

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

## **Computertomographisch basierte Quantifikation von Lungenemphysem nach kongenitaler Zwerchfellhernie**

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

vorgelegt von  
Timm Stoll-Dannenhauer

aus  
Stuttgart  
2021

Dekan: Herr Prof. Dr. med. Sergij Goerd  
Referentin: Priv. Doz. Dr. med. Meike Weis, MSc.

# INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	1
ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	2
TABELLENVERZEICHNIS .....	4
1 FRAGESTELLUNG .....	5
2 EINLEITUNG .....	8
2.1 Grundlagen der kongenitalen Zwerchfellhernie .....	8
2.1.1 Physiologische Entwicklung des Zwerchfells .....	8
2.1.2 Pathogenese der kongenitalen Zwerchfellhernie .....	9
2.1.3 Physiologie der Lungenentwicklung .....	12
2.1.4 Histologie der Lunge .....	13
2.1.5 Pathogenese der Lungenentwicklung .....	14
2.1.6 Definition und Pathogenese des Lungenemphysems .....	16
2.1.7 Epidemiologie der CDH .....	17
2.1.8 Diagnostik der CDH .....	18
2.1.9 Therapie der CDH .....	19
2.1.10 Auswirkungen der CDH auf die Entwicklung des Kindes .....	22
2.1.11 Nachsorge CDH und Rezidiv .....	26
2.2 Grundlagen der Computertomographie .....	27
2.2.1 Technische Grundlagen der Computertomographie .....	27
2.2.2 Quantifizierung der Computertomographie .....	28

2.2.3	Computertomographisch gestützte Quantifizierung des Lungenemphysems .....	29
2.2.4	Bedeutung der Diagnostik des Lungenemphysems .....	31
<b>3</b>	<b>PATIENTEN UND METHODEN .....</b>	<b>33</b>
3.1	Patientenerhebung .....	33
3.1.1	Zwerchfellhernienkollektiv .....	33
3.1.2	Normalkollektiv .....	34
3.2	Computertomographie.....	35
3.2.1	CT-Thorax .....	35
3.2.2	Untersuchungsprotokoll zur Bildakquisition .....	35
3.2.3	Bildrekonstruktion .....	36
3.2.4	Quantitative CT-Untersuchung .....	37
3.3	Statistik.....	40
3.3.1	Vergleichende Statistik .....	40
3.3.2	Logistische Regression und ROC-Analyse.....	41
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>43</b>
4.1	Statistische Beschreibung des untersuchten CDH- und Normalkollektivs ..	43
4.1.1	CDH-Kollektiv.....	43
4.1.2	Normalkollektiv und Vergleich beider Kollektive .....	44
4.2	Vergleich der ipsilateralen und kontralateralen Lungengflügels innerhalb des Patientenkollektivs.....	45
4.2.1	Vergleich des Lungenvolumens .....	45
4.2.2	Vergleich der Mean Lung Density .....	48
4.2.3	Vergleich des Low-attenuation Volume und der LAV-Ratio .....	49
4.3	Vergleich der ipsilateralen und kontralateralen Lunge innerhalb des Normalkollektivs .....	52
4.3.1	Vergleich des Lungenvolumens .....	52
4.3.2	Vergleich der Mean Lung Density .....	55
4.3.3	Vergleich des Low-attenuation Volume und der LAV-Ratio .....	56

4.4	Vergleich des ipsilateralen und kontralateralen Lungenflügels zwischen Patientenkollektiv und Normalkollektiv .....	59
4.4.1	Vergleich des Lungenvolumens .....	59
4.4.2	Vergleich der Mean Lung Density .....	61
4.4.3	Vergleich des Low-attenuation Volume und der LAV-Ratio .....	64
4.5	Prognostische Wertigkeit einzelner Parameter im Hinblick auf das Auftreten eines Lungenemphysems .....	68
4.5.1	Prognostische Wertigkeit der ipsilateralen Mean Lung Density im Hinblick auf das Auftreten eines Lungenemphysems .....	68
4.5.2	Prognostische Wertigkeit des ipsilateralen Low-attenuation Volume im Hinblick auf das Auftreten eines Lungenemphysems .....	69
4.5.3	Prognostische Wertigkeit der LAV-Ratio im Hinblick auf das Auftreten eines Lungenemphysems .....	70
5	DISKUSSION .....	72
5.1	Patienten und Methoden .....	73
5.2	Statistische Beschreibung des Patienten- und Normalkollektiv .....	75
5.3	Vergleich und zeitlicher Verlauf der einzelnen Parameter .....	75
5.3.1	Vergleich des Lungenvolumens .....	75
5.3.2	Vergleich der Mean Lung Density .....	77
5.3.3	Vergleich des Low-attenuation Volume und der LAV-Ratio .....	78
5.4	Prognostische Wertigkeit der Parameter im Hinblick auf ein Lungenemphysem.....	80
5.5	Ausblick und Schlussfolgerungen .....	82
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	84
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	86
8	LEBENS LAUF .....	105

9 DANKSAGUNG .....	106
--------------------	-----

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AUC	Area under the curve
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CPAM	Congenital pulmonary airway malformation; Zystisch adenomatoide Malformation der Lunge
CDH	Kongenitale Zwerchfellhernie
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease; chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
DLCO	Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EXIT	ex-utero-intra-partum-treatment Manöver
FEV1	Forced Expiratory Volume in 1 Second; Einsekundenkapazität
HRCT	high-resolution Computertomographie (hochauflösende CT)
HU	Hounsfield Einheiten
LAV	Low-attenuation Volume
LHR	Lung-to-Head-Ratio
MDCT	Multidetector-Computertomographie
MLD	Mean Lung Density
MRT	Magnetresonanztomographie
MSCT	Multislice Computertomographie (Mehrschicht-Spiral-CT)
PHTN	Pulmonale Hypertonie
RC	Residualkapazität der Lunge
ROC	Receiver operating characteristic
SSW	Schwangerschaftswochen
VC	Vitalkapazität der Lunge

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 3.1 CT-Datensatz eines zehn Jahre alten Patienten nach CDH.....	40
Abbildung 4.1 Patientenübersicht.....	44
Abbildung 4.2 Übersicht über Kontrolle.....	45
Abbildung 4.3 Seitendifferenz des Lungenvolumens.....	46
Abbildung 4.4 Scatter Plot mit linearer Regression des Lungenvolumens in Abhängigkeit vom Alter.....	47
Abbildung 4.5 Boxplot der Seitendifferenz der Mean Lung Density .....	48
Abbildung 4.6 Scatter Plot mit linearer Regression des Patientenkollektivs.....	49
Abbildung 4.7 Boxplot der Seitendifferenz des Low-attenuation Volume.....	50
Abbildung 4.8 Scatter Plot mit linearer Regression des Patientenkollektivs.....	51
Abbildung 4.9 Scatter Plot mit linearer Regression des Patientenkollektivs der LAV- Ratio.....	51
Abbildung 4.10 Seitendifferenz des Lungenvolumens.....	53
Abbildung 4.11 Scatter Plot mit linearer Regression des Lungenvolumens in Abhängigkeit vom Alter.....	54
Abbildung 4.12 Boxplot der Seitendifferenz der Mean Lung Density .....	55
Abbildung 4.13 Scatter Plot mit linearer Regression der Mean Lung Density in Abhängigkeit.....	56
Abbildung 4.14 Boxplot der Seitendifferenz des Low-attenuation Volume .....	57
Abbildung 4.15 Scatter Plot mit linearer Regression des Low-attenuation Volume... 58	
Abbildung 4.16 Scatter Plot mit linearer Regression des Normalkollektivs .....	58
Abbildung 4.17 Seitendifferenz des Lungenvolumens.....	60
Abbildung 4.18 Seitendifferenz des Lungenvolumens.....	60
Abbildung 4.19 Scatter Plot mit linearer Regression des Lungenvolumen .....	61
Abbildung 4.20 Scatter Plot mit linearer Regression des Lungenvolumen .....	61
Abbildung 4.21 Boxplot der Seitendifferenz der Mean Lung Density .....	62
Abbildung 4.22 Boxplot der Seitendifferenz der Mean Lung Density .....	62
Abbildung 4.23 Scatter Plot mit linearer Regression der Mean Lung Density .....	63
Abbildung 4.24 Scatter Plot mit linearer Regression der Mean Lung Density .....	63
Abbildung 4.25 Boxplot der Seitendifferenz des Low-attenuation Volume .....	64
Abbildung 4.26 Boxplot der Seitendifferenz des Low-attenuation Volume .....	65

Abbildung 4.27 Boxplot der Seitendifferenz der LAV-Ratio .....	65
Abbildung 4.28 Scatter Plot mit linearer Regression des Low-attenuation Volume...	66
Abbildung 4.29 Scatter Plot mit linearer Regression des Low-attenuation Volume...	66
Abbildung 4.30 Scatter Plot mit linearer Regression der LAV-Ratio.....	67
Abbildung 4.31 logistische Regression und ROC-Analyse der Mean Lung Density ipsilateral im Hinblick auf den Endpunkt Eintreten eines Lungenemphysems.....	69
Abbildung 4.32 logistische Regression und ROC-Analyse des Low-attenuation Volume ipsilateral im Hinblick auf den Endpunkt Eintreten eines Lungenemphysems .....	70
Abbildung 4.33 logistische Regression und ROC-Analyse der LAV-Ratio im Hinblick auf den Endpunkt Eintreten eines Lungenemphysems .....	71

## TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 4.1 Parameter der quantitativen computertomographischen Emphysemdiagnostik .....	52
Tabelle 4.2 Parameter der quantitativen computertomographischen Emphysemdiagnostik .....	59
Tabelle 4.3 Parameter der quantitativen computertomographischen Emphysemdiagnostik .....	67
Tabelle 4.4 Parameter der quantitativen computertomographischen Emphysemdiagnostik .....	68
Tabelle 4.5: prognostische Bedeutung der Parameter im Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit ein Emphysem zu entwickeln .....	71

## 1 FRAGESTELLUNG

Die kongenitale Zwerchfellhernie (CDH) entsteht aus einer angeborenen Lücke im Zwerchfell, durch die Bauchorgane in den Thoraxraum prolabieren. Durch den fetal entstehenden Prolaps widerfährt der fetalen Lunge ein Reifungs- und Wachstumsdefizit. Pränatal kann eine quantitative sowie qualitative (funktionelle) Lungenreifungsstörung im Sinne einer Lungenhypoplasie festgestellt werden.<sup>1</sup> Dank verbesserter prä- und postnataler Therapie ist sowohl die Überlebensrate nach CDH als auch die Morbidität gestiegen.<sup>2</sup> Komplikationen einer CDH zeigen sich hauptsächlich durch Gedeihstörungen des Kindes, respiratorische, nutritionale, muskuloskelettale, neurologische und gastrointestinale Erkrankungen.<sup>3-5</sup> Pulmonale Komplikationen sowie die Gedeihstörung stellen den wichtigsten Faktor für Mortalität und Morbidität dar.<sup>6-10</sup> Bei gesondertem Blick auf die pulmonalen Folgen der CDH präsentieren sich bisher besonders die pulmonale Hypoplasie und obstruktive bzw. restriktive Lungenfunktionseinschränkungen als relevante Komplikationen. Der klinische Verlauf erstreckt sich von uneingeschränkter Lebenserwartung bis hin zu einem frühzeitigen Versterben der Patienten.

Die Pathophysiologie der Lungenfunktionseinschränkung nach CDH ist noch nicht vollständig verstanden. Möglicherweise spricht eine fehlende numerische Entwicklung mit konsekutiver Expansion der Alveolen bei Wachsen des Kindes im Sinne eines Emphysems eine Rolle. Ein quantitatives Wachstum der Alveolen ist bis ins achte Lebensjahr möglich. Die Anzahl der Alveolen kann sowohl auf der betroffenen als auch auf der gesunden Seite bis ins Kindesalter steigen. Die absolute Anzahl an Alveolen ist geringer verglichen mit einer normalen gesunden Lunge eines gleichaltrigen Kindes.<sup>11</sup>

Unter einem Lungenemphysem versteht man eine dauerhafte Überdehnung der Alveolen distal der Bronchioli terminalis, einhergehend mit einer Destruktion der Alveolarwände. Dadurch verringert sich trotz initialer Überdehnung die Gasaustauschfläche. Während des Ausatmens kollabieren durch den Wanddefekt die

Atemwege. Die Folge ist eine restriktive und im Verlauf obstruktive Lungenfunktionseinschränkung.

Bislang befassten sich in der Literatur wenige Arbeiten mit dem Zusammenhang zwischen einer CDH und einem Lungenemphysem. Einige Fallberichte berichten über das Auftreten eines Emphysems bei Patienten nach CDH. Eine systematische Untersuchung erfolgte von Beel et al. anhand eines neu erstellten CDH CT-Scores, welcher unter anderem eine radiologisch gemessene verringerte Lungendichte beinhaltet.<sup>12</sup>

Die chronischen und in der Lebensqualität einschränkenden Folgeerkrankungen nach CDH erfordern ein strukturiertes Follow-up der Patienten, um früh die einschränkenden Morbiditäten erkennen und kontrollieren zu können. Infolgedessen kann der klinische Verlauf abgeschätzt und gegebenenfalls therapeutisch interveniert werden.

Zahlreiche pathologische Veränderungen können nicht durch konventionelle Röntgen-Thorax Aufnahmen detektiert werden. Besser detektieren kann diese eine Computertomographie des Thorax. Normales Lungengewebe ist in emphysematösen Lungen ersetzt durch luftenthaltende Räume und erscheint damit in der Computertomographie dichtegemindert. Computertomographisch lässt sich dies durch erniedrigte Hounsfield-Einheiten (HU) darstellen. Im gesunden Lungengewebe betragen diese etwa -850 HU, im emphysematösem Gewebe beinahe -1000 HU.<sup>13</sup> Anhand dieser Dichteunterschiede kann mittels Computertomographie das Ausmaß des Emphysems quantifiziert werden. Frühere Studien bei Erwachsenen konnten zeigen, dass per Computertomographie das Ausmaß und die Schwere von Emphysemen präzise gemessen werden können und die Ergebnisse reproduzierbar sind.<sup>14</sup> Genau bestimmen lassen sich das Lungenvolumen, die Atemwege und die Lungendichte.<sup>15</sup> Um den Progress eines Lungenemphysems zu beobachten, ist die computertomographische Densitometrie sensitiver als andere Messmethoden. Die Densitometrie korreliert beispielsweise bei COPD-Patienten mit den spirometrischen Untersuchungsbefunden und der Schwere des Emphysems und übertrifft ein visuelles

CT Scoring.<sup>16-18</sup> Um emphysematöses Gewebe per CT-Densitometrie zu identifizieren, können mehrere Parameter bestimmt werden. Neben der Bestimmung des Lungenvolumens ist die mittlere Lungendichte (MLD, Mean Lung Density) von Interesse. Bei einem Lungenemphysem ist dieser Wert typischerweise verringert. Er kann falsch-negativ ausfallen, wenn in der Lunge Areale mit vermehrter Dichte vorhanden sind wie beispielhaft bei einer Pneumonie. Besser geeignet ist daher der Emphyseindex bzw. das Low-attenuation Volume (LAV). Es zeigt den Anteil des Lungenparenchyms, dessen Dichtewerte unter einem bestimmten Schwellenwert liegen (in dieser Arbeit -950 HU).<sup>19-21</sup>

In der Literatur finden sich wenige Untersuchungen zu einer quantitativen CT-Untersuchung bei pädiatrischen Patienten. Diese Untersuchungen erstrecken sich meist auf Untersuchungen von Patienten mit bronchopulmonaler Dysplasie oder zystischer Fibrose.<sup>22, 23</sup> Eine Untersuchung von Lungenemphysemen durch eine quantitative CT-Untersuchung erfolgte bislang durch Beel et al. anhand eines CDH CT-Scores und verglich ihn mit klinischen Parametern.<sup>12</sup>

Diese Arbeit hat sich zum einen das Ziel gesetzt die Realisierbarkeit der computertomographischen Quantifizierung eines Lungenemphysems nach CDH zu überprüfen. Zum anderen soll evaluiert werden, ob Patienten auf der ipsilateralen oder kontralateralen Seite ein Lungenemphysem entwickeln. Hierfür werden innerhalb des Patientenkollektivs beide Seiten densitometrisch miteinander verglichen. Zusätzlich folgt der Vergleich mit einer altersgleichen Kontrollgruppe. Weiterhin sollen verschiedene Parameter zur Bestimmung eines Emphysems in ihrer prognostischen Wertigkeit beurteilt werden.

## 2 EINLEITUNG

### 2.1 Grundlagen der kongenitalen Zwerchfellhernie

Die kongenitale Zwerchfellhernie (CDH) ist definiert durch die kongenitale Verlagerung von Bauchorganen in den Thoraxraum und einer ipsilateral betonten Lungenhypoplasie.

Prinzipiell erfüllt das Zwerchfell (Diaphragma) zwei Aufgaben. Es funktioniert zum einen als primärer Atemmuskel, zum anderen dient es als physikalische Barriere zwischen Thorax- und Bauchhöhle. Eine fehlerhafte Entwicklung des Zwerchfells kann zu einer CDH führen und daher gilt dieser Entwicklung besonderes Interesse.

#### 2.1.1 Physiologische Entwicklung des Zwerchfells

Während der Embryonalperiode entsteht das Zwerchfell zwischen der vierten und zwölften Entwicklungswoche aus Anteilen des Septum transversum, der Pleuroperitonealmembran, dem dorsalen Mesenterium des Ösophagus sowie aus Anteilen der Körperwand.

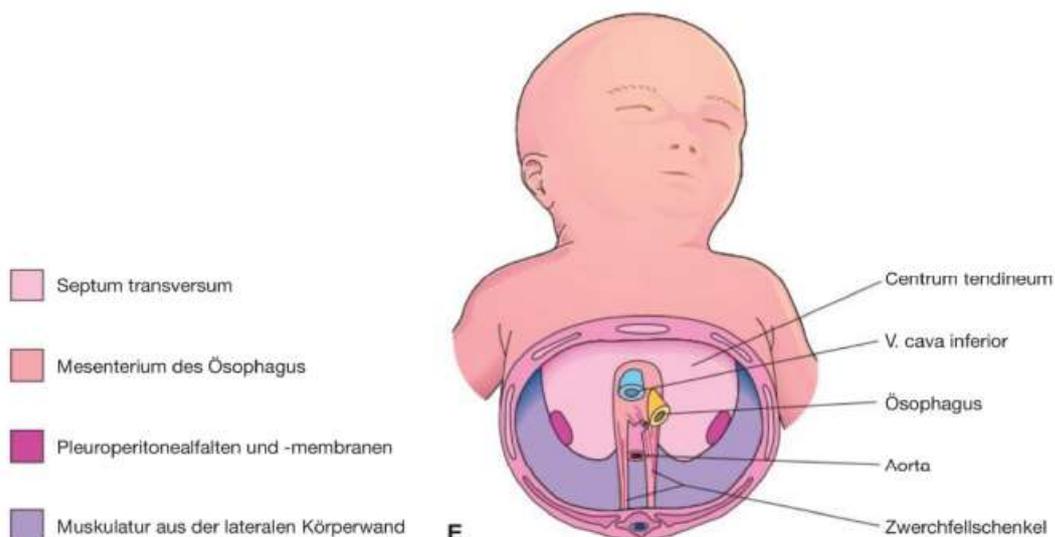


Abb. 2.1 **Zwerchfell eines Neugeborenen aus kaudaler Ansicht.** Visualisierung der unterschiedlichen Zwerchfellkomponenten und ihrer embryonalen Herkunft (Quelle: Moore, Persaud, Embryologie (2013))

Das Septum transversum, eine mesenchymale Falte, beginnt sich ab etwa 4 Wochen Gestationsalter zu entwickeln. Dieses wächst von der ventralen Thoraxwand nach dorsal. Von posterolateral ausgehend entwickeln sich nach zentral beidseits weitere Falten, die Plicae pleuroperitonealis, und werden zur Pleuroperitonealmembran. Das sich zuletzt verschließende Dreieck wird pleuroperitonealer Kanal genannt. Der Verschluss des pleuroperitonealen Kanals vollzieht sich, wenn das Septum transversum mit dem ösophagealen Mesenterium und der Pleuroperitonealmembran fusioniert.<sup>24</sup> Das Zusammenwachsen dieser Membranen geschieht um die achte Woche der Gestation. Der rechtsseitige Ductus pleuroperitonealis verschließt sich vor dem linken.<sup>24,25</sup> Es formiert sich die mesenchymale Grundstruktur des Zwerchfells. Ab der neunten Entwicklungswoche wandern muskuläre Vorläuferzellen, die Myoblasten, ein. Diese differenzieren sich anschließend zu quergestreifter Muskulatur und bilden den muskulären Anteil des Zwerchfells. Der Nervus phrenicus wandert von kranial nach kaudal mit.<sup>26, 27</sup> Das Septum transversum wird später zum bindegewebigen Anteil des Zwerchfells, dem Centrum tendineum.

In Jedem dieser Schritte können Störungen hervortreten, die zur Entwicklung einer CDH führen können.

### 2.1.2 Pathogenese der kongenitalen Zwerchfellhernie

Da die Fehlbildung in den meisten Fällen keine echte Hernie mit Bruchsack ist, sollte von einem Zwerchfelldefekt gesprochen werden. In der Literatur hat sich der Begriff der CDH für diese Entität durchgesetzt und soll deshalb in dieser Arbeit weiterhin Verwendung finden. Die echte Zwerchfellhernie zeichnet sich durch einen Bruchsack aus. Sie tritt auf, wenn das Einwandern von Myoblasten in das Zwerchfell ausbleibt. Die prolabierte Bauchorgane sind von einem Bruchsack aus parietalem Peritoneum umgeben. Bei hypoplastischer Muskulatur des Zwerchfells entsteht die kongenitale Zwerchfellrelaxation.<sup>28</sup>

Beim Zwerchfelldefekt fehlt dieser Bruchsack, da die Organe durch eine Lücke im Zwerchfell hindurchtreten. Diese Lücke kann von kaum zu bemerkenden Defekten bis hin zur kompletten unilateralen Agenesie des Zwerchfells reichen.<sup>29</sup>

Wie oben erwähnt, findet der rechtsseitige Verschluss früher als der linksseitige statt. Möglicherweise ist das der Grund, weshalb linksseitige CDH häufiger sind. In der Entwicklung des Zwerchfells verschließt sich der pleuroperitoneale Kanal zuletzt. Persistiert dieser Kanal, bildet sich die am häufigsten auftretende Bochdalek-Hernie dorsolateral aus. Die linksseitige Bochdalek-Hernie tritt in 85 % auf und rechtsseitig in 13 %. Bilaterale Defekte machen einen Anteil von 1 bis 2 % aus.<sup>30, 31</sup> Deutlich seltener ist ein anteriorer Defekt. Linksseitig wird er Larrey-Hernie, rechtsseitig Morgagni-Hernie genannt.<sup>32, 33</sup> Linksseitig prolabieren insbesondere Magen, Darm und Milz, auf der rechten Seite hauptsächlich Leber- und Darmanteile. Hernierte Leberanteile bei linksseitiger CDH gelten als prognostisch ungünstiges Zeichen.<sup>34</sup>

Die Pathogenese der CDH ist nicht vollständig verstanden. Es existieren mehrere Hypothesen zum Pathomechanismus der Entstehung einer CDH. Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über diesen gegeben werden.

Zum besseren Verständnis der Entstehung einer CDH und der Lungenentwicklung stehen im Wesentlichen zwei Tiermodelle zur Verfügung. Die teratogenen Effekte des Herbizids Nitrofen (2,4-Dichlorphenyl-4'-nitrophenylether) werden in Nagern wie Mäusen und Ratten genutzt, um eine CDH zu provozieren.<sup>35, 36</sup> Zudem kann chirurgisch in Hasen oder Schafen eine artifizielle Zwerchfellhernie kreiert werden. Die chirurgischen Modelle greifen erst spät in die Entwicklung der Lungen und des Zwerchfells ein und sind daher weniger geeignet die Pathogenese der CDH zu verstehen.

Nach Nitrofen-Gabe entstehen neben einer CDH wenige Tage vor dem physiologischen Verschluss des Zwerchfells abnormale Lungenentwicklungen wie Hypoplasien und machen das Modell dadurch vergleichbar mit der Situation im menschlichen Körper. Es sind der Index von Lungengewicht-zu-Körpergewicht (lung-to-Head-ratio, LHR) und die radiale Anzahl an Alveolen signifikant erniedrigt.<sup>37, 38</sup>

Verschiedene Arbeiten mit Nitrofen konnten zeigen, dass der Ursprung der Entstehung einer Hernie im amuskulären Anteil der Pleuroperitonealmembran liegt und nicht wie zuvor vermutet im fehlerhaften Einwachsen der Myoblasten begründet ist.<sup>26</sup>

Es wird vermutet, dass der Pathogenese der humanen CDH und den artifiziell durch Nitrofen provozierten Fällen von CDH eine Störung im Retinsäure-Stoffwechselweg (Vitamin A-Säure) zugrunde liegt. Retinsäuren spielen eine wichtige Rolle in der Gewebeentwicklung und Differenzierung unzähliger Organe. In Ratten mit dietätem Vitamin A-Mangel war die Rate von Neugeborenen mit CDH signifikant erhöht.<sup>39, 40</sup> In mit Nitrofen behandelten Ratten konnte die Inzidenz einer CDH durch Vitamin A-Zufuhr erniedrigt werden. Verursacht wird dies möglicherweise durch Downregulation der Retinol Dehydrogenase 2 (RALDH2). Dieses Schlüsselenzym ist notwendig für die Synthese von Retinsäuren und im sich entwickelnden Zwerchfell exprimiert.<sup>41</sup> Erhöhte Raten an CDH und Lungenhypoplasien konnten in neueren Studien mit Knockout-Mäusen für verschiedene ausgeschaltete Gene im Retinsäure Stoffwechselweg wie COUP-TFIL, einem Downstream target für retinoid signaling, festgestellt werden.<sup>42, 43</sup>

Diese Ergebnisse aus Tiermodellen sind nur eingeschränkt auf den Menschen übertragbar. 1998 konnte gezeigt werden, dass in Neugeborenen unmittelbar nach Geburt der Plasmaspiegel für Retinol und Retinol-bindendes Protein (RBP) um 50 % im Vergleich zu ihrer gesunden Kontrollgruppe reduziert waren.<sup>44</sup> Es ist noch ein großer Forschungsaufwand nötig um dies abschließend beantworten können.

Zur weiteren Vertiefung der Pathogenese der CDH soll auf weiterführende Literatur verwiesen werden.<sup>24, 45, 46</sup>

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Pathogenese der CDH nicht abschließend geklärt ist. Es ist ein multifaktorielles Zusammenspiel anzunehmen. Am ehesten führt eine genetische Veranlagung in Kombination mit Umwelteinflüssen zur Entstehung einer Zwerchfellhernie.

