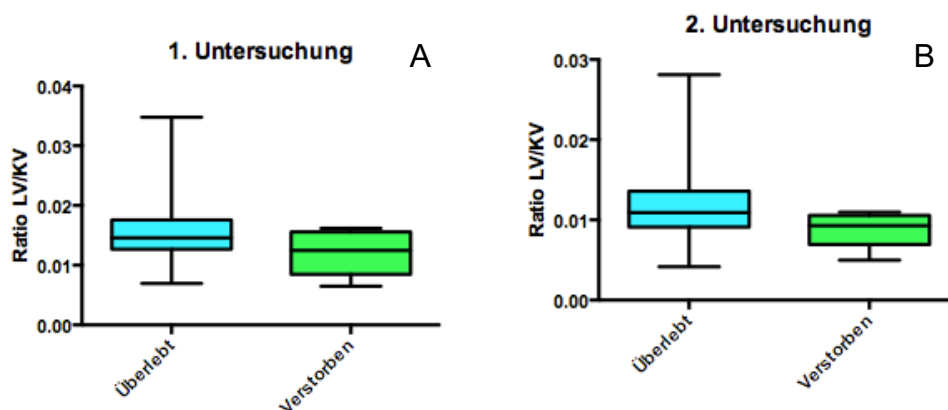


### 4.6.3 Prognostische Wertigkeit des Quotienten im Hinblick auf Überlebenschancen, ECMO-Bedarf und Entwicklung einer CLD

Die Kenndaten werden in diesem Abschnitt im arithmetischen Mittel mit Standardabweichung angegeben, und der p-Wert wurde mittels ungepaartem zweiseitigem t-Test ermittelt.

#### 4.6.3.1 Der Endpunkt Überleben

Der neue Parameter Quotient von Lungenvolumen zu Körpervolumen unterscheidet sich knapp nicht signifikant zwischen den überlebenden Feten ( $n=66$ ) und den verstorbenen Feten ( $n=6$ ). Für die 1. Untersuchung ergaben sich Werte wie folgt: ( $0,01179 \pm 0,00441$  vs.  $0,00878 \pm 0,00218$ ;  $p=0,1568$ ; Abb. 4.33 A). Für die 2. Untersuchung: ( $0,011790 \pm 0,004410$  vs.  $0,008780 \pm 0,002180$ ;  $p=0,0652$ ; Abb. 4.33 B).



**Abb. 4.33:** Boxplots der Ratio (FLV/FBV) der überlebenden und verstorbenen Feten in der 1. (A) und 2. US (B). Die Whiskers als Darstellung der 95%-Perzentilen. Statistik ungepaarter T-Test:  $p=0,1568$ ;  $p=0,0652$

Mithilfe der logistischen Regressionsanalyse ergab sich der Zusammenhang für die Mortalitätsrate:

1. Untersuchung (Ø 26,3 SSW)

$$R \text{ Mortalität} = \frac{e^{(0,7929-235,1 \times \text{Ratio LV/KV})}}{1 + e^{(0,7929-235,1 \times \text{Ratio LV/KV})}}$$

2. Untersuchung (Ø 33,9 SSW)

$$R \text{ Mortalität} = \frac{e^{(0,5986-299,2 \times \text{Ratio LV/KV})}}{1 + e^{(0,5986-299,2 \times \text{Ratio LV/KV})}}$$

Trotz der fehlenden Signifikanz ist ein Zusammenhang zu erkennen. Zum Beispiel führt ein Quotient von 0,004984 in der 33,9 SSW in etwa 29 % zum Tode des Neugeborenen. Jedoch kann man bei einem Quotienten von 0,026763 davon ausgehen, dass das Kind überlebt (<0,1%) (Abb. 4.34 A). Die ROC-Analyse ergab ein AUC von 0,673 für die 1. Untersuchung und ein AUC von 0,731 für die 2. Untersuchung (Abb. 4.34 B).

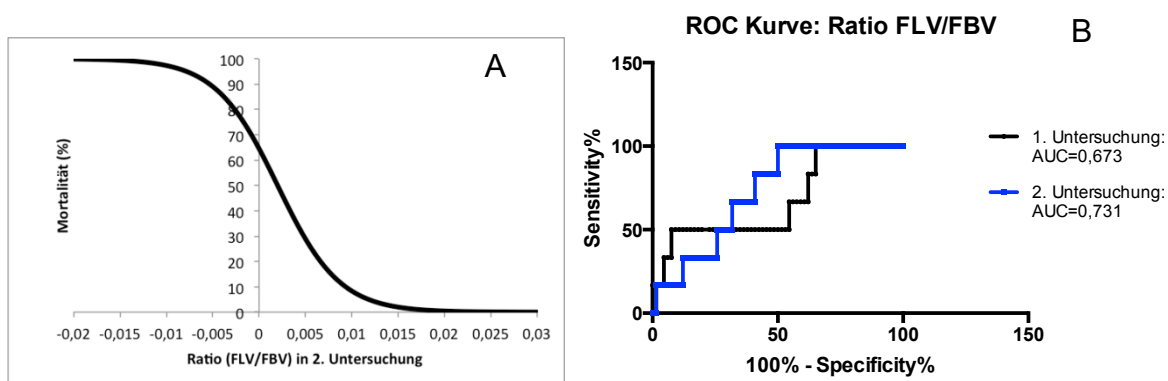
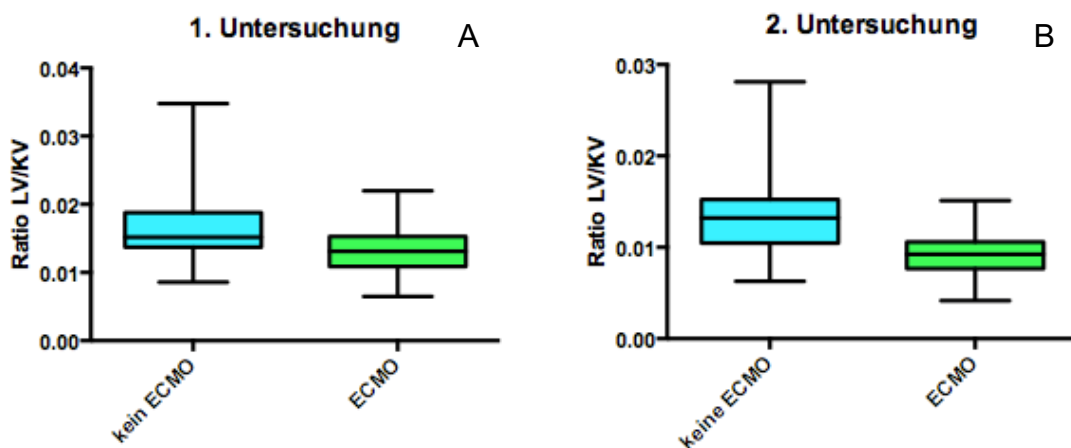


Abb. 4.34: Logistische Regression der Ratio in der 2. US (A) und ROC-Analyse (B) der Ratio im Hinblick auf die Überlebenschwindigkeit.

#### 4.6.3.2 Der Endpunkt ECMO-Bedarf

Von den 72 Feten mit CDH, welche im Rahmen dieser Studie evaluiert wurden, sind 3 Feten aus in Kapitel 4.1.1 beschriebenen Gründen aus der Auswertung ECMO-Bedarf ja/nein herausgefallen. Von den 69 in der Auswertung verbliebenen Feten haben 41 keine ECMO-Therapie bekommen und 28 eine ECMO-Therapie bekommen. Der Vergleich der Ratio von FLV/FBV zwischen den beiden Gruppen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied: 1. Untersuchung:  $0,017030 \pm 0,005580$  vs.

0,013050±0,003310; p=0,0010 (Abb. 4.35 A); 2. Untersuchung: 0,013330±0,004700 vs. 0,009050±0,002290; p<0,0001 (Abb. 4.35 B).



**Abb. 4.35: Boxplot der Ratio der Feten mit und ohne ECMO-Therapie in der 1. (A) und 2. US (B).** Die Whiskers als Darstellung der 95%-Perzentilen. Statistik ungepaarter T-Test: p=0,0010 (1. Untersuchung; p<0,0001 (2. Untersuchung).

Es wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen Ratio von FLV/FBV und dem ECMO-Bedarf zu analysieren.

1. Untersuchung (ø 26,3 SSW)

$$R_{ECMO} = \frac{e^{(3,1173 - 238,1 \times \text{RatioLV/KV})}}{1 + e^{(3,1173 - 238,1 \times \text{RatioLV/KV})}}$$

2. Untersuchung (ø 33,9 SSW)

$$R_{ECMO} = \frac{e^{(4,6289 - 467,2 \times \text{RatioLV/KV})}}{1 + e^{(4,6289 - 467,2 \times \text{RatioLV/KV})}}$$

Ein zunehmender Quotient von FLV/FBV geht mit einem abnehmenden ECMO-Bedarf einher. Somit ist beispielsweise bei einem Quotient von 0,004165 in der 33,9 SSW zu 94 Prozent mit ECMO-Bedarf zu rechnen. Demgegenüber führt ein Quotient von 0,015104 nur zu 8 % zum Bedarf der ECMO-Therapie (Abb. 4.36 A). Um die prognostische Wertigkeit des Quotienten im Hinblick auf den ECMO-Bedarf zu evaluieren wurde eine ROC-Analyse angefertigt, welche für die 1. Untersuchung AUC-Werte von 0,735 und für die 2. Untersuchung AUC-Werte von 0,816 (Abb. 4.36 B).

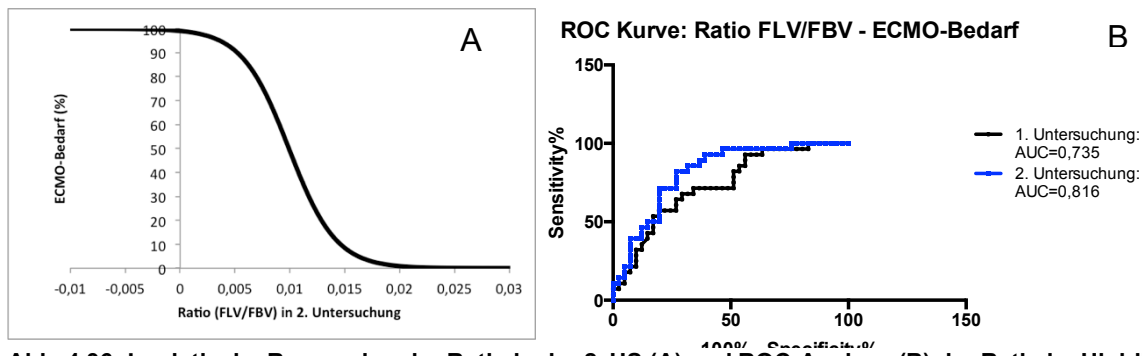


Abb. 4.36: Logistische Regression der Ratio in der 2. US (A) und ROC-Analyse (B) der Ratio im Hinblick auf den ECMO-Bedarf.

#### 4.6.3.3 Der Endpunkt CLD Entwicklung

32 Neugeborene entwickelten nach der Geburt eine CLD und 34 Neugeborene entwickelten keine CLD. Der Vergleich der Ratio von FLV/FBV zwischen den beiden Gruppen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied. Hierbei ergeben sich für die 1. Untersuchung folgende Werte:  $0,017410 \pm 0,005910$  vs.  $0,013950 \pm 0,003520$ ;  $p=0,0026$  (Abb. 4.37 A). Für die 2. Untersuchung ergeben sich folgende Werte:  $0,1377 \pm 0,00508$  vs.  $0,00993 \pm 0,00257$ ;  $p=0,0004$  (Abb. 4.37 B).

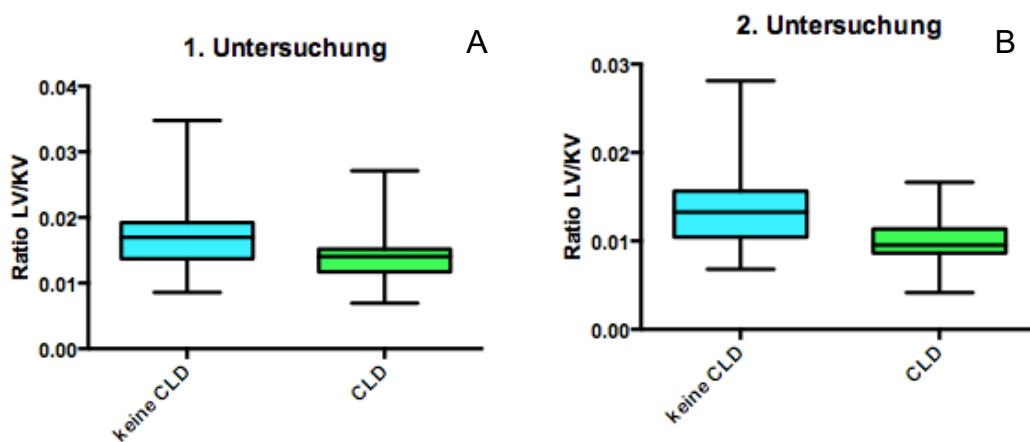


Abb. 4.37: Boxplot der Ratio der Feten mit und Ohne CLD Entwicklung in der 1. (A) und 2. US (B). Die Whiskers als Darstellung der 95%-Perzentilen. Statistik ungepaarter T-Test:  $p=0,0026$  (1. Untersuchung;  $p=0,0004$  (2. Untersuchung).

Es wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen der Ratio (FLV/FBV) und der Entwicklung eines CLD zu analysieren:

#### 1. Untersuchung (ø 26,3 SSW)

$$R\ CLD = \frac{e^{(2,7162-172,5 \times RatioLV/KV)}}{1 + e^{(2,7162-172,5 \times RatioLV/KV)}}$$

#### 2. Untersuchung (ø 33,9 SSW)

$$R\ CLD = \frac{e^{(3,6973-317,6 \times RatioLV/KV)}}{1 + e^{(3,6973-317,6 \times RatioLV/KV)}}$$

Somit entwickelt ein Neugeborenes mit einem Quotient gemessen in der 33,86 SSW von 0,004165596 zu 91% Prozent eine chronische Lungenerkrankung. AUC-Werte der 1. Untersuchung: 0,718. AUC-Wert der 2. Untersuchung: 0,755 (Abb. 4.38 A, B).

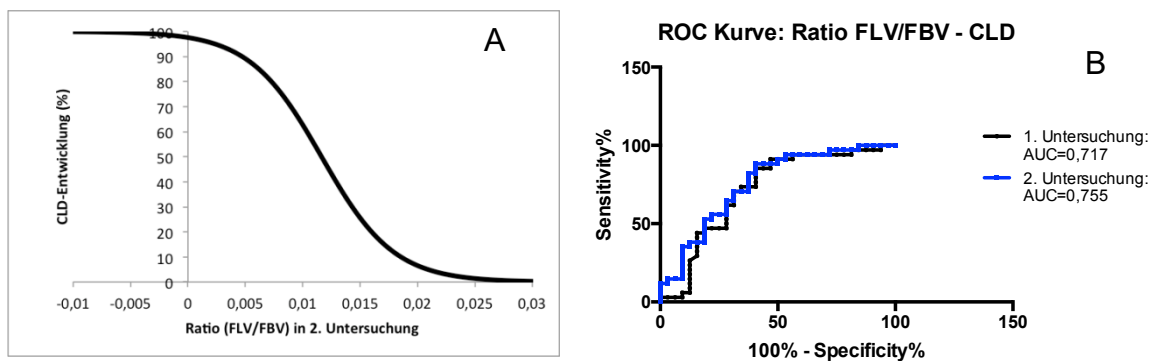


Abb. 4.38: Logistische Regression der Ratio in der 2. US (A) und ROC-Analyse (B) der Ratio im Hinblick auf die CLD Entwicklung.