### 2.1.3 Physiologie der Lungenentwicklung

In diesem Kapitel soll die physiologische Entwicklung des Bronchialsystems und des Lungenparenchyms dargestellt werden

Mit der Ausbildung der medianen Laryngotrachealrinne Mitte der vierten Woche an der ventralen Wand des Vorderdarms beginnt die Entwicklung des respiratorischen Systems. Durch eine Vertiefung dieser Rinne bildet sich die Lungenknospe. Es bildet sich das Septum ösophagotracheale aus der Ösophagotrachealfalte, welches zur getrennten Bildung von Ösophagus und Laryngotrachealschlauch führt.

Folglich stammt das Epithel samt Drüsen von Larynx, Trachea und Lunge aus dem Entoderm des Vorderdarmes. Das Bindegewebe, die Knorpeln, Muskeln, Blut und Lymphgefäße von Trachea und Bronchien entstehen aus viszeralem Mesoderm des Vorderdarms.

Am distalen Ende des Laryngotrachealschlauchs bildet sich die Trachealknospe aus. Aus dieser bilden sich zu Beginn der 5. Woche 2 primäre Bronchialknospen. Diese formen sich zu den 2 großen Stammbronchien. Aus diesen gehen Lappen- und Segmentbronchien hervor, die ins Parenchym vorwachsen. Rechts entstehen 10 und links 8 bis 9 Segmentbronchien, die mit dem Parenchym eine Anlage eines Lungensegments bilden. Sie verzweigen sich in immer weitere Segmentbronchien bis in der 24. Schwangerschaftswoche 17 Generationen von Bronchialverzweigungen entstanden sind. Nach der Geburt bilden sich weitere Generationen aus, bis etwa 24 Verzweigungsgenerationen vorhanden sind. Durch diesen Mechanismus entsteht ein großes Netz an Hohlräumen in der Lunge. Die für den Gasaustausch wichtige Architektur der Blut-Gas-Schranke entwickelt sich anderweitig.

Dieser Prozess der Lungenentwicklung lässt sich in vier Phasen einteilen und läuft nicht in jedem Lungenabschnitt gleichzeitig ab.

Von der 6. bis 16. Woche spricht man von der pseudoglandulären Phase. Hierbei entstehen der Atemweg des unteren Atemtraktes von den Bronchien bis einschließlich zu den Bronchioli terminales.

Daran schließt sich die kanalikuläre Phase bis zur 26. Entwicklungswoche an. Hier erfährt die Lunge eine starke Vaskularisation. Die Lumina der Atemwege werden erweitert. Es bilden sich die Bronchioli respiratorii samt Ductus alveolares, der respiratorische Anteil des Bronchialbaums, aus. Da sich die einzelnen Phasen überschneiden und sich einige Lungenabschnitte gegen Ende dieser Phase in der folgenden Phase befinden, ist ein Überleben der Frühgeborenen am Ende dieser Phase bei intensivmedizinischer Therapie in einigen Fällen möglich.

Bis zur Geburt folgt die sakkuläre Phase. Aus den Ductus alveolares gehen die Sacculi terminales, die primitiven Alveolen, hervor. Das anfangs kubische Epithel der Sacculi transformiert sich in Plattenepithel in Form von Pneumozyten vom Typ-1. Parallel proliferiert in Nähe der Alveolen das Kapillarnetz und dehnt sich bis in die Sacculi terminales aus. Nebenbei bilden sich vereinzelt Pneumozyten vom Typ-2 aus, die Surfactant produzieren. Surfactant ist ein Gemisch aus Proteinen und Phospholipiden. Es überzieht das Epithel der Sacculi terminales und vermindert die Oberflächenspannung. Um die 20. Woche beginnt die Produktion von Surfactant, ausreichend produziert wird es erst in der späten Fetalzeit.

Zuletzt folgt die alveoläre Phase ab der circa 32. Woche, die sich bis ins achte Lebensjahr erstreckt. Hierbei entsteht der Hauptanteil der Alveolen. Das Epithel der Ductus alveolares und Sacculi terminales entwickelt sich zu einem dünnwandigen Plattenepithel und Kapillaren sprossen ein. Ist die entstehende alveolokapilläre Membran dünn genug, ist ein Überleben des Frühgeborenen möglich sofern hinreichend Surfactant gebildet wird.

Postnatal besitzt das Neugeborene etwa 50 Millionen Alveolen. Im Erwachsenenalter sind es etwa 300 Millionen. Folglich entsteht die Mehrzahl der Alveolen postnatal. Bis zum 8. Lebensjahr entstehen kontinuierlich unreife Alveolen.<sup>47</sup>

#### 2.1.4 Histologie der Lunge

Die Bronchien verzweigen sich von der Trachea aus bis zu den Alveolen etwa 21 bis 23-mal. Circa 15 Verzweigungen beschränken sich dabei auf den konduktiven, den

luftleitenden Teil. Die restlichen Verzweigungen entfallen auf die Bronchioli respiratorii und Ductus alveolares.

Enthalten die Wände der Zweige des Bronchialbaums Knorpelgewebe und seromuköse Drüsen, werden sie als Bronchien bezeichnet. Fehlen diese, nennt man sie Bronchiolen.

Der konduktive Teil erstreckt sich von den Hauptbronchien über die Lappen- und Segmentbronchien bis zu den Bronchioli terminales. Sie sind die Endstrecke der ausschließlich konduktiven Luftwege. Es schließen sich die Bronchioli respiratorii an, die sich in etwa 3 Generationen aufteilen. Es folgen die Ductus alveolares, die nach 5 Generationen in den Sacculi alveolares enden.

Als Azinus bezeichnet man alle Lufträume, die einem Bronchiolus terminalis anhängig sind. Sie weisen einen Durchmesser von etwa 0,5 cm auf. Ein Azinus besteht aus mehreren 1000 Alveolen.

3 bis 5 Azini bilden einen Lobulus. Er besitzt einen Durchmesser von circa 2 cm und wird von einem präterminalen Bronchiolus versorgt. Makroskopisch sind sie durch die interlobulären Septen als Netzmuster erkennbar.

### 2.1.5 Pathogenese der Lungenentwicklung

Früher vermutete man die Ursache der abnormen Lungenentwicklung in einem Platzmangel durch die prolabierte Organe und einer Kompression der Lunge durch hernierte Organe. Diese Theorie besitzt nicht mehr uneingeschränkte Richtigkeit.

Anhand der oben beschriebenen Tiermodelle konnte gezeigt werden, dass die Lungenentwicklung betroffen ist, bevor eine Zwerchfellhernie entsteht und die Lungen durch mechanische Kompression beeinträchtigt werden können.

Heutzutage geht man von einer „Dual hit“-Hypothese aus.<sup>1, 48, 49</sup> Umgebungsfaktoren führen mit fetalen genetischen Veränderungen zu einem „first hit“ beider Lungen. Dieser tritt vor der Entwicklung des Zwerchfells in der pseudoglandulären Phase ein.<sup>1</sup> Das Zwerchfell verschließt sich nicht und die Lunge entwickelt sich anormal. Der „second hit“ beschränkt sich auf die betroffene Lunge. Erklärbar ist er durch die

behinderte fetale Atembewegung durch die herniierten Organe in den Thorax. Ist der Defekt groß, prolabieren viszerale Organe früher und vermehrt in den Thorax. Gegebenenfalls finden sich Milz und linker Leberlappen im Thorax. Dadurch ist die Atemexkursion deutlich eingeschränkt.

Neben der quantitativen Reduzierung des Lungenparenchyms ist das Lungengewebe qualitativ unausgereift. Laut Keller et al. ist postnatal die CDH mit einer bilateralen Lungenhypoplasie assoziiert. Die ipsilaterale Enge führt zu einer Mediastinalverschiebung und schränkt konsekutiv den kontralateralen Hemithorax ein.<sup>1</sup> Eine fehlerhafte Lungenentwicklung induziert hingegen keinen direkten Defekt des Zwerchfells.<sup>50, 51</sup>

Bei Patienten mit CDH lässt sich eine Reduktion bezüglich des Lungenvolumens, der Bronchialverzweigungen und der Alveolen feststellen.<sup>52, 53</sup>

In der ipsilateralen Lunge ist eine verminderte präazinäre Verzweigung der Atemwege um 1 bis 2 Drittel im Gegensatz zu gesunden Lungen zu beobachten. Ebenfalls ist der Durchmesser des Stammbronchus reduziert.<sup>54-56</sup>

Neben den oben beschriebenen Auswirkungen auf das Lungengewebe hat die CDH auch Folgen auf die pulmonale Gefäßversorgung. Die Anzahl der Lungengefäße des Kapillarbetts ist reduziert und die Lungenperfusion vermindert.<sup>52, 53, 57-59</sup>

Eine bis in die Peripherie reichende Mediahyperplasie lässt sich zeigen. Bei Menschen mit adäquater Lungenentwicklung werden die großen Gefäße zentral reguliert. Peripher ist keine glatte Muskulatur an den Gefäßen vorhanden. In Lungen von CDH-Patienten findet sich diese periphere glatte Muskulatur. Das Gefäßlumen verengt sich und die Elastizität der Gefäße sinkt. Die relative sympathische Innervation im Gegensatz zur parasymphatischen ist erhöht.<sup>60</sup> Daraus ergibt sich ein erhöhter Gefäßwiderstand, der zu einer pulmonalen Hypertonie (PHTN) führen kann.

Die Lungen- und Gefäßentwicklung gehören eng zusammen. DeMello et al. und Hislop et al. zeigten in ihren Arbeiten, dass die Alveolarentwicklung hauptsächlich von der Gefäßentwicklung und des Kapillarbetts abhängig ist.<sup>61, 62</sup>

Ein kongenitaler Surfactantmangel wird kontrovers diskutiert. Vieles spricht dafür, dass eine sekundäre Inaktivierung des Surfactant unter Beatmung entsteht.<sup>63, 64</sup> Der relative Mangel an Surfactant wurde auch in der kontralateralen Lunge beobachtet.

#### 2.1.6 Definition und Pathogenese des Lungenemphysems

Das Lungenemphysem ist definiert als eine irreversible Erweiterung der Lufträume der Lunge distal der Bronchioli terminales infolge einer zerstörten Lungenarchitektur, insbesondere der Inter-alveolarsepten.<sup>65</sup> Neben der Lungenarchitektur sind die Gasaustauschflächen und pulmonalen Kapillaren betroffen, ohne offensichtliche Lungenfibrose.<sup>66</sup>

Der enzymatische Abbau der Inter-alveolarsepten erfolgt durch Proteasen aus Makrophagen und neutrophilen Granulozyten. Es kommt zum Untergang der elastischen und kollagenen Fasern der elastinfaserhaltigen Inter-alveolarsepten. Konsekutiv entsteht eine Lungenüberblähung durch Ausweitung der Alveolaren. Das Gefäßbett und dadurch die Gasaustauschfläche vermindern sich. Die elastischen Rückstellkräfte der Lunge und der radiäre Zug auf die Bronchiolen verringern sich durch den Verlust der Elastizität, was das expiratorische Kollabieren des Lumens der Atemwege zur Folge hat.<sup>67</sup>

Die Destruktion des Parenchyms führt zu einer verkleinerten alveolären Diffusionsfläche und zu einem geringeren Kapillarvolumen. Die Diffusionskapazität nimmt ab durch eine verkürzte Kontaktzeit. Quantifiziert werden kann dies durch Zunahme des Residualvolumens (RV), einer Abnahme der Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DLCO) und der Abnahme von forciertem Expirationsvolumen in einer Sekunde (FEV1) und ihrem Quotienten zur Vitalkapazität (FEV1/VC).<sup>68-70</sup>

Ein weiterer möglicher Weg der Pathogenese zur Entwicklung eines Lungenemphysems liegt in der Entwicklung einer bronchopulmonalen Dysplasie (BPD). Entstehen kann diese durch Risikofaktoren wie Lungenhypoplasie, Sauerstoffgabe und verlängerte Ventilationszeiten in frühen Lebenstagen. Es ist durch Arbeiten am Tiermodell und humanen Studien bekannt, dass die BPD mit einem

Schaden der Lungenalveolen assoziiert ist.<sup>71</sup> Konsekutiv führt dieser Alveolarschaden zur Erweiterung des Alveolarraums, gefolgt von einem Lungenemphysem.

Es können zwei unterschiedliche pathogenetische Wege zur Entwicklung eines Lungenemphysems führen: das anormale quantitative alveoläre Wachstum und die durch BPD assoziierte morphologische Schädigung der Alveolen.

### 2.1.7 Epidemiologie der CDH

Die Prävalenz beträgt zwischen 0,17 pro 1000 Geburten und 0,57 pro 1000 Geburten.<sup>72-</sup>

<sup>77</sup> Diese Diskrepanz rührt unter anderem daher, dass in klinischen Studien üblicherweise ausschließlich lebend geborene Patienten aufgenommen werden, in populationsbasierten post mortem Studien Fehl- und Totgeburten mitgezählt werden.<sup>78</sup> Bei klinischen Studien versterben viele Patienten bevor sie in die Studie zur Behandlung aufgenommen werden können.

Die Mortalität der CDH bewegt sich weiterhin auf einem hohen Niveau.<sup>2, 79, 80</sup> In der Erfassung der Mortalität ergeben sich Differenzen zwischen den einzelnen Studien. Diese erstrecken sich von 8 % bis 79 %.<sup>81-85</sup> Mah et al. zeigten diesen Effekt der „hidden mortality“ in neueren Studien.<sup>86</sup> Populationsbasierte Arbeiten zeigten Überlebensraten von 32 % (Colvin et al., 2005) respektive 58 % (Mah et al., 2009), bei krankenhauserinterner Auswertung der Institutionen 80 % (Colvin et al., 2005) bzw. 67,2 % (Mah et al., 2009). Dieser Effekt beruht auf Tot- und Fehlgeburten sowie Interruptionen.<sup>73, 87</sup>

Skari et al. hatten sich 2000 in einer Metaanalyse mit dieser Diskrepanz beschäftigt und gingen auf das von Harrison 1978 geprägte Konzept der „hidden mortality“ ein.<sup>88</sup> Die Diskrepanz zwischen der klinisch feststellbaren Mortalität von CDH und der retrospektiv post mortem ermittelten Mortalität aller Fälle wird mit diesem Konzept beschrieben.

In großen Zentren konnte die Mortalität stark gesenkt werden und beträgt derzeit etwa 20-30 %.<sup>89, 90</sup> Die Populationsbasierten Studien zeigen weiterhin eine Mortalität

von bis zu 75 %, wobei in einigen Studien Kinder mit zusätzlichen Fehlbildungen in die Studie mit einbezogen sind.<sup>88</sup>

Eine geringere Mortalität zeigt sich bei Patientin mit isolierter CDH verglichen mit Patientin mit zusätzlichen Fehlbildungen. Begründet werden kann dies dadurch, dass Feten mit zusätzlichen Fehlbildungen ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten aufweisen und auch die erhöhte Mortalität durch die zusätzlichen Fehlbildungen miteinbezogen werden.<sup>78</sup>

Skari et al. konnten in ihrer Arbeit zeigen, dass rechtsseitige Hernien ein höheres Mortalitätsrisiko besitzen als linksseitige.<sup>88</sup> Andere Studien zeigten eine bessere Prognose beziehungsweise keinen Unterschied.<sup>91</sup>

## 2.1.8 Diagnostik der CDH

### 2.1.8.1 Pränatale Diagnostik

60-70 % der Patienten mit CDH werden pränatal diagnostiziert.<sup>77, 92</sup> Die bevorzugte primäre Diagnostik ist hierbei die hochauflösende Sonographie als Screeningmethode. Häufig lassen sich direkt die herniierten Abdominalorgane darstellen. Indirekte Zeichen, die auf eine CDH hindeuten, sind ein Mediastinalshift, als Verlagerung des Mediastinums, ein Polyhydramnion, ein abnormes oberes Abdomen oder assoziierte Fehlbildungen.<sup>93, 94</sup>

Nach Colvin und Gallot ist ab der 18. SSW eine Herniation sichtbar.<sup>73, 95</sup> Besonders geachtet wird auf die thorakale Leberposition sowie die Lung-to-head ratio (LHR).<sup>91, 96, 97</sup> Die Abgrenzung der Leber kann sonographisch schwierig und das Volumen der fetalen Lunge nicht eindeutig messbar sein. Dann kann eine magnetresonanztomographische Untersuchung der Mutter bzw. des Feten durchgeführt werden.<sup>98</sup> Diese Messungen lassen die Patienten in Risikogruppen unterteilen und haben einen Einfluss auf das perinatale Management der Patienten. Zur Hochrisikogruppe und mit einer schlechten Prognose einhergehend zählen folgende pränatale Prognosefaktoren:

Ein sonographisch erkennbarer Defekt vor der 25. SSW deutet auf einen großen Defekt hin. Intrathorakale Leberanteile, ein niedriges fetales Lungenvolumen bzw. eine geringe LHR, ein hypoplastischer linker Herzventrikel, ein niedriges Geburtsgewicht sowie ein Hydrops fetalis.<sup>99</sup> Das Überleben sinkt von 93 % auf 43 %, wenn sich der linke Leberlappen intrathorakal befindet.<sup>100</sup>

#### 2.1.8.2 Postnatale Diagnostik

Um die entsprechende Therapie einer CDH anzustreben, ist eine pränatale Diagnosesicherung als wichtig anzusehen. Postnatal lässt sich ein pathologischer APGAR-Score feststellen. Klinisch zeigt sich ein kleines Abdomen, schwere Dyspnoe, expiratorisches Stöhnen oder eine Zyanose. Auskultatorisch können ein fehlendes Atemgeräusch über den hernierten Abdominalorganen im Thoraxraum und eine intrathorakale Darmperistaltik imponieren.

In der Bildgebung sind die Sonographie und die konventionelle Röntgen-Übersichtsaufnahme des Thorax von Bedeutung. Dabei ist die Größe der ipsilateralen Lunge radiologisch bestimmbar. Es kann sich ein Enterothorax, ein mit Magen- und Darmanteilen gefüllter Thoraxraum, darstellen. In 10 % bis 50 % der Fälle finden sich begleitend kardiale Fehlbildungen.<sup>101,102</sup>

#### 2.1.9 Therapie der CDH

Verbesserte Überlebensraten durch optimiertes prä- und postnatales Management über die letzten Dekaden konnten erreicht werden. Besonders bei Patienten mit schwerer Lungenhypoplasie, pulmonaler Hypertension und chronischer Lungenerkrankung konnte die Mortalität vermindert werden.<sup>103</sup>

Dies lässt sich zurückführen auf verbesserte intensivmedizinische Maßnahmen. Vermehrt finden dabei Anwendung die „gentle ventilation“ mit Hochfrequenz-Ventilation, ECMO und verbesserte supportive Therapieansätze.<sup>79, 104, 105</sup> Eine gesunkene Mortalität ist mit einer erhöhten Morbidität verbunden.<sup>2</sup>

Die Therapie der CDH beruht auf 2 Prinzipien. Zum einen ist eine pränatale intrauterine Therapie möglich, zum anderen ein postnatales Vorgehen.

#### 2.1.9.1 Pränatale intrauterine Therapieoptionen

Feten mit einer angeborenen Trachealstenose zeigen eine Lungenhyperplasie.<sup>106, 107</sup> Anhand dieser Beobachtung wurde die Trachealokklusion als Therapiekonzept entwickelt. Experimentell konnte gezeigt werden, dass bei fetalen Lämmern der Verschluss der Trachea den Abfluss pulmonal produzierter Amnionflüssigkeit verhindert. Daraus resultiert eine signifikante Zunahme des Lungenvolumens.<sup>108, 109</sup> Durch pränatale Trachealokklusion lässt sich experimentell der im Zuge einer CDH entstandenen Lungenhypoplasie entgegenwirken.<sup>107</sup> Bei humanen Feten zeigt sich eine geringere Mortalität, die klinische Relevanz wird noch diskutiert.<sup>110-112</sup>

Generell hat sich die fetale Chirurgie von offenen Verfahren hin zu geschlossenen minimal-invasiven Verfahren entwickelt.<sup>113</sup> Etabliert hat sich die Trachealokklusion mittels Fetoskop („fetal endoscopic tracheal occlusion“, FETO). Fetoskopisch wird über einen Trokar in der Bauchwand der Mutter ein Endoskop mit Ballon in die fetale Trachea eingeführt und dort entfaltet.<sup>114</sup> Für die Entfernung des Ballons existieren unterschiedliche Verfahren. Bei der „ex utero intrapartum“ (EXIT) Technik werden bei der Geburt des Kindes mittels Sectio caesarea zunächst Kopf und Oberkörper entbunden. Damit kann eine Versorgung des Kindes durch den maternalen Kreislauf gewährleistet werden. Der Ballon wird entfernt, die Lunge abgesaugt und es kann eine Intubation eingeleitet werden. Andererseits kann der Ballon pränatal mittels Fetoskop, äquivalent zur Implantation, entfernt oder pränatal sonographisch gesteuert punktiert werden. Unmittelbar nach vaginaler Entbindung lässt sich der durch Punktion oder Tracheoskopie zerstörte Ballon entfernen.<sup>111</sup>

Implantiert werden sollte der Ballon zwischen der 26. und 29. Schwangerschaftswoche und länger als 4 Wochen im Fetus verbleiben. Ein vorzeitiger Blasensprung und häufig damit einhergehende Frühgeburtlichkeit sind die Hauptkomplikationen dieses

Verfahrens.<sup>111</sup> FETO ist nur bei Hochrisikopatienten mit schlechter Prognose, wie einer kleinen Lung-to-head-ratio (LHR) oder geringem Lungenvolumen indiziert. Ob Patienten mit kleinem Lungenvolumen von der Therapie profitieren, ist noch nicht abschließend geklärt.<sup>115</sup>

#### 2.1.9.2 Postnatale Therapieoptionen

Der Zeitpunkt der Geburt sowie der Geburtsmodus werden noch kontrovers diskutiert. Arbeiten von Hutcheon et al., Odibo et al. und Safavi et al. konnten keine eindeutigen Daten liefern.<sup>96, 116, 117</sup>

Häufig wird der Geburtsmodus an der lung-to-head-ratio (LHR) festgemacht. Beträgt die LHR mehr als 1,5 ist eine Spontangeburt möglich.<sup>118</sup> Entsprechend der Leitlinien des National Institutes of Health (NIH) ist die Gabe von Steroiden zur vorzeitigen Lungenreife nur unter bestimmten Voraussetzungen empfohlen, wie vorzeitigen Wehen oder drohender Frühgeburt vor der 34. Schwangerschaftswoche.<sup>119</sup> Die Intubation erfolgt unverzüglich postpartal, um eine Dilatation des Magendarmtraktes durch Maskenbeatmung zu vermeiden.<sup>118</sup> Ebenfalls sollen pulmonale Hypertonie, Mediastinalverlagerungen sowie Azidosen vermieden werden. Wie oben erwähnt ergibt sich aus der aktuellen Studienlage keine Evidenz für eine prophylaktische Surfactantgabe.<sup>120</sup> Vielmehr erhöht sich neben der Mortalität bei Frühgeborenen auch der ECMO-Bedarf sowie die Zahl von Lungenerkrankungen.<sup>118, 121, 122</sup>

Unter bestimmten Kriterien kann eine ECMO-Therapie (extrakorporale Membranoxygenierung) indiziert sein.<sup>123</sup>

Der operative Verschluss des Zwerchfells kann durch mehrere Techniken erfolgen und erfolgt im Anschluss an die intensivmedizinische Stabilisierung.

Es kann ein offenes oder minimal-invasives Verfahren gewählt werden. Beim offenen Verfahren kann der Zugang per Laparotomie oder Thorakotomie erfolgen. Der Verschluss kann über das Einbringen eines Patches oder per Direktnaht erfolgen. Uneinigkeit herrscht in der Literatur über die geeignete chirurgische Technik.<sup>124-126</sup>

Zusammenfassend besteht das Therapieregime aus einer primären intensivmedizinischen Behandlung mit Kreislaufstabilisierung der Patienten. Sekundär kann eine operative Reparatur des Zwerchfelldefektes nach klinischer Stabilisierung des Kreislaufes erfolgen.<sup>123</sup>

#### 2.1.10 Auswirkungen der CDH auf die Entwicklung des Kindes

Die CDH nimmt auf die Entwicklung zahlreicher Organe Einfluss. Die Morbiditäten lassen sich in Gedeihstörungen sowie respiratorische, nutritionale, muskuloskelettale, neurologisch-kognitive und gastrointestinale Erkrankungen einteilen und begleiten die Patienten bis weit über die Neonatalperiode hinaus.<sup>3</sup>

##### 2.1.10.1 Kardiale Morbidität

Das Herz wird durch die CDH durch eine verminderte Auswurfleistung der linken Herzkammer beeinträchtigt. Dies lässt sich durch eine Echokardiographie diagnostizieren. Eine CDH korrelierte mit weiteren Fehlbildungen. Es handelt sich insbesondere um einen Ventrikelseptumdefekt, eine Fallot-Tetralogie, eine Aortenisthmusstenose oder um univentrikuläre Fehlbildungen des Herzens.<sup>101</sup>

##### 2.1.10.2 Pulmonale Morbidität

Nach ihrer initialen Hospitalisierung benötigen die Patienten häufig weiterführende Therapien ihrer chronischen Lungenerkrankungen wie Bronchospasmen, pulmonaler Hypertension, Aspiration, Pneumonie oder pulmonaler Hypoplasie. Die Inzidenz von chronischen Lungenerkrankungen beträgt etwa 33 % bis 52 %. Die meisten Patienten, die eine CDH überleben, erfahren eine klinische Verbesserung ihrer pulmonalen Komplikationen mit der Zeit.<sup>127-129</sup> Im 1. Jahr nach der Geburt erleiden etwa 7 Prozent der Kinder nach CDH eine Pneumonie.<sup>127, 128</sup>

Beinahe jedes 4. Kind erleidet im Alter von 5 Jahren obstruktive Atemwegserkrankungen und einige Patienten leiden an pulmonaler Hypertension

über Monate bis Jahre. Die pulmonale Hypertension gilt als Risikofaktor für ein frühzeitiges Versterben, wenn sie über die ersten Wochen postpartum persistiert.<sup>130-132</sup>

Etwa 50 % der erwachsenen Patienten zeigen in Untersuchungen eine Beeinträchtigung ihrer Lungenfunktion.<sup>3, 127, 133</sup>

Mittels Lungenzintigraphie kann zur Diagnostik von Lungenerkrankungen eingesetzt werden, wie einem Lungenemphysem, einer Lungenembolie oder bei COPD. In Ventilations-Perfusions Aufnahmen konnten persistierende abnormale Lungenfunktionen gezeigt werden.<sup>8, 132, 134, 135</sup> Ein Ventilations-Perfusions-Missverhältnis kann bis jenseits des 5. Lebensjahres persistieren, besonders wenn eine Reparatur des Patches erforderlich war.<sup>136</sup> Bei vielen Kindern ist eine Therapie mit Sauerstoff erforderlich, insbesondere wenn sie initial auf eine ECMO und Patchverschluss angewiesen waren.<sup>6, 8, 137</sup> Selten ist ein dauerhaftes Tracheostoma nötig.<sup>6, 130</sup>

Eine Identifikation der Neugeborenen, die an einer chronischen pulmonalen Komplikation leiden, sollte so früh wie möglich begonnen werden. Patienten, die nicht-invasive Beatmungsassistenz oder Sauerstoffgabe nach dem ersten Lebensmonat benötigen, besitzen ein signifikant höheres Risiko nach Krankenhausentlassung weiterhin auf Sauerstoffgabe angewiesen zu sein und pulmonale Komplikationen zu erleiden.<sup>138, 139</sup>

Über die Komplikation eines Lungenemphysems nach CDH findet man in der Literatur wenige Arbeiten. Meist handelt es sich um einzelne Case Reports.<sup>140-144</sup>

### 2.1.10.3 Gastroösophageale Komplikationen

Gastroösophagealer Reflux kommt bei 45 % bis 90 % der CDH-Patienten vor.<sup>9, 145-148</sup>

Erklärbar ist dies durch die anormale Anatomie des Hiatus am gastroösophagealen Übergang infolge der Zwerchfellhernie. Bei einigen Kindern wurde eine ösophageale Ektasie beschrieben. 70 % dieser Kinder leiden an schwerem gastroösophagealen Reflux.<sup>148</sup> Reflux korreliert mit der Größe des Defektes und dem Bedarf eines Patchverschlusses.<sup>9, 149</sup>

Durch Reflux können die oben dargelegten pulmonalen Folgeerscheinungen durch Aspiration von Mageninhalt aggravieren. Es besteht ein hohes Risiko einer Ösophagitis.<sup>150</sup>

#### 2.1.10.4 Gedeihstörung

Die Gedeihstörung ist eine gut dokumentierte kurz- und langfristige Komplikation nach CDH und zeigt eine Inzidenz von 5 % in den ersten 3 Lebensjahren und betraf weiterhin 14 % der 5 bis 18-jährigen Patienten.<sup>151, 152</sup> Muratore et al. zeigten in einer Arbeit, dass mehr als die Hälfte der Patienten mit CDH unterhalb der 25. Gewichtsperzentile lagen.<sup>9</sup> Bei Van Meurs et al. waren 40 % der überlebenden Kinder einer CDH mit ihrem Gewicht unterhalb der 5. Perzentile im Alter von 2 Jahren.<sup>129</sup>

Viele Patienten unter Wachstumsrestriktionen leiden ist eine enge Überwachung der Nahrungsaufnahme mit einer eventuellen Intervention erforderlich.<sup>6, 9, 129</sup> Häufig haben diese Patienten schlechte Techniken der Nahrungsaufnahme und leiden wie oben beschrieben vermehrt an Reflux. Beides trägt zur ungenügenden Nahrungsaufnahme bei.<sup>3</sup>

Chronische Malnutrition ist assoziiert mit Verhaltensproblemen, Sprachstörungen, höheren Infektionsraten und häufigeren Krankenhauseinweisungen.<sup>153-155</sup>

#### 2.1.10.5 Neurologische und neurokognitive Komplikationen

Patienten mit CDH haben ein erhöhtes Risiko neuropathologische Läsionen zu erleiden wie periventrikuläre Leukomalazie, intrakranielle Hämorrhagien oder eine Vergrößerung der Ventrikel.<sup>156</sup> Die Mechanismen dahinter sind kaum verstanden, aber es liegt der Verdacht einer zentralnervösen Entwicklungshemmung nahe.<sup>156</sup> In beinahe der Hälfte der CDH-Patienten konnte der Nachweis von intrakraniellen Blutungen gebracht werden.<sup>157</sup>

Signifikante Entwicklungsverzögerungen und Verhaltensauffälligkeiten konnten für viele Patienten gezeigt werden. Überwiegend betroffen sind Kinder mit großem

Defekt des Zwerchfells oder dem Bedarf einer ECMO-Therapie.<sup>158-163</sup> Noguhara et al. beschrieben in mehr als 33 % ihrer Patienten nach CDH Entwicklungsverzögerungen.<sup>158</sup> In McGahrens Arbeit zeigten sich 67 % der Patienten nach ECM-Therapie mit neurologischen Abnormalitäten verglichen mit 24 % der CDH-Patienten ohne ECMO- Therapie.<sup>161</sup>

Motorische Probleme zeigten sich in 60 % der Einjährigen und in 73 % der 3-jährigen Kinder nach CDH mit und ohne ECMO bei Geburt. Diese Probleme können durch die gesamte Kindheit persistieren.<sup>4, 164-166</sup>

#### 2.1.10.6 Hörverlust

Eine erhöhte Morbidität des sensorineuralen Hörverlusts konnte schon durch mehrere Arbeiten gezeigt werden und kommt bei Kindern mit und ohne Therapie vor.<sup>158, 159, 167, 168</sup> Unklar ist bislang die Ursache des Hörverlustes. Es wird vermutet, dass es unter anderem mit therapeutischen Maßnahmen zu tun hat, wie Hyperventilation, ototoxischer Medikation oder neuromuskulärer Blockade.<sup>169</sup> Weitere Risikofaktoren sind schwere Hypoxämie, längere Dauer der Ventilation und ECMO-Therapie. Etwa 50 % mit initial unauffälligen Hörtest entwickeln im Verlauf der Kindheit einen Hörverlust.<sup>170, 171</sup>

#### 2.1.10.7 Muskuloskelettale Malformationen

Beschrieben wurden Pectus-Deformitäten und progressive Asymmetrien der Brustwand.<sup>158, 159, 172</sup> Die Inzidenz variiert zwischen 21 % und 48 %. Viele Patienten benötigen keine chirurgische Therapie. Skoliose trat in 10 % bis 27 % der Patienten auf.<sup>158, 172</sup>

#### 2.1.10.8 Hernienrezidiv

Rezidive von diaphragmatischen Hernien traten in 8 % bis 50 % auf. Der wichtigste Prädiktor für ein Rezidiv ist ein großer Defekt, der einen Verschluss mittels Patch nötig machte.<sup>105, 129, 173, 174</sup>

Die Rezidive verlaufen entweder asymptomatisch und werden bei Verlaufskontrollen durch Röntgenthorax-Aufnahmen detektiert oder präsentieren sich durch klinische Symptome Monate bis Jahre nach initialem Verschluss.<sup>129, 174</sup>

Die pulmonalen Komplikationen und die Gedeihstörung stellen den hauptsächlichen Prädiktor für Mortalität und Morbidität aufgrund ihrer hohen Inzidenz und Schwere der Erkrankung dar.<sup>6-10</sup>

#### 2.1.11 Nachsorge CDH und Rezidiv

Die chronischen Komplikationen stellen eine erhebliche Einschränkung der Patientin in ihrer Lebensqualität und Lebenserwartung dar. Umso wichtiger erscheint es die Patientin mit einem strukturierten Nachsorgeprogramm zu begleiten. Besonderer Fokus sollte dabei auf kardiale, neurologische, pulmonale, muskuloskelettale und entwicklungsbezogene Komplikationen gelegt werden.

Zur routinemäßigen Diagnostik gehören im Nachsorgeprogramm der Universitätsmedizin Mannheim ein Basislabor, ein Elektrokardiogramm, eine Echokardiographie und ein Röntgenthorax.

Im Alter von 2 Jahren erfolgt in der Universitätsmedizin Mannheim zusätzlich eine MRT-Untersuchung, um das Zwerchfell, die Lungenentwicklung sowie Hirnveränderungen und den Lungenstatus nach ECMO-Therapie zu beurteilen.

Ab dem 6. Lebensjahr wird eine Lungenfunktionsuntersuchung durchgeführt.

Das strukturierte Mannheimer Nachsorgeprogramm sieht eine ambulante Wiedervorstellung im Alter von 6, 12 und 24 Monaten, sowie mit 4, 6, 10 und 14 Jahren vor.

## 2.2 Grundlagen der Computertomographie

### 2.2.1 Technische Grundlagen der Computertomographie

Bei der Computertomographie wird eine überlagerungsfreie Darstellung einzelner Schichten des Körpers ermöglicht, da das Untersuchungsobjekt aus unterschiedlichen Richtungen durchstrahlt wird. Dadurch kann die räumliche Anordnung des durchstrahlten Körpers rekonstruiert werden. Detektoren produzieren abhängig von der aufgenommenen Strahlung elektrische Impulse, die ein Computer in unterschiedliche Graustufen umrechnet. Grundlage der Analyse sind die Hounsfield-Einheiten (HU), ein standardisiertes Maß für die Dichte von Gewebe in der Computertomographie. Luft entspricht dem Wert -1000 HU, Wasser ist auf den Wert 0 HU definiert und kortikaler Knochen besitzt etwa +1000 HU.

Durch die Mehrschicht-Computertomographie (MSCT) ist eine Akquisition in einem Untersuchungsgang von Volumendaten und hochauflösenden Dünnschichtdaten möglich. Dadurch wird eine dreidimensionale Nachverarbeitung mit Quantifizierung ermöglicht.

Die Mehrschicht-Computertomographie (MSCT) vereint in einer Untersuchung die Vorteile der hochauflösenden High-resolution-Computertomographie (HRCT) und der Spiral-Computertomographie.<sup>175, 176</sup> Dadurch erreicht man eine verbesserte und detailreichere Abbildung des Lungenparenchyms. Aufgrund der Fülle an Bilddaten, ist eine computergestützte Nachbearbeitung und Quantifizierung in der klinischen Routine ein praktikabler Ansatz zur Vorbereitung der Diagnostik und die MSCT-Datensätze erlauben eine zuverlässige und exaktere Quantifizierung.<sup>175</sup> Des Weiteren kann die räumliche Ausdehnung von Befunden in jede Dimension gleichermaßen beurteilt werden.<sup>175, 177-179</sup>

Primär entsteht ein einziger Datensatz des gesamten Untersuchungsvolumens bei der Spiral-Computertomographie, der sekundär in die einzelnen Schichten zerlegt wird. Durch Erhöhung der Geschwindigkeit des Tischvorschubs, dem sogenannten Pitch-

Faktor, kann die Zeit des Scans verkürzt werden.<sup>180</sup> So gelingt es den kindlichen Thorax in unter 1 Sekunde komplett abzubilden, was Atemartefakte minimiert.

## 2.2.2 Quantifizierung der Computertomographie

Historisch ist die Computertomographie ein qualitatives Verfahren mit Beschreibung der Datensätze ohne quantitative Messungen. Durch die subjektive Deskription ergibt sich eine erhöhte Intra- und Interobserver-Variabilität.<sup>181, 182</sup>

Diese Abschätzungen werden den erforderlichen detaillierten und präzisen Verlaufsbeurteilungen diffuser Befunde im klinischen Alltag nicht zwangsläufig gerecht.

Um standardisierte Quantifizierungsparameter zu ermitteln ist eine Segmentierung der Lunge unerlässlich. Daraus folgt, dass eine computergestützte (semi-) automatisierte Nachbearbeitung und Quantifizierung für wissenschaftliche Studien erforderlich ist. Auch für den klinischen Einsatz ist eine Inanspruchnahme wünschenswert. Durch verbesserte Rechenleistungen der Computer erfolgt immer häufiger eine ergänzende quantitative Analyse. Bei chronischen oder onkologischen Erkrankungen wird vermehrt in Verlaufsuntersuchungen auf quantitative CT-Analysen unterstützend zurückgegriffen.<sup>13, 183</sup>

Mehrere Programme können die pulmonalen Befunde in MSCT-Datensätzen auswerten und quantifizieren. Neben der einfachen Quantifizierung mittels Größen- und Dichtemessung gibt es auch (semi-)quantitative Untersuchungen von Organen und Strukturen. Den semiquantitativen Analysen liegen meist Scoring-Systeme zugrunde während die quantitativen eine möglichst genaue numerische Abbildung einer Pathologie zum Ziel haben.

In der High-resolution-CT werden dünne Schichtbilder rekonstruiert. Dank der hohen Auflösung und der überlagerungsfreien Darstellung der Strukturen können Veränderungen im Lungenparenchym nachgewiesen werden, die im konventionellen Röntgenthorax nicht detektiert werden können wie beispielsweise beginnende Emphyseme. Zudem ist die Einschätzung des Schweregrades leichter möglich.<sup>184</sup>

Erst durch Entwicklung der Multidetektor-CT (MDCT) und der damit einhergehenden schnelleren Rotationszeit konnte die Akquisition von Volumina erfolgen.<sup>185-187</sup>

Bei Patienten mit COPD wird üblicherweise die Spirometrie zur Beurteilung des Schweregrades herangezogen, die bei Frühformen häufig unauffällig ist. Die CT kann durch Auswertung des Lungen-Histogramms frühe Stadien erkennen und überwachen.<sup>13</sup> Dies lässt sich dadurch erklären, dass die Spirometrie die globale Lunge beschreibt und erkrankte Areale durch gesunde kompensiert werden können.<sup>188</sup> Ergo sind die Lokalisation und das Verteilungsmuster des Emphysems mit einer Spirometrie nicht zu eruieren.

### 2.2.3 Computertomographisch gestützte Quantifizierung des Lungenemphysems

Emphysematöses Lungenparenchym weist eine geringere Röntgendichte auf als gesundes Parenchym. Dadurch lässt sich Lungengewebe quantitativ computertomographisch gestützt auf ein Lungenemphysem untersuchen. Zur Quantifizierung eines Lungenemphysems wurden verschiedene Messmethoden etabliert. Daraus resultieren Parameter wie das Lungenvolumen, die mittlere Lungendichte (Mean Lung Density, MLD), sowie der Emphysemindex (Low-attenuation Volume, LAV). Der Emphysemindex stellt den Quotienten aus Emphysem- zu Lungenvolumen dar.

Studien an erwachsenen Patienten konnten einen Zusammenhang zwischen dem spirometrisch erhobenen Parameter FEV1 (Einsekundenkapazität) und des computertomographisch durch Software errechneten Ausmaßes des Emphysems zeigen.<sup>189-191</sup> Hayhurst et al. verglichen 1984 die Verteilung der Hounsfield Einheiten mit histologisch gesicherten Lungenemphysemen. Die Dichtekurven von Emphysematikern durch den erhöhten Gasgehalt des Lungenparenchyms in der Computertomographie waren im Vergleich zu Gesunden signifikant erniedrigt.<sup>192</sup>

Bei tiefer Inspiration betragen die Dichtewerte der Lunge bei Gesunden zwischen -770 HU und -875 HU.<sup>193</sup> In emphysematösen Arealen bewegen sie sich zwischen -910 HU

und -950 HU.<sup>193, 194</sup> Als suspekt für ein Emphysem gelten Dichtewerte von weniger als -900 HU.<sup>195</sup> Wie Gevenois et al. in ihren Arbeiten präsentierten, ist der Grenzwert für die Lungendichte von -950 HU am besten geeignet, um quantitativ die Emphysemausdehnung zu bestimmen.<sup>196</sup> Bei diesem Grenzwert korrelierte die CT-quantitativ bestimmte Emphysemausdehnung am stärksten mit den mikro- und makroskopischen Messungen.<sup>196, 197</sup> Auf Basis dieser Ergebnisse wird in dieser Arbeit der Grenzwert von -950 HU festgelegt.

Die Mean Lung Density (MLD) ist eine globale Analyse der Lunge und misst die durchschnittliche Dichte aller Lungenvoxel, der kleinsten Einheit eines CT-Datensatzes.<sup>198</sup> Bei Koexistenz von Lungenemphysemen und weiteren Veränderungen des Lungenparenchyms, die eine Erhöhung der Lungendichte zur Folge haben, können bei der MLD Einschränkungen durch falsch-negative Werte bestehen. Erkrankungen mit erhöhter Lungendichte, wie Pneumonie, Dystelektase, Bronchialwandverdickungen oder Lungenfibrose können ein Emphysem maskieren. Denkbar sind auch kompensatorische Effekte bei Voranschreiten eines Emphysems wie eine Exazerbation mit Pneumonie.<sup>188</sup> Unklar ist, ob die MLD unterscheiden kann zwischen Patienten ohne klinisch relevantem Emphysem und mit mehr als 5 % Emphysem.<sup>68</sup> Aus diesem Grund wurden diese Verfahren durch histogrammorientierte Ansätze weiterentwickelt.<sup>199, 200</sup> Hier wird die Verteilung der verschiedenen Lungendichten über die gesamte Lunge betrachtet.

Daraufhin wurde der Emphysemindeks, auch bekannt als LAV (Low-attenuation Volume; Bereich geringer Strahlenauslöschung), entwickelt. Ermittelt wird der Anteil des Gewebes, der unter einem emphysemspezifischen Grenzwert (hier -950 HU) fällt. Folglich ergibt sich der Emphysemindeks aus dem Quotienten aus Emphysemvolumen zum gesamten Lungenparenchym und wird in Prozent angegeben. Zur Bestimmung des emphysematösen Volumens summiert man alle Voxel, die unter einem definierten Dichtewert liegen. Im Anschluss multipliziert man die summierten dichtegeminderten Voxel mit dem Volumen. Daraus ergibt sich das Emphysemvolumen, welches in Relation zum restlichen Lungenvolumen gesetzt und farblich visualisiert werden

kann. Diese Parameter und besonders der Emphysemindex sind als geeignete Parameter für die repräsentative Bestimmung des Emphysemvolumens beschrieben.<sup>201, 202</sup>

Die Emphysemquantifizierung ist von einigen Faktoren beeinflusst. Angefangen von der Wahl der Untersuchungstechnik (Kalibrierung, Schichtdicke, Strahlendosis, Kontrastmittel, Atemlage), der Bildrekonstruktion (herstellerabhängige Kernel) bis hin zur Nachverarbeitung (Segmentierung).<sup>203, 204</sup> Ein standardisiertes Untersuchungsprotokoll ist empfehlenswert, um die Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit der Untersuchung zu ermöglichen<sup>14, 203</sup>. Dies ist über einen längeren Zeitraum in der klinischen Routine kaum durchzuhalten, und daher wurde in dieser Arbeit eine Variation von typischen klinischen Dünnschichtprotokollen einbezogen. Bei Erwachsenen mit Lungenemphysem ist die computertomographisch gestützte Quantifizierung als Methode der Wahl seit Längerem etabliert. Der Nutzen konnte bei COPD-Patienten und  $\alpha$ 1-Antitrypsin-Mangel mit semiautomatischen Techniken gezeigt werden.<sup>182</sup> Diese Techniken zwingen den Anwender zu teils intensiver manueller Interaktion, insbesondere im Bereich des Lungenhilus. Dadurch steigt die Nachbearbeitungszeit und sinkt die Reproduzierbarkeit.<sup>188</sup>

Bislang gibt es wenige Arbeiten zur quantitativen Analyse des Emphysems bei Kindern im Allgemeinen und bei CDH-Patienten im Speziellen. Dies ist zum Teil durch den aus Gründen der Strahlenbelastung zurückhaltenden Einsatz der Computertomographie in der Kinderradiologie zu erklären.

#### 2.2.4 Bedeutung der Diagnostik des Lungenemphysems

Die Evaluation der Ausdehnung und des Schweregrades eines Emphysems ist aus mehreren Gründen von Relevanz.<sup>205-207</sup> Aus wissenschaftlicher Sicht sind das grundlegende Verständnis hinter der Parenchymveränderungen und des Krankheitsprogresses von großem Interesse. Therapeutisch kann das frühzeitige Erkennen eine Progression verhindern oder verringern durch Verringerung von Risikofaktoren oder mittels medikamentöser Therapien. Thoraxchirurgisch erleichtert

es die Planung von operativen Eingriffen oder ist für interventionelle Behandlungen notwendig.<sup>206, 208, 209</sup> Nichtinvasive Verfahren zur Einschätzung des natürlichen Krankheitsverlaufes und der Beobachtung des Therapieerfolges sind für die Entwicklung moderner Therapien von großer Bedeutung.<sup>210</sup>

## 3 PATIENTEN UND METHODEN

### 3.1 Patientenerhebung

#### 3.1.1 Zwerchfellhernienkollektiv

Das Studienkollektiv beinhaltet Patienten, die eine postnatal operativ versorgte CDH hatten und an das Nachsorgeprotokoll der Universitätsmedizin Mannheim angeschlossen sind. Bestand bei den Patienten in der Nachsorge ein Verdacht auf ein Rezidiv oder Herniation, wurde nach unklarer klinischer Untersuchung, Ultraschall Sonographie und Röntgen-Thorax eine CT-Untersuchung veranlasst.

Im Zeitraum von 2013 bis 2018 wurden alle pädiatrischen CT-Untersuchungen von Patienten nach Verschluss der CDH im radiologischen Institut der Universitätsmedizin Mannheim ausgewertet. Untersucht wurden retrospektiv die CT-Datensätze von 54 Patienten. Ausgeschlossen wurden 17 Patienten. Dies erfolgte aus technischen Gründen oder aufgrund von Begleiterkrankungen, die das Lungenparenchym quantitativ und qualitativ beeinflussen können. Darunter zählen ein Pneumothorax, große Herniationen eines Rezidivs, eine Lungenfibrose, Bullae, große Lungeninfiltrate, Abszesse oder Raumforderungen.

Folglich wurden 37 Patienten in die Auswertung eingeschlossen. Die Altersdifferenz reichte von 2 bis 183 Monate (15 Lebensjahre). Der arithmetische Mittelwert des Untersuchungsalters lag bei  $53,70 \pm 47,54$  Monaten. Der Median betrug 38 Monate. Wurde ein CDH-Patient mehrmals untersucht, wurde stets die chronologisch letzte Untersuchung gewählt. Bei 30 Patienten trat die Hernie linksseitig auf (81,1 %), bei 7 Patienten rechtsseitig.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Universitätsmedizin Mannheim genehmigt.

### 3.1.2 Normalkollektiv

Wurde die Patientengruppe mit dem Normalkollektiv verglichen, wurde der Lungenflügel des Normalkollektivs mit dem jeweils seitengleichen Lungenflügel der Patienten verglichen. Litt ein Kind an einer linksseitigen CDH, galt in der Patienten- und Kontrollgruppe der linke Lungenflügel als ipsilateral und der rechte als kontralateral.

Das Normalkollektiv bestand aus Patienten, die an keiner CDH litten. Ebenso wenig durften sie unter einer Erkrankung leiden, die eine Beeinträchtigung der quantitativen oder qualitativen Lungenstruktur und Lungenfunktion erwarten lassen würde. Die Ausschlusskriterien entsprechen denselben der Patientengruppe. Pneumothorax, Lungenfibrose, Bullae, große Lungeninfiltrate, Abszesse oder Raumforderungen führten zum Ausschluss aus der Studie.

13 Patienten litten an Pneumonien bzw. Abszessen, 12 an relevanten pulmonalen Raumforderungen, zwei Patienten an narbigen Veränderungen nach Pneumonie, 2 Patienten wurden wegen pulmonaler Hypertonie und 3 Patienten aufgrund einer zystisch-adenomatoiden Malformationen der Lunge (CPAM) untersucht. 3 Patienten wurde mit Verdacht auf Lungentuberkulose computertomographisch untersucht. 2 Patienten erhielten die Diagnostik wegen Verdacht auf bullöse Veränderungen der Lunge, die sich nicht verifizieren ließen.

Das Matching des Normalkollektivs mit dem Patientenkollektiv erfolgte entsprechend dem Alter der CDH-Patienten. Die Altersabweichung durfte maximal 10 % beziehungsweise maximal 6 Monate betragen. Hierbei wurde jeweils der näher liegende Grenzwert genommen. Beispielsweise durfte bei einem 10 Monate alten CDH-Patienten das gematchte Kind aus dem Normalkollektiv nicht mehr als 1,0 Monate vom Alter des entsprechenden Patienten abweichen. Kamen mehrere Personen des Normalkollektivs infrage, um mit der Untersucherguppe verglichen zu werden, entschied das Zufallsverfahren.

## 3.2 Computertomographie

Die primäre Diagnostik und Verlaufsdagnostik der CDH stützt sich in erster Linie auf die Sonografie und konventionelle radiologische Übersichtsaufnahmen des Thorax. Erleiden die Patienten nach operativem Verschluss der Zwerchfellhernien ein Rezidiv, ist häufig ein Computertomogramm zur endgültigen Diagnosestellung und weiteren Therapieplanung eines Rezidivs trotz erhöhter Strahlenbelastung unumgänglich.

### 3.2.1 CT-Thorax

### 3.2.2 Untersuchungsprotokoll zur Bildakquisition

Alle CT-Untersuchungen des Patientenkollektivs und des Normalkollektivs wurden in einem dual-source CT der zweiten oder dritten Generation (SOMATOM Force oder Definition Flash, Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland) durchgeführt.

Es wurden keine Sedativa zur Beruhigung der Patienten eingesetzt und es wurde auf Atemkommandos verzichtet. Auch auf eine Beatmung der Patienten konnte verzichtet werden, da jeweils ein hoher Pitch-Faktor ( $>3$ ) gewählt wurde.

Alle Untersuchungen wurden in Rückenlage vorgenommen. Patienten, die größer als 120 cm waren wurden ohne zusätzliche Fixierungen auf dem CT-Untersuchungstisch positioniert. Kinder mit einer Größe von weniger als 120 cm wurde eine entsprechende Vorrichtung verwendet, um den Torso der Patienten während der CT-Untersuchung in der gewünschten Position zu halten und die Arme über dem Kopf zu fixieren.

In der Zwerchfellhernien- und Kontrollgruppe erfolgte bei 11 Patienten eine Kontrastmittelgabe, 26 Patienten erhielten jeweils eine native Computertomographie. Im Voraus bekamen alle Patienten ein Topogramm mit 80 kVp/ 34 mAs, um den z-Axis-Range zu minimieren. Bei pädiatrischen CT Untersuchungen mit dem Fokus auf das Lungenparenchym, stellten vorherige Studien das am besten geeignete CT-Protokoll fest.<sup>211, 212</sup>

Die Aufnahmen wurden aufgrund unterschiedlicher Indikationen durchgeführt. Daher umfasste das Studienkollektiv sowie die Kontrollgruppe native als auch

kontrastmittelgestützte Aufnahmen. Bei nicht benötigter Kontrastmittelgabe wurde ein Protokoll mit 100 kVp mit zusätzlichem Zinn Filter verwendet und automatischer tube current modulation (Care Dose 4D; Siemens Healthineers, Germany), 0,25 Sekunden Gantry Rotationszeit, Pitch 3,2; 2x192x0,6 mm Detektor-Kollimation sowie zugehörigem 0,6 mm Zinn Filter.<sup>212</sup>

Die intravenösen Kontrastmittel-Aufnahmen wurden bei fixed delay von 35 Sekunden nach Gabe von 1 ml Imeron 400 (400 mg Iod/ml; Imeron 400, Bracco, Italien) pro Kilogramm Körpergewicht aufgenommen. Die Flussrate wurde individuell nach Alter, Gewicht und Lokalisation des venösen Zugangs ausgewählt. War eine Kontrastmittelgabe nötig, wurde eine Röhrenspannung von 70 kVp angelegt mit automatischer tube current modulation (Care Dose 4D; Siemens Healthineers, Germany), 0,25 Sekunden Gantry Rotationszeit, Pitch 3,2, 2x192x0,6 mm Detektor-Kollimation.