#### 4.7 Multiple logistische Regressionen und das absolute FLV, das relative FLV und der Quotient FLV/FBV im Vergleich

Eine multiple logistische Regression hat gezeigt, dass die Kombination aus dem in der 2. MR-Untersuchung gemessenen aFLV, o/eFLV und FBV einen höheren AUC-Wert bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit aufweist, als die einzelnen AUC-Werte. (AUC=0,962 vs. AUC=0,922; AUC=0,904). Somit hat die Kombination der drei Parameter eine sehr hohe prognostische Wertigkeit. Zusätzlich wurde der AUC-Wert aus der Kombination 2. aFLV, 2. o/eFLV und dem Geburtsgewicht, als postpartaler Parameter gebildet. Auch hier zeigt sich ein höherer AUC-Wert aus oben genannter

Kombination bei der Vorhersage der Überlebenswahrscheinlichkeit von Kindern mit CDH (AUC=0,970 vs. AUC=0,922; AUC=0,904).

In Tabelle 14 sind das absolute fetale Lungenvolumen, das relative fetale Lungenvolumen und die Ratio (FLV/FBV) sowie deren wöchentliche Wachstumsraten im Vergleich dargestellt.

	Überlebt	Verstorben	P	AUC	ECMO	Kein ECMO	P	AUC	CLD	Keine CLD	P	AUC
<b>1. aFLV (ml)</b>	14,3±7,0	7,2±2,2	0,0043	0,855	10,8±5,2	16,2±7,2	0,0004	0,753	12,2±5,2	16,1±7,99	0,0224	0,664
<b>2. aFLV (ml)</b>	25,3±9,2	13,6±3,6	0,0007	0,922	18,6±4,8	29±9,3	<0,0001	0,848	20,8±5,9	30±9,6	<0,0001	0,793
<b>aFLV-Wachstumsrate (ml/Woche)</b>	1,4±0,12	1,04±0,39	0,1628	0,673	1,01±0,73	1,72±1,01	0,0023	0,7173	1,13±0,77	1,72±1,12	0,0161	0,6723
<b>1. rFLV (%)</b>	34,94	21,60	0,0011	0,905	27,87	38,70	<0,0001	0,799	30,25	39,91	0,0007	0,740
<b>2. rFLV (%)</b>	32,99	18,70	0,0012	0,904	24,88	37,41	<0,0001	0,816	27,59	38,73	0,0008	0,745
<b>rFLV-Wachstumsrate (%/Woche)</b>	-0,25±1,1	-0,08±1,3	>0,9999	0,5	-0,39±1,1	-0,12±1,5	0,4129	0,5584	-0,41±1,0	-0,08±1,6	0,6168	0,5358
<b>1. Ratio</b>	0,016	0,012	0,15	0,67	0,013	0,017	0,0010	0,735	0,014	0,017	0,0025	0,717
<b>2. Ratio</b>	0,012	0,009	0,06	0,73	0,009	0,013	<0,0001	0,816	0,01	0,014	0,0004	0,754
<b>Ratio-Wachstumsrate (ml/Woche)</b>	-0,00049	-0,00025	0,5	0,59	-0,00048	-0,00047	0,87	0,51	-0,00054	-0,00043	0,4965	0,55

Tab. 14: Die prognostische Wertigkeit (ROC-Analyse) und die p-Werte der Parameter : aFLV, o/e FLV und Quotient aus FLV/FBV im Vergleich.



## 5. DISKUSSION

Trotz verbesserter therapeutischer Möglichkeiten wie ECMO-Therapie und fetale Interventionstherapie bleibt die kongenitale Zwerchfellhernie eine schwere Erkrankung mit hohen Mortalitäts- und Morbiditätsraten. Daher ist es enorm wichtig, prognostische Faktoren wie chromosomale Syndrome, Frühgeburtlichkeit oder pränatale Trachealokklusionen (siehe Kapitel 3.1) aus der Auswertung auszuschließen, um die Lungenhypoplasie und die damit verbundene pulmonale Hypertonie als Prognosefaktoren zu erhalten. Um die Eltern gut beraten zu können, braucht man valide Prognoseparameter, welche die erwartete Entwicklung des Feten bestmöglich vorhersagen können. Das primäre Ziel dieser Arbeit war, zu prüfen, ob die Mehrfachmessungen der Ratio (FLV/FBV) solch ein valider Prognoseparameter sind und wie sich dieser während der Schwangerschaft verhält. Jedoch muss man im klinischen Alltag beachten, dass auch bei gleichen Voraussetzungen von Seiten der pränatalen Messwerte der postnatale Verlauf von unvorhersehbaren Komplikationen geprägt sein kann.

Büsing et al. (Busing et al., 2008a) konnten zeigen, dass das im Magnetresonanztomographen bestimmte Lungenvolumen ein valider Parameter ist um die Lungenhypoplasie zu quantifizieren. Dies wurde von diversen Studien mehrfach bestätigt (Gorincour et al., 2005b; Jani et al., 2008a; Neff et al., 2007). Um diesen Parameter unabhängig vom Gestationsalter betrachten zu können, wurde dieser auf das zu erwartende Lungenvolumen eines Normalkollektivs normiert. Das sogenannte o/eMR-FLV (relatives Lungenvolumen) ist ein zuverlässiger Prognoseparameter, wenn die Bestimmung der postpartalen Mortalität, des ECMO-Bedarfs oder die Entwicklung einer CLD evaluiert wird (Debus et al., 2013; Jani et al., 2008a; Kilian et al., 2009a). Da sich jedoch nicht jedes Kind der Norm entsprechend entwickelt, muss man die individuelle Entwicklung betrachten. Cannie et al. (Cannie et al., 2008) konnten zeigen, dass die Lungenvolumenentwicklung gesunder Feten mit der Entwicklung des Körpervolumens (FBV) korreliert. Darüber hinaus konnten postmortem Untersuchungen das Ausmaß der Lungenhypoplasie durch den Quotienten aus Lungengewicht und Körpergewicht bestimmen (De Paepe et al., 2014). Ein pränatales Äquivalent dazu wäre die MR-tomographische Messung des Lungenvolumens und des Körpervolumens. Weidner et al. (Weidner et al., 2014a) konnten zeigen, dass der Quotient aus fetalem Lungenvolumen zu fetalem

Körpervolumen ein geeigneter Parameter ist, um das Überleben und ECMO-Bedarf der Feten vorherzusagen. Da der Parameter unabhängig von einer Kontrollgruppe ist, verbessert er die prognostische Wertigkeit besonders gegenüber den anderen Parametern, in Bezug auf Kinder mit von der Norm abweichendem Wachstum, z.B. einer Wachstumsretardierung.

Bislang konnte in einer Studie von Weidner et al. aus dem Jahr 2014 gezeigt werden, dass die Ratio (FLV/FBV) ein guter unabhängiger pränataler Prognoseparameter ist. Mithilfe dieses Parameters kann man eine Vorhersage über den klinischen Verlauf der Kinder vornehmen (Weidner et al., 2014a).

In dieser Studie wurde zudem die prognostische Wertigkeit des Parameters bezüglich der Entwicklung einer chronischen Lungenerkrankung untersucht. Darüber hinaus wurde die Entwicklung des Parameters während der Schwangerschaft untersucht, um den bestmöglichen Zeitpunkt der MR-tomographischen pränatalen Untersuchung der CDH bestimmen zu können.

### **5.1 Das Patientenkollektiv und die Mortalität**

Es wurden insgesamt 100 Patienten mit angeborener Zwerchfellhernie in diese Studie eingeschlossen. Jedoch unterlagen die Patienten dieser Studie einer Patientenselektion. Es wurden Ausschlusskriterien wie assoziierte Fehlbildungen, Syndrome, Trachealballontherapie und Frühgeburtlichkeit gewählt. Diese bedingen per se Veränderungen des klinischen Verlaufes. Im Rahmen dieser Arbeit lag der Fokus der Prognoseabschätzung auf dem Ausmaß der Lungenhypoplasie. Somit konnten von den ursprünglich 100 Feten nur 72 Feten in die Studie eingeschlossen werden, was einer Dropout-Rate von 28 entspricht und eine Schwäche dieser Studie darstellt.

Die Mortalitätsrate in dieser Studie liegt bei 8,3%, was im Vergleich zu anderen Studien einer hohen Überlebensrate entspricht. Diese Diskrepanz lässt sich vor allem durch die Patientenselektion erklären. Vergleichbare Studien geben Mortalitätsraten von 10% bis 85% an (van den Hout et al., 2009). Daher muss man populationsbasierte Studien ganz klar von dieser Art von Studienkollektiv trennen, da die vorliegende Arbeit nicht die Berechnung insgesamt Mortalitäten und Morbiditäten bei CDH zum Ziel hatte, sondern vielmehr die Entwicklung und die prognostische Wertigkeit des absoluten Lungenvolumens, des relativen Lungenvolumens und der Ratio (FLV/FBV)

während der Schwangerschaft sowie für den klinischen Verlauf. Hierauf wurde in Kapitel 2.1.5 eingegangen.

## **5.2 Die Sicherheitsaspekte der MRT**

Für die Berechnung der Ratio (FLV/FBV) musste sowohl das absolute FLV als auch das absolute FBV mittels Magnetresonanztomographie gemessen werden. Die Sicherheit bzw. Ungefährlichkeit muss bei allen fetalen Magnetresonanztomographien geprüft und bewertet werden. Hierbei sollten mögliche teratogene Folgen oder Hörschädigungen aufgrund von Lärmbelastigung während der Untersuchung ausgeschlossen werden. Bei der Beurteilung der Frage, ob MR-Untersuchungen für ungeborene Feten gefährlich sind, liegt nur begrenzte Erfahrung vor. Teratogene Effekte, welche in Tierversuchen gezeigt werden konnten, treten jedoch in keinen menschlichen Follow-Up Studien mit den in klinischen Untersuchungen verwendeten MR-Protokollen auf. In einer Follow-Up Studie von Kok et al. konnte gezeigt werden, dass Feten, die im 3. Trimester magnetresonanztomographische Messungen erhielten, keine schädlichen Folgen postnatal erlitten (Kok et al., 2004). Hervorzuheben ist, dass die Neugeborenen in oben genannter Studie keine schlechteren Ergebnisse im postnatal durchgeführten Hörtest zeigten (Kok et al., 2004). Eine mögliche Lärmschädigung wird jedoch immer noch im Rahmen von Studien getestet. Vor allem im ersten Drittel der Schwangerschaft, in dem die Organogenese stattfindet, sollte eine MR-Untersuchung nur eingesetzt werden bei dringenden Fragestellungen, die nicht anderweitig geklärt werden können (Chen et al., 2008).

## **5.3 Die Messung des Lungen-und Ganzkörpervolumens**

Für die Beurteilung der Entwicklung des Lungen-und Ganzkörpervolumens während der Schwangerschaft waren mindestens 2 MRT-Untersuchungen während der Schwangerschaft nötig. Die Messungen wurden an einer Leonardo Workstation mithilfe einer Volumetrie-Software (ARGUS, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) sowie mit dem Programm OsiriX durchgeführt. Das auf diese Weise erhobene fetale Lungenvolumen wurde bereits in mehreren Studien als wertvoller prognostischer Parameter für CDH-Patienten bestätigt (Barnewolt et al., 2007; Gorincour et al., 2005a; Rypens et al., 2001). In einer früheren Studie von Büsing et al. konnte gezeigt werden, dass die Methode der Messung des absoluten

Lungenvolumens sowohl valide als auch reliabel ist (Busing et al., 2008a). Hierbei wurde ein Kollektiv von 40 Feten mit CDH untersucht und 28 Lungenmodelle aufsteigender Volumina entwickelt, die analog zur Messung der Patienten in der MRT untersucht und ausgewertet wurden. Durch koronare und sagittale HASTE-Sequenzen mit größerem FOV wurde das Standarduntersuchungsprotokoll erweitert, dass eine Erfassung des ganzen Feten zur Ganzkörpervolumetrie möglich war (Abb. 3.4). Cannie et al. ermittelten eine Normkurve für die Entwicklung des fetalen Körpervolumens während der Schwangerschaft mithilfe MRT-tomographischer Messungen (Abb. 4.4 A). Laut dieser Studie ist anzunehmen, dass die Zwerchfellhernie das fetale Wachstum nicht beeinflusst (Cannie et al., 2008). Um die Ratio (FLV/FBV) zu erhalten, wurde der Quotient von fetalem Lungenvolumen zu Kindsvolumen berechnet (siehe Kapitel 2.2.2.3). Die Ratio (FLV/FBV) zeigte bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit und der Notwendigkeit einer ECMO-Therapie eine gute Vorhersagekraft. Die Unabhängigkeit von einer Kontrollgruppe und die Genauigkeit der Vorhersage bezogen auf wachstumsgeminderter Feten macht die Ratio (FLV/FBV) zu einem wichtigen Prognoseparameter (Weidner et al., 2014a). In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Ratio sowohl ein geeigneter Prognoseparameter der CDH bezüglich ECMO-Bedarf und der Entwicklung einer chronischen Lungenerkrankung darstellt. Um das relative Lungenvolumen bilden zu können, wurde der Quotient aus gemessenem Lungenvolumen zu erwartetem Lungenvolumen gebildet (siehe Kapitel 2.2.2.2). Dieser Parameter wird in vielen Studien als sehr reliabler prognostischer Parameter bezüglich Überlebenswahrscheinlichkeit, ECMO-Bedarf und Entwicklung einer CLD beschrieben (Debus et al., 2013; Jani et al., 2008a; Kilian et al., 2009a), ist jedoch abhängig von der Nutzung einer Kontrollgruppe altersentsprechender gesunder Feten.

### **5.4 Statistische Beschreibung des Patientenkollektivs**

Von 72 Feten mit CDH, welche in diese Studie eingeschlossen wurden, haben 91,7% (66/72) überlebt. 8,3% (6/72) der Feten sind postnatal verstorben. Eine ECMO-Therapie erhielten 38,9% (28/69) und 61,1% (44/69) der Kinder erhielten keine ECMO-Therapie. Die Lebenserwartung dreier Kinder war so schlecht, dass sie schon vor einer möglichen ECMO-Therapie verstorben sind und somit nicht bei der Auswertung der ECMO-Therapie berücksichtigt wurden (4,2% (3/72)).

51,52% (34/66) der Kinder haben postnatal eine CLD entwickelt. 48,48% (32/66) der Kinder entwickelten keine CLD. In der Datenanalyse anhand der Endpunkte Überlebt/Verstorben und ECMO-Bedarf Ja/Nein sind relevante Einflussgrößen, wie das Alter der Mutter oder die Schwangerschaftsdauer bei Geburt nahezu identisch. Jedoch zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den verstorbenen und überlebten Feten im Geburtsgewicht, beim absoluten FLV in beiden Untersuchungen, beim relativen FLV in beiden Untersuchungen und dem Körpervolumen in der 2. Untersuchung.