### 3.2.3 Bildrekonstruktion

Um die Rohdaten der Computertomographie zu rekonstruieren, wurde eine Modellbasierte iterative Rekonstruktion der dritten Generation (advanced modeling iterative reconstruction [ADMIRE]; Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland) verwendet. Rekonstruiert wurden strength level von 3,4 und 5 (IR 3-5) ebenso wie traditionelle filtered back projection (FBP) mit einer Schichtdicke von 1,5 mm und einem Zuwachs von 1,0 mm. Rekonstruiert wurde ein Lungenkernel (BI57) und Weichgewebekernel (Br36). Da höhere Kernel mit einem stärkeren Bildrauschen einhergehen, wurde die objektive Bildqualität an geeigneten Lungenkerneln gemessen. Analysiert wurde das Lungenparenchym bei einem Fenstermittelwert von -500 HU (Lunge) und einer Fensterbreite von 1400 HU.

Alle Bilddateien wurden auf einen Apple iMac 3,4 GHz-Prozessor und 16 GB Arbeitsspeicher übertragen, rekonstruiert und weiterverarbeitet.

### 3.2.4 Quantitative CT-Untersuchung

Zunächst wurden die Computertomogramme der Patienten und des Normalkollektives daraufhin überprüft, ob sie für eine CT-Quantifizierung geeignet sind. Diese Bildanalyse erfolgte auf der Workstation zur Befundung von Bildern „Aycan Osirix pro“ (Aycan Digitalsysteme GmbH, Würzburg, Deutschland). Als Ausschlusskriterien galten ein großes Rezidiv der CDH, ein Pneumothorax, ausgeprägte Pneumonie, CPAM, Lungenfibrosen oder sonstige die Lungenstruktur verändernde Erkrankungen. Zum Ausschluss führte ebenfalls eine technisch nicht durchführbare Quantifizierung. Daraufhin wurden 17 Patienten aus dem ursprünglich 54 Patienten fassenden Patientenkollektiv ausgeschlossen.

Neben der grundsätzlichen Eignung wurde jeder Datensatz einzeln ebenfalls hinsichtlich Vollständigkeit und Bildqualität untersucht. Vollständigkeit bedeutet die lückenlose Aufzeichnung des Analysebereichs. Die kaudalen und kranialen Lungenabschnitte durften nicht fehlen. Faktoren wie Bewegungsartefakte, Kontrastauflösung und Rauschen beeinflussen die Bildqualität und wurden ebenfalls bewertet und führten gegebenenfalls zum Ausschluss aus der Studie.

Um die Lunge ausmessen zu können, muss zunächst das Lungenparenchym vom umliegenden Gewebe unterschieden werden, da nur dieses in die Analyse einfließen soll. Diesen Prozess der Bildverarbeitung nennt man Segmentierung. Segmentierung ist ein bildverarbeitendes Verfahren. Ein Bild wird in mehrere Regionen zerlegt, die einem entsprechenden Kriterium entsprechen, beispielsweise bestimmte Grauwerte bzw. Dichtewerte. Ziel der Segmentierung ist die Abgrenzung unterschiedlicher anatomischer Strukturen, aber auch die Differenzierung von physiologischen zu pathologischen Strukturen.

Die Software differenziert zuerst zwischen Lungenparenchym und umgebendem Gewebe. Sie unterscheidet innerhalb des Lungenparenchyms zwischen emphysematösem Gewebe und unauffälligem Gewebe der Lunge.

Um eine Segmentierung der Lunge durchzuführen, erkennt die Software als erstes das Tracheobronchialgerüst. Daraufhin segmentiert sie das Parenchym des linken und

rechten Lungenflügels. Die Lunge wird anhand der in den Hilus eintretenden Gefäße bis auf Lappenebene segmentiert.

Es wurden alle 37 CT-Thoraxaufnahmen computerassistent und semiautomatisch ausgewertet. Verwendung fand hierbei die Softwareplattform „Syngo“ (Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland) mit dem Tool „CT Pulmo 3D“ zur densitometrischen Auswertung. Bei „CT Pulmo 3D“ erfolgt die Quantifizierung von Lungenvolumen und Emphysemvolumen separat.<sup>188</sup>

Zu Beginn erfolgt die Festlegung eines Dichtebereiches. In unserem Fall lag dieser zur Bestimmung des Lungenparenchyms bei -200 HU bis -1024 HU und bezüglich der Detektion von Emphysemen bei -950 HU bis -1024 HU<sup>196</sup>. Anhand der Grenzwerte wird in jeder Schicht eine automatische dichte-basierte Detektion der Lungenkontur vorgeschlagen, die manuell durch diverse Editierfunktionen auf einem Einzelbild adaptiert werden kann. Beispielsweise kann ein Startpunkt wie ein Hauptbronchus für einen Lungenflügel gewählt werden. Ebenfalls können die Lungengrenzen manuell nachgezogen werden. Dies tritt regelmäßig im Bereich des Lungenhilus auf. Nach jeder Interaktion wird das Resultat farbkodiert dargestellt.

Wie Heußel et al. in ihrer Arbeit beschrieben, hatte die Software besonders in den weit apikalen und basalen Schichten Schwierigkeiten die Lungenkontur zu erkennen.<sup>188</sup> Im Subpleuralraum können Partialvolumeneffekte auftreten. Daher wird bei der Konturfindung ein Rand von zwei Voxeln an der Grenze zwischen Parenchym der Lunge und Umgebungsgewebe abgezogen, um diese Partialvolumeneffekte zu reduzieren.

Nach der semiautomatischen Segmentierung der Lungenkonturen, kann folglich die quantifizierende Auswertung der Lunge erfolgen. Diese Auswertung bezieht sich jeweils auf einen Lungenflügel und dadurch kann intraindividuell zwischen beiden Lungenflügeln verglichen werden.

Als Emphysem werden zum Lungenparenchym, aber nicht zum Tracheobronchialbaum gehörende Voxel mit einer Röntgendichte kleiner -950 HU markiert. Anschließend werden nach Korrektur auch Voxel mit Dichtewerten von -950

HU bis -910 HU als Emphysem gewertet, falls diese von Emphysemvoxeln umgeben sind.

„CT Pulmo 3D“ erzeugt eine grafische Darstellung der Segmentierungsergebnisse auf einer anatomischen Überlagerung mit Gewichtung als Emphysemcluster. Die Software errechnet folgende Parameter zur quantifizierenden Lungen- bzw. Emphysemdiagnostik seitenbezogen und vollautomatisch:

- Lungenvolumen in cm<sup>3</sup>
- Relative Volume: Relatives Volumen einer Seite in Prozent
- Mean Lung Density (MLD): durchschnittliche Röntgendichte der Lunge in HU
- Low-attenuation Volume (LAV): entspricht dem Emphyseindex
- High-attenuation Volume (HAV)
- Full width at half maximum (FWHM): Kurvenbreite des Dichtehistogramms bei halber Gipfelhöhe in HU

Oft wird die mittlere Lungendichte (MLD) als Parameter für die Lungenbelüftung benutzt.<sup>198, 213, 214</sup> Beeinflusst wird sie von erhöhter Lungendichte, wie bei Dystelektasen, Infiltraten, Fibrosen oder Bronchialwandverdickungen etc.

Weniger von fokal erhöhter Lungendichte gestört ist das Low-attenuation Volume (LAV, entspricht dem Emphyseindex). Er beschreibt nach Grenzwert-Segmentierung von Lunge und Emphysem prozentual den Anteil des emphysematösen Lungengewebes am gesamten Lungenflügel. Eine überlagerte grafische Darstellung der Emphysemcluster ist in „CT Pulmo 3D“ verfügbar. -950 HU definierten den oberen Grenzwert für das Low-attenuation Volume.

Um eine seitenbezogene Emphysemneigung der Lunge zu evaluieren, bietet es sich an diese in Beziehung zueinander zu setzen. Bei der LAV-Ratio wird das ipsilaterale LAV ins Verhältnis zum kontralateralen LAV gesetzt.

$$LAV - Ratio = \frac{LAV\ ipsilateral}{LAV\ kontralateral}$$

Bei Werten von 1 kann eine gleichmäßige Emphysemneigung angenommen werden. Bei Werten größer 1 besteht eine Neigung zu Emphysemen auf der ipsilateralen Seite und bei Werten kleiner 1 eine Neigung auf der kontralateralen Seite. Soweit bekannt,

wurde dieser Parameter in der Literatur noch nicht verwendet und somit bestehen keine Vergleichs- und Normwerte für diese Messgröße bezüglich seitendifferenzierter Lungenemphyseme.



**Abbildung 3.1 CT-Datensatz eines zehnjährigen Patienten nach CDH**

*Kind nach Operation der linksseitigen CDH. Bereits eine qualitative visuelle Bewertung zeigt niedrigere Dichtewerte auf der ipsilateralen Seite der CDH, hier der linken Seite. Auf dem rechten Bild wird dies farblich visualisiert (grün zeigt normale Dichtewerte des Lungparenchyms, blau kodiert für niedrigere Dichtewerte entsprechend eines Lungenemphysem)*

### 3.3 Statistik

Die statistische Auswertung sollte die Frage beantworten, ob ein signifikanter Unterschied in der quantitativen computertomographischen Emphysemdiagnostik zwischen den beiden Lungenflügeln der Patienten besteht. Außerdem sollte geklärt werden, ob sich auf der nicht von einer CDH betroffenen kontralateralen Seite ebenfalls ein Lungenemphysem findet.

Nachfolgend werden die Wichtigsten in dieser Arbeit verwendeten statistischen Methoden kurz vorgestellt.

#### 3.3.1 Vergleichende Statistik

Die meisten statistischen Tests setzen voraus, dass die Daten der Grundgesamtheit normalverteilt sind. Daher ist eine Überprüfung notwendig, um festzustellen ob dies (annähernd) der Fall ist bzw. ob eine statistische Normalverteilung angenommen werden kann. Eine Normalverteilung der Daten lag nicht vor und es wurde auf eine Benutzung des t-Tests verzichtet. Besser geeignet sind Rangsummentests, wie der Mann-Whitney u-Test oder der Wilcoxon-Test für zwei verbundene Stichproben, zum

Vergleich zwischen Patienten- und Normalkollektiv. Wurde innerhalb eines Kollektivs zwischen ipsi- und kontralateraler Lunge verglichen, erfolgte dies per Mann-Whitney u-Test. Bei einem Vergleich zwischen beiden Kollektiven zum Beispiel der ipsilateralen Seite oder des Alters fand der Wilcoxon-Test für zwei verbundene Stichproben Verwendung. In der Regel wurden Mittelwert und Standardabweichung ermittelt. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig geprüft und das Signifikanzniveau wurde bei  $p < 0,05$  festgelegt.

Zuerst wurde in den Zwerchfellhernienkindern die gesunde mit der erkrankten Seite verglichen. Anschließend wurde die gesunde Seite der Zwerchfellhernienkinder mit der entsprechenden Seite der Patienten der Kontrollgruppe verglichen, um feststellen zu können ob auch die vermeintlich nicht betroffene Seite der CDH-Kinder einen strukturellen Lungenveränderungen im Sinne eines Emphysems erleiden.

Die Berechnung der Kennwerte als auch die graphische Darstellung erfolgte mit GraphPad Prism (GraphPad Software, USA). Zusätzlich erfolgte eine statistische Analyse mit SAS (SAS Institute Inc., USA). Die errechneten Werte sind, falls nicht anders gekennzeichnet, als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben. Der Mittelwertvergleich oder Boxplot wurde als vergleichende Darstellungsform gewählt. Der Boxplot vereinigt Median, Quartile, 95 %-Perzentile und Ausreißer in einer Abbildung. Eine lineare Regression wurde genutzt zur Darstellung der Veränderung der Parameter mit dem Alter. Zur Gegenüberstellung wurden Tabellen gewählt.

### 3.3.2 Logistische Regression und ROC-Analyse

Mittels binärer logistischer Regression beschreibt man die Wahrscheinlichkeit zu einer von einem Endpunkt definierten Gruppe dazuzugehören, abhängig vom Ausprägungsgrad einer unabhängigen Variablen. Modelliert wurde in dieser Arbeit der Zusammenhang zwischen den unabhängigen Variablen ipsilaterale MLD, ipsilaterales LAV, LAV-Ratio und der Wahrscheinlichkeit für das Eintreten des Endpunktes, der Entwicklung eines ipsilateralen Lungenemphysems.

Selten gibt es eine eindeutige Grenze zwischen normwertig und pathologisch und es ist ein definierter Trennwert nötig. Von diesem Wert hängen sowohl Spezifität als auch Sensitivität ab und bestimmen den Anteil von falsch-positiven bzw. falsch negativen Werten.

Eine Methode zur Festlegung dieses Trennwertes ist die ROC-Analyse (Receiver operating characteristic). Über den Definitionsbereich der Messgröße werden abhängig von der Anzahl der Messungen möglichst viele Werte durchlaufen und die entsprechenden Sensitivitäten und Spezifitäten ermittelt. Dargestellt wird das Ergebnis mittels der sogenannten ROC-Kurve.

Idealerweise liegen Sensitivität und Spezifität möglichst hoch. Bestimmt werden kann dieser durch Anlegen einer Tangente, parallel zur Winkelhalbierenden, die einen Wert mit maximalem Abstand von dieser Winkelhalbierenden annimmt. Eine Maßzahl für die prognostische Güte einer Testgröße ist die area under the curve (AUC). Der Maximalwert, den sie annehmen kann, beträgt 1 bei 100 % Sensitivität und Spezifität. Bei einem Wert von 0,5 entspricht die ROC-Kurve der Winkelhalbierenden und eine Trennung ist nicht möglich. Aufgrund der kleinen Stichprobe wurde auf die Veröffentlichung von Grenzwerten in dieser Arbeit bewusst verzichtet.

Mithilfe der Statistiksoftware SAS (SAS institute Inc., USA) wurden die Modelle errechnet. Die graphische Darstellung erfolgte mit GraphPad Prism (GraphPad Software, USA).

Zur weiteren Vertiefung in die binäre logistische Regression sei auf weiterführende Literatur verwiesen.

## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 Statistische Beschreibung des untersuchten CDH- und Normalkollektivs

#### 4.1.1 CDH-Kollektiv

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 54 Patienten mit angeborener Zwerchfellhernie computertomographisch untersucht. Davon wurden 17 Patienten von der Studie ausgeschlossen. Von diesen 17 Patienten war bei 4 Patienten eine Segmentierung der Lunge technisch nicht möglich. 7 Patienten zeigten ein großes Rezidiv, welches das Lungenvolumen in relevantem Maße verkleinerte. Weitere 3 Patienten präsentierten einen Pneumothorax. Wegen eines zu großen Pleuraerguss konnten drei Patienten nicht in die Studie aufgenommen werden. Weitere 3 Patienten fielen aus der Studie aufgrund einer Pneumonie, welche die Lungendichte signifikant erhöht.<sup>215</sup>

37 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. In dieser Kohorte lag das Altersminimum bei 2 Monaten und das Maximum bei 183 Monaten (15 Lebensjahre). Der arithmetische Mittelwert des Untersuchungsalters lag bei  $53,70 \pm 47,54$  Monaten. Der Median betrug 38 Monate. Bei 30 Patienten trat die Hernie linksseitig auf, bei 7 Patienten rechtsseitig. Folglich litten 81,08 % der untersuchten Patienten unter einer linksseitigen und 18,92 % unter einer rechtsseitigen CDH.

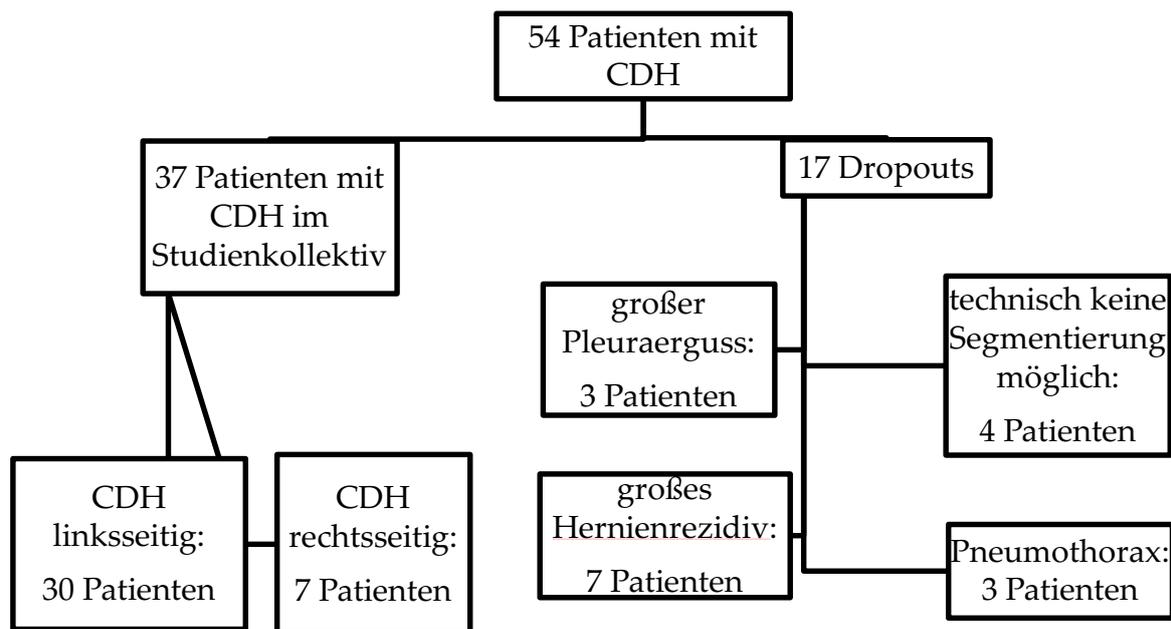


Abbildung 4.1 *Patientenübersicht*  
 graphische Darstellung des untersuchten Patientenkollektivs  
 Abkürzung: CDH: kongenitale Zwerchfellhernie;

#### 4.1.2 Normalkollektiv und Vergleich beider Kollektive

Die Zuordnung der Kontrollgruppe erfolgte anhand des Alters. Jeder der Untersuchten des Normalkollektivs erhielt die Computertomographie aufgrund einer anderen Indikation als eine CDH. Folgende Indikationen lagen für eine CT-Untersuchung vor: 12 Untersuchte mit Verdacht auf oder einer gesicherten Raumforderung in der Lunge, 13 Untersuchte mit Verdacht auf oder gesicherter Pneumonie und gegebenenfalls Komplikationen wie Abszessen. 3 Untersuchte zeigten sich mit Verdacht auf Lungentuberkulose, 2 Untersuchte mit bullösen Veränderungen, 3 Untersuchte mit CPAM, 2 Untersuchte mit narbigen Veränderungen nach Pneumonie und 2 Untersuchte mit Verdacht auf oder gesicherter pulmonaler Hypertonie.

In dieser Kohorte lag das Altersminimum bei 2 Monaten und das Maximum bei 184 Monaten (15 Lebensjahre). Der arithmetische Mittelwert des Untersuchungsalters lag bei  $54,19 \pm 47,26$  Monaten. Der Median betrug 39 Monate.

Die Mittelwerte des Alters der Untersuchten in Monaten beider Gruppen unterscheiden sich um  $0,49 \pm 2,12$  Monate bzw.  $13,95 \pm 65,53$  Tage. Der Unterschied des

Medians beträgt 1,0 Monate. Im Alter unterscheiden sich beide Gruppen nicht signifikant ( $p=0,87$ ).

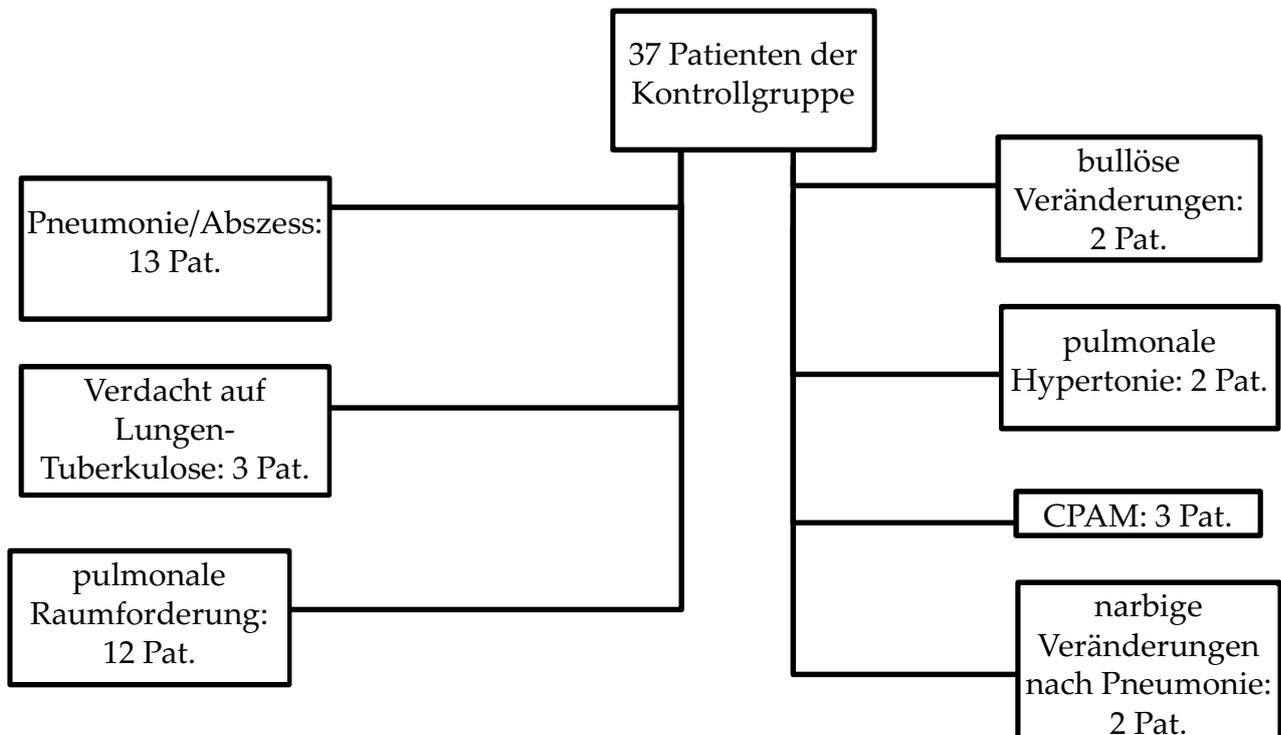


Abbildung 4.2 **Übersicht über Kontrolle**  
 Graphische Darstellung der untersuchten Kontrollgruppe;  
 Abkürzung: CPAM: Zystisch adenomatoide Malformation der Lunge

## 4.2 Vergleich des ipsilateralen und kontralateralen Lungenflügels innerhalb des Patientenkollektivs

Es sollen innerhalb des Studienkollektivs des Patientenkollektivs die ipsi- und kontralaterale Lunge verglichen werden. Demnach soll die von der CDH betroffene mit der nicht betroffenen Seite verglichen werden.

Die Kenndaten werden im folgenden Kapitel als arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung angegeben.

### 4.2.1 Vergleich des Lungenvolumens

Das Lungenvolumen im ipsilateralen Lungenflügel ist signifikant erniedrigt ( $403,41 \pm 347,47$  ml) im Gegensatz zum Volumen der kontralateralen Seite

(458,08±376,96 ml;  $p=0,013$ ). Die absolute Differenz der beiden Volumina beträgt im Mittelwert 54,68±140,56 ml und im Median 46,0 ml. Das Relative Volumen beträgt ipsilateral 46,0±8,67 % und kontralateral 54,0±8,67 %. Diese Differenz ist statistisch signifikant ( $p=0,017$ ).

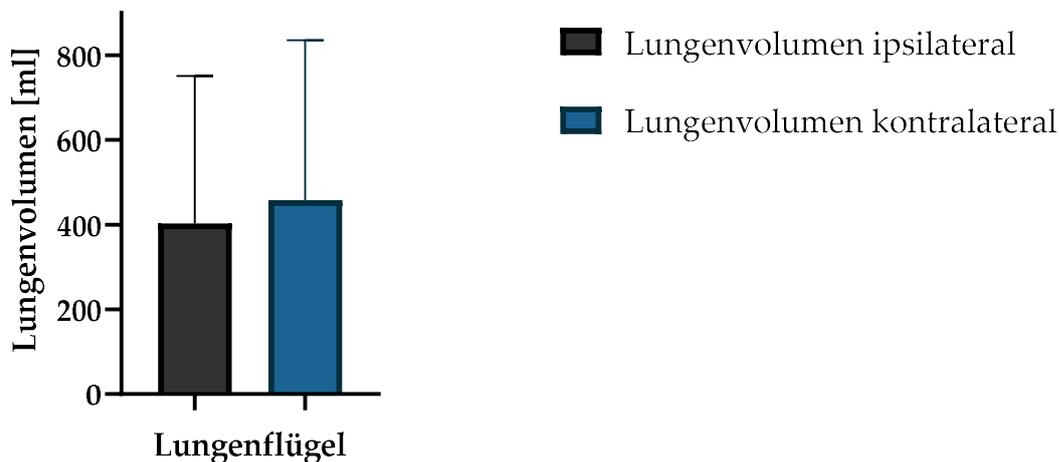


Abbildung 4.3 Seitendifferenz des Lungenvolumens

Vergleich innerhalb des Patientenkollektivs zwischen ipsilateral und kontralateral ( $p=0,013$ )

Darstellung der Mittelwerte mit Standardabweichung

Eine Unterteilung der Patienten erfolgte aufgrund der Lokalisation der CDH in linksseitig und rechtsseitig. 30 Patienten litten unter einer linksseitigen CDH und 7 Patienten unter einer rechtsseitigen.

Bei linksseitigen CDH-Patienten ist das Lungenvolumen im ipsilateralen Lungenflügel signifikant erniedrigt (363,43±255,68 ml) im Gegensatz zu dem Volumen der kontralateralen Seite (432,77±317,46 ml;  $p<0,0001$ ). Die absolute Differenz der beiden Volumina beträgt im Mittelwert 69,3±126,34 ml und im Median 54,50 ml. Das relative Volumen beträgt ipsilateral 45,60±8,47 % und kontralateral 54,40±8,47 %. Diese Differenz ist statistisch signifikant ( $p<0,0001$ ).

Bei rechtsseitigen CDH-Patienten ist das Lungenvolumen im ipsilateralen Lungenflügel nicht signifikant erniedrigt (574,71±605,15 ml) im Gegensatz zu dem Volumen der kontralateralen Seite (566,57±590,38 ml;  $p=1,0$ ). Die absolute Differenz der beiden Volumina beträgt im Mittelwert 8,14±189,0 ml und im Median 3,0 ml. Das

Relative Volumen beträgt ipsilateral  $47,69 \pm 10,01$  % und kontralateral  $52,31 \pm 10,01$  %. Auch diese Differenz ist statistisch nicht signifikant ( $p < 0,94$ ).

Mittels linearer Regression kann das Lungenvolumen über das Lebensalter der Patienten simuliert werden. Es erfolgte die lineare Regression des Lungenvolumens der einzelnen Patienten in Abhängigkeit vom Untersuchungsalter. Dadurch kann das Wachstum evaluiert werden. Es zeigt sich, dass auf der ipsi- wie der kontralateralen Seite das Lungenvolumen mit dem Alter ansteigt. Dieses Wachstum ist auf beiden Seiten vergleichbar und nicht signifikant ( $p = 0,72$ ). Das Wachstum beträgt auf der ipsilateralen Seite  $6,44 \pm 0,58$  ml/Monat und kontralateral  $6,77 \pm 0,69$  ml/Monat. Daraus kann man ein gepooltes Wachstum von  $6,61$  ml/Monat berechnen. Der y-Achsenabschnitt stellt das Lungenvolumen zum Zeitpunkt der Geburt dar. Die Differenz zwischen beiden Seiten ist nicht signifikant (ipsilateral  $57,33 \pm 41,56$  ml; kontralateral  $94,18 \pm 49,62$  ml;  $p = 0,20$ ). Der gepoolte y-Achsenabschnitt beträgt  $75,76$  ml. Daraus ergeben sich folgende Gleichungen zur Berechnung des voraussichtlichen Lungenvolumens in Abhängigkeit vom Alter:

$$\text{Erwartetes } LV_{\text{ipsi}} = 6,44 * X \text{ ml} + 57,33 \text{ ml}$$

$$\text{Erwartetes } LV_{\text{kontra}} = 6,77 * X \text{ ml} + 94,18 \text{ ml}$$

$$\text{Erwartetes } LV_{\text{gepoolt}} = 6,61 * X \text{ ml} + 75,76 \text{ ml}$$

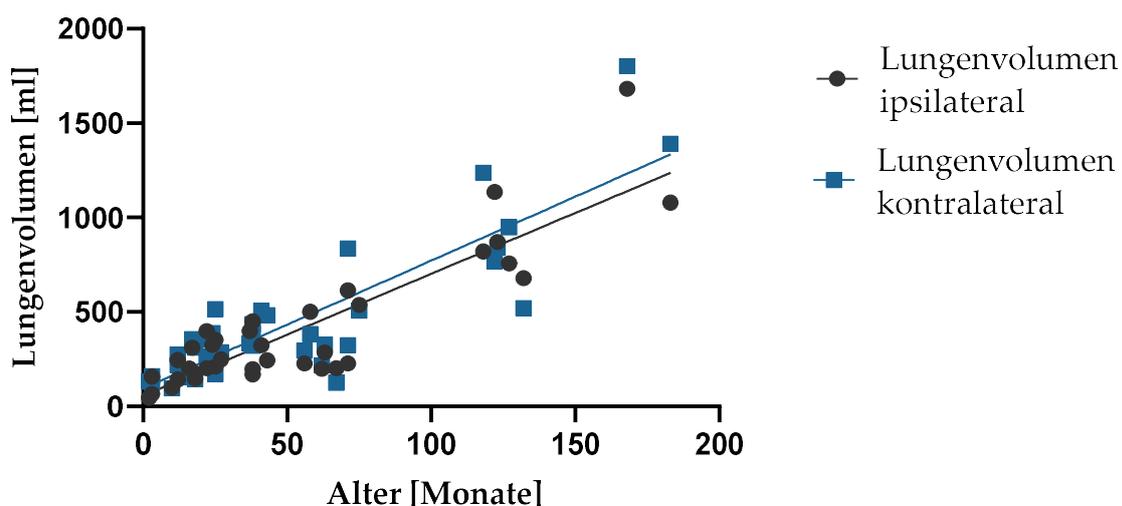


Abbildung 4.4 Scatter Plot mit linearer Regression des Lungenvolumens in Abhängigkeit vom Alter

Vergleich des Lungenvolumens im Patientenkollektiv zwischen ipsilateralem und kontralateralem Lungenflügel in Abhängigkeit vom Alter der untersuchten Patienten

#### 4.2.2 Vergleich der Mean Lung Density

Wie oben beschrieben ist die Mean Lung Density (MLD) ein Maß zur Quantifizierung von Lungenemphysemen. Die MLD auf der betroffenen ipsilateralen Seite ( $-744,86 \pm 72,05$  HU) ist signifikant vermindert im Gegensatz zur kontralateralen Seite ( $-666,51 \pm 101,08$  HU;  $p < 0,0001$ ). Der Median beträgt ipsilateral  $-754,0$  HU und kontralateral  $-683,0$  HU. Ipsilateral beträgt das Minimum  $-870,0$  HU und das Maximum  $-596,0$  HU. Auf der kontralateralen Seite beträgt das Minimum  $-828,0$  HU und das Maximum  $-426,0$  HU. Die absolute Differenz der ipsi- und kontralateralen MLD beträgt  $78,35 \pm 62,36$  HU.

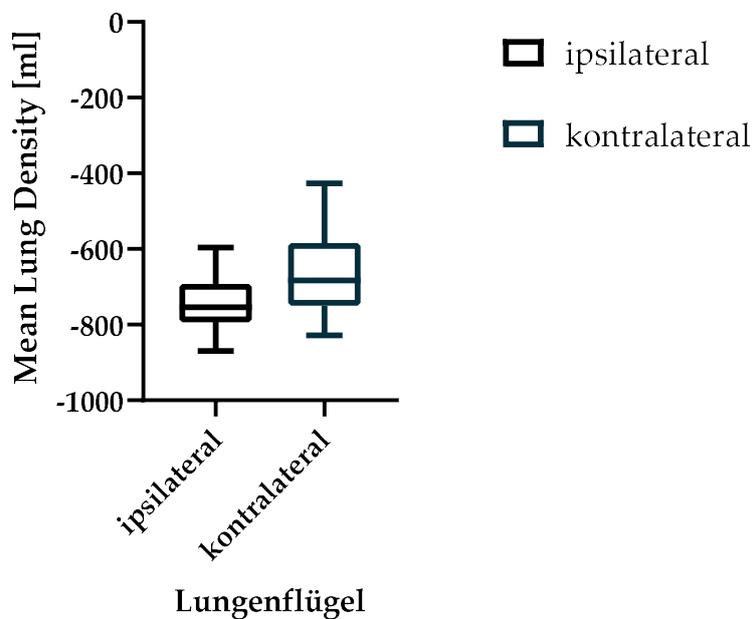


Abbildung 4.5 Boxplot der Seitendifferenz der Mean Lung Density

Vergleich der Mean Lung Density im Patientenkollektiv zwischen ipsilateralem und kontralateralem Lungenflügel ( $p < 0,0001$ ). Die Whiskers dienen der Darstellung des Minimums und Maximums

Mittels linearer Regression kann die Mean Lung Density (MLD) über das Lebensalter der Patienten simuliert werden. Es erfolgte die lineare Regression der einzelnen Patienten in Abhängigkeit vom Untersuchungsalter. Es zeigt sich, dass auf der ipsilateralen auch der kontralateralen Seite die MLD mit dem Alter abnimmt. Diese Veränderung ist auf beiden Seiten ähnlich groß und nicht signifikant ( $p = 0,82$ ). Sie beträgt auf der ipsilateralen Seite  $-0,96 \pm 0,20$  HU/Monat und

kontralateral  $-1,04 \pm 0,31$  HU/Monat. Der y-Achsenabschnitt stellt die MLD zum Zeitpunkt der Geburt dar. Die Differenz zwischen beiden Seiten ist signifikant (ipsilateral  $-693,5 \pm 14,18$  HU; kontralateral  $-610,6 \pm 22,35$  HU;  $p < 0,0001$ ). Daraus ergeben sich folgende Gleichungen zur Berechnung des voraussichtlichen Lungenvolumens in Abhängigkeit vom Alter:

$$\text{Erwartete } MLD_{\text{ipsi}} = -0,96 * X \text{ HU} - 693,5 \text{ HU}$$

$$\text{Erwartete } MLD_{\text{kontra}} = -1,04 * X \text{ HU} - 610,6 \text{ HU}$$

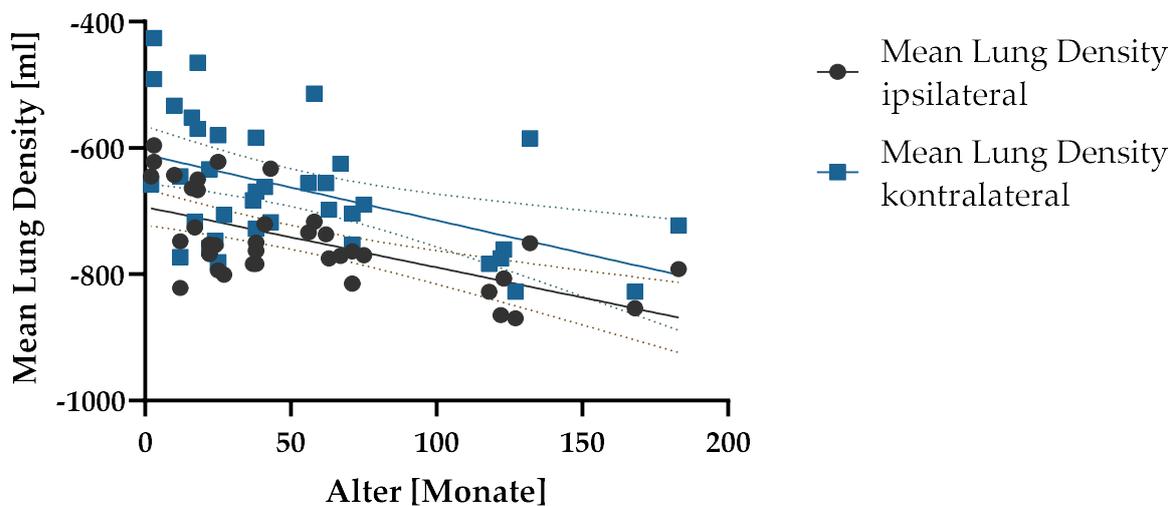


Abbildung 4.6 Scatter Plot mit linearer Regression des Patientenkollektivs

Vergleich der Mean Lung Density des Patientenkollektivs zwischen ipsilateralem und kontralateralem Lungenflügel in Abhängigkeit vom Alter der Patienten

#### 4.2.3 Vergleich des Low-attenuation Volume und der LAV-Ratio

Das Low-attenuation Volume (LAV) entspricht dem Emphyseindex. Der Emphyseindex ist auf der ipsilateralen Seite mit  $12,58 \pm 10,12$  % im Gegensatz zur kontralateralen Seite mit  $5,73 \pm 5,58$  % signifikant erhöht ( $p < 0,0001$ ). Die absolute Differenz des Emphyseindex beträgt im Mittel zwischen ipsi- und kontralateral  $6,85 \pm 5,93$  %. Ipsilateral liegt das Minimum bei 0,70 %, das Maximum bei 36,10 %. Kontralateral befindet sich das Minimum bei 0,0 % und das Maximum bei 22,0 %. Der Median beträgt ipsilateral 9,50 % und kontralateral 3,90 %.

Die LAV-Ratio beschreibt den Quotienten des ipsilateralen LAV zum kontralateralen LAV (LAV-Ratio = LAV ipsilateral/LAV kontralateral). Auf einer kontralateralen Seite

betrug das LAV 0 %. Daraus ergibt sich eine mathematische Limitation und es wurden 36 der 37 Patienten in die LAV-Ratio eingeschlossen. Die LAV Ratio beträgt  $4,28 \pm 6,69$  und im Median 2,54. Das Minimum beträgt 0,80 und das Maximum 41,0.

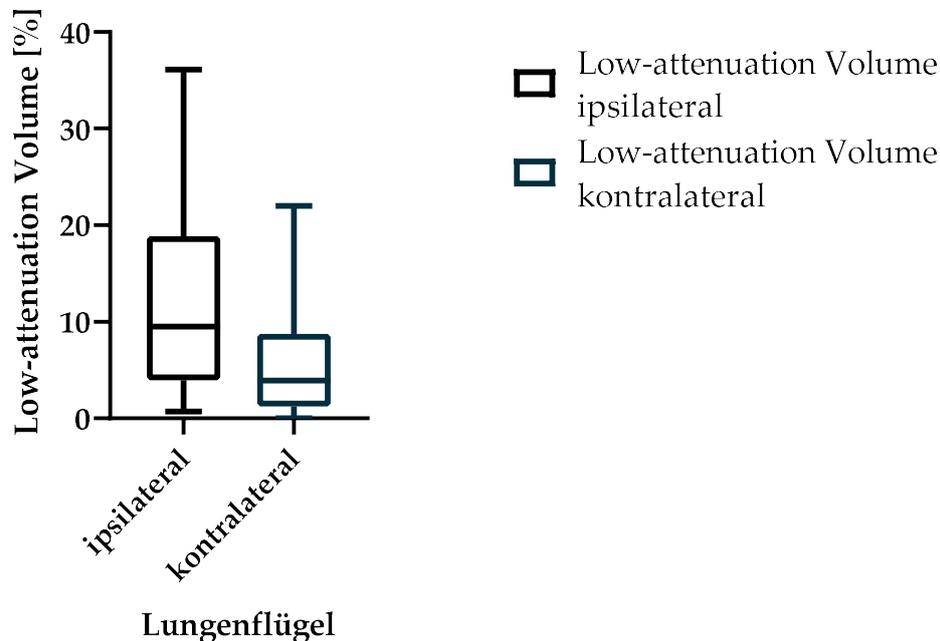


Abbildung 4.7 Boxplot der Seitendifferenz des Low-attenuation Volume

Vergleich des Low-attenuation Volume im Patientenkollektiv zwischen ipsilateralem und kontralateralem Lungenflügel ( $p < 0,0001$ ). Die Whiskers dienen der Darstellung des Minimums und Maximums

Mittels linearer Regression kann das Low-attenuation Volume über das Lebensalter der Patienten simuliert werden. Es erfolgte die lineare Regression des LAV der einzelnen Patienten in Abhängigkeit vom Untersuchungsalter. Es zeigt sich, dass sowohl auf der ipsi- als auch der kontralateralen Seite das LAV mit dem Alter ansteigt. Dieses Wachstum ist auf beiden Seiten vergleichbar groß und nicht signifikant ( $p=0,52$ ). Es beträgt auf der ipsilateralen Seite  $0,075 \pm 0,034$  Prozentpunkte/Monat und kontralateral  $0,051 \pm 0,018$  Prozentpunkte/Monat. Der y-Achsenabschnitt stellt das LAV zum Zeitpunkt der Geburt dar. Die Differenz zwischen beiden Seiten ist signifikant (ipsilateral  $8,53 \pm 2,40$  Prozentpunkte; kontralateral  $3,01 \pm 1,28$  Prozentpunkte;  $p=0,0003$ ). Die LAV-Ratio zeigt keine Abhängigkeit vom Alter und unterliegt keinem Wachstum ( $-0,0016$  Prozentpunkte/Monat). Es ergaben sich folgende Gleichungen zur Berechnung des voraussichtlichen Low-attenuation Volume in Abhängigkeit vom Alter:

$$\text{Erwartetes LAV}_{\text{ipsi}} = 0,075 * X + 8,53$$

$$\text{Erwartetes LAV}_{\text{kontra}} = 0,051 * X + 3,01$$

$$\text{Erwartete LAV - Ratio} = -0,0016 * X + 4,36$$

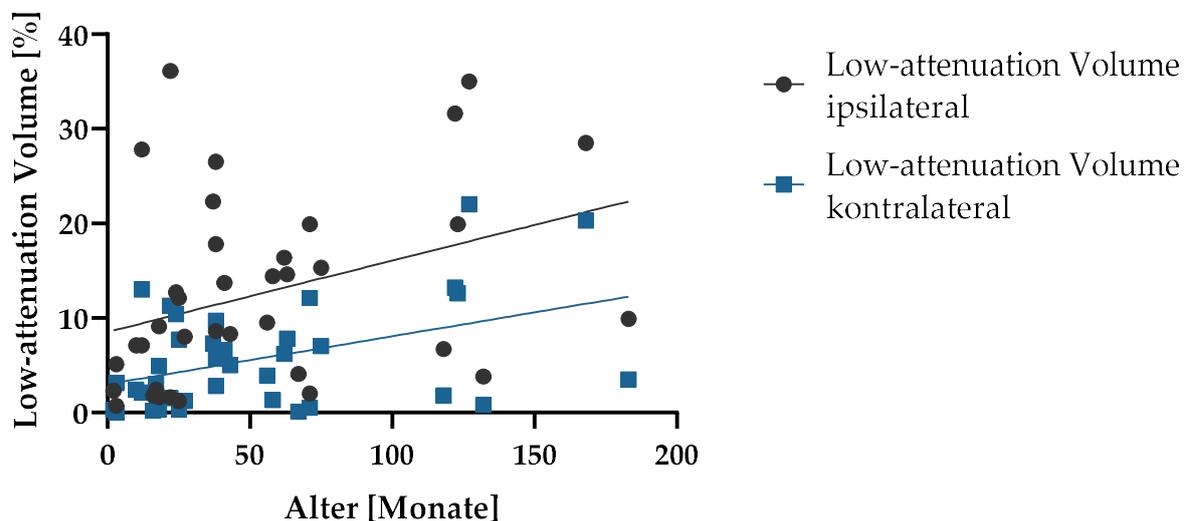


Abbildung 4.8 Scatter Plot mit linearer Regression des Patientenkollektivs

Vergleich des Low-attenuation Volume des Patientenkollektivs zwischen ipsilateralem und kontralateralem Lungenflügel in Abhängigkeit vom Alter der Patienten

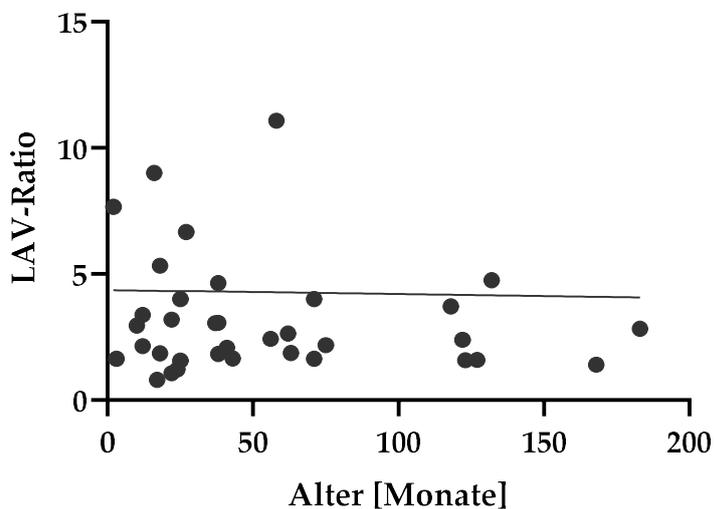


Abbildung 4.9 Scatter Plot mit linearer Regression des Patientenkollektivs der LAV-Ratio

Vergleich der LAV-Ratio (ipsilateral/kontralateral) des Patientenkollektivs in Abhängigkeit vom Alter der Patienten

*Tabelle 4.1 Parameter der quantitativen computertomographischen Emphyseendiagnostik*

Verglichen werden im Patientenkollektiv der ipsilaterale mit dem kontralateralen Lungenflügel anhand der drei Parameter Lungenvolumen, Mean Lung Density und Low-attenuation Volume; Angaben in Mittelwert± Standardabweichung

	Ipsilateral	Kontralateral	p-Wert
Lungenvolumen	403,41±347,47 ml	458,08±376,96 ml	0,013
Mean Lung Density (MLD)	-744,86±72,05 HU	-666,51±101,08 HU	< 0,0001
Low-attenuation Volume (LAV)	12,58±10,12 %	5,73±5,58 %	< 0,0001

### 4.3 Vergleich der ipsilateralen und kontralateralen Lunge innerhalb des Normalkollektivs

In der Kontrollgruppe leiden die Patienten unter keiner CDH. Mit ipsilateraler Lunge ist im Folgenden die Seite der Lunge der Kontrollgruppe gemeint, die bei dem altersentsprechend gematchten CDH-Patienten betroffen ist. Die kontralaterale Lunge der Teilnehmer des Normalkollektivs entspricht somit der Lungen-gesunden Seite des jeweiligen Partners im Patientenkollektiv. Wurde ein Kind der Studiengruppe mit linksseitiger CDH altersentsprechend mit einem Kind der Kontrollgruppe gematcht, galt die linke Seite des Normalkollektivs als ipsilaterale Seite. In diesem Kapitel soll innerhalb des Normalkollektivs die ipsi- mit der kontralateralen Lunge verglichen werden.

#### 4.3.1 Vergleich des Lungenvolumens

Das Lungenvolumen im ipsilateralen Lungenflügel (470,05±440,0 ml) ist signifikant erniedrigt im Gegensatz zum Volumen der kontralateralen Seite (506,16±429,95 ml;  $p=0,0004$ ). Die absolute Differenz der beiden Volumina beträgt im Mittelwert 36,11±82,33 ml und im Median 46,00 ml. Das Relative Volumen beträgt ipsilateral 47,57±3,91 % und kontralateral 52,43±3,91 %. Auch diese Differenz ist statistisch signifikant ( $p=0,0006$ ).

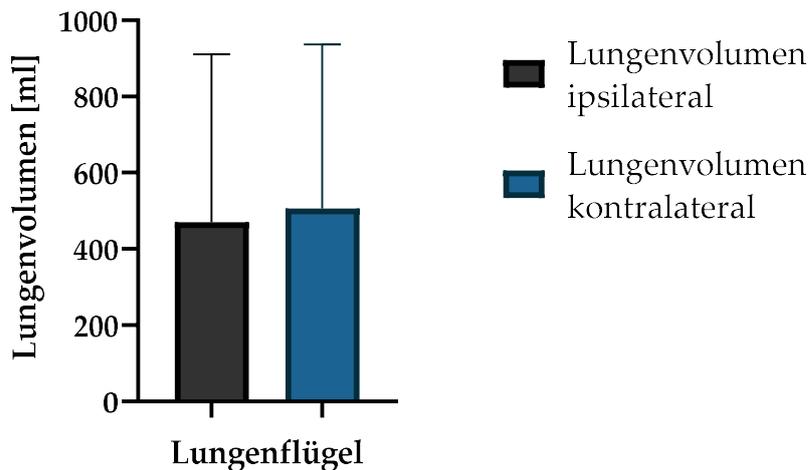


Abbildung 4.10 Seitendifferenz des Lungenvolumens

Vergleich innerhalb der Kontrollgruppe zwischen ipsilateral und kontralateral ( $p=0,0004$ )

Darstellung der Mittelwerte mit Standardabweichung

Es erfolgte eine Unterteilung der Patienten aufgrund der Lokalisation der CDH in linksseitig und rechtsseitig. 30 Patienten litten unter einer linksseitigen CDH und 7 Patienten unter einer rechtsseitigen CDH. Da die Untersuchten den Normalkollektivs entsprechend des Alters und der befallenen Seite gematcht wurden, sind 30 Personen linksseitig als ipsilateral untersucht worden und 7 Patienten rechtsseitig als ipsilateral untersucht worden.

Bei linksseitigen Untersuchten des Normalkollektivs ist das Lungenvolumen im ipsilateralen Lungenflügel signifikant erniedrigt ( $429,70 \pm 358,60$  ml) im Gegensatz zu dem Volumen der kontralateralen Seite ( $493,20,08 \pm 389,07$  ml;  $p < 0,0001$ ). Die absolute Differenz der beiden Volumina beträgt im Mittelwert  $63,50 \pm 48,07$  ml und im Median 52,50 ml. Das relative Volumen beträgt ipsilateral  $46,18 \pm 2,78$  % und kontralateral  $53,82 \pm 2,78$  %. Diese Differenz ist statistisch signifikant mit  $p < 0,0001$ .

Bei rechtsseitigen Untersuchten des Normalkollektivs ist das Lungenvolumen im ipsilateralen Lungenflügel signifikant erhöht ( $643,0 \pm 705,09$  ml) im Gegensatz zu dem Volumen der kontralateralen Seite ( $561,71 \pm 610,79$  ml;  $p < 0,031$ ). Die absolute Differenz der beiden Volumina beträgt im Mittelwert  $81,29 \pm 98,36$  ml und im Median 41,0 ml. Das relative Volumen beträgt ipsilateral  $53,54 \pm 1,70$  % und kontralateral  $46,46 \pm 1,70$  %. Diese Differenz ist statistisch signifikant mit  $p < 0,016$ .