Das Geburtsgewicht ist bei den verstorbenen Feten durchschnittlich um 838,6 g niedriger als bei den gesunden Feten und unterscheidet sich somit statistisch signifikant ( $p < 0,001$ , Tab1). Laut der WHO beträgt bei der Geburt das mediane Gewicht von Mädchen 3200 g (5%-Perzentile: 2500 g - 95%-Perzentile: 4000 g), das von Jungen 3300 g (5%-Perzentile: 2600 g - 95%-Perzentile: 4100 kg) (WHO-child growth standards, 2006). In dieser Studie beträgt das Geburtsgewicht der verstorbenen Neugeborenen durchschnittlich 2265 g (MIN: 1645 g–MAX: 2795 g). Das durchschnittliche Geburtsgewicht der überlebenden Kinder beträgt 3103,6 g (MIN: 2000 g–MAX: 4375 g), was nahezu dem medianen Gewicht von gesunden Kindern laut WHO entspricht (WHO-child growth standards). In der Datenanalyse anhand der Endpunkte ECMO Ja/Nein und Entwicklung einer CLD Ja/Nein zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Geburtsgewicht. Es waren mehr männliche Feten (61,1%) von der CDH betroffen als weibliche Feten. In einer Studie von Berlit et al. zeigte sich eine ähnliche Verteilung mit 58,4% männlichen Feten im CDH-Kollektiv. Es konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Überlebenschancen und des ECMO-Bedarfs eruiert werden (Berlit et al., 2012).

### **5.5 Die normale Entwicklung des Lungenvolumens und Körpervolumens**

In einer Studie von Cannie et al. wurden Normkurven für die Lungenentwicklung in Abhängigkeit vom fetalen Körpervolumen aufgestellt. Es wurden 200 Feten, welche zwischen der 16. und 40. SSW MR-tomographisch untersucht wurden und keine strukturellen fetale Anomalien besaßen, in diese Studie eingeschlossen. Laut der Studie korreliert das fetale Körpervolumen stark mit dem Lungenvolumen und kann somit als Normierungswert bei der Ratio (FLV/FBV) verwendet werden (Cannie et al., 2008). Das absolute Lungenvolumen steigt bei gesunden Feten mit zunehmendem absolutem Körpervolumen im Verlauf an (Abb. 4.7) (Cannie et al., 2008). Die

erhobenen Daten bestätigen, dass das Lungenvolumen bei Kindern mit CDH aufgrund der Entwicklung einer Lungenhypoplasie geringer ist. Die Wachstumsrate des FLV (bzw. FBV; Ratio (FLV/FBV)) ist ein weiterer Parameter, der in der vorliegenden Dissertation errechnet wird und beschreibt, wie viel Milliliter das Lungenvolumen (bzw. Körpervolumen; Ratio (FLV/FBV)) pro Woche zunimmt. Ein Vergleich zu gesunden Feten im gleichen Gestationsalter wird in Kapitel 4.3 besprochen.

### **5.6 Das absolute Lungenvolumen: Der individuelle Verlauf, die wöchentlichen Wachstumsraten und die prognostische Wertigkeit des Verlaufs im Hinblick auf Überlebenswahrscheinlichkeit, ECMO-Bedarf und Entwicklung einer CLD**

Das absolute FLV ist laut diverser Studien ein sehr guter prognostischer Parameter, was die Überlebenswahrscheinlichkeit betrifft (Busing et al., 2008b; Gorincour et al., 2005a; Jani et al., 2008a; Neff et al., 2007). Die vorliegende Arbeit konnte dies bestätigen. Das aFLV ist sowohl in der 1. Untersuchung signifikant kleiner bei den verstorbenen Neugeborenen als bei den überlebenden Kindern (7,2 ml vs. 14,3 ml; absolute Differenz: 7,1 ml;  $p=0,0043$ ) als auch in der 2. Untersuchung (13,6 ml vs. 25,3 ml; absolute Differenz: 11,7 ml;  $p=0,0007$ ), wobei der p-Wert in der 2. Untersuchung eine höhere Signifikanz zeigt. Folglich ist die Vorhersagekraft des absoluten fetalen Lungenvolumens bezüglich des Überlebens zu einer späteren Schwangerschaftswoche stärker als in einer früheren Schwangerschaftswoche. Wie zu erwarten, haben die Feten mit ECMO und diejenigen, die eine CLD entwickelt haben, in der Datenanalyse ECMO Ja/Nein und CLD Ja/Nein, sowohl in der 1. Untersuchung als auch in der 2. Untersuchung, ein signifikant kleineres absolutes fetales Lungenvolumen als die Feten ohne ECMO-Therapie und ohne Entwicklung einer CLD (Tab 7,8,10,11) (ECMO: (1. US  $p=0,0004$ ; 2. US  $p<0,0001$ ); CLD: (1. US  $p=0,0224$ ; 2. US  $p<0,0001$ )). Auch hier ist zu erkennen, dass die 2. Untersuchung und damit die MR-Messung in einer späten Schwangerschaftswoche eine höhere Genauigkeit bezüglich der Vorhersage der Endpunkte ECMO-Bedarf und Entwicklung einer CLD hat als die MR-Messung in einer frühen Schwangerschaftswoche. Wenn man das gesamte Patientenkollektiv betrachtet ist zu erkennen, dass sowohl in der 1. als auch in der 2. Untersuchung, das aFLV im CDH-Kollektiv geringer ist, als das aFLV gesunder Kinder. Laut Rypens et al. sollte das erwartete fetale Lungenvolumen gesunder Kinder in der 33,9 SSW durchschnittlich bei 78,2 ml liegen (vs. 24,3 ml im Patientenkollektiv) (Rypens et al., 2001).

Bei Betrachtung des Verlaufs in der Schwangerschaft kam es nur bei 4 Feten (2,9%) zu einer Abnahme des absoluten Lungenvolumens. Am stärksten ist diese Abnahme bei Individuum 7 zu erkennen. Das aFLV nimmt in einem Zeitraum von 7 SSW um 5,6 ml ab. Die durchschnittliche Zunahme des aFLV liegt bei 10,6 ml (78 % vom Ausgangswert) zwischen den 2 Untersuchungen.

Wie zu erwarten, kommt es somit trotz der Entwicklung einer Lungenhypoplasie durchschnittlich zu einer Vergrößerung des Lungenvolumens. Da der absolute Wert des aFLV im Verlauf variiert, ist eine Normierung als prognostischer Parameter notwendig. In Abbildung 4.10 zeigt sich, dass das Wachstum des aFLV durch die kongenitale Zwerchfellhernie beeinträchtigt ist. Das gemessene aFLV bei CDH-Kindern ist zu jedem Zeitpunkt der Schwangerschaft kleiner als das gesunder Kinder, wie auch schon in einer Studie von Hagelstein et al. beschrieben (Hagelstein et al., 2014a). Das absolute Lungenvolumen ist im Gegensatz zum Körpervolumen interindividuell nicht vergleichbar, da die Steigerung des aFLV interindividuell unterschiedlich verläuft. Duncan et al. untersuchten die Entwicklung des aFLV von 56 gesunden Kindern mittels mehrfacher MR-Messungen. 16 von 56 Kindern zeigten ab einem gewissen Zeitpunkt eine Abnahme im aFLV während der Schwangerschaft. Als Erklärung ist die durch das Wachstum des Kindes entstehende Brustkompression durch den Uterus zu nennen (Duncan et al., 1999). Eine weitere Erklärung für eine Abnahme des aFLV könnte der im Laufe der Schwangerschaft größer werdende Defekt des Zwerchfells sein. Folglich kommt es zu einer zunehmenden Kompression des Lungengewebes. Diese Problematik ist Gegenstand aktueller Forschung.

Extrem wenige Studien existieren in der Literatur, die sich mit der wöchentlichen Wachstumsrate des aFLVs beschäftigen. Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass Feten mit CDH sowohl zu Beginn der Schwangerschaft als auch im Verlauf und gegen Ende der Schwangerschaft geringere wöchentliche Wachstumsraten zeigen als gesunde Kinder. Die Wachstumsrate/Woche des aFLVs ist bei allen Kindern im Patientenkollektiv geringer als bei gesunden Kindern ( $1,41 \pm 1,00$  ml/Woche vs.  $5,33 \pm 0,95$  ml/Woche;  $p < 0,001$ ) (Rypens et al., 2001). Folglich erreichen Feten mit CDH durchschnittlich nur eine 28%-ige Wachstumsrate/Woche des aFLVs, verglichen mit gesunden Feten. In einer anderen Studie lag die wöchentliche Wachstumsrate des aFLVs nur bei 26% (Hagelstein et al., 2014a). Die Bandbreite der Wachstumsrate in Prozent (-13% bis 81%) macht deutlich, dass die Lungenentwicklung eine hohe Dynamik aufweist und interindividuell sehr variabel ist. Somit konnte analysiert werden,

dass Feten mit CDH zusätzlich zum verminderten Lungenvolumen ein vermindertes Lungenwachstum mit hoher Lungenwachstumsdynamik aufweisen. Die Wachstumsrate des absoluten Lungenvolumens ist ein geeigneter prognostischer Parameter für die Vorhersage des ECMO Bedarfs ( $p=0,0023$ ;  $AUC=0,7173$ ) und der Entwicklung einer CLD ( $p=0,0161$ ;  $AUC=0,672$ ) (Tab. 14). Als Vergleich stellten Hagelstein et al. in einer Studie fest, dass die Wachstumsrate des aFLVs mit einer AUC von 0,716 die Überlebenswahrscheinlichkeit und mit einer AUC von 0,705 den ECMO-Bedarf vorhersagen kann (Hagelstein et al., 2014a).

Bei der Analyse der prognostischen Wertigkeit des aFLVs zeigt sich, dass ein zunehmendes aFLV mit einer geringeren Mortalität einhergeht. Die prognostische Wertigkeit der Vorhersage ist für die 2. Untersuchung höher, als für die 1. Untersuchung ( $AUC=0,922$  vs.  $AUC=0,855$ ). Der prognostische Parameter aFLV hat somit in einer späteren Schwangerschaftswoche eine bessere Vorhersagekraft. Das gilt auch für die Endpunkte ECMO-Bedarf (1.  $AUC=0,753$  vs. 2.  $AUC=0,848$ ) und Entwicklung einer CLD (1.  $AUC=0,664$  vs. 2.  $AUC=0,793$ ). Es wurde bereits in einer früheren Studie gezeigt, dass der Prognoseparameter aFLV Schwächen vor der 30. SSW zeigt (Busing et al., 2008b).

### **5.7 Das relative Lungenvolumen: Der individuelle Verlauf, die wöchentlichen Wachstumsraten und die Prognostische Wertigkeit des Verlaufs im Hinblick auf Überlebenswahrscheinlichkeit, ECMO-Bedarf und Entwicklung einer CLD**

Im Rahmen dieser Promotionsarbeit wurde der weit verbreitete Parameter relatives fetales Lungenvolumen zweifach während der Schwangerschaft gemessen. Mittels logistischer Regressionsanalysen wurden in der vorliegenden Studie Formeln aufgestellt, die die Sterbewahrscheinlichkeit der Patienten sowie die Wahrscheinlichkeit des ECMO-Bedarfs und der Entwicklung einer CLD in Abhängigkeit vom o/eFLV rechnerisch ermitteln. Sowohl in der 1. Untersuchung als auch in der 2. Untersuchung war das o/eFLV signifikant kleiner bei den verstorbenen Neugeborenen als bei den überlebenden Neugeborenen; 1. Untersuchung (34,94% vs. 21,60%;  $p=0,0011$ ), 2. Untersuchung (32,99% vs. 17,70%;  $p=0,0012$ ). Eine ROC-Analyse ergab hierbei AUC-Werte von 0,905 und 0,904. Die Vorhersagekraft des relativen fetalen Lungenvolumens im Hinblick auf die Überlebenswahrscheinlichkeit ist somit für sowohl Messungen in einer frühen als auch in einer späteren Schwangerschaftswoche stark. In einer früheren Studie wurde bei 107 Feten separat das ipsilaterale und kontralaterale o/eFLV sowie das o/eFLV beider Lungen



gemessen. Die Vorhersagekraft des kontralateralen o/eFLVs war dem o/eFLV beider Lungen hinsichtlich Überlebenswahrscheinlichkeit (AUC=0,859 vs. 0,825 und Entwicklung einer CLD (AUC=0,734 vs. 0,732) überlegen. Das ipsilaterale o/eFLV erwies sich in dieser Studie als der am wenigsten nützliche Prognoseparameter (Hagelstein et al., 2016). Die Wertigkeit der Prognoseabschätzung eines vergleichbaren Parameters o/e-LHR wurde in einer anderen Studie für die 22.-23. SSW und die 32.-33 SSW geprüft. Hierbei konnte gezeigt werden, dass auch dieser Parameter in beiden Zeiträumen ein sinnvoller Prognoseparameter ist (Jani et al., 2008b). Bei der Frage des ECMO-Bedarfs zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied zwischen den Kindern mit und ohne ECMO-Bedarf in der 1. und 2 MR-Untersuchung 1. Untersuchung (27,87% vs. 38,70%;  $p < 0,0001$ ), 2. Untersuchung (24,88% vs. 37,41%;  $p < 0,0001$ ). Die AUC-Werte lagen bei 0,799 für die erste bzw. 0,816 für die zweite Untersuchung. Die Vorhersagekraft des o/eFLVs hinsichtlich des ECMO-Bedarfs ist somit zu einem späteren Schwangerschaftszeitpunkt genauer.

Als geeigneter prognostischer Parameter erwies sich das o/eFLV bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit und des ECMO-Bedarfs schon in früheren Studien mit einem AUC-Wert von 0,775 für die Überlebenswahrscheinlichkeit und 0,741 für den ECMO-Bedarf (Kastenholz et al., 2016). In einer vergleichbaren Studie von Hagelstein et al. ergaben sich AUC-Werte für das erste o/eFLV von 0,778 und für das zweite o/eFLV von 0,844 bezogen auf die Überlebenswahrscheinlichkeit (Hagelstein et al., 2014a). Diese Studie ist somit gut mit anderen Studien vergleichbar und zeigt, dass das o/eFLV ein geeigneter Prognoseparameter mit guter Vorhersagekraft für die Überlebenswahrscheinlichkeit und den ECMO-Bedarf ist.

Bei der Frage der Entwicklung einer CLD ist ebenso ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Neugeborenen mit und ohne CLD-Entwicklung festzustellen 1. Untersuchung ( $p = 0,0007$ ; AUC=0,740); 2. Untersuchung ( $p = 0,0008$ ; AUC=0,745). Schon frühere Studien konnten zeigen, dass Kinder mit CLD ein signifikant kleineres o/eFLV haben als Kinder ohne CLD,  $p < 0,0001$ ; AUC=0,857 (Debus et al., 2013),  $p < 0,0001$ ; AUC=0,792 (Kastenholz et al., 2016).

Da bei dem o/eFLV eine Normierung des aFLV auf das erwartete Lungenvolumen eines gesunden Feten zu gleichem Gestationszeitpunkt vorgenommen wird, ist zu erwarten, dass für das Individuum das relative fetale Lungenvolumen im Verlauf relativ konstant bleibt. In dieser Studie zeigen sich Kinder mit steigendem, konstant bleibendem und sinkendem relativen fetalen Lungenvolumen mit einer

durchschnittlichen geringen Abnahme des o/eFLVs von -2,0% während der Schwangerschaft. Bei 45 von 72 Kindern (62,5%) wurde das relative FLV im Verlauf kleiner. Nur 14 von 72 Kinder (19%) zeigen Differenzen von über 10% zum Ausgangswert. Die stärkste Abnahme des o/eFLV liegt bei -31,7% bei Individuum Nr. 10. Hierbei sinkt das o/eFLV von 79,1% in der 28 SSW auf 47,4% in der 37 SSW. In einer früheren Studie wurde bereits gezeigt, dass das relative fetale Lungenvolumen bei den meisten Feten während der Schwangerschaft abnimmt. Von 89 Feten im Patientenkollektiv hat das o/eFLV bei 54 Feten abgenommen (60,7%) (Hagelstein et al., 2014a).

Bei manchen Feten misst sich eine Zunahme im absoluten fetalen Lungenvolumen, jedoch eine Abnahme im o/eFLV. Beispielsweise zeigt Individuum 33 eine Zunahme der aFLV von 14,1 ml (von 13,1 ml auf 27,2 ml) und eine Abnahme des o/eFLV von absolut 18,5% (von 44,9% auf 26,4%) von der 24. auf die 37,3 SSW. Hierbei ist abzuleiten, dass eine Variabilität im o/eFLV besteht und der Zeitpunkt für eine gute Prognoseabschätzung abgeleitet werden sollte. Diese Studie konnte zeigen, dass der Prognoseparameter o/eFLV in Hinblick auf die Überlebenschancen in einer frühen und späten Schwangerschaftswoche sinnvoll ist. Die prognostische Wertigkeit der Vorhersage der Entwicklung einer CLD ist für die 2. Untersuchung höher als für die 1. Untersuchung. Große individuelle Veränderungen im o/eFLV während der Schwangerschaft sind mit extremen Änderungen der postnatalen Prognose assoziiert. Soweit bekannt existiert keine Studie, die die Wachstumsrate/Woche des o/eFLV beschreibt. Die Ergebnisse dieser Promotionsarbeit ergaben eine durchschnittliche Wachstumsrate des o/e FLV von  $-0,24 \pm 1,32\%/Woche$ . Eine negative wöchentliche Wachstumsrate zeigt sich bei 62,5% der Kinder. Die Bandbreite der Wachstumsrate lag bei  $-3,522\%/Woche$  bis  $3,59\%/Woche$ . Die überlebenden Kinder wiesen eine durchschnittlich höhere Wachstumsrate auf als die verstorbenen Kinder ( $-0,2496 \pm 0,1639$ , n=66 vs.  $-0,08424 \pm 0,5354$ , n=6). Die Unterschiede waren jedoch für keinen der Endpunkte Überleben, ECMO Ja/Nein, oder CLD Ja/Nein signifikant ( $p > 0,9999$ ;  $p = 0,41$ ;  $p = 0,62$ ). Die Wachstumsrate des relativen fetalen Lungenvolumens ist somit kein geeigneter Prognoseparameter hinsichtlich oben genannter Endpunkte (AUC= 0,5; AUC=0,56; AUC=0,54).

### **5.8 Der Quotient von Lungenvolumen zu Kindsvolumen: Der individuelle Verlauf, die wöchentlichen Wachstumsraten und die prognostische Wertigkeit des Verlaufs im Hinblick auf Überlebenswahrscheinlichkeit, ECMO - Bedarf und Entwicklung einer CLD**

Bei der Ratio (FLV/FBV) wird das aFLV auf das Körpervolumen normiert. Die logistische Regressionsanalyse macht es den betreuenden Ärzten möglich, für jedes Kind in Abhängigkeit von der Ratio eine individuelle Risikowahrscheinlichkeit für die Überlebenswahrscheinlichkeit, den ECMO-Bedarf und die Entwicklung einer CLD zu berechnen. Somit können beispielsweise frühzeitig Risikopatienten für die Entwicklung einer CLD identifiziert werden und eine frühe Therapie und engmaschige Kontrolle in spezialisierten Kliniken erhalten.

Die Ratio der Feten mit CDH im Patientenkollektiv ist sowohl in der 1. als auch in der 2. Untersuchung geringer als die Ratio gesunder Feten. Der erwartete Quotient gesunder Kinder sollte in der 33,9 SSW (2. Untersuchung) durchschnittlich bei 0,0347 liegen (vs. 0,0116 im Patientenkollektiv). Das entspricht dem 3-fachen des Ausgangswertes. Da es noch keine Studien dazu gibt, soll im Rahmen dieser Promotionsarbeit die prognostische Wertigkeit der Ratio hinsichtlich der definierten Endpunkte zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten evaluiert werden. Sowohl in der 1. Untersuchung wie auch in der 2. Untersuchung, ist die Ratio nicht signifikant kleiner bei den verstorbenen Neugeborenen, als bei den überlebenden Kindern (0,012 vs. 0,016 ml; absolute Differenz: -0,004 ml;  $p=0,1538$ ;  $AUC=0,67$ ), (0,009 ml vs. 0,012 ml; absolute Differenz: 0,004 ml;  $p=0,0637$ ;  $AUC=0,73$ ) sondern zeigt lediglich einen Trend. Jedoch haben die Neugeborenen mit ECMO-Therapie und diejenigen, die eine CLD entwickelt haben, in der Datenanalyse ECMO Ja/Nein und CLD Ja/Nein, sowohl in der 1. Untersuchung als auch in der 2. Untersuchung, eine hoch signifikant kleinere Ratio als die Feten ohne ECMO-Therapie und ohne Entwicklung einer CLD (ECMO: 1. US  $p=0,0010$ ;  $AUC=0,735$  2. US  $p<0,0001$ ; 0,816) (CLD: 1. US  $p=0,0025$ ;  $AUC=0,717$  2. US  $p=0,0004$ ;  $AUC=0,754$ ). Die MR-Messung in einer späten Schwangerschaftswoche hat eine höhere Genauigkeit bezüglich der Vorhersage der Endpunkte ECMO-Bedarf und Entwicklung einer CLD, als die MR-Messung in einer frühen Schwangerschaftswoche. In einer zuvor veröffentlichten Studie war die Ratio (FLV/FBV) bei überlebenden Kindern, bzw. Kindern ohne ECMO-Therapie, signifikant größer als bei verstorbenen Kindern, bzw. Kindern ohne ECMO-Therapie ( $p<0,0001$ ;  $AUC=0,829$ ) und ( $p=0,0001$ ;  $AUC=0,811$ ) (Weidner et al., 2014a). Nach unseren Recherchen existiert noch keine andere Studie bezüglich der Vorhersagekraft der

Ratio im Hinblick auf die Entwicklung einer CLD. Grund dafür, dass in der vorliegenden Arbeit lediglich ein Trend in der Vorhersage Überleben/Versterben der Kinder nachgewiesen werden konnte, liegt unseres Erachtens an der in der vorliegenden Studie sehr geringen Zahl verstorbener Kinder.

Es existiert, soweit bekannt, keine Studie, welche den Verlauf des aFLV und des Körpervolumens sowie der Ratio (FLV/FBV) individuell beschreibt. Wie auch in Abb. 4.28 B zu erkennen nimmt das Körpervolumen der Kinder im Patientenkollektiv und das Körpervolumen gesunder Kinder während der Schwangerschaft stetig zu. Es erreicht in der 2. Untersuchung im Durchschnitt das 2,25 fache vom Ausgangswert. Bei 72 Feten wurden zweimal das Lungenvolumen und das Körpervolumen im Verlauf volumetriert. Die Steigung des Körpervolumens ist im interindividuellen Vergleich zwischen den Feten vergleichbar, d.h. das Körpervolumen steigt bei jedem Feten ähnlich stark an (Abb. 4.28 B). Die Ratio (FLV/FBV) bietet somit die Möglichkeit, das Risiko jedes Feten individuell abzuschätzen.

Die quantitative Zunahme des Körpervolumens ist von den Schwangerschaftswochen abhängig, die zwischen den beiden Untersuchungen liegen. Beispielsweise zeigt sich bei Individuum 11 eine absolute Steigerung des Körpervolumens von 2190,1 ml. Das entspricht dem 5,2 fachen vom Ausgangswert (419,9 ml). Zwischen den zwei Untersuchungen lagen jedoch 13,4 SSW. Demgegenüber ist bei Individuum 61 nur ein Wachstum von 656 ml (1,1 fach) zu erkennen, da zwischen den 2 Untersuchungen nur 4,1 SSW lagen. Bei Betrachtung des Verlaufs der Ratio ist zu erkennen, dass die Ratio bei 62 der 72 Feten abnimmt (86%) (Abb. 4.31). Die durchschnittliche Abnahme liegt bei -0,00380 (-25% vom Ausgangswert). Es kam nur bei 10 Feten (14%) zu einer Zunahme der Ratio. Es kommt zu einer durchschnittlichen Abnahme der Ratio, da das aFLV im Verlauf der Schwangerschaft nicht so stark zunimmt wie das absolute Körpervolumen. Die größte Zunahme zeigte Individuum Nr. 43 mit 0,0069, was 51 % des Wertes vom Ausgangswert entspricht. Diese starke Zunahme kommt zustande, da das aFLV von 8,5 ml in der 23,3 SSW auf 33,8 ml in der 30,6 SSW ansteigt (Zunahme: 25,3 ml). Die durchschnittliche Zunahme des aFLV beträgt nur 10,6 ml;,, somit steigt bei diesem Feten das absolute Lungenvolumen während der Schwangerschaft um mehr als das Doppelte des Durchschnitts an.

Es existieren bisher keine Studien, die sich mit der wöchentlichen Wachstumsrate der Ratio beschäftigen. Die durchschnittliche Wachstumsrate der Ratio (FLV/FBV) bei Kindern mit CDH liegt bei  $-0,000468 \pm 0,00049$  ml/Woche mit einem minimalen

Wachstum von  $-0,001645$  ml/Woche bis zu einem maximalen Wachstum von  $0,000946$  ml/Woche (Abb. 4.32). Die Wachstumsrate gesunder Feten liegt bei durchschnittlich  $0,031872$  ml/Woche. Es ergibt sich eine relative Wachstumsrate des Quotienten von  $-1,5\%$  mit einer Bandbreite von  $-4,6\%$  bis  $3,6\%$ . Kinder mit CDH zeigen zu jedem untersuchten Zeitpunkt im Verlauf der Schwangerschaft geringere wöchentliche Wachstumsraten als gesunde Kinder ( $p < 0,0001$ ). Bei  $7,2\%$  der Kinder ( $10/72$ ) konnten positive Wachstumsraten belegt werden. Die wöchentliche Wachstumsrate der Ratio wurde auf prognostische Wertigkeit untersucht. Hierbei zeigten sich hinsichtlich der Endpunkte Überlebenswahrscheinlichkeit ( $p=0,5$ ;  $AUC=0,59$ ), ECMO-Bedarf ( $p=0,87$ ;  $AUC=0,51$ ) und CLD Entwicklung ( $p=0,5$ ;  $AUC=0,55$ ) keine signifikanten Unterschiede und keine gute Vorhersagekraft.

Da bei der Ratio (FLV/FBV) auf die Verwendung von Normkurven verzichtet werden kann, ist die prognostische Wertigkeit des Parameters mit einem AUC von  $0,875$ , in einer Subgruppenanalyse ( $n=13$ ) von Kindern, die weit vom Normwert abweichende Körpervolumen aufweisen, hoch (Weidner et al., 2014a). Es könnte somit sein, dass die Ratio (FLV/FBV) in diesem Subkollektiv eine besondere Wertigkeit besitzt. Zur Prüfung sind jedoch zukünftige Studien mit größeren Stichprobenanzahlen notwendig.

### **5.9 Das aFLV, das o/eFLV und der Quotient (FLV/FBV) im Vergleich**

Die prognostische Wertigkeit eines Parameters ist vom Patientenkollektiv abhängig, daher sollte beim Vergleich diverser Prognoseparameter das gleiche Patientenkollektiv verwendet werden. In dieser Promotionsarbeit kann das absolute fetale Lungenvolumen mit dem relativen fetalen Lungenvolumen und der Ratio verglichen werden, da für die Analyse der prognostischen Wertigkeit stets das gleiche Patientenkollektiv verwendet wurde. Hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit ist der Parameter mit der besten prognostischen Wertigkeit ( $AUC=0,922$ ) das absolute fetale Lungenvolumen in einer späteren Schwangerschaftswoche ( $33,9$  SSW). Neff et al. konnten mit Hilfe logistischer Regressionsanalysen bereits individuelle Risikowahrscheinlichkeiten für die Mortalität und den ECMO-Bedarf der Patienten in Abhängigkeit vom aFLV, ermittelt zwischen der 32. und 34. SSW, erheben (Neff et al., 2007). Das o/eFLV ist jedoch ein vom Untersuchungszeitpunkt unabhängiger Prognoseparameter mit AUC-Werten von  $0,905$  und  $0,904$  und sollte somit für die Berechnung individueller Risikowahrscheinlichkeiten dem aFLV vorgezogen werden. Mit Hilfe der logistischen Regressionsanalysen basierend auf dem o/eFLV ist es den

betreuenden Ärzten möglich, für jeden Feten, unabhängig vom Gestationsalter zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung, eine individuelle Überlebens- und ECMO-Wahrscheinlichkeit zu berechnen. Die Prognoseeinschätzung kann so die Entscheidung über einen pränatalen Transfer der Patienten in ein oft heimatfern gelegenes Perinatalzentrum mit der Option einer ECMO-Therapie erleichtern.

Bei der Frage des ECMO-Bedarfs hat das aFLV gemessen in einer späten Schwangerschaftswoche die höchste prognostische Wertigkeit ( $AUC=0,848$ ). Hierbei ist jedoch zu erwähnen, dass sowohl das relative fetale Lungenvolumen (2. Untersuchung:  $AUC=0,816$ ) als auch die Ratio (FLV/FBV) (2. Untersuchung:  $AUC=0,816$ ) hinsichtlich der Vorhersagekraft des ECMO-Bedarfs dem aFLV nicht wesentlich unterlegen sind. In der Analyse der Ratio ergeben sich bezüglich des ECMO-Bedarfs und der CLD Entwicklung etwas bessere AUC-Werte in dieser Promotionsarbeit als in einer früheren vergleichbaren Arbeit (Weidner et al., 2014a). Der beste Prognoseparameter zur Vorhersage der Entwicklung einer CLD ist das aFLV gemessen in einer späten Schwangerschaftswoche.