Mittels linearer Regression kann das Lungenvolumen über das Lebensalter der Patienten simuliert werden. Es erfolgte die lineare Regression des Lungenvolumens des untersuchten Normalkollektivs in Abhängigkeit vom Untersuchungsalter. Dadurch kann das Wachstum evaluiert werden. Es zeigt sich, dass sowohl auf der ipsi- als auch der kontralateralen Seite das Lungenvolumen mit dem Alter ansteigt. Dieses Wachstum ist auf beiden Seiten vergleichbar groß und die Wachstumsdifferenzen nicht signifikant ( $p=0,99$ ). Das Wachstum beträgt auf der ipsilateralen Seite  $7,72 \pm 0,86$  ml/Monat und kontralateral  $7,71 \pm 0,80$  ml/Monat. Daraus lässt sich ein gepooltes Wachstum von  $7,71$  ml/Monat berechnen. Der y-Achsenabschnitt stellt das Lungenvolumen zum Zeitpunkt der Geburt dar. Die Differenz zwischen beiden Seiten ist nicht signifikant (ipsilateral  $55,34 \pm 61,49$  ml; kontralateral  $92,19 \pm 57,0$  ml;  $p=0,51$ ). Der gepoolte y-Achsenabschnitt beträgt  $73,76$  ml. Daraus ergeben sich folgende Gleichungen zur Berechnung des voraussichtlichen Lungenvolumens in Abhängigkeit vom Alter:

$$\text{Erwartetes } LV_{\text{ipsi}} = 7,72 * X \text{ ml} + 55,34 \text{ ml}$$

$$\text{Erwartetes } LV_{\text{kontra}} = 7,71 * X \text{ ml} + 92,19 \text{ ml}$$

$$\text{Erwartetes } LV_{\text{gepoolt}} = 7,71 * X \text{ ml} + 73,76 \text{ ml}$$

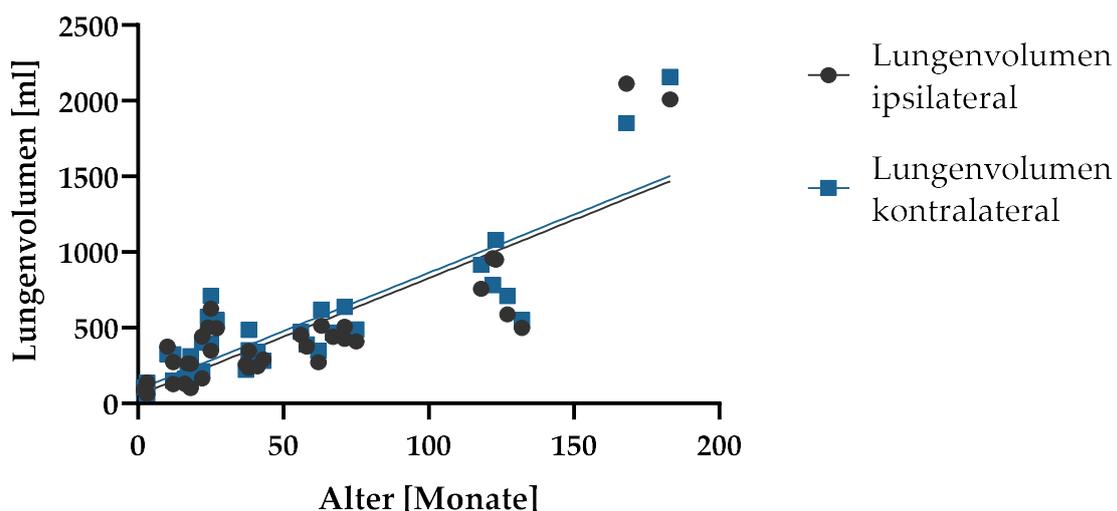


Abbildung 4.11 Scatter Plot mit linearer Regression des Lungenvolumens in Abhängigkeit vom Alter

Vergleich des Lungenvolumens im Normalkollektiv zwischen ipsilateralem und kontralateralem Lungenflügel in Abhängigkeit vom Alter des untersuchten Normalkollektivs

### 4.3.2 Vergleich der Mean Lung Density

Die Mean Lung Density (MLD) beträgt ipsilateral  $-670,54 \pm 91,54$  HU und kontralateral  $-677,95 \pm 94,96$  HU. Bei einem p-Wert von 0,060 ist die kontralaterale Lunge nicht signifikant dichtegemindert verglichen mit der mittleren Lungendichte des ipsilateralen Lungenflügels. Der Median beträgt ipsilateral  $-674,0$  HU und kontralateral  $-690,0$  HU. Ipsilateral beträgt das Minimum  $-840,0$  HU und das Maximum  $-427,0$  HU. Auf der kontralateralen Seite beträgt das Minimum  $-843,0$  HU und das Maximum  $-397,0$  HU. Die absolute Differenz der ipsi- und kontralateralen MLD beträgt  $7,41 \pm 22,41$  HU.

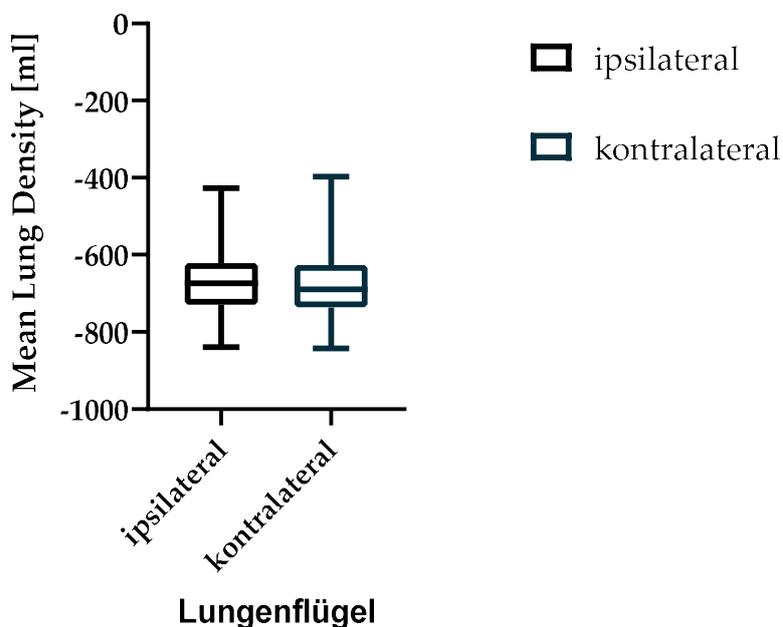


Abbildung 4.12 Boxplot der Seitendifferenz der Mean Lung Density

Vergleich der Mean Lung Density im Normalkollektiv zwischen ipsilateralem und kontralateralem Lungenflügel ( $p=0,060$ ). Die Whiskers dienen der Darstellung des Minimums und Maximums.

Mittels linearer Regression kann die Mean Lung Density über das Lebensalter der Untersuchten simuliert werden. Es erfolgte die lineare Regression der einzelnen Patienten in Abhängigkeit vom Untersuchungsalter. Es zeigt sich, dass auf der ipsi- als auch der kontralateralen Seite die MLD mit dem Alter abnimmt. Diese Veränderung ist auf beiden Seiten vergleichbar groß und nicht signifikant ( $p=0,96$ ). Es beträgt auf der ipsilateralen Seite  $-0,75 \pm 0,30$  HU/Monat und kontralateral  $-0,72 \pm 0,31$  HU/Monat. Der y-Achsenabschnitt stellt die MLD zum Zeitpunkt der Geburt dar und die

Differenz zwischen beiden Seiten ist nicht signifikant (ipsilateral  $-630,4 \pm 21,38$  HU; kontralateral  $-639,1 \pm 22,43$  HU;  $p=0,72$ ).

$$\text{Erwartete } MLD_{\text{ipsi}} = -0,75 * X \text{ HU} - 630,4 \text{ HU}$$

$$\text{Erwartete } MLD_{\text{kontra}} = -0,72 * X \text{ HU} - 639,1 \text{ HU}$$

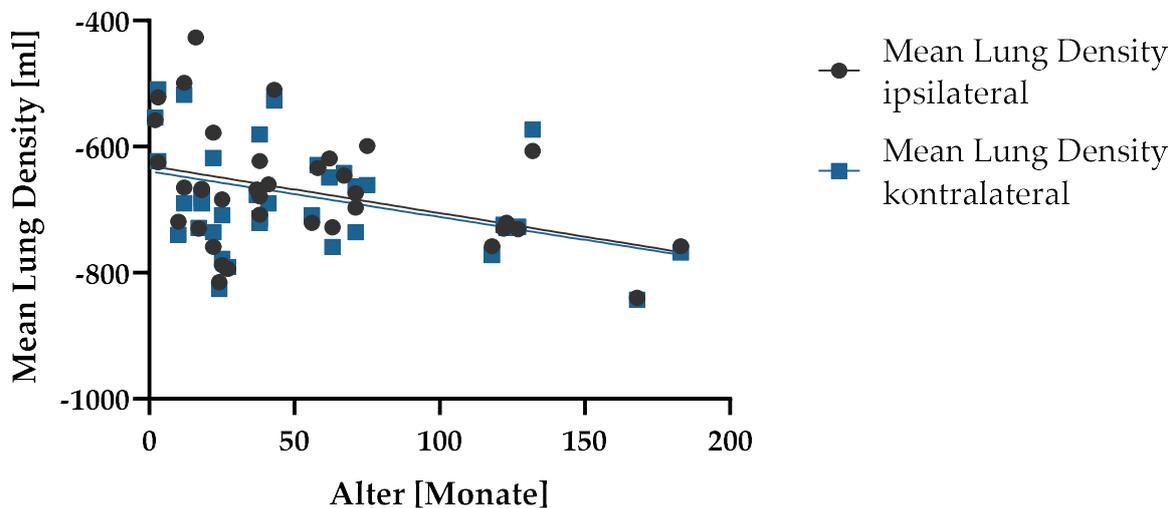


Abbildung 4.13 Scatter Plot mit linearer Regression der Mean Lung Density in Abhängigkeit

Vergleich der Mean Lung Density im Normalkollektiv zwischen ipsilateralem und kontralateralem Lungenflügel in Abhängigkeit vom Alter des untersuchten Normalkollektivs

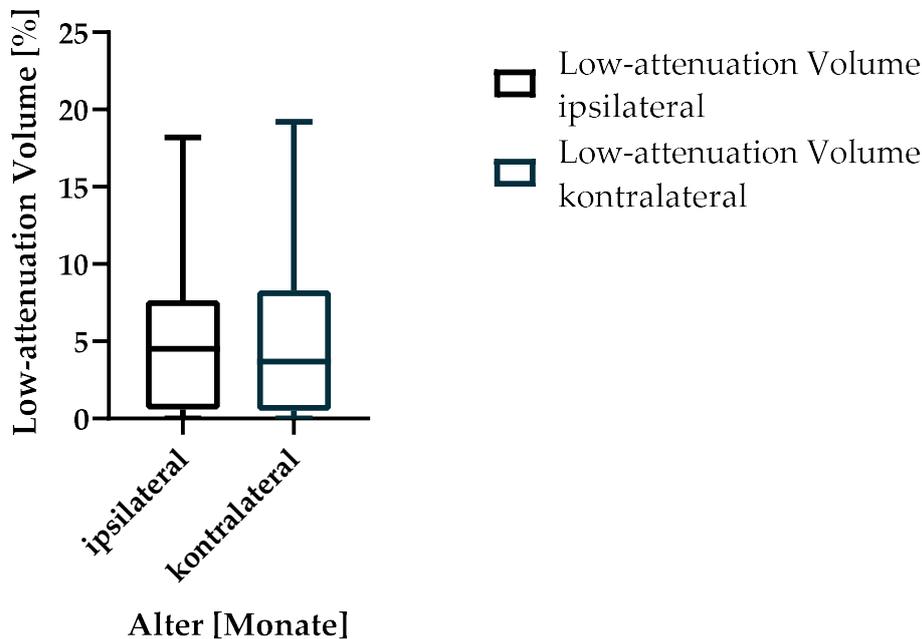
#### 4.3.3 Vergleich des Low-attenuation Volume und der LAV-Ratio

Das Low-attenuation Volume ist auf der ipsilateralen Seite mit  $5,06 \pm 4,68$  % im Gegensatz zur kontralateralen Seite mit  $5,02 \pm 4,82$  % nicht signifikant erhöht ( $p=0,50$ ).

Die absolute Differenz des Emphysemindex beträgt im Mittel zwischen ipsi- und kontralateral  $0,04 \pm 0,10$  %. Ipsilateral liegt das Minimum bei 0,0 % und das Maximum bei 18,20 %. Kontralateral befindet sich das Minimum bei 0,0 % und das Maximum bei 19,20 %. Der Median des LAV beträgt ipsilateral 4,50 % und kontralateral 3,70 %.

Die LAV-Ratio beschreibt den Quotienten des ipsilateralen LAV zum kontralateralen LAV. Auf der ipsilateralen Seite konnten alle 37 Untersuchten eingeschlossen werden, auf der kontralateralen Seite konnten 34 Untersuchten teilnehmen. Bei den 3 aussortierten Untersuchten in der Kontrollgruppe betrug das LAV 0 % und dadurch ergab sich für diese Untersuchten eine mathematische Limitation. Die LAV-Ratio

beträgt  $1,10 \pm 0,64$  und im Median 1,02. Das Minimum beträgt 0,0 und das Maximum 4,0.



*Abbildung 4.14 Boxplot der Seitendifferenz des Low-attenuation Volume*  
 Vergleich des Low-attenuation Volume im Normalkollektiv zwischen ipsilateralem und kontralateralem Lungenflügel ( $p=0,50$ ).  
 Die Whiskers dienen der Darstellung des Minimums und Maximums

Mittels linearer Regression kann das Low-attenuation Volume über das Lebensalter der Patienten simuliert werden. Es erfolgte die lineare Regression der einzelnen Patienten in Abhängigkeit vom Untersuchungsalter. Es zeigt sich, dass auf der ipsilateralen Seite das LAV mit dem Alter ansteigt. Dieses Wachstum ist auf beiden Seiten vergleichbar groß und nicht signifikant ( $p=0,88$ ). Es beträgt auf der ipsilateralen Seite  $-0,013 \pm 0,017$  Prozentpunkte/Monat und kontralateral  $0,016 \pm 0,017$  Prozentpunkte/Monat. Der y-Achsenabschnitt stellt das LAV zum Zeitpunkt der Geburt dar. Die Differenz zwischen beiden Seiten ist nicht signifikant (ipsilateral  $4,37 \pm 1,18$  Prozentpunkte; kontralateral  $4,14 \pm 1,21$  Prozentpunkte;  $p=0,97$ ). Die LAV-Ratio zeigt keine Abhängigkeit vom Alter und unterliegt keinem relevanten Wachstum ( $-0,0015$  Prozentpunkte/Monat). Es ergaben sich folgende Gleichungen zur Berechnung des voraussichtlichen Low-attenuation Volume in Abhängigkeit vom Alter:

$$\text{Erwartetes } LAV_{\text{ipsi}} = 0,013 * X + 4,37$$

$$\text{Erwartetes } LAV_{\text{kontra}} = 0,016 * X + 4,14$$

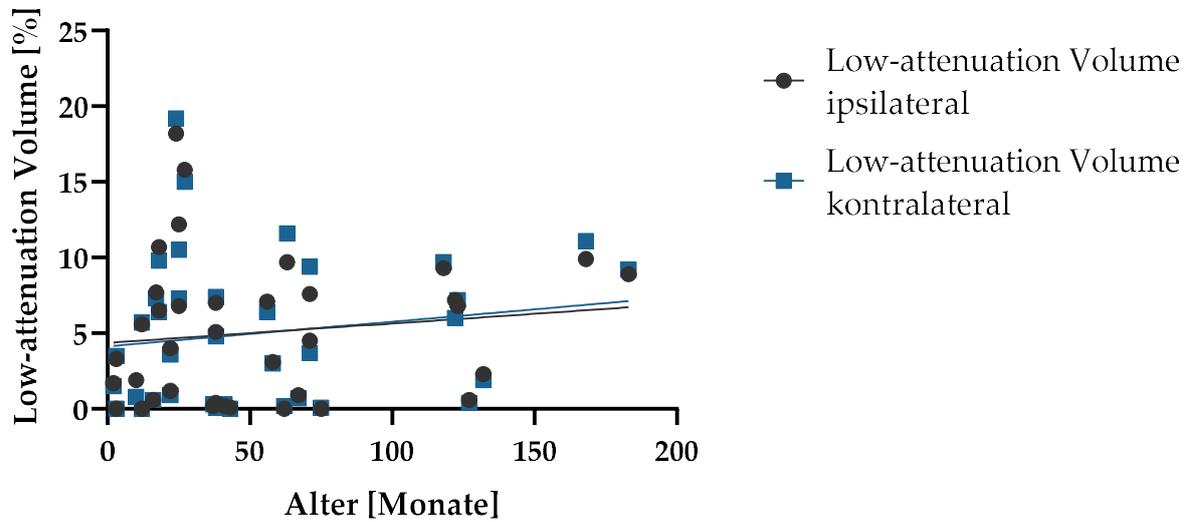


Abbildung 4.15 Scatter Plot mit linearer Regression des Low-attenuation Volume

Vergleich des Low-attenuation Volume im Normalkollektiv zwischen ipsilateralem und kontralateralem Lungenflügel in Abhängigkeit vom Alter des untersuchten Normalkollektivs

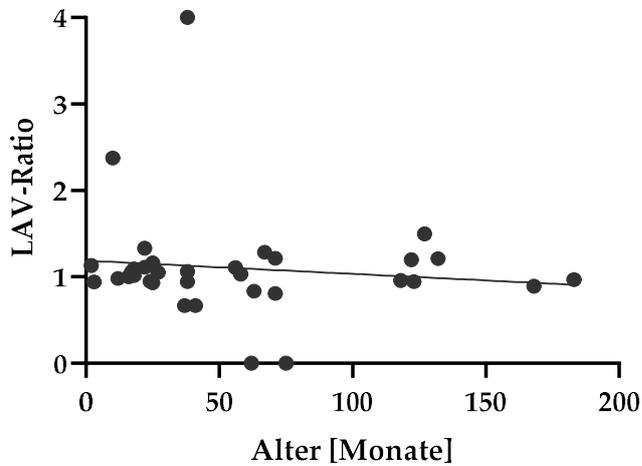


Abbildung 4.16 Scatter Plot mit linearer Regression des Normalkollektivs

Vergleich der LAV-Ratio (ipsilateral/kontralateral) im Normalkollektiv in Abhängigkeit vom Alter der Patienten

*Tabelle 4.2 Parameter der quantitativen computertomographischen Emphyseendiagnostik*

*Verglichen werden im Normalkollektiv der ipsilaterale mit dem kontralateralen Lungenflügel anhand der drei Parameter Lungenvolumen, MLD und LAV; Angaben in Mittelwert±Standardabweichung*

	Ipsilateral	Kontralateral	p-Wert
Lungenvolumen	470,05±440,03 ml	506,16±429,95 ml	0,0004
Mean Lung Density (MLD)	-670,54±91,54 HU	-677,95±94,96 HU	0,060
Low-attenuation Volume (LAV)	5,06±4,68 %	5,02±4,82 %	0,50

#### 4.4 Vergleich des ipsilateralen und kontralateralen Lungenflügels zwischen Patientenkollektiv und Normalkollektiv

Die folgenden Ergebnisse beruhen auf dem Vergleich des Patientenkollektivs mit dem Normalkollektiv. In diesem Abschnitt sollen die ipsilaterale und kontralaterale Seite der Zwerchfellhernie mit der jeweils gleichen Seite des Normalkollektivs verglichen werden.

Die Kenndaten werden im folgenden Kapitel als arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Sämtliche in diesem Kapitel vorgestellten approximativen p-Werte wurden mittels Mann-Whitney u-Test ermittelt.

##### 4.4.1 Vergleich des Lungenvolumens

Das Lungenvolumen auf der ipsilateralen Seite des Patientenkollektivs ist mit 403,41±347,47 ml im Vergleich zur ipsilateralen Seite der Kontrollgruppe mit 470,05±440,03 ml nicht signifikant vermindert ( $p=0,27$ ). Vergleicht man das Lungenvolumen der kontralateralen Seite des Patientenkollektivs (458,08±376,96 ml) mit dem Volumen des kontralateralen Lungenflügels des Normalkollektivs (506,16±429,95 ml) ergibt sich ein nicht signifikanter Unterschied ( $p=0,41$ ).

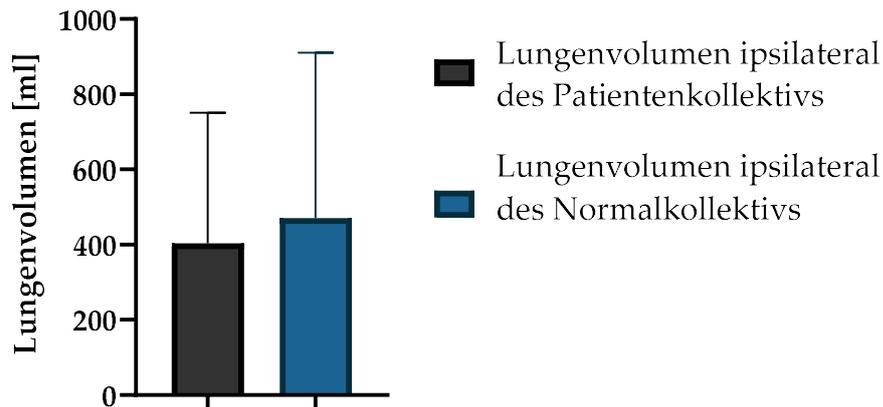


Abbildung 4.17 Seitendifferenz des Lungenvolumens

Vergleich des Lungenvolumens auf der ipsilateralen Seite des Patientenkollektivs mit dem Normalkollektiv ( $p=0,50$ )

Darstellung der Mittelwerte mit Standardabweichung

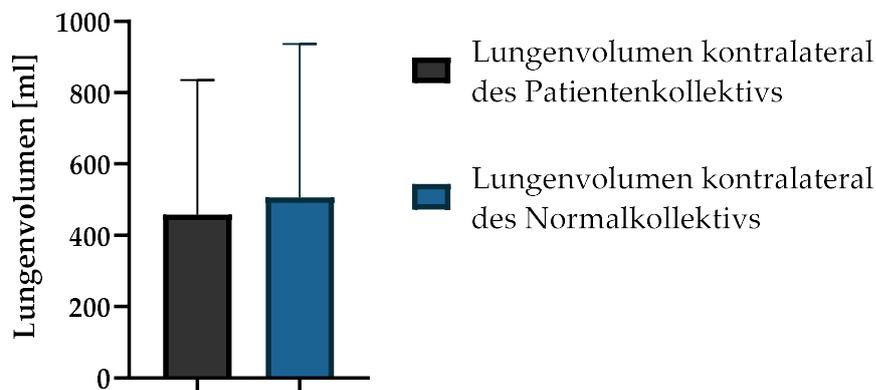


Abbildung 4.18 Seitendifferenz des Lungenvolumens

Vergleich des Lungenvolumens der kontralateralen Seite des Patientenkollektivs mit dem Normalkollektiv ( $p=0,41$ )

Darstellung der Mittelwerte mit Standardabweichung

Vergleicht man beide Wachstumsraten des ipsilateralen Lungenvolumens ergibt sich zwischen dem Patientenkollektiv ( $6,44 \pm 0,58$  ml/Monat) und dem Normalkollektiv ( $7,72 \pm 0,86$  ml/Monat) eine nicht signifikante Differenz ( $p=0,22$ ). Der y-Achsenabschnitt, der den Wert zum Zeitpunkt der Geburt abbildet, ist statistisch nicht signifikant (Patientenkollektiv:  $57,33 \pm 41,56$  ml; Normalkollektiv:  $55,34 \pm 61,49$  ml;  $p=0,18$ ).

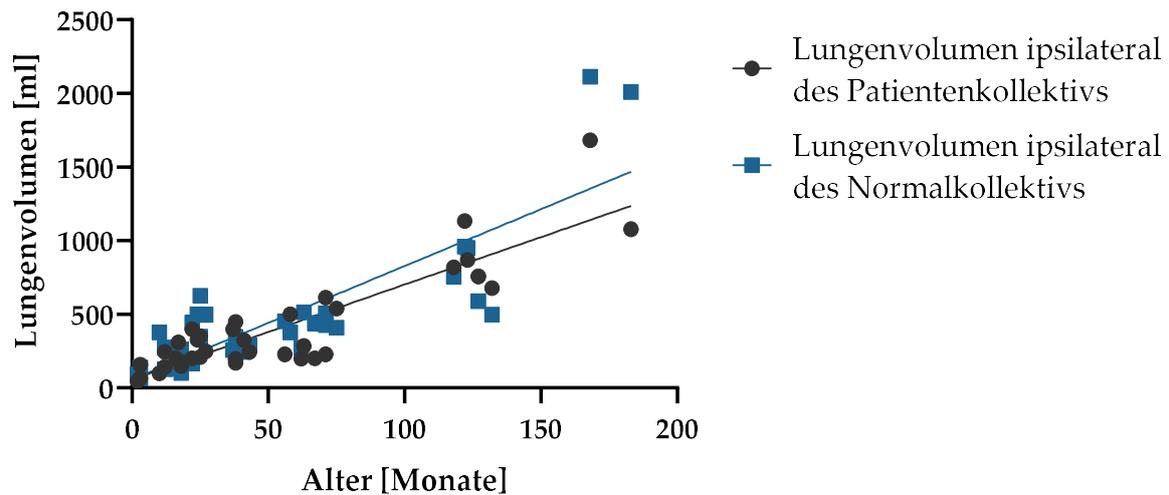


Abbildung 4.19 Scatter Plot mit linearer Regression des Lungenvolumen

Vergleich des Lungenvolumen auf der ipsilateralen Seite des Patientenkollektivs mit dem Normalkollektiv in Abhängigkeit vom Alter ( $p=0,27$ )

Kontralateral sind die Differenzen des Wachstums (Patientenkollektiv:  $6,77\pm 0,70$ ; Normalkollektiv  $7,71\pm 0,80$ ;  $p=0,38$ ) und des y-Achsenabschnitts (Patientenkollektiv:  $94,18\pm 49,62$ ; Normalkollektiv:  $92,19\pm 57,0$ ;  $p=0,34$ ) nicht signifikant.

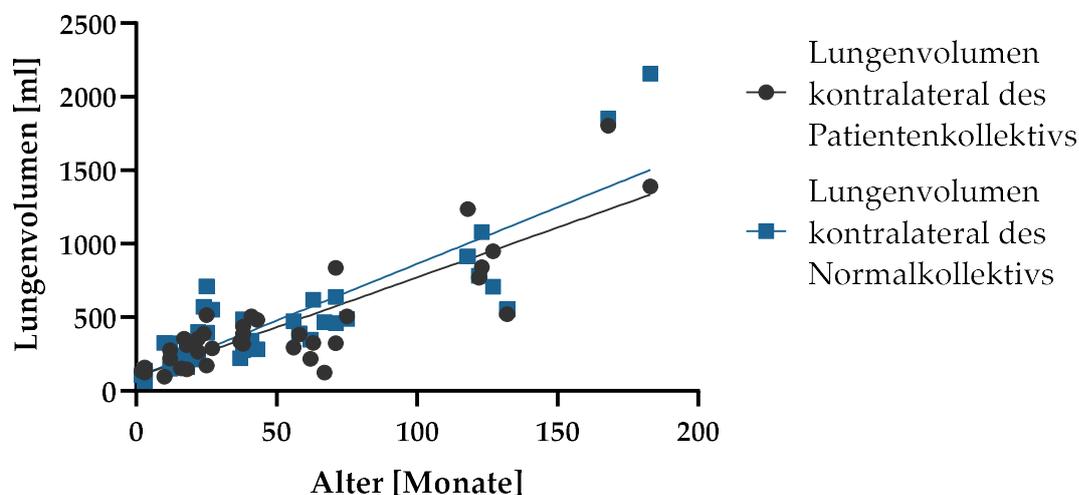


Abbildung 4.20 Scatter Plot mit linearer Regression des Lungenvolumen

Vergleich des Lungenvolumen der kontralateralen Seite des Patientenkollektivs mit dem Normalkollektiv in Abhängigkeit vom Alter ( $p=0,41$ )

#### 4.4.2 Vergleich der Mean Lung Density

Die Mean Lung Density der ipsilateralen Seite des Patientenkollektivs ist mit  $-744,86\pm 72,05$  HU im Vergleich zur ipsilateralen Seite der Kontrollgruppe

mit  $-670,54 \pm 91,54$  HU signifikant vermindert ( $p=0,0005$ ). Vergleicht man die MLD der kontralateralen Seite des Patientenkollektives ( $-666,51 \pm 101,08$  HU) mit der MLD des kontralateralen Lungenflügels dem Normalkollektiv ( $-677,95 \pm 94,96$  HU) ergibt sich ein nicht signifikanter Unterschied ( $p=0,64$ ). Die absolute Differenz der MLD intraindividuell von ipsilateral zu kontralateral beträgt im Patientenkollektiv  $78,35 \pm 62,36$  HU und im Normalkollektiv  $7,41 \pm 22,41$  HU und weist eine signifikante Differenz aus ( $p < 0,0001$ ).

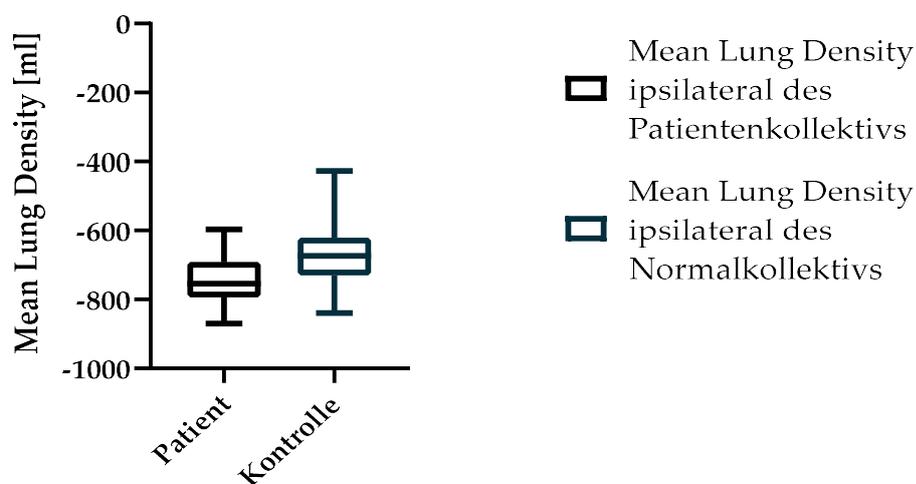


Abbildung 4.21 Boxplot der Seitendifferenz der Mean Lung Density

Vergleich der Mean Lung Density auf der ipsilateralen Seite des Patientenkollektivs mit dem Normalkollektiv ( $p=0,0005$ ). Die Whiskers dienen der Darstellung des Minimums und Maximums

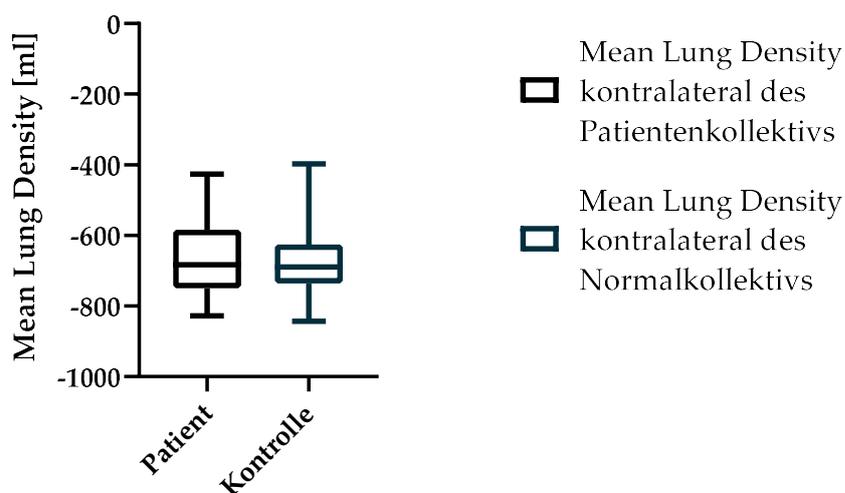


Abbildung 4.22 Boxplot der Seitendifferenz der Mean Lung Density

Vergleich der Mean Lung Density der kontralateralen Seite der Patientenkollektivs mit dem Normalkollektiv ( $p=0,0005$ ). Die Whiskers dienen der Darstellung des Minimums und Maximums

Vergleicht man beide Wachstumsraten der ipsilateralen MLD ergibt sich zwischen dem Patientenkollektiv ( $-0,96 \pm 0,20$  HU/Monat) und dem Normalkollektiv ( $-0,75 \pm 0,30$  HU/Monat) eine nicht signifikante Differenz ( $p=0,57$ ). Der y-Achsenabschnitt, der den Wert zum Zeitpunkt der Geburt abbildet, ist statistisch signifikant (Patientengruppe:  $-693,5$  HU; Kontrolle:  $-630,4 \pm 21,38$  HU;  $p < 0,0001$ ).

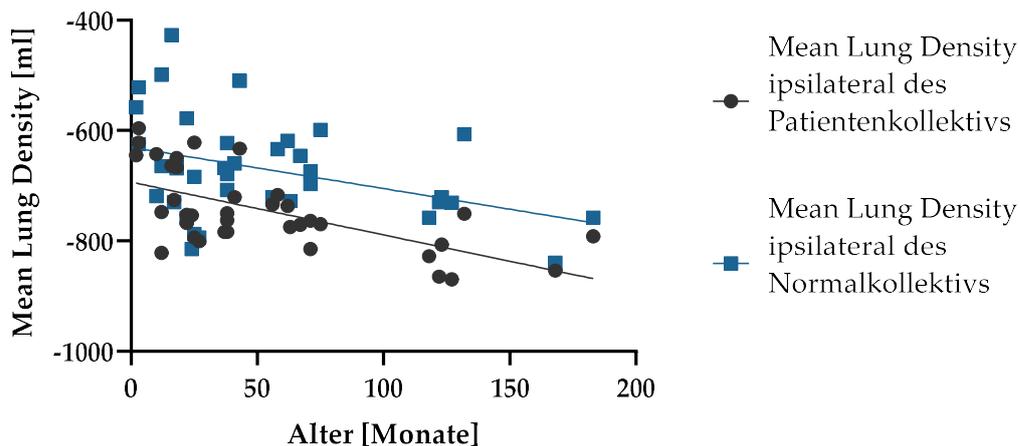


Abbildung 4.23 Scatter Plot mit linearer Regression der Mean Lung Density

Vergleich der Mean Lung Density der ipsilateralen Seite des Patientenkollektivs mit dem Normalkollektiv in Abhängigkeit vom Alter ( $p=0,0005$ )

Kontralateral sind die Differenzen des Wachstums (Patientenkollektiv:  $-1,04 \pm 0,31$  HU/Monat; Normalkollektiv:  $-0,72 \pm 0,31$  HU/Monat;  $p=0,48$ ) und des y-Achsenabschnitts (Patientenkollektiv:  $-610,6 \pm 22,35$  HU; Normalkollektiv:  $-639,1 \pm 22,43$  HU;  $p=0,58$ ) nicht signifikant.

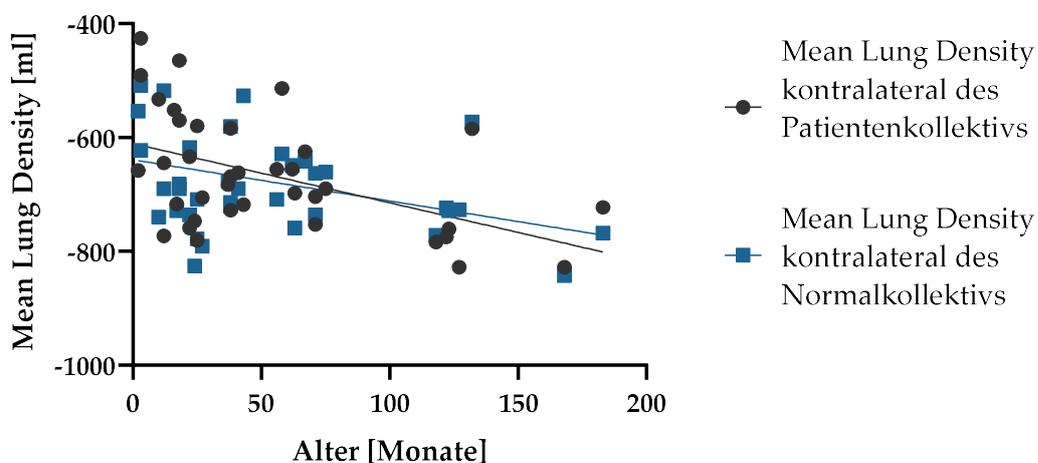


Abbildung 4.24 Scatter Plot mit linearer Regression der Mean Lung Density

Vergleich der Mean Lung Density der kontralateralen Seite des Patientenkollektivs mit dem Normalkollektiv in Abhängigkeit vom Alter ( $p=0,64$ )

#### 4.4.3 Vergleich des Low-attenuation Volume und der LAV-Ratio

Das LAV der ipsilateralen Seite des Patientenkollektivs ist mit  $12,58 \pm 10,12$  % im Vergleich zur ipsilateralen Seite des Normalkollektivs mit  $5,06 \pm 4,68$  % signifikant erhöht ( $p=0,0002$ ). Vergleicht man das LAV der kontralateralen Seite des Studienkollektivs ( $5,73 \pm 5,58$  %) mit dem LAV des kontralateralen Lungenflügels der Kontrollgruppe ( $5,02 \pm 4,82$  %) ergibt sich ein nicht signifikanter Unterschied ( $p=0,54$ ).

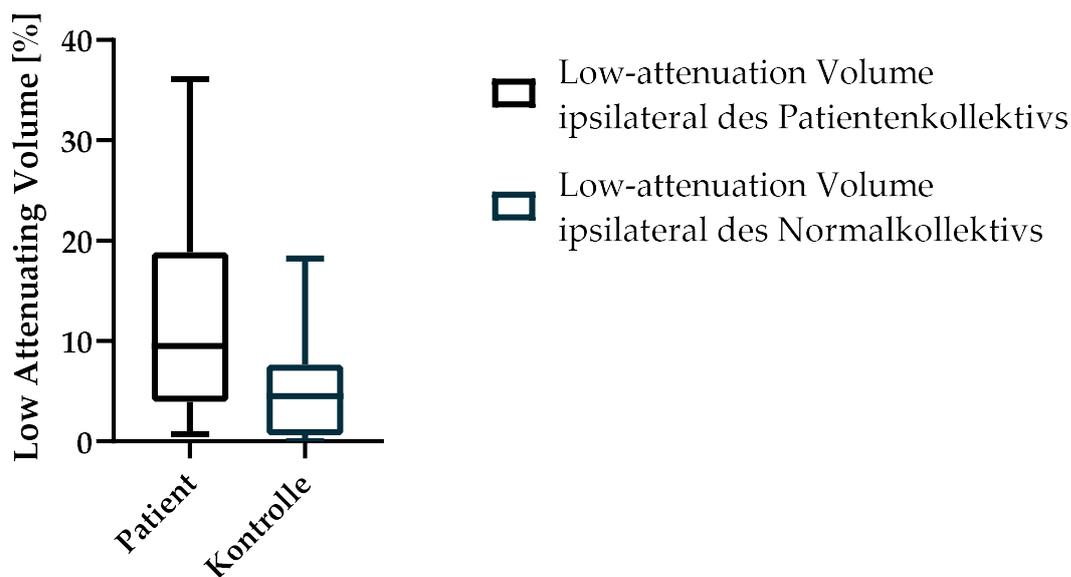


Abbildung 4.25 Boxplot der Seitendifferenz des Low-attenuation Volume

Vergleich des Low-attenuation Volume der ipsilateralen Seite des Patientenkollektivs mit dem Normalkollektiv ( $p=0,0002$ ). Die Whiskers dienen der Darstellung des Minimums und Maximums

Die absolute Differenz des LAV intraindividuell zwischen ipsi- und kontralateral beträgt in der Patientengruppe  $6,85 \pm 5,93$  % und in der Kontrollgruppe  $0,04 \pm 0,73$  % und ist statistisch signifikant ( $p < 0,0001$ ). Vergleicht man die LAV-Ratio, ergibt sich ein signifikanter Unterschied für die Ratio des Patientenkollektivs ( $4,28 \pm 6,69$ ) verglichen mit dem Normalkollektiv ( $1,10 \pm 0,64$ ; ( $p < 0,0001$ )).

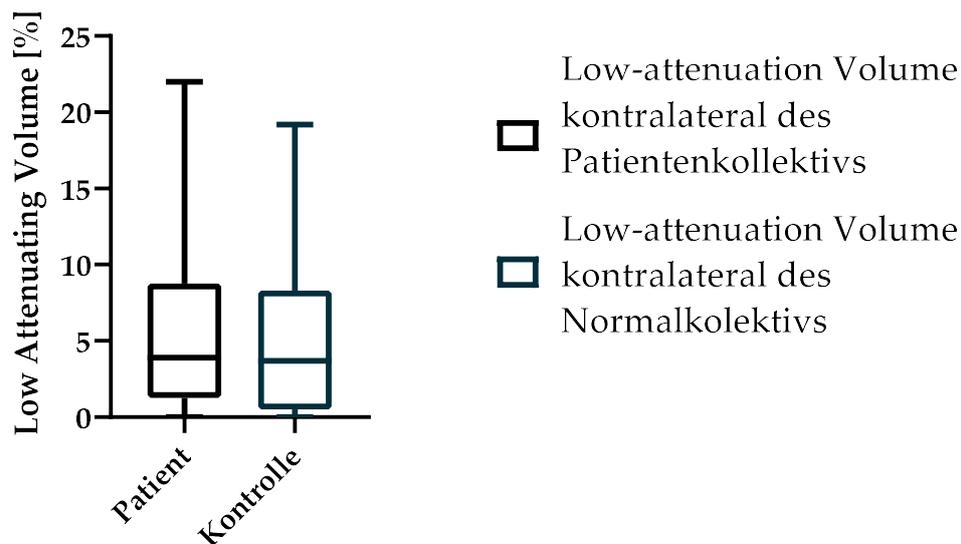


Abbildung 4.26 Boxplot der Seitendifferenz des Low-attenuation Volume

Vergleich des Low-attenuation Volume auf der kontralateralen Seite des Patientenkollektivs mit dem Normalkollektiv ( $p=0,0001$ ). Die Whiskers dienen der Darstellung des Minimums und Maximums

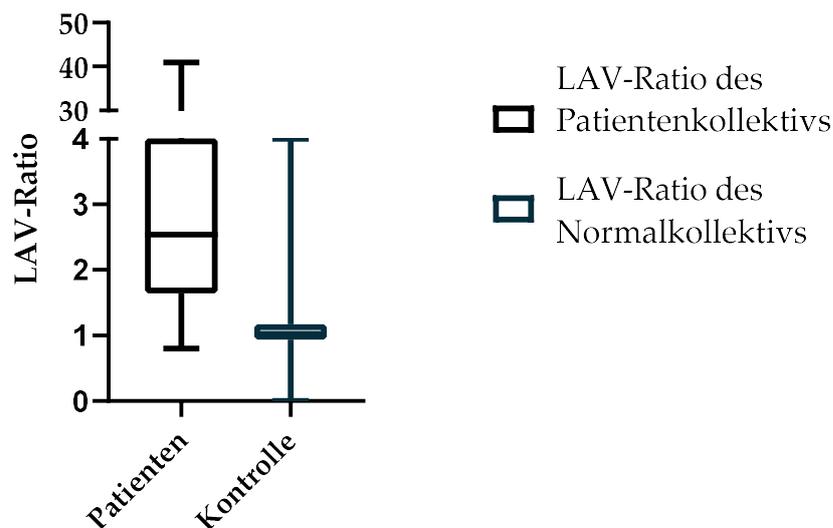


Abbildung 4.27 Boxplot der Seitendifferenz der LAV-Ratio

Vergleich der LAV-Ratio des Patientenkollektivs mit dem Normalkollektiv ( $p<0,0001$ ). Die Whiskers dienen der Darstellung des Minimums und Maximums

Vergleicht man das Wachstum des LAV ipsilateral in Abhängigkeit vom Alter der Untersuchten, ergibt sich zwischen dem Patientenkollektiv ( $-0,075 \pm 0,034$  Prozentpunkte/Monat) und dem Normalkollektiv ( $-0,013 \pm 0,017$  Prozentpunkte/Monat) eine nicht signifikante Differenz ( $p=0,99$ ). Der y-Achsenabschnitt, der den Wert zum Zeitpunkt der Geburt abbildet, ist statistisch

signifikant (Patientenkollektiv:  $8,53 \pm 2,40$  Prozentpunkte; Normalkollektiv:  $4,37 \pm 1,18$  Prozentpunkte;  $p < 0,0001$ ).

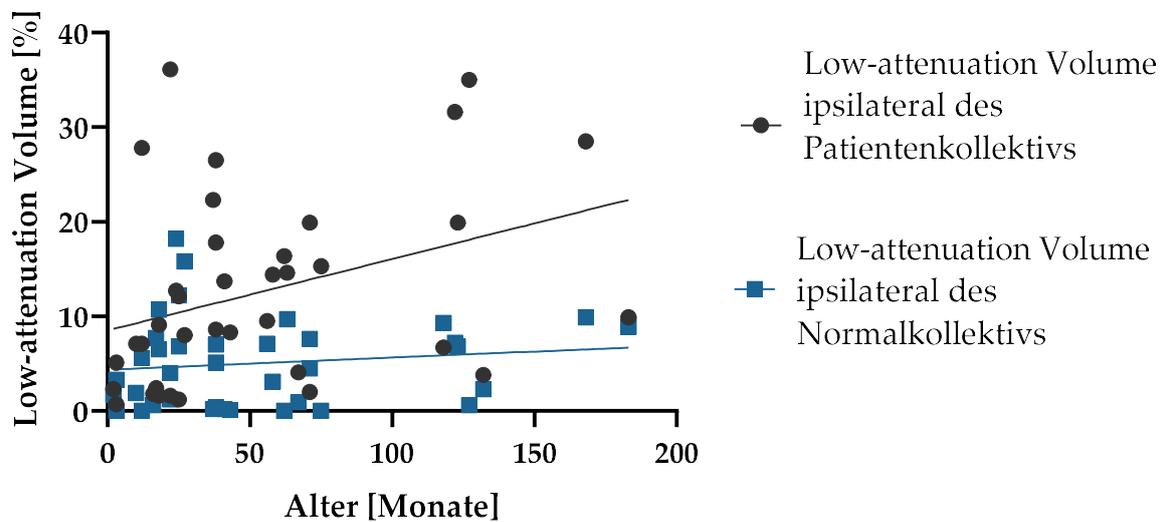


Abbildung 4.28 Scatter Plot mit linearer Regression des Low-attenuation Volume

Vergleich des Low-attenuation Volume der ipsilateralen Seite des Patientenkollektivs mit dem Normalkollektiv in Abhängigkeit vom Alter ( $p=0,0002$ )

Kontralateral sind die Differenzen des Wachstums (Patientenkollektiv:  $0,051 \pm 0,018$  Prozentpunkte/Monat; Normalkollektiv:  $0,016 \pm 0,017$  Prozentpunkte/Monat;  $p=0,17$ ) und des y-Achsenabschnitts (Patientenkollektiv:  $3,01 \pm 1,28$  Prozentpunkte; Normalkollektiv:  $4,14 \pm 1,21$  Prozentpunkte;  $p=0,54$ ) nicht signifikant.

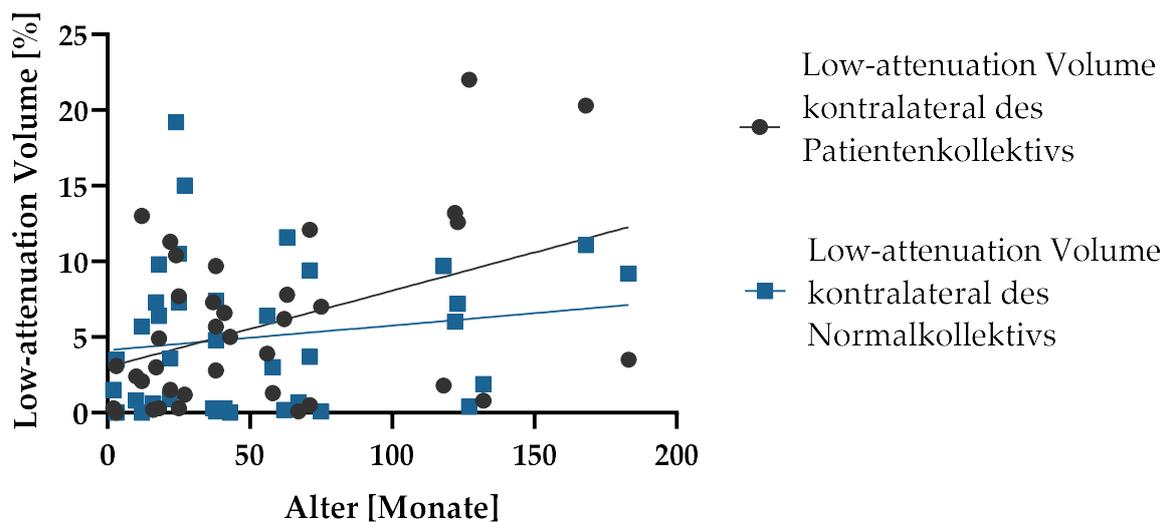


Abbildung 4.29 Scatter Plot mit linearer Regression des Low-attenuation Volume

Vergleich des Low-attenuation Volume der kontralateralen Seite des Patientenkollektivs mit dem Normalkollektiv in Abhängigkeit vom Alter ( $p=0,17$ )

Die LAV-Ratio zeigt kein Wachstum (Patientenkollektiv:  $-0,0016/\text{Monat}$ ; Normalkollektiv:  $-0,0015/\text{Monat}$ ;  $p=0,99$ ). Der y-Achsenabschnitt zeigt einen signifikanten Unterschied (Patientenkollektiv:  $4,36$ ; Normalkollektiv:  $1,19$ ;  $p=0,0081$ ).

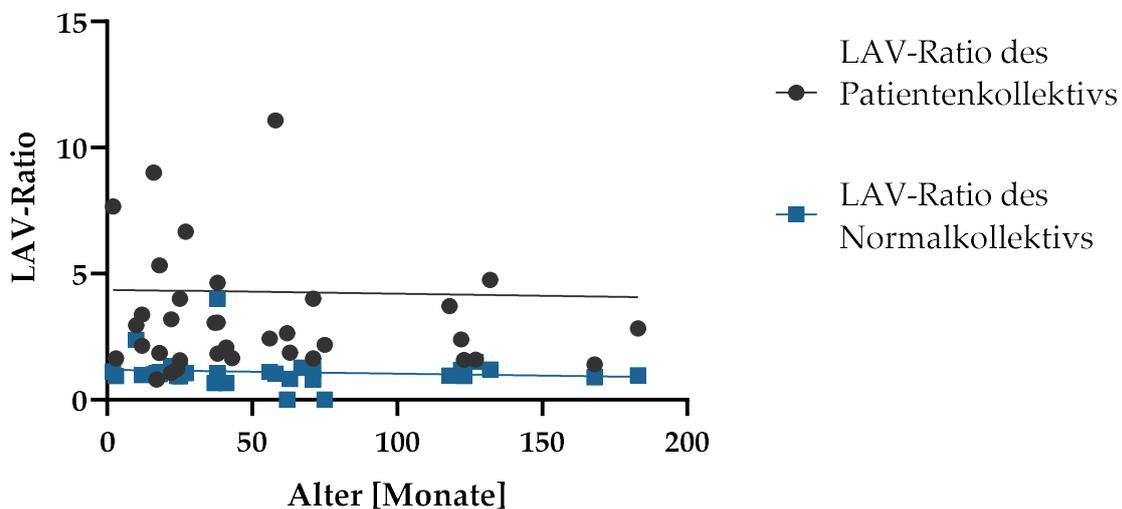


Abbildung 4.30 Scatter Plot mit linearer Regression der LAV-Ratio

Vergleich der LAV-Ratio des Patientenkollektivs mit dem Normalkollektiv in Abhängigkeit vom Alter ( $p=0,99$ )

Tabelle 4.3 Parameter der quantitativen computertomographischen Emphysemediagnostik

Verglichen werden die Patientengruppe mit der Kontrollgruppe auf der ipsilateralen Seite anhand der drei Parameter Lungenvolumen, MLD und LAV

Angabe in Mittelwert $\pm$ Standardabweichung

ipsilateral	Patientengruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Lungenvolumen	403,41 $\pm$ 347,47 ml	470,05 $\pm$ 440,03 ml	0,27
Mean Lung Density (MLD)	-744,86 $\pm$ 72,05 HU	-670,54 $\pm$ 91,54 HU	0,0005
Low-attenuation Volume (LAV)	12,58 $\pm$ 10,12 %	5,06 $\pm$ 4,68 %	0,0002
LAV-Ratio	4,28 $\pm$ 6,69	1,10 $\pm$ 0,64	<0,0001

*Tabelle 4.4 Parameter der quantitativen computertomographischen Emphysemdiagnostik*

*Verglichen werden die Patientengruppe mit der Kontrollgruppe auf der kontralateralen Seite anhand der drei Parameter Lungenvolumen, MLD und LAV;*

*Angabe in Mittelwert±Standardabweichung*

<b>kontralateral</b>	Patientengruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Lungenvolumen	458,08±376,96 ml	506,16±429,95 ml	0,41
Mean Lung Density (MLD)	-666,51±101,08 HU	-677,95±94,96 HU	0,64
Low-attenuation Volume (LAV)	5,73±5,58 %	5,02±4,82 %	0,54

#### 4.5 Prognostische Wertigkeit einzelner Parameter im Hinblick auf das Auftreten eines Lungenemphysems

Um den Zusammenhang zwischen der Wahrscheinlichkeit, ein Emphysem zu entwickeln und Parametern der quantitativen computertomographischen Emphysemdiagnostik zu analysieren, wurde eine logistische Regression mit ROC-Analyse (receiver operating characteristic Analyse) durchgeführt. Untersucht wurden die Parameter der ipsilateralen Mean Lung Density, des ipsilateralen Low-attenuation Volume (LAV) und der LAV-Ratio (Verhältnis des LAV von ipsilateral zu kontralateral). Die area under the curve (AUC) beschreibt die Güte der Prognose.