Diese Studie konnte zeigen, dass das vom Untersuchungszeitpunkt unabhängige o/eFLV in einer frühen und späten Schwangerschaftswoche eine gute prognostische Wertigkeit hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit hat. MR-Messungen des aFLV und der Ratio (FLV/FBV) in der Frühschwangerschaft zeigen jedoch eine schlechtere Vorhersagekraft bezüglich Überlebenswahrscheinlichkeit, ECMO-Bedarf und CLD Entwicklung, als MR-Messungen in einer späteren Schwangerschaftswoche. Es ist schwierig vorherzusagen, wie sich beispielsweise das absolute Lungenvolumen entwickelt, da es zu dramatischen Änderungen des Lungenvolumens während der Schwangerschaft kommen kann. Frühe MR-Messungen können hilfreich sein, um Kinder zu entdecken, die von einer pränatalen Therapie profitieren können. Follow-up Untersuchungen sollten insbesondere bei Kindern mit einem initial sehr niedrigen FLV erfolgen, bevor man Entscheidungen über den Geburtsmodus trifft.

Die Wachstumsrate des aFLV (bzw. o/eFLV, FBV, Ratio (FLV/FBV)) beschreibt, wie viel Milliliter das Lungenvolumen (bzw. Körpervolumen) pro Woche zunimmt. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass Kinder mit CDH im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine deutlich eingeschränkte Wachstumsrate des Lungenvolumens aufweisen. Jedoch ist die wöchentliche Wachstumsrate kein geeigneter Prognoseparameter im Hinblick auf Sterbewahrscheinlichkeit, ECMO-Bedarf und CLD-Entwicklung. Eine Schwäche dieser Studie stellt die Heterogenität der

Untersuchungszeitpunkte dar. Das Gestationsalter für die 1. Untersuchung liegt bei Werten zwischen 19,1 SSW und 34,9 SSW und zwischen 28,9 und 38,0 SSW für die 2. Untersuchung. Darüber hinaus waren die Zeitintervalle zwischen den 2 Untersuchungen sehr unterschiedlich (zwischen 2,9 und 14,9 SSW). Bis auf 3 Ausnahmen betrug die Differenz zwischen den 2 Untersuchungen jedoch mindestens 4 SSW. Das Ziel dieser Studie war nicht, homogene Gruppen zu bilden, sondern die individuelle Entwicklung von fetalem Lungen, fetalem Körpervolumen sowie der Prognoseparameter während der Schwangerschaft zu untersuchen und auf prognostische Wertigkeit zu prüfen. Um bessere Daten bezüglich der wöchentlichen Wachstumsraten zu erhalten, sollten prospektive Studien mit zuvor definierten gleichen Untersuchungszeiten während der Schwangerschaft und gleichen MR-Messintervallen folgen.

Das relative fetale Lungenvolumen ist aufgrund der hohen prognostischen Wertigkeit und der Unabhängigkeit vom Gestationsalter, der beste prognostische Parameter hinsichtlich Überlebenswahrscheinlichkeit, ECMO-Bedarf und CLD Entwicklung und sollte auch in zukünftigen Studien bezüglich anderer Endpunkte untersucht werden.

### **5.10 Fazit und Ausblick**

Die im Rahmen dieser Studie gemessene Ratio aus absolutem fetalem Lungenvolumen und fetalem Körpervolumen ist ein geeigneter prognostischer Parameter hinsichtlich ECMO-Bedarf und Entwicklung einer CLD. Allerdings zeigen das o/eFLV und das aFLV eine leicht überlegene prognostische Wertigkeit für die Überlebenswahrscheinlichkeit, den ECMO-Bedarf und die CLD-Entwicklung. Wobei in der vorliegenden Studie unseres Erachtens Grund dafür, dass lediglich ein Trend in der Vorhersage Überleben/Versterben der Kinder nachgewiesen werden konnte, an der in der vorliegenden Studie sehr geringen Zahl verstorbener Kinder liegt. Gleichzeitig ist das Gewicht der Feten selbst ein unabhängiger positiver Prognoseparameter, d.h. Feten mit höherem Geburtsgewicht überleben häufiger, was die Ratio beeinflusst. Dieser Einfluss muss in zukünftigen Studien noch weiter erarbeitet werden.

Die pulmonale Hypoplasie ist nicht der einzige determinierende Faktor, was die Prognose von Kindern mit CDH betrifft. Es kann während der Schwangerschaft, wie schon erwähnt, zu sehr starken Veränderungen im fetalen Lungenvolumen kommen.

Zudem ist von Bedeutung, dass das fetale Lungenvolumen nicht zwangsläufig mit der Lungenfunktion korreliert. In dieser Studie wurde gezeigt, dass sich das aFLV, das o/eFLV und die Ratio (FLV/FBV) während der Schwangerschaft verändern. Die Messungen zu einem späteren Zeitpunkt in der Schwangerschaft besitzen hierbei für das aFLV, das o/eFLV und die Ratio (FLV/FBV) eine bessere Vorhersagekraft. Die Vorhersagekraft des o/eFLVs ist hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit in einer früheren und späteren Schwangerschaftswoche gleich stark. Ist nur eine MR-Messung während der Schwangerschaft geplant, sollte eine späte Schwangerschaftswoche gewählt werden. Das relative fetale Lungenvolumen erlaubt eine leicht bessere Vorhersage des klinischen Verlaufs, als die Ratio (FLV/FBV).

Weit über die Entlassung hinaus weisen die Mehrheit der überlebenden CDH-Kinder (87%) pulmonale, gastrointestinale und neurologische Probleme auf (Bagolan und Morini, 2007). Deshalb folgten in den letzten Jahren zunehmend Studien, die sich mit dem postnatalen Verlauf der Kinder mit CDH befassen. Die Nachsorge bei CDH-Kindern ist enorm wichtig. So kommt es vor, dass Kinder die Initialbehandlung problemlos meistern und das Krankenhaus ohne weitgreifende Einschränkungen verlassen. Selbst diese Kinder sind jedoch nicht vor nachfolgenden Problemen geschützt. Eine optimale Lebensqualität der CDH-Kinder ist nur mit anhaltender Motivation der Eltern und der Kinder und einem konkreten Nachsorgeplan zu erreichen. Der momentane Nachsorgeplan in Mannheim sieht eine Wiedervorstellung der Kinder im Alter von 6, 12 und 24 Monaten, anschließend mit 4, 6, 10, 14-16 Jahren vor. Hierbei werden routinemäßig ein Röntgen-Thorax, ein EKG und eine Echokardiographie durchgeführt. Im Alter von 24 Monaten erfolgt zudem eine Kernspintomographie mit MR-Angiographie von Thorax, Kopf und Hals. Beispielsweise zeigte Weis et al., dass zweijährige Kinder nach Patch-Versorgung und ECMO-Therapie eine signifikant geringere Lungenperfusion in MR-Perfusionsmessungen mittels MR-Angiographie der ipsilateralen Lunge aufwiesen als Kinder ohne ECMO-Therapie. Zudem sind MR-Lungenperfusionmessungen mit der Schwere der Lungenhypoplasie assoziiert (Weis et al., 2016). Darüber hinaus kann im 2. Lebensjahr eine Entwicklungsverzögerung mit Muskelschwäche auftreten, was zum einen ein syndromales Geschehen als Ursache haben kann oder auch auf die Intensivtherapie in der Säuglingsphase zurückzuführen ist.



Eine weitere Überlegung ist, zusätzliche neue Endpunkte zu definieren und die Prognoseparameter bezüglich dieser Endpunkte auf prognostische Wertigkeit zu prüfen. Kinder mit CDH entwickeln häufig gastroösophagealen Reflux im Laufe ihres Lebens. Verbelen et al. prüfte die Entstehung von Reflux bei 62 nach CDH-Repair-surgery. 31 von 62 Kindern (50%) entwickelten einen Reflux (Verbelen et al., 2013). Man könnte prüfen, wie sich die im MR gemessenen pränatalen Prognoseparameter auf die Entstehung von Reflux auswirken. In einer Studie von Hagelstein et al. wurde das o/eFLV auf den Endpunkt operativer Patch-Bedarf geprüft. Es wurden 247 Feten untersucht und 77% brauchten postnatal eine Patch-Versorgung, bei 23% der Kinder konnte der Defekt primär verschlossen werden. Kinder, die postnatal einen Patch benötigten, hatten ein signifikant niedrigeres o/eFLV als Neugeborene, bei denen der Defekt primär verschlossen werden konnte. Eine ROC-Analyse ergab eine AUC von 0,786 (Hagelstein et al., 2014b).

## 6 ZUSAMMENFASSUNG

Die kongenitale Zwerchfellhernie (CDH) ist eine angeborene Fehlbildung, die eine enorme Belastung sowohl für die Eltern als auch für das betroffene Kind darstellt und mit einer pulmonalen Hypoplasie einhergeht. Das Ausmaß der Lungenhypoplasie ist maßgeblich für den klinischen Verlauf der Kinder verantwortlich.

Neben medikamentösen Ansätzen, chirurgischen Maßnahmen und speziellen Beatmungsformen ist die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) eine Möglichkeit die Prognose der Kinder positiv zu beeinflussen. Die CDH wird meist pränatal diagnostiziert, daher sind valide pränatale Prognoseparameter unerlässlich, die beispielsweise zur Identifikation von Feten, die von einem heimatfernen Perinatalzentrum mit ECMO-Bereitschaft profitieren würden, dienen. In den letzten Jahren hat sich hierbei die pränatale MR-Diagnostik im Zusammenspiel mit der Ultraschalldiagnostik etabliert. Dabei hat man das gemessene absolute fetale Lungenvolumen (aFLV) in Relation zum bei gleichem Gestationsalter erwarteten fetalen Lungenvolumen (eFLV) gesetzt. Das auf diese Weise berechnete relative fetale Lungenvolumen (o/eFLV) erlaubt es, das Ausmaß der Lungenhypoplasie unabhängig vom Gestationsalter abzuschätzen. Eine derartige Relation ist jedoch abhängig von der Nutzung eines Normalkollektives und damit nicht optimal auf das individuelle Kind abgestimmt und z.B. insbesondere bei wachstumsretardierten Kindern nur begrenzt einsetzbar. Somit erscheint die Idee einer individuellen Prognoseabschätzung mittels der Ratio (FLV/FBV), das heißt der Normierung auf das individuelle Kindsvolumen, lohnenswert.

Bis heute ist jedoch nicht viel über die individuelle Entwicklung der Lungenhypoplasie und des fetalen Körpervolumens bei Kindern mit CDH während der Schwangerschaft bekannt. Der Fokus dieser Arbeit lag folglich auf der Untersuchung der individuellen Entwicklung des neuen prognostischen Parameters Ratio (FLV/FBV) und dessen Vergleich zum absoluten und relativen FLV. Mithilfe von Mehrfachmessungen während der Schwangerschaft und MRT-basierter Lungen- und Ganzkörper-volumetrie wurden das individuelle Wachstum von fetaler Lunge und Körpervolumen untersucht und das aFLV, o/eFLV und die Ratio (FLV/FBV) evaluiert und mittels ROC-Analysen und logistischer Regression bezüglich der Vorhersage von Überlebenswahrscheinlichkeit, ECMO-Bedarf und Entwicklung einer CLD berechnet und beurteilt.

Es wurden 72 Feten mit CDH zu zwei Zeitpunkten während der Schwangerschaft MR-tomographisch vermessen. Sie erhielten im Mittel in der SSW  $26,3 \pm 3,7$  und der SSW  $33,9 \pm 2,6$  eine fetale MRT und es wurde sowohl das Lungenvolumen (FLV), als auch das Ganzkörpervolumen (FBV) bestimmt. Die Relation des Lungenvolumens auf das Körpervolumen ergab die Ratio (FLV/FBV). Die Überlebensrate lag bei 92% (66/72), 28/72 Neugeborene (39%) wurden mit einer ECMO therapiert. 52% der Kinder haben postnatal eine CLD entwickelt.

Das absolute Lungenvolumen zeigte eine durchschnittliche Zunahme von 10,6 ml (relatives Wachstum 78%). Die durchschnittliche Wachstumsrate betrug  $1,4 \pm 1,0$  ml/Woche. Die durchschnittliche relative Wachstumsrate pro Woche lag bei 28 %.

Das absolute Lungenvolumen war zu beiden Schwangerschaftszeitpunkten signifikant unterschiedlich zwischen den überlebenden und verstorbenen Kindern ( $p=0,0043$  vs.  $p=0,0007$ ), den Kindern mit und ohne ECMO Therapie ( $p=0,0004$  vs.  $p<0,0001$ ) und mit und ohne CLD Entwicklung ( $p=0,0224$  vs.  $p<0,0001$ ). Die prognostische Wertigkeit war bei allen Endpunkten in der 2. Untersuchung (AUC=0,922; AUC=0,848; AUC=0,793) höher als in der 1. Untersuchung (AUC 0,855; AUC=0,753; AUC=0,664). Das relative FLV verändert sich durchschnittlich nur um  $-0,24 \pm 1,31$  %/Woche. Die durchschnittliche Differenz zum Ausgangswert betrug -2,03%. Das o/eFLV unterscheidet sich sowohl in der ersten ( $34,9 \pm 11,7\%$  vs.  $21,6 \pm 5,6\%$ ;  $p=0,0011$ ), als auch in der zweiten Untersuchung ( $33,0 \pm 12,2\%$  vs.  $18,7 \pm 4,6\%$ ;  $p=0,0012$ ) statistisch signifikant zwischen den überlebenden und verstorbenen Neugeborenen. Die prognostische Wertigkeit ist für die erste Untersuchung (AUC=0,905) und für die zweite Untersuchung (AUC=0,904) sehr hoch.

Es bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zu beiden Schwangerschaftszeitpunkten zwischen den Neugeborenen, die keine ECMO-Therapie erhielten ( $p<0,0001$  vs.  $p<0,0001$ ) (bzw. keine CLD entwickelten ( $p=0,0008$  vs.  $p=0,0007$ )) und derer, die eine ECMO bekamen (bzw. CLD entwickelten). Die Vorhersagekraft war für beide Endpunkte in einer späteren Schwangerschaftswoche höher (AUC=0,816; AUC=0,745) als in einer früheren Schwangerschaftswoche (AUC=0,799; AUC=0,740).

Es zeigt sich eine durchschnittliche Abnahme der Ratio (FLV/FBV) von  $-0,00379 \pm 0,00388$ . Die Ratio nahm im Laufe der Schwangerschaft bei den meisten Feten ab (92,8%). Die durchschnittliche Wachstumsrate der Ratio FLV/FBV bei Kindern mit CDH lag bei  $-0,00049 \pm 0,00049$ /Woche. Die Ratio unterscheidet sich in der 1. und 2.

Untersuchung nicht signifikant zwischen den überlebenden Feten und den verstorbenen Feten ( $p=0,1568$  vs.  $P=0,0652$ ), es zeigte sich lediglich ein Trend. Ursache hierfür ist sicher auch die Tatsache, dass die Zahl der überlebenden Feten in der vorliegenden Studie sehr hoch ist (92%), und somit Zahl der verstorbenen Feten (6 Feten) klein, was die statistischen Ergebnisse beeinflusst. Gleichzeitig ist das Gewicht der Feten selbst ein unabhängiger positiver Prognoseparameter, d.h. Feten mit höherem Geburtsgewicht überleben häufiger, was die Ratio beeinflusst. Der Vergleich der Ratio (FLV/FBV) zwischen den beiden Gruppen ECMO Ja/Nein ( $p=0,0010$  vs.  $p<0,0001$ ) und CLD-Entwicklung Ja/Nein ( $p=0,0026$  vs.  $p=0,0004$ ) war in der 1. und 2. Untersuchung statistisch signifikant unterschiedlich. Eine ROC-Analyse ergab eine bessere Vorhersagekraft in einer späten Schwangerschaftswoche ( $AUC=0,816$ ;  $AUC=0,755$  vs.  $AUC=0,735$ ;  $AUC=0,718$ ).

Die in dieser Promotionsarbeit erfassten Ergebnisse zeigen, dass die Ratio ein geeigneter Prognoseparameter hinsichtlich des ECMO-Bedarfs und der CLD Entwicklung ist. Es lässt sich allerdings keine Überlegenheit gegenüber den etablierten Parametern aFLV und o/eFLV nachweisen, welche hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit, des ECMO Bedarfs und der CLD Entwicklung geeignete Prognoseparameter darstellen. In früheren Studien zeigte die Ratio eine Überlegenheit in der Vorhersage bei wachstumsretardierten Feten. Diese Tendenz sollte in zukünftigen Studien weiter überprüft werden. Ebenfalls sollten Studien, ggf. multizentrische Studien, mit größeren Patientenzahlen angestrebt werden. Die individuelle Entwicklung des FLV bei Kindern mit CDH ist sehr variabel. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen zudem, dass Feten mit CDH geringere Lungenwachstumsraten aufweisen als gesunde Feten. Um die beste prognostische Wertigkeit zu erreichen sollten pränatale MR-Untersuchungen nach einer Initialuntersuchung im Verlauf und auf jeden Fall in einer späteren Schwangerschaftswoche kurz vor der Geburt stattfinden.

## 7 LITERATURVERZEICHNIS

Ackerman, K.G., and Pober, B.R. (2007). Congenital diaphragmatic hernia and pulmonary hypoplasia: new insights from developmental biology and genetics. *American journal of medical genetics Part C, Seminars in medical genetics* 145C, 105-108.

Adzick, N.S., Harrison, M.R., Glick, P.L., Villa, R.L., and Finkbeiner, W. (1984). Experimental pulmonary hypoplasia and oligohydramnios: relative contributions of lung fluid and fetal breathing movements. *Journal of pediatric surgery* 19, 658-665.

Albanese, C.T., Lopoo, J., Goldstein, R.B., Filly, R.A., Feldstein, V.A., Calen, P.W., Jennings, R.W., Farrell, J.A., and Harrison, M.R. (1998). Fetal liver position and perinatal outcome for congenital diaphragmatic hernia. *Prenatal diagnosis* 18, 1138-1142.

Alcorn, D., Adamson, T.M., Lambert, T.F., Maloney, J.E., Ritchie, B.C., and Robinson, P.M. (1977). Morphological effects of chronic tracheal ligation and drainage in the fetal lamb lung. *Journal of anatomy* 123, 649-660.

Arkovitz, M.S., Russo, M., Devine, P., Budhorick, N., and Stolar, C.J. (2007). Fetal lung-head ratio is not related to outcome for antenatal diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *Journal of pediatric surgery* 42, 107-110; discussion 110-101.

Askenazi, S.S., and Perlman, M. (1979). Pulmonary hypoplasia: lung weight and radial alveolar count as criteria of diagnosis. *Archives of disease in childhood* 54, 614-618.

Aumüller, G., Aust, G., Doll, A., Engele, J., Kirsch, J., Mense, S., Reißig, D., Salvetter, J., Schmidt, W., Schmitz, F., *et al.* (2007). *Duale Reihe, Anatomie*, 1. Auflage edn (Stuttgart: Georg Thieme Verlag).

Badillo, A., and Gingalewski, C. (2014). Congenital diaphragmatic hernia: treatment and outcomes. *Seminars in perinatology* 38, 92-96.

Bagolan, P., and Morini, F. (2007). Long-term follow up of infants with congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in pediatric surgery* 16, 134-144.

Barnewolt, C.E., Kunisaki, S.M., Fauza, D.O., Nemes, L.P., Estroff, J.A., and Jennings, R.W. (2007). Percent predicted lung volumes as measured on fetal magnetic resonance imaging: a useful biometric parameter for risk stratification in congenital diaphragmatic hernia. *Journal of pediatric surgery* 42, 193-197.

Berlit, S., Hornemann, A., Schaible, T., Neff, W., Schaffelder, R., Siemer, J., Sutterlin, M., and Kehl, S. (2012). Influence of gender on mortality and need for extracorporeal membrane oxygenation in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *In vivo* 26, 481-486.

Blondin, D., Turowski, B., and Schaper, J. (2007). [Fetal MRI]. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 179, 111-118.

Bohn, D. (2002). Congenital diaphragmatic hernia. *American journal of respiratory and critical care medicine* 166, 911-915.

Boloker, J., Bateman, D.A., Wung, J.T., and Stolar, C.J. (2002). Congenital diaphragmatic hernia in 120 infants treated consecutively with permissive hypercapnea/spontaneous respiration/elective repair. *Journal of pediatric surgery* 37, 357-366.

Britto, I.S., Olutoye, O.O., Cass, D.L., Zamora, I.J., Lee, T.C., Cassady, C.I., Mehollin-Ray, A., Welty, S., Fernandes, C., Belfort, M.A., *et al.* (2014). Quantification of liver herniation in fetuses with isolated congenital diaphragmatic hernia using two-dimensional ultrasonography. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*.

Busing, K.A., Kilian, A.K., Schaible, T., Debus, A., Weiss, C., and Neff, K.W. (2008a). Reliability and validity of MR image lung volume measurement in fetuses with congenital diaphragmatic hernia and in vitro lung models. *Radiology* 246, 553-561.

Busing, K.A., Kilian, A.K., Schaible, T., Dinter, D.J., and Neff, K.W. (2008b). MR lung volume in fetal congenital diaphragmatic hernia: logistic regression analysis--mortality and extracorporeal membrane oxygenation. *Radiology* 248, 233-239.

Busing, K.A., Kilian, A.K., Schaible, T., Endler, C., Schaffelder, R., and Neff, K.W. (2008c). MR relative fetal lung volume in congenital diaphragmatic hernia: survival and need for extracorporeal membrane oxygenation. *Radiology* 248, 240-246.

Cannie, M.M., Jani, J.C., Van Kerkhove, F., Meerschaert, J., De Keyzer, F., Lewi, L., Deprest, J.A., and Dymarkowski, S. (2008). Fetal body volume at MR imaging to quantify total fetal lung volume: normal ranges. *Radiology* 247, 197-203.

Cannon, C., Dildy, G.A., Ward, R., Varner, M.W., and Dudley, D.J. (1996). A population-based study of congenital diaphragmatic hernia in Utah: 1988-1994. *Obstetrics and gynecology* 87, 959-963.

Chen, M.M., Coakley, F.V., Kaimal, A., and Laros, R.K., Jr. (2008). Guidelines for computed tomography and magnetic resonance imaging use during pregnancy and lactation. *Obstetrics and gynecology* 112, 333-340.

Chiu, P.P., and Ijsselstijn, H. (2012). Morbidity and long-term follow-up in CDH patients. *European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie* 22, 384-392.

Clugston, R.D., and Greer, J.J. (2007). Diaphragm development and congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in pediatric surgery* 16, 94-100.

Coste, K., Beurskens, L.W., Blanc, P., Gallot, D., Delabaere, A., Blanchon, L., Tibboel, D., Labbe, A., Rottier, R.J., and Sapin, V. (2014). Metabolic disturbances of the vitamin A pathway in human diaphragmatic hernia. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology*, ajplung 00108 02014.

Costlow, R.D., and Manson, J.M. (1981). The heart and diaphragm: target organs in the neonatal death induced by nitrofen (2,4-dichlorophenyl-p-nitrophenyl ether). *Toxicology* 20, 209-227.

- de Buys Roessingh, A.S., and Dinh-Xuan, A.T. (2009). Congenital diaphragmatic hernia: current status and review of the literature. *European journal of pediatrics* 168, 393-406.
- De Paepe, M.E., Shapiro, S., Hansen, K., and Gundogan, F. (2014). Postmortem lung volume/body weight standards for term and preterm infants. *Pediatric pulmonology* 49, 60-66.
- Debus, A., Hagelstein, C., Kilian, A.K., Weiss, C., Schonberg, S.O., Schaible, T., Neff, K.W., and Busing, K.A. (2013). Fetal lung volume in congenital diaphragmatic hernia: association of prenatal MR imaging findings with postnatal chronic lung disease. *Radiology* 266, 887-895.
- Deprest, J., and De Coppi, P. (2012). Antenatal management of isolated congenital diaphragmatic hernia today and tomorrow: ongoing collaborative research and development. *Journal of Pediatric Surgery Lecture. Journal of pediatric surgery* 47, 282-290.
- Deprest, J., Gratacos, E., Nicolaidis, K.H., and Group, F.T. (2004). Fetoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe congenital diaphragmatic hernia: evolution of a technique and preliminary results. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 24, 121-126.
- Deprest, J., Jani, J., Van Schoubroeck, D., Cannie, M., Gallot, D., Dymarkowski, S., Fryns, J.P., Naulaers, G., Gratacos, E., and Nicolaidis, K. (2006). Current consequences of prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. *Journal of pediatric surgery* 41, 423-430.
- Deprest, J.A., Flake, A.W., Gratacos, E., Ville, Y., Hecher, K., Nicolaidis, K., Johnson, M.P., Luks, F.I., Adzick, N.S., and Harrison, M.R. (2010). The making of fetal surgery. *Prenatal diagnosis* 30, 653-667.
- DiFiore, J.W., Fauza, D.O., Slavin, R., Peters, C.A., Fackler, J.C., and Wilson, J.M. (1994). Experimental fetal tracheal ligation reverses the structural and physiological effects of pulmonary hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. *Journal of pediatric surgery* 29, 248-256; discussion 256-247.
- Doyle, N.M., and Lally, K.P. (2004). The CDH Study Group and advances in the clinical care of the patient with congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in perinatology* 28, 174-184.
- Duncan, K.R., Gowland, P.A., Moore, R.J., Baker, P.N., and Johnson, I.R. (1999). Assessment of fetal lung growth in utero with echo-planar MR imaging. *Radiology* 210, 197-200.
- Finer, N.N., Tierney, A., Etches, P.C., Peliowski, A., and Ainsworth, W. (1998). Congenital diaphragmatic hernia: developing a protocolized approach. *Journal of pediatric surgery* 33, 1331-1337.
- Flemmer, A., ed. (2007). *Chronische Lungenerkrankung nach Frühgeburt-bronchopulmonale Dysplasie*, 8., vollständig bearbeitete Auflage edn (Berlin, Heidelberg: Springer).

Friedmacher, F., Fujiwara, N., Hofmann, A.D., Takahashi, H., Alvarez, L.A., Gosemann, J.H., and Puri, P. (2014a). Prenatal retinoic acid increases lipofibroblast expression in hypoplastic rat lungs with experimental congenital diaphragmatic hernia. *Journal of pediatric surgery* 49, 876-881; discussion 881.

Friedmacher, F., Hofmann, A.D., Takahashi, T., Takahashi, H., Kutasy, B., and Puri, P. (2014b). Prenatal administration of all-trans retinoic acid upregulates leptin signaling in hypoplastic rat lungs with experimental congenital diaphragmatic hernia. *Pediatric surgery international* 30, 1183-1190.

Fuchs, F., Laub, G., and Othomo, K. (2003). TrueFISP—technical considerations and cardiovascular applications. *European journal of radiology* 46, 28-32.

Garne, E., Haeusler, M., Barisic, I., Gjergja, R., Stoll, C., Clementi, M., and Euroscan Study, G. (2002). Congenital diaphragmatic hernia: evaluation of prenatal diagnosis in 20 European regions. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 19, 329-333.

Geary, M. (1998). Management of congenital diaphragmatic hernia diagnosed prenatally: an update. *Prenatal diagnosis* 18, 1155-1158.

Golombek, S.G. (2002). The history of congenital diaphragmatic hernia from 1850s to the present. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 22, 242-246.

Goodfellow, T., Hyde, I., Burge, D.M., and Freeman, N.V. (1987). Congenital diaphragmatic hernia: the prognostic significance of the site of the stomach. *The British journal of radiology* 60, 993-995.

Gorincour, G., Bouvenot, J., Mourot, M.G., Sonigo, P., Chaumoitre, K., Garel, C., Guibaud, L., Rypens, F., Avni, F., Cassart, M., *et al.* (2005a). Prenatal prognosis of congenital diaphragmatic hernia using magnetic resonance imaging measurement of fetal lung volume. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 26, 738-744.

Gorincour, G., Bouvenot, J., Mourot, M.G., Sonigo, P., Chaumoitre, K., Garel, C., Guibaud, L., Rypens, F., Avni, F., Cassart, M., *et al.* (2005b). Prenatal prognosis of congenital diaphragmatic hernia using magnetic resonance imaging measurement of fetal lung volume. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 26, 738-744.

Graham, G., and Devine, P.C. (2005). Antenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in perinatology* 29, 69-76.

Grushka, J.R., Laberge, J.M., Puligandla, P., Skarsgard, E.D., and Canadian Pediatric Surgery, N. (2009). Effect of hospital case volume on outcome in congenital diaphragmatic hernia: the experience of the Canadian Pediatric Surgery Network. *Journal of pediatric surgery* 44, 873-876.



Guilbert, T.W., Gebb, S.A., and Shannon, J.M. (2000). Lung hypoplasia in the nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia occurs early in development. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology* 279, L1159-1171.

Hagelstein, C., Burger-Scheidlin, S., Weis, M., Weiss, C., Schoenberg, S.O., Schaible, T., and Neff, K.W. (2016). Separate Evaluation of the Ipsilateral and Contralateral MR Fetal Lung Volume in Patients With Congenital Diaphragmatic Hernia. *AJR American journal of roentgenology* 207, 415-423.

Hagelstein, C., Weidner, M., Kilian, A.K., Debus, A., Walleyo, A., Schoenberg, S.O., Schaible, T., Kehl, S., Busing, K.A., and Neff, K.W. (2014a). Repetitive MR measurements of lung volume in fetuses with congenital diaphragmatic hernia: individual development of pulmonary hypoplasia during pregnancy and calculation of weekly lung growth rates. *European radiology* 24, 312-319.

Hagelstein, C., Zahn, K., Weidner, M., Weiss, C., Schoenberg, S.O., Schaible, T., Busing, K.A., and Neff, K.W. (2014b). Prenatal MR imaging of congenital diaphragmatic hernias: association of MR fetal lung volume with the need for postnatal prosthetic patch repair. *European radiology*.

Harding, R., Bocking, A.D., and Sigger, J.N. (1986). Influence of upper respiratory tract on liquid flow to and from fetal lungs. *Journal of applied physiology* 61, 68-74.

Harrison, M.R., Adzick, N.S., Estes, J.M., and Howell, L.J. (1994). A prospective study of the outcome for fetuses with diaphragmatic hernia. *Jama* 271, 382-384.

Harrison, M.R., Adzick, N.S., Flake, A.W., and Jennings, R.W. (1993a). The CDH two-step: a dance of necessity. *Journal of pediatric surgery* 28, 813-816.

Harrison, M.R., Adzick, N.S., Flake, A.W., Jennings, R.W., Estes, J.M., MacGillivray, T.E., Chueh, J.T., Goldberg, J.D., Filly, R.A., Goldstein, R.B., *et al.* (1993b). Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero: VI. Hard-earned lessons. *Journal of pediatric surgery* 28, 1411-1417; discussion 1417-1418.

Harrison, M.R., Bressack, M.A., Churg, A.M., and de Lorimier, A.A. (1980a). Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. II. Simulated correction permits fetal lung growth with survival at birth. *Surgery* 88, 260-268.

Harrison, M.R., Jester, J.A., and Ross, N.A. (1980b). Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. I. The model: intrathoracic balloon produces fatal pulmonary hypoplasia. *Surgery* 88, 174-182.

Harrison, M.R., Keller, R.L., Hawgood, S.B., Kitterman, J.A., Sandberg, P.L., Farmer, D.L., Lee, H., Filly, R.A., Farrell, J.A., and Albanese, C.T. (2003). A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia. *The New England journal of medicine* 349, 1916-1924.

Hassibi, S., Farhataziz, N., Zaretsky, M., McIntire, D., and Twickler, D.M. (2004). Optimization of fetal weight estimates using MRI: comparison of acquisitions. *AJR American journal of roentgenology* 183, 487-492.

Hedrick, H.L. (2010). Management of prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in fetal & neonatal medicine* 15, 21-27.

Hedrick, H.L. (2013). Management of prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in pediatric surgery* 22, 37-43.

Heling, K.S., Wauer, R.R., Hammer, H., Bollmann, R., and Chaoui, R. (2005). Reliability of the lung-to-head ratio in predicting outcome and neonatal ventilation parameters in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 25, 112-118.

Hidaka, N., Ishii, K., Furutake, Y., Yamamoto, R., Sasahara, J., and Mitsuda, N. (2014). Magnetic resonance fetal right lung volumetry and its efficacy in predicting postnatal short-term outcomes of congenital left-sided diaphragmatic hernia. *The journal of obstetrics and gynaecology research* 40, 429-438.

Hubbard, A.M., Crombleholme, T.M., Adzick, N.S., Coleman, B.G., Howell, L.J., Meyer, J.S., and Flake, A.W. (1999). Prenatal MRI evaluation of congenital diaphragmatic hernia. *American journal of perinatology* 16, 407-413.

Jaillard, S.M., Pierrat, V., Dubois, A., Truffert, P., Lequien, P., Wurtz, A.J., and Storme, L. (2003). Outcome at 2 years of infants with congenital diaphragmatic hernia: a population-based study. *The Annals of thoracic surgery* 75, 250-256.

Jancelewicz, T., Chiang, M., Oliveira, C., and Chiu, P.P. (2013). Late surgical outcomes among congenital diaphragmatic hernia (CDH) patients: why long-term follow-up with surgeons is recommended. *Journal of pediatric surgery* 48, 935-941.

Jani, J., Cannie, M., Sonigo, P., Robert, Y., Moreno, O., Benachi, A., Vaast, P., Gratacos, E., Nicolaides, K.H., and Deprest, J. (2008a). Value of prenatal magnetic resonance imaging in the prediction of postnatal outcome in fetuses with diaphragmatic hernia. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 32, 793-799.

Jani, J., Keller, R.L., Benachi, A., Nicolaides, K.H., Favre, R., Gratacos, E., Laudy, J., Eisenberg, V., Eggink, A., Vaast, P., *et al.* (2006). Prenatal prediction of survival in isolated left-sided diaphragmatic hernia. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 27, 18-22.

Jani, J., Nicolaides, K.H., Benachi, A., Moreno, O., Favre, R., Gratacos, E., and Deprest, J. (2008b). Timing of lung size assessment in the prediction of survival in fetuses with diaphragmatic hernia. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 31, 37-40.

Jani, J., Nicolaides, K.H., Keller, R.L., Benachi, A., Peralta, C.F., Favre, R., Moreno, O., Tibboel, D., Lipitz, S., Eggink, A., *et al.* (2007). Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 30, 67-71.

Jelin, E., and Lee, H. (2009). Tracheal occlusion for fetal congenital diaphragmatic hernia: the US experience. *Clinics in perinatology* 36, 349-361, ix.

Jobe, A.H., and Bancalari, E. (2001). Bronchopulmonary dysplasia. *American journal of respiratory and critical care medicine* 163, 1723-1729.

Kastenholz, K.E., Weis, M., Hagelstein, C., Weiss, C., Kehl, S., Schaible, T., and Neff, K.W. (2016). 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 American journal of roentgenology* 206, 856-866.

Kilian, A.K., Busing, K.A., Schaible, T., and Neff, K.W. (2006). [Fetal magnetic resonance imaging. Diagnostics in congenital diaphragmatic hernia]. *Der Radiologe* 46, 128-132.

Kilian, A.K., Busing, K.A., Schuetz, E.M., Schaible, T., and Neff, K.W. (2009a). Fetal MR lung volumetry in congenital diaphragmatic hernia (CDH): prediction of clinical outcome and the need for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Klinische Padiatrie* 221, 295-301.

Kilian, A.K., Schaible, T., Hofmann, V., Brade, J., Neff, K.W., and Busing, K.A. (2009b). 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 American journal of roentgenology* 192, 153-158.

Kinsella, J.P., Ivy, D.D., and Abman, S.H. (2005). Pulmonary vasodilator therapy in congenital diaphragmatic hernia: acute, late, and chronic pulmonary hypertension. *Seminars in perinatology* 29, 123-128.

Kitano, Y., Nakagawa, S., Kuroda, T., Honna, T., Itoh, Y., Nakamura, T., Morikawa, N., Shimizu, N., Kashima, K., Hayashi, S., *et al.* (2005). Liver position in fetal congenital diaphragmatic hernia retains a prognostic value in the era of lung-protective strategy. *Journal of pediatric surgery* 40, 1827-1832.

Kok, R.D., de Vries, M.M., Heerschap, A., and van den Berg, P.P. (2004). Absence of harmful effects of magnetic resonance exposure at 1.5 T in utero during the third trimester of pregnancy: a follow-up study. *Magnetic resonance imaging* 22, 851-854.

Kotecha, S., Barbato, A., Bush, A., Claus, F., Davenport, M., Delacourt, C., Deprest, J., Eber, E., Frenckner, B., Greenough, A., *et al.* (2012). Congenital diaphragmatic hernia. *The European respiratory journal* 39, 820-829.

Kutasy, B., Friedmacher, F., Duess, J.W., and Puri, P. (2014). Prenatal administration of retinoic acid increases the trophoblastic insulin-like growth factor 2 protein expression in the nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatric surgery international* 30, 137-142.

Labbe, A., Coste, K., and Dechelotte, P.J. (2011). [Congenital diaphragmatic hernia - mechanisms of pulmonary hypoplasia]. *Revue des maladies respiratoires* 28, 463-474.

Lally, K.P. (2002). Congenital diaphragmatic hernia. *Current opinion in pediatrics* 14, 486-490.

Langham, M.R., Jr., Kays, D.W., Ledbetter, D.J., Frentzen, B., Sanford, L.L., and Richards, D.S. (1996). Congenital diaphragmatic hernia. Epidemiology and outcome. *Clinics in perinatology* 23, 671-688.

Levine, D. (2001). Ultrasound versus magnetic resonance imaging in fetal evaluation. *Topics in magnetic resonance imaging : TMRI* 12, 25-38.

Losty, P.D. (2014). Congenital diaphragmatic hernia: Where and what is the evidence? *Seminars in pediatric surgery* 23, 278-282.

Mehollin-Ray, A.R., Cassady, C.I., Cass, D.L., and Olutoye, O.O. (2012). Fetal MR imaging of congenital diaphragmatic hernia. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 32, 1067-1084.

Metkus, A.P., Filly, R.A., Stringer, M.D., Harrison, M.R., and Adzick, N.S. (1996). Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia. *Journal of pediatric surgery* 31, 148-151; discussion 151-142.

Moore, K.L., Vidhya, T., and Persaud, N. (2007). *Embryologie, Entwicklungsstadien, Frühentwicklung, Organogenese, Klinik*, 5. Auflage edn (München: Elsevier,, Urban und Fischer Verlag).

Mullassery, D., Ba'ath, M.E., Jesudason, E.C., and Losty, P.D. (2010). Value of liver herniation in prediction of outcome in fetal congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 35, 609-614.

Neff, K.W., Kilian, A.K., Schaible, T., Schutz, E.M., and Busing, K.A. (2007). Prediction of mortality and need for neonatal extracorporeal membrane oxygenation in fetuses with congenital diaphragmatic hernia: logistic regression analysis based on MRI fetal lung volume measurements. *AJR American journal of roentgenology* 189, 1307-1311.

Paek, B.W., Coakley, F.V., Lu, Y., Filly, R.A., Lopoo, J.B., Qayyum, A., Harrison, M.R., and Albanese, C.T. (2001). Congenital diaphragmatic hernia: prenatal evaluation with MR lung volumetry--preliminary experience. *Radiology* 220, 63-67.

Peetsold, M.G., Heij, H.A., Kneepkens, C.M., Nagelkerke, A.F., Huisman, J., and Gemke, R.J. (2009). The long-term follow-up of patients with a congenital diaphragmatic hernia: a broad spectrum of morbidity. *Pediatric surgery international* 25, 1-17.

Pober, B.R. (2008). Genetic aspects of human congenital diaphragmatic hernia. *Clinical genetics* 74, 1-15.

Puri, P., and Wester, T. (1997). Historical aspects of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatric surgery international* 12, 95-100.

Reiser, M., Kuhn, F.-P., and Debus, J. (2011). *Duale Reihe-Radiologie*, 3. Auflage edn (Stuttgart: Thieme).

- Reiss, I., Schaible, T., van den Hout, L., Capolupo, I., Allegaert, K., van Heijst, A., Gorett Silva, M., Greenough, A., Tibboel, D., and Consortium, C.E. (2010). Standardized postnatal management of infants with congenital diaphragmatic hernia in Europe: the CDH EURO Consortium consensus. *Neonatology* 98, 354-364.
- Ruano, R., Lazar, D.A., Cass, D.L., Zamora, I.J., Lee, T.C., Cassady, C.I., Mehollin-Ray, A., Welty, S., Fernandes, C.J., Haeri, S., *et al.* (2014). Fetal lung volume and quantification of liver herniation by magnetic resonance imaging in isolated congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 43, 662-669.
- Rypens, F., Metens, T., Rocourt, N., Sonigo, P., Brunelle, F., Quere, M.P., Guibaud, L., Maugey-Laulom, B., Durand, C., Avni, F.E., *et al.* (2001). Fetal lung volume: estimation at MR imaging-initial results. *Radiology* 219, 236-241.
- Sadler, T.W. (2003). *Medizinische Embryologie, die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen*, 10. Auflage edn (Stuttgart: Thieme Verlag).
- Sala, P., Prefumo, F., Pastorino, D., Buffi, D., Gaggero, C.R., Foppiano, M., and De Biasio, P. (2014). Fetal surgery: an overview. *Obstetrical & gynecological survey* 69, 218-228.
- Schaible, T., Busing, K.A., Felix, J.F., Hop, W.C., Zahn, K., Wessel, L., Siemer, J., Neff, K.W., Tibboel, D., Reiss, I., *et al.* (2012). Prediction of chronic lung disease, survival and need for ECMO therapy in infants with congenital diaphragmatic hernia: additional value of fetal MRI measurements? *European journal of radiology* 81, 1076-1082.
- Sharland, G.K., Lockhart, S.M., Heward, A.J., and Allan, L.D. (1992). Prognosis in fetal diaphragmatic hernia. *American journal of obstetrics and gynecology* 166, 9-13.
- Slavotinek, A.M. (2014). The genetics of common disorders - congenital diaphragmatic hernia. *European journal of medical genetics* 57, 418-423.
- Sola, J.E., Bronson, S.N., Cheung, M.C., Ordonez, B., Neville, H.L., and Koniaris, L.G. (2010). Survival disparities in newborns with congenital diaphragmatic hernia: a national perspective. *Journal of pediatric surgery* 45, 1336-1342.
- Stege, G., Fenton, A., and Jaffray, B. (2003). Nihilism in the 1990s: the true mortality of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 112, 532-535.
- Takahashi, H., Kutasy, B., Pes, L., Paradisi, F., and Puri, P. (2015). Decidual beta-carotene-15,15'-oxygenase-1 and 2 (BCM01,2) expression is increased in nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatric surgery international* 31, 37-43.
- van den Hout, L., Reiss, I., Felix, J.F., Hop, W.C., Lally, P.A., Lally, K.P., Tibboel, D., and Congenital Diaphragmatic Hernia Study, G. (2010). Risk factors for chronic lung disease and mortality in newborns with congenital diaphragmatic hernia. *Neonatology* 98, 370-380.

van den Hout, L., Sluiter, I., Gischler, S., De Klein, A., Rottier, R., Ijsselstijn, H., Reiss, I., and Tibboel, D. (2009). Can we improve outcome of congenital diaphragmatic hernia? *Pediatric surgery international* 25, 733-743.

Veenma, D.C., de Klein, A., and Tibboel, D. (2012). Developmental and genetic aspects of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatric pulmonology* 47, 534-545.

Verbelen, T., Lerut, T., Coosemans, W., De Leyn, P., Naftoux, P., Van Raemdonck, D., Deprest, J., and Decaluwe, H. (2013). Antireflux surgery after congenital diaphragmatic hernia repair: a plea for a tailored approach. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 44, 263-267; discussion 268.

Victoria, T., Bebbington, M.W., Danzer, E., Flake, A.W., Johnson, M.P., Dinan, D., Adzick, N.S., and Hedrick, H.L. (2012). Use of magnetic resonance imaging in prenatal prognosis of the fetus with isolated left congenital diaphragmatic hernia. *Prenatal diagnosis* 32, 715-723.

Waag, K.L., Loff, S., Zahn, K., Ali, M., Hien, S., Kratz, M., Neff, W., Schaffelder, R., and Schaible, T. (2008). Congenital diaphragmatic hernia: a modern day approach. *Seminars in pediatric surgery* 17, 244-254.

Walleyo, A., Debus, A., Kehl, S., Weiss, C., Schonberg, S.O., Schaible, T., Busing, K.A., and Neff, K.W. (2013). Periodic MRI lung volume assessment in fetuses with congenital diaphragmatic hernia: prediction of survival, need for ECMO, and development of chronic lung disease. *AJR American journal of roentgenology* 201, 419-426.

Ward, V.L., Nishino, M., Hatabu, H., Estroff, J.A., Barnewolt, C.E., Feldman, H.A., and Levine, D. (2006). Fetal lung volume measurements: determination with MR imaging--effect of various factors. *Radiology* 240, 187-193.

Weidner, M., Hagelstein, C., Debus, A., Walleyo, A., Weiss, C., Schoenberg, S.O., Schaible, T., Busing, K.A., Kehl, S., and Neff, K.W. (2014a). MRI-based ratio of fetal lung volume to fetal body volume as a new prognostic marker in congenital diaphragmatic hernia. *AJR American journal of roentgenology* 202, 1330-1336.

Weidner, M., Zollner, F.G., Hagelstein, C., Zahn, K., Schaible, T., Schoenberg, S.O., Schad, L.R., and Neff, K.W. (2014b). High temporal versus high spatial resolution in MR quantitative pulmonary perfusion imaging of two-year old children after congenital diaphragmatic hernia repair. *European radiology* 24, 2427-2434.

Weis, M., Zoellner, F.G., Hagelstein, C., Schoenberg, S.O., Zahn, K., Schaible, T., and Neff, K.W. (2016). Lung Perfusion MRI After Congenital Diaphragmatic Hernia Repair in 2-Year-Old Children With and Without Extracorporeal Membrane Oxygenation Therapy. *AJR American journal of roentgenology* 206, 1315-1320.

Weishaupt, D., Köchli, V., and Marincek, B. (2014). *Wie funktioniert MRI?*, 7. Auflage edn (Berlin-Heidelberg: Springer Verlag).

West, S.D., and Wilson, J.M. (2005). Follow up of infants with congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in perinatology* 29, 129-133.

Weston, M.J. (2010). Magnetic resonance imaging in fetal medicine: a pictorial review of current and developing indications. *Postgraduate medical journal* 86, 42-51; quiz 50.

Wilson, J.M., DiFiore, J.W., and Peters, C.A. (1993). Experimental fetal tracheal ligation prevents the pulmonary hypoplasia associated with fetal nephrectomy: possible application for congenital diaphragmatic hernia. *Journal of pediatric surgery* 28, 1433-1439; discussion 1439-1440.

Wright, J.C., Budd, J.L., Field, D.J., and Draper, E.S. (2011). Epidemiology and outcome of congenital diaphragmatic hernia: a 9-year experience. *Paediatric and perinatal epidemiology* 25, 144-149.

Yang, W., Carmichael, S.L., Harris, J.A., and Shaw, G.M. (2006). Epidemiologic characteristics of congenital diaphragmatic hernia among 2.5 million California births, 1989-1997. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology* 76, 170-174.

Zamora, I.J., Olutoye, O.O., Cass, D.L., Fallon, S.C., Lazar, D.A., Cassady, C.I., Mehollin-Ray, A.R., Welty, S.E., Ruano, R., Belfort, M.A., *et al.* (2014). Prenatal MRI fetal lung volumes and percent liver herniation predict pulmonary morbidity in congenital diaphragmatic hernia (CDH). *Journal of pediatric surgery* 49, 688-693.





## 8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS UND TABELLENVERZEICHNIS

**Abb. 2.1: Die Lungenknospe sagittal (A) und die Anlage des Laryngotrachealschlauchs transversal (D)**

**Abb. 2.2: Die physiologische Zwerchfellentwicklung**

**Abb. 2.3: Der Ductus pericardioperitoneales (B) und die Entwicklung der Peritonealhöhle (E)**

**Abb. 2.4: (A) Transversalschnitt** mit Darstellung der pleuroperitonealen Falte (PPF), das ventrale Septum transversum, das ösophageale Mesenterium (braun), das dorsale Septum transversum **(B)** Defekte im muskulären Anteil des Zwerchfells retrosternal, mediastinale Defekte, Morgagni Hernie, Hiatus ösophagus Hernien

**Abb. 2.5: Zweidimensionale Ultraschallmessung der „ultrasound-based-liver-to-thoracic area ratio“ (US-LiTR)**

**Abb. 2.6: Messungen der LHR im 2D-Ultraschall**

**Abb. 2.7: Tracheoskopie (A) und Ballondilatation (B)**

**Abb. 2.8: Die ECMO-Therapie**

**Abb. 2.9: Der operative Verschluss des Zwerchfelldefekts**

**Abb. 3.1: Fast-Spinechosequenz**

**Abb. 3.2: Diagramm einer typischen TrueFISP-Sequenz**

**Abb. 3.3: Fetale Lungenvolumetrie:** Darstellung der fetalen Lungenvolumetrie bei einem Feten mit linksseitiger Zwerchfellhernie

**Abb. 3.4: Fetale Ganzkörpervolumetrie: (A)** Sagittale Darstellung des Feten **(B)** Konturierung des gesamten Feten in jeder Schicht (hier sagittal) **(C)** 3-D Rekonstruktion des Ganzkörpervolumens

**Abb. 4.1: Darstellung des untersuchten Patientenkollektivs**

**Abb 4.2: Darstellung der Schwangerschaftsdauer in Wochen zu den zwei verschiedenen MRT-Untersuchungsterminen jeder Mutter**

**Abb. 4.3: Das Lungenvolumen gesunder Kinder. (A)** Die individuelle Entwicklung des FLV während der Schwangerschaft **(B)** Wöchentliche erwartete Wachstumsraten nach Rypens et al.

**Abb. 4.4: Das Körpervolumen gesunder Kinder. (A)** Die individuelle Entwicklung des FBV während der Schwangerschaft **(B)** Wöchentliche erwartete Wachstumsraten nach Cannie et al.

**Abb. 4.5: Die Ratio (FLV/FBV) gesunder Kinder. (A)** Die individuelle Entwicklung der Ratio während der Schwangerschaft **(B)** Wöchentliche erwartete Wachstumsraten

**Abb 4.6 Wachstumsraten der unterschiedlichen Parameter**

**Abb 4.7: Die Darstellung des FLV und FBV**

**Abb 4.8: Das absoluten Lungenvolumen in der ersten und zweiten US**

**Abb. 4.9: Das Wachstum des absoluten fetalen Lungenvolumens jedes Patienten mit CDH**

**Abb. 4.10: individueller Verlauf des absoluten Lungenvolumens der Feten mit CDH während der Schwangerschaft**

**Abb. 4.11: (A)** Die mittlere wöchentliche Wachstumsrate des aFLV bei Kindern mit CDH. **(B)** Boxplot der Wachstumsrate des aFLV der überlebenden und verstorbenen Feten. **(C)** Die

**Wachstumsrate des aFLV jedes Patienten als Prozentangabe einer normalen wöchentlichen Wachstumsrate einer Referenzpopulation gesunder Feten**

**Abb. 4.12: Boxplot des absoluten fetalen Lungenvolumens der überlebenden und verstorbenen Feten in der 1. (A) und 2. US (B)**

**Abb. 4.13: Logistische Regression des aFLV der 1. US (A) und ROC-Analyse (B) des aFLV im Hinblick auf die Überlebenswahrscheinlichkeit**

**Abb. 4.14: Boxplot des absoluten fetalen Lungenvolumens der Feten mit und ohne ECMO-Therapie in der 1. (A) und 2. US (B).**

**Abb. 4.15: Logistische Regression des aFLV der 2. US (A) und ROC-Analyse (B) des aFLV im Hinblick auf den ECMO-Bedarf**

**Abb. 4.16: Boxplot des absoluten fetalen Lungenvolumens der Feten mit und ohne CLD Entwicklung in der 1. (A) und 2. US (B)**

**Abb. 4.17: Logistische Regression des aFLV der 2. US (A) und ROC-Analyse (B) des aFLV im Hinblick auf die CLD Entwicklung**

**Abb. 4.18: Das relative Lungenvolumens in der ersten und zweiten US**

**Abb. 4.19: Der individuelle Verlauf des relativen fetalen Lungenvolumens jedes Pateinten mit CDH während der Schwangerschaft**

**Abb. 4.20: (A) Die mittlere wöchentliche Wachstumsrate des o/e FLV bei Kindern mit CDH während der Schwangerschaft. (B) Boxplot der Wachstumsrate des o/e FLV der überlebenden und verstorbenen Feten**

**Abb. 4.21: Boxplot des relativen fetalen Lungenvolumens der überlebenden und verstorbenen Feten in der 1. (A) und 2. US (B)**

**Abb. 4.22: Abb. 4.17: Logistische Regression des o/e FLV in der 2. US (A) und ROC-Analyse (B) des o/e FLV im Hinblick auf die Überlebenswahrscheinlichkeit**

**Abb. 4.23: Boxplot des relativen fetalen Lungenvolumens der Feten mit und ohne ECMO-Therapie in der 1. (A) und 2. US (B)**

**Abb. 4.24: Logistische Regression des o/e FLV in der 1. US (A) und ROC-Analyse (B) des o/e FLV im Hinblick auf den ECMO-Bedarf**

**Abb. 4.25: Boxplot des relativen fetalen Lungenvolumens der Feten mit und ohne CLD Entwicklung in der 1. (A) und 2. US (B)**

**Abb. 4.26: Logistische Regression des o/e FLV in der 2. US (A) und ROC-Analyse (B) des o/e FLV im Hinblick auf die CLD Entwicklung.**

**Abb. 4.27: Das Körpervolumen in der ersten und zweiten US**

**Abb. 4.28: (A) Das individuelle Wachstum des Körpervolumens jedes Pateinten mit CDH. (B) individueller Verlauf des FBV der Feten mit CDH während der Schwangerschaft**

**Abb. 4.29: Die mittlere wöchentliche Wachstumsrate des FBV bei Kindern mit CDH während der Schwangerschaft**

**Abb. 4.30: Die Ratio (FLV/FBV) in der ersten und zweiten US**

**Abb. 4.31: (A) Das Wachstum der Ratio jedes Pateinten mit CDH. (B) individueller Verlauf der Ratio der Feten mit CDH während der Schwangerschaft**

**Abb. 4.32: (A) Die mittlere wöchentliche Wachstumsrate der Ratio bei Kindern mit CDH. (A und B) Jeder rote Punkt repräsentiert die mittlere wöchentliche Wachstumsrate bezogen auf das mittlere Gestationsalter (in Wochen) zwischen den 2 Untersuchungen von Patienten mit CDH. (C) Die**

**Wachstumsrate der Ratio jedes Patienten als Prozentangabe einer normalen wöchentlichen Wachstumsrate einer Referenzpopulation gesunder Feten (D) Boxplot der Wachstumsrate der Ratio der überlebenden und verstorbenen Feten**

**Abb. 4.33: Boxplot der Ratio (FLV/FBV) der überlebenden und verstorbenen Feten in der 1. (A) und 2. US (B)**

**Abb. 4.34: Logistische Regression der Ratio in der 2. US (A) und ROC-Analyse (B) der Ratio im Hinblick auf die Überlebenschancen**

**Abb. 4.35: Boxplot der Ratio der Feten mit und ohne ECMO-Therapie in der 1. (A) und 2. US (B)**

**Abb. 4.36: Logistische Regression der Ratio in der 2. US (A) und ROC-Analyse (B) der Ratio im Hinblick auf den ECMO-Bedarf**

**Abb. 4.37: Boxplot der Ratio der Feten mit und Ohne CLD Entwicklung in der 1. (A) und 2. US (B).**

**Abb. 4.38: Logistische Regression der Ratio in der 2. US (A) und ROC-Analyse (B) der Ratio im Hinblick auf die CLD Entwicklung**

**Tab. 1: Mittelwerte der jeweiligen Parameter zu gegebener SSW**

**Tab. 2: Quantitative Aufteilung des Patientenkollektivs**

**Tab. 3: Vergleich verschiedener relevanter unabhängiger Parameter im Bezug auf den Endpunkt Überleben**

**Tab. 4: Vergleich verschiedener unabhängiger Parameter der 1. Untersuchung im Bezug auf den Endpunkt Überleben**

**Tab. 5: Vergleich verschiedener unabhängiger Parameter der 2. Untersuchung in Bezug auf den Endpunkt Überleben**

**Tab. 6: Vergleich verschiedener unabhängiger Parameter im Bezug auf den Endpunkt ECMO**

**Tab. 7: Vergleich verschiedener unabhängiger Parameter der 1. Untersuchung im Bezug auf den Endpunkt ECMO**

**Tab. 8: Vergleich verschiedener unabhängiger Parameter der 2. Untersuchung in Bezug auf den Endpunkt ECMO**

**Tab. 9: Vergleich verschiedener unabhängiger Parameter im Bezug auf den Endpunkt CLD**

**Tab. 10: Vergleich verschiedener unabhängiger Parameter der 1. Untersuchung im Bezug auf den Endpunkt CLD**

**Tab. 11: Vergleich verschiedener unabhängiger Parameter der 2. Untersuchung im Bezug auf den Endpunkt CLD**

**Tab. 12: Die prognostische Wertigkeit der Wachstumsrate des aFLV hinsichtlich Überlebenschancen, ECMO-Bedarf und CLD Entwicklung.**

**Tab. 13: Die prognostische Wertigkeit der Wachstumsrate des o/e FLV hinsichtlich Überlebenschancen, ECMO-Bedarf und CLD Entwicklung**

**Tab. 14: Die prognostische Wertigkeit der Wachstumsrate der Ratio hinsichtlich Überlebenschancen, ECMO-Bedarf und CLD Entwicklung**

**Tab. 15: Die prognostische Wertigkeit (ROC-Analyse) und die p-Werte der Parameter : aFLV, o/e FLV und Quotient aus FLV/FBV im Vergleich**

## 9 LEBENS LAUF

### PERSONALIEN

Name und Vorname:	Tesdal, Lisa Katrin
Geburtsdatum:	28.09.1988
Geburtsort:	Heidelberg
Familienstand:	verheiratet
Vater:	Prof. Dr. med. Inge Kaare Tesdal
Mutter:	Birgit Tesdal

### SCHULISCHER WERDEGANG

1995 – 1999	Tiefburg Grundschule, Heidelberg
1999 – 2001	Bunsen-Gymnasium, Heidelberg
2001 – 2008	Graf-Zeppelin-Gymnasium, Friedrichshafen
17. Juni 2008	Abitur

### UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS 2009/2010	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Semmelweis-Universität, Budapest
23. Juni 2011	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
WS 2011/2012	Fortführung des Studiums an der Medizinischen Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg
9. Oktober 2014	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
31. Mai 2016	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Seit November 2016	Assistenzärztin in der urologischen Klinik Sindelfingen

## 10 DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. W. Neff danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas dieser Arbeit, die ausgezeichneten Möglichkeiten, es zu bearbeiten, die fachliche Betreuung und die zahlreichen Ratschläge für die Erstellung dieser Dissertation.

Besonderen Dank schulde ich meiner Betreuerin Frau Dr. med. Meike Weis, die mir zum Verständnis vieler Quellen und Schaubilder verhalf, mir wichtige sachliche Hinweise gab, jede Frage beantwortete und mir zahlreiche Ratschläge gab.

Ebenso danke ich Herrn PD. Dr. med. T. Schaible aus der Kinderklinik für den Einblick und die Hilfe bei Fragen zur postnatale Therapie, die Überlassung der Betreuung der Datenbank für Kinder mit Zwerchfellhernie und die Beantwortung zahlreicher Fragen.

Für die umfassende Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten danke ich Frau Prof. Dr. C. Weiß aus dem Institut für medizinische Statistik und Biomathematik.

Meinem Ehemann Alexander, meinen Eltern und meinem Bruder Jan-Erik möchte ich von Herzen für ihre außergewöhnliche Geduld, ihre beispiellose Unterstützung während meines gesamten Studiums und für die Hilfe bei der Erstellung dieser Arbeit danken.

Außerdem gilt ein besonderer Dank den Müttern, die in die MRT-Untersuchung eingewilligt haben und somit diese Arbeit möglich gemacht haben.