##### 4.5.1 Prognostische Wertigkeit der ipsilateralen Mean Lung Density im Hinblick auf das Auftreten eines Lungenemphysems

Es zeigt sich, dass eine verminderte Mean Lung Density ipsilateral mit dem Auftreten von Lungenemphysemen bei Patienten nach CDH assoziiert ist. Beispielsweise ist bei einer MLD von -810 HU mit einer Wahrscheinlichkeit für ein Emphysem von 75 % zu rechnen. Folgende Gleichung beschreibt den Zusammenhang zwischen MLD und der Wahrscheinlichkeit ipsilateral an einem Emphysem zu leiden.

$$R_{\text{Lungenemphysem}} = \frac{e^{(-8,173 - 0,01150 * \text{Mean Lung Density})}}{1 + e^{(-8,173 - 0,01150 * \text{Mean Lung Density})}}$$

Mit der receiver operating characteristic Analyse (ROC-Analyse) erfolgt eine Evaluation der prognostischen Wertigkeit der Mean Lung Density im Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit ipsilateral an einem Lungenemphysem erkrankt zu sein. Sie ergibt eine area under the curve (AUC) von 0,74 (p=0,0010).

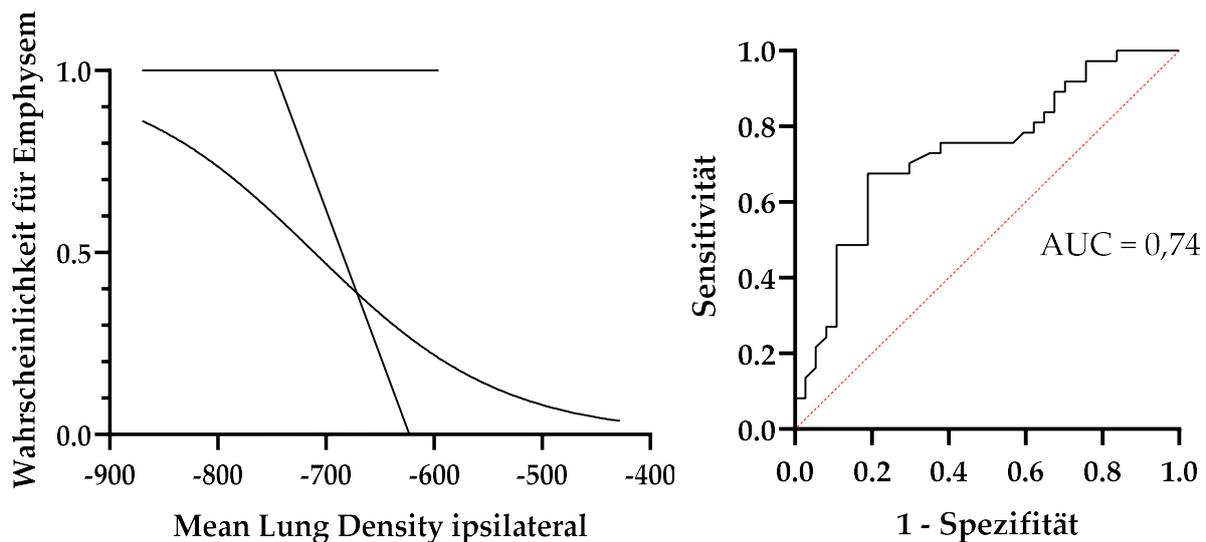


Abbildung 4.31 *logistische Regression und ROC-Analyse der Mean Lung Density ipsilateral im Hinblick auf den Endpunkt Eintreten eines Lungenemphysems*

*Logistische Regression (links) und ROC-Analyse (rechts) der Mean Lung Density ipsilateral*

#### 4.5.2 Prognostische Wertigkeit des ipsilateralen Low-attenuation Volume im Hinblick auf das Auftreten eines Lungenemphysems

Es zeigt sich, dass ein vermindertes Low-attenuation Volume ipsilateral mit dem Auftreten von Lungenemphysemen bei Patienten nach CDH assoziiert ist. Beispielsweise ist bei einem LAV von 15 % mit einer Wahrscheinlichkeit für ein Emphysem von 73,5 % zu rechnen. Folgende Gleichung beschreibt den Zusammenhang zwischen LAV und der Wahrscheinlichkeit ipsilateral an einem Emphysem zu leiden.

$$R_{\text{Lungenemphysem}} = \frac{e^{(-1,154 + 0,1448 * \text{Low-attenuati Volume})}}{1 + e^{(-1,154 + 0,1448 * \text{Low-attenuati Volume})}}$$

Mit der receiver operating characteristic Analyse (ROC-Analyse) erfolgt eine Evaluation der prognostischen Wertigkeit des LAV im Hinblick auf die

Wahrscheinlichkeit ipsilateral an einem Lungenemphysem erkrankt zu sein. Sie ergibt eine area under the curve (AUC) von 0,75 (p=0,0011).

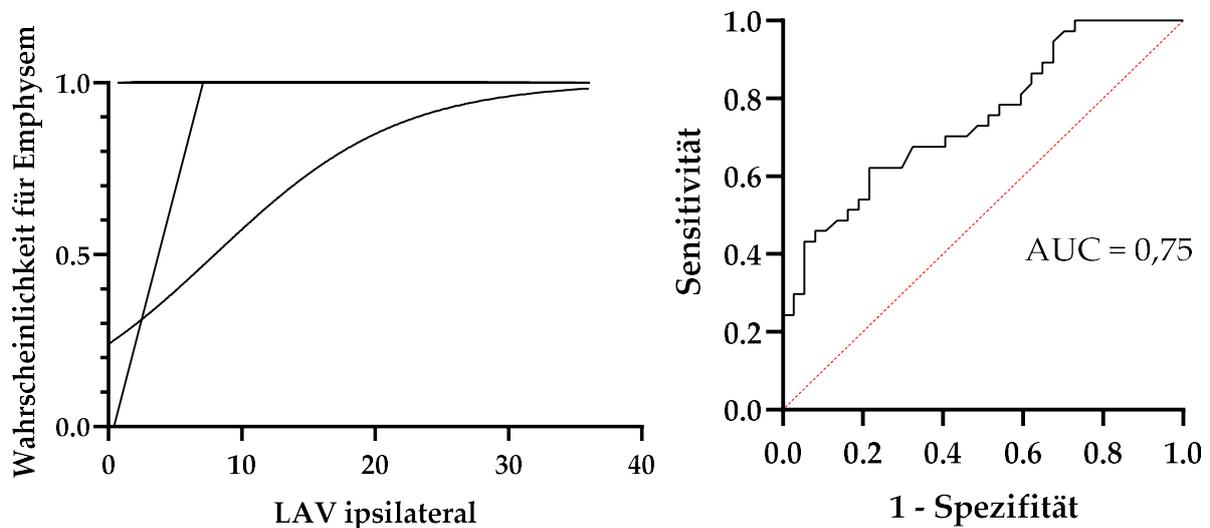


Abbildung 4.32 logistische Regression und ROC-Analyse des Low-attenuation Volume ipsilateral im Hinblick auf den Endpunkt Eintreten eines Lungenemphysems

Logistische Regression (links) und ROC-Analyse (rechts) des Low-attenuation Volume ipsilateral

#### 4.5.3 Prognostische Wertigkeit der LAV-Ratio im Hinblick auf das Auftreten eines Lungenemphysems

Es zeigt sich, dass eine verminderte LAV-Ratio mit dem Auftreten von Lungenemphysemen bei Patienten nach CDH assoziiert ist. Beispielsweise ist bei einer LAV-Ratio von 2,0 mit einer Wahrscheinlichkeit für ein Emphysem von 71,6 % zu rechnen. Folgende Gleichung beschreibt den Zusammenhang zwischen LAV-Ratio und der Wahrscheinlichkeit ipsilateral an einem Emphysem zu leiden.

$$R_{\text{Lungenemphysem}} = \frac{e^{(-3,814 + 2,369 \cdot \text{LAV-Ratio})}}{1 + e^{(-3,814 + 2,369 \cdot \text{LAV-Ratio})}}$$

Mit der receiver operating characteristic Analyse (ROC-Analyse) erfolgt eine Evaluation der prognostischen Wertigkeit der LAV-Ratio im Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit an einem Lungenemphysem erkrankt zu sein. Sie ergibt eine area under the curve (AUC) von 0,93 (p=0,0003).

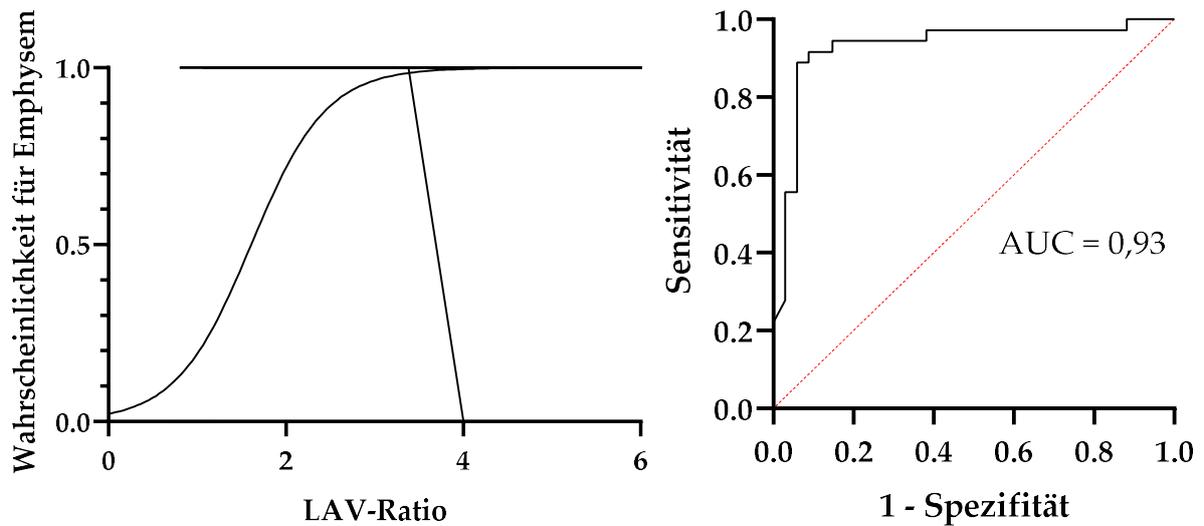


Abbildung 4.33 logistische Regression und ROC-Analyse der LAV-Ratio im Hinblick auf den Endpunkt Eintreten eines Lungenemphysems

Logistische Regression (links) und ROC-Analyse (rechts) der LAV-Ratio

Tabelle 4.5: prognostische Bedeutung der Parameter im Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit ein Emphysem zu entwickeln

	area under the curve	p-Wert
Mean Lung Density ipsilateral	0,74	0,0010
Low-attenuation Volume ipsilateral	0,75	0,0011
LAV-Ratio	0,93	0,0003

## 5 DISKUSSION

Die Lebenserwartung von Kindern nach Zwerchfellhernie steigt seit einigen Jahren an. Der klinische Verlauf ist dabei variabel. Viele Kinder können sich einer uneingeschränkten Lebenserwartung erfreuen. Andere leiden an schwerwiegenden Komplikationen oder hochgradigen Entwicklungsverzögerungen bis hin zum frühzeitigen Versterben. Um diese Komplikationen rechtzeitig erkennen und behandeln zu können, ist eine strukturierte Nachsorge von großer Bedeutung.

Es wurden zahlreiche Komplikationen und Folgeerscheinungen nach CDH beschrieben. Diese Patienten sind im Kindes- und Erwachsenenalter vermehrt durch respiratorische Symptome beeinträchtigt.<sup>216, 217</sup> Mit Blick auf die pulmonalen Komplikationen wurden in bisherigen Arbeiten hauptsächlich obstruktive Atemwegserkrankungen oder eine pulmonale Hypertension beobachtet.<sup>130-132</sup> Zwischen Zwerchfellhernien und im Verlauf entstehenden Lungenemphysemen konnte in einigen Case Reports ein Zusammenhang gezeigt werden.<sup>140-144</sup>

2019 stellten Beel et al. eine systematische Evaluation von Computertomographien des Thorax bei Patienten nach CDH mit einem vor.<sup>12</sup> Hierbei entwickelten sie einen sogenannten CDH-CT Scores und korrelierten diesen mit klinischen Parametern. Als ein Parameter des Scores geht die „decreased attenuation“ ein, welche mit der mittleren Lungendichte (MLD) vergleichbar ist. Es konnte in 82,9 % bis 94,3 % der Patienten eine „decreased attenuation“ festgestellt werden. Eine Differenzierung zwischen ipsi- und kontralateraler Seite oder eine weitere Untersuchung der CT-Datensätze hinsichtlich Emphysemparametern wie der LAV erfolgte in der Arbeit von Beel et al. nicht. Es zeigte sich in dieser Arbeit eine Korrelation des „CDH-CT Scores“ mit klinischen Parametern, insbesondere mit respiratorischen Symptomen.

Eine besonders bei Erwachsenen etablierte Methode zur Quantifizierung von Lungenemphysemen ist die computertomographisch gestützte Densitometrie. Soweit bekannt gibt es in der Literatur noch keine vergleichbaren Arbeiten zur Quantifizierung von Lungenemphysemen bei Kindern. Vergleichswerte bei Kindern

konnten für diese Arbeit folglich nicht herangezogen werden. Umfassend evaluierte Parameter zur Quantifizierung eines Lungenemphysems per Densitometrie sind die mittlere Lungendichte (MLD, Mean Lung Density) sowie der Emphyseindex (LAV, Low-attenuation Volume).

Im Folgenden sollen die Ergebnisse dieser Arbeit sowie deren Limitationen diskutiert werden.

## 5.1 Patienten und Methoden

In die Studie wurden 54 Messungen bei angeborener Zwerchfellhernie und ebenso viele Messungen eines dem Alter entsprechend passenden Normalkollektives eingeschlossen. Definiert als Ausschlusskriterien wurden große Rezidive, ausgeprägte Infiltrate bzw. Ergüsse, große Pleuraergüsse oder ein Pneumothorax. 4 Messungen waren aus technischen Gründen nicht möglich. Hierbei ließ sich keine ausreichende Segmentierung des Lungenparenchyms (semi-)automatisch oder manuell durchführen. Folglich wurden 17 Patienten des Studienkollektivs ausgeschlossen. Diese hohe Dropout-Rate (n=17) von 31,48 % stellt eine Schwäche der Arbeit dar. Diese Ausschlusskriterien sind notwendig, da sie die Lungendichte und das Lungenvolumen beeinflussen können. So konnte die Güte der untersuchten Parameter zur quantitativen Evaluation des Lungenemphysems gewährleistet werden. Aus der strengen Selektion ergibt sich eine Einschränkung für die klinische Praxis.

Eine Limitation der Studie ist das retrospektive Design. Zusätzlich limitierend ist die Rekrutierung des Normalkollektivs. Bei Kindern wird aufgrund der Strahlenbelastung einer CT-Untersuchung des Thorax diese Untersuchungsmethode restriktiv eingesetzt. Daraus folgt für das Normalkollektiv, dass die meisten Kinder dieser Gruppe eine Pathologie im Bereich des Thorax aufweisen. Somit ist das Normalkollektiv keine Gruppe gesunder Menschen. Diese Entitäten haben keinen relevanten Effekt auf das Lungenvolumen oder die Lungendichte und damit auf den Fokus dieser Arbeit.

Aufgrund der begrenzten Anzahl von pädiatrischen CT-Untersuchungen des Thorax in unserer Datenbank erfolgte ein Matching des Normalkollektivs mit dem Studienkollektiv anhand des Lebensalters. Eine fehlende Zuordnung des Normalkollektivs entsprechend einer Kontrastmittelgabe oder mittels eines identischen Untersuchungsprotokolls war nicht möglich und stellt eine Limitation der Studie dar. Es ist bekannt, dass die CT-Quantifizierung abhängig von dem jeweiligen Untersuchungsprotokoll ist.<sup>218</sup> Hiervon unbeeinträchtigt ist der intraindividuelle Vergleich in der Patientengruppe bzw. der Kontrollgruppe zwischen ipsi- und kontralateraler Lunge. Minimieren kann diese protokollabhängigen Bias die LAV-Ratio, die die beiden Werte ipsi- und kontralateral im Verhältnis zueinander sieht und somit weitgehend unabhängig von Untersuchungsprotokollen ist. Das Alter der untersuchten Kinder erstreckt sich von 2 Lebensmonaten bis 15 Lebensjahre. Daraus ergibt sich eine eingeschränkte Aussagekraft für die Adoleszenz oder das Erwachsenenalter. Das Wachstum bzw. die Veränderung der Parameter mit dem Alter der Patienten wurde nicht longitudinal durch mehrere Messungen einzelner Patienten ermittelt, sondern als Querschnitt der einzelnen Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung.

Um ein Lungenemphysem quantifizieren zu können wurden bei Erwachsenen validierte Parameter wie das LAV, MLD aber auch das Lungenvolumen erhoben. In früheren Arbeiten wurden die Validität und Reliabilität der Parameter bei Erwachsenen überprüft.<sup>193-196</sup>

Durch die CT-Quantifizierung können Lungenemphyseme früher detektiert werden und es ist leichter eine Einschätzung des Schweregrades möglich.<sup>184</sup> Die CT-Quantifizierung erlaubt schon in frühen Stadien zuverlässig und korrekt die Quantifizierung der zu untersuchenden Strukturen.<sup>13, 175</sup>

Soweit bekannt wurde bei Kindern bisher keine Arbeit veröffentlicht, die eine Evaluation der Emphysemparameter in der Computertomographie bei Gesunden vornimmt. Abgesehen von einer Studie von Beel et al. in der eine verminderte Lungendichte („decreased attenuation“) in der Mehrzahl der untersuchten Kinder

nach CDH beobachtet wurde, ist noch keine Bewertung der weiteren in dieser Arbeit untersuchten Parameter erfolgt.<sup>12</sup>

Diese Schwierigkeit macht es erforderlich, eine Normalkollektiv ohne Veränderungen des Lungenüarenchyms zu ermitteln und intra- und interindividuell zu vergleichen.

## 5.2 Statistische Beschreibung des Patienten- und Normalkollektiv

Als Anforderung für die im Alter dem Patientenkollektiv entsprechendes Normalkollektiv galt eine Altersdifferenz von maximal 10 % respektive 6 Monaten. Verwendet wurde jeweils der näher liegende Grenzwert. Vergleicht man das Alter der beiden Kohorten, zeigt sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Alters der Patienten ( $53,70 \pm 47,54$  vs.  $54,19 \pm 47,26$ ;  $p=0,87$ ). In Tagen unterscheiden sich die Mittelwerte im Schnitt um  $13,95 \pm 65,53$  Tage. Das Kriterium des altersentsprechenden Matchings ist erfüllt und die beiden Gruppen sind hinsichtlich des Alters vergleichbar.

## 5.3 Vergleich und zeitlicher Verlauf der einzelnen Parameter

### 5.3.1 Vergleich des Lungenvolumens

Innerhalb des Patientenkollektivs ist das ipsilaterale Lungenvolumen ( $403,41 \pm 347,47$  ml) im Gegensatz zum kontralateralen ( $458,08 \pm 376,96$  ml) signifikant vermindert ( $p=0,013$ ). Vergleicht man die linksseitigen Zwerchfellhernien ( $363,43 \pm 255,68$  ml vs.  $432,77 \pm 317,46$  ml;  $p<0,0001$ ) ergibt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Lungenvolumens. Im Gegensatz hierzu steht ein nicht signifikanter Unterschied des Lungenvolumens bei rechtsseitigen Hernien ( $574,71 \pm 605,15$  ml vs.  $566,57 \pm 590,38$  ml;  $p=1,0$ ). Es muss in Betracht gezogen werden, dass 30 Patienten in dieser Arbeit an einer linksseitigen Zwerchfellhernie litten (81 % linksseitig vs. 19 % rechtsseitig). Physiologisch ist der linke Lungenflügel kleiner als der rechte. Dadurch ist das ipsilaterale Lungenvolumen vermutlich vermindert. Die fehlende Signifikanz bei rechtsseitiger CDH liegt zum einen an der geringen Fallzahl ( $n=7$ ). Zum anderen ist der rechte Lungenflügel größer als der linke. Eine geringgradige Verkleinerung infolge einer rechtsseitigen Lungenhypoplasie bei CDH

führt zu einer geringeren Differenz der beiden Lungenflügel als bei linksseitiger CDH. Die Differenz der Wachstumsgeschwindigkeit innerhalb des Patientenkollektivs ist nicht signifikant. ( $6,44 \pm 0,58$  ml/Monat vs.  $6,77 \pm 0,69$  ml/Monat;  $p=0,72$ ). Gestützt werden diese Thesen durch die Ergebnisse des Normalkollektivs. Innerhalb dieses Kollektivs besteht ein signifikanter Unterschied zwischen dem ipsi- und kontralateralen Lungenvolumen ( $470,05 \pm 440,03$  ml vs.  $506,16 \pm 429,95$  ml;  $p < 0,0004$ ). Gefestigt wird diese Annahme durch den Vergleich des Patientenkollektivs mit dem Normalkollektiv hinsichtlich des Lungenvolumens. Sowohl auf der ipsilateralen ( $403,41 \pm 347,47$  ml vs.  $470,05 \pm 440,03$  ml;  $p=0,27$ ) als auch der kontralateralen Seite ( $458,08 \pm 376,96$  ml vs.  $506,16 \pm 429,95$  ml;  $p=0,41$ ) zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Auch die Wachstumsraten beider Kollektive zeigen keinen signifikanten Unterschied (ipsilateral:  $6,44 \pm 0,58$  ml/Monat vs.  $7,72 \pm 0,86$  ml/Monat;  $p=0,22$ ; kontralateral:  $6,77 \pm 0,70$  ml/Monat vs.  $7,71 \pm 0,80$  l/Monat;  $p=0,38$ ).

Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass das Lungenvolumen bei Patienten nach CDH dem physiologischen Wachstumsprozess von gesunden Kindern folgt. Dies deckt sich mit anderen Arbeiten, die das Verhalten des Lungenvolumens nach CDH untersuchten. In der postnatalen Phase ist bei den meisten CDH-Patienten das Lungenvolumen vermindert.<sup>219-222</sup> Das Lungenvolumen tendiert dazu, sich mit der Zeit zu normalisieren.<sup>7, 217</sup> Bei einigen Kindern steigt das Lungenvolumen rasch an. Bei einigen Patienten ist in der Literatur ein erhöhtes Lungenvolumen im Gegensatz zu Normalwerten beschrieben im Sinne einer Hyperinflation oder eines Lungenemphysems.<sup>7, 223</sup> Bei anderen Patienten tritt für Wochen keine Zunahme des Lungenvolumens auf. Dies könnte am Schweregrad der Lungenhypoplasie liegen.<sup>220-</sup>

<sup>222</sup>

Bei dieser Arbeit wurde aufgrund der kleinen Stichprobe keine Unterteilung in Subgruppen vorgenommen wie einer Unterteilung anhand des fetalen Lungenvolumens oder Schweregrads der CDH. Diese Frage kann durch diese Arbeit nicht beantwortet werden.

### 5.3.2 Vergleich der Mean Lung Density

Bei Kindern wurde bisher soweit bekannt keine Analyse der MLD durchgeführt und es finden sich somit keine Normwerte, die auf ein Emphysem schließen lassen. Unabhängig von diesen Schwierigkeiten lässt sich der betroffene ipsilaterale Lungenflügel intraindividuell mit dem kontralateralen vergleichen. Zudem ist ein interindividueller Vergleich zwischen Patientenkollektiv und Normalkollektiv möglich.

Innerhalb des Patientenkollektivs CDH-Patienten ist die mittlere Lungendichte der ipsilateralen zur kontralateralen Seite signifikant vermindert ( $-744,86 \pm 72,05$  HU vs.  $-666,51 \pm 101,08$  HU;  $p < 0,0001$ ). Mit dem Lebensalter verändert sich die Differenz der MLD von ipsi- zu kontralateral nicht signifikant ( $-0,96 \pm 0,20$  HU/Monat vs.  $-1,04 \pm 0,31$  HU/Monat;  $p = 0,82$ ).

Betrachtet man die Kontrollgruppe, zeigt sich hinsichtlich der Mean Lung Density kein signifikanter Unterschied zwischen der ipsi- und kontralateralen Seite ( $-670,54 \pm 91,54$  HU vs.  $-677,95 \pm 94,96$  HU;  $p = 0,060$ ). Mit dem Lebensalter verändert sich die Differenz der MLD von ipsi- zu kontralateral nicht signifikant ( $-0,75 \pm 0,30$  HU/Monat vs.  $-0,72 \pm 0,31$  HU/Monat;  $p = 0,96$ ).

Im Vergleich des Patienten- mit dem Normalkollektiv ergibt sich ein signifikanter Unterschied der MLD auf der ipsilateralen Seite ( $p = 0,0005$ ), nicht jedoch auf der kontralateralen Seite ( $p = 0,64$ ). Die Veränderungen der MLD mit dem Lebensalter weisen weder ipsilateral ( $p = 0,57$ ) noch kontralateral ( $p = 0,48$ ) einen signifikanten Unterschied auf.

Entsprechend den Ergebnissen leiden Patienten auf der ipsilateralen Seite vermehrt an einem Lungenemphysem, wohingegen sich die kontralaterale Lunge hinsichtlich eines Emphysems nicht vermehrt auffällig zeigt. Diese Schlüsse werden gestützt durch Betrachtung der Ergebnisse des Low-attenuation Volume.

### 5.3.3 Vergleich des Low-attenuation Volume und der LAV-Ratio

Innerhalb des Patientenkollektivs ist sowohl das LAV der ipsilateralen Seite im Gegensatz zur kontralateralen Seite signifikant erhöht ( $12,58 \pm 10,12$  % vs. mit  $5,73 \pm 5,58$  %;  $p < 0,0001$ ), als auch die LAV-Ratio ( $4,28 \pm 6,69$ ). Das LAV verändert sich ipsilateral nicht signifikant verglichen mit der kontralateralen Seite mit dem Lebensalter der Patienten ( $0,075 \pm 0,034$  Prozentpunkte/Monat vs.  $0,051 \pm 0,018$  Prozentpunkte/Monat;  $p = 0,52$ ). Die LAV-Ratio bleibt entsprechend konstant über das Lebensalter der Patienten ( $-0,0016$  Prozentpunkte/Monat).

Im Normalkollektiv gibt es zusammengefasst keinen signifikanten Unterschied von ipsi- zu kontralateral zwischen dem LAV ( $5,06 \pm 4,68$  % vs.  $5,02 \pm 4,82$  %;  $p = 0,50$ ) mit entsprechender LAV-Ratio ( $1,10 \pm 0,64$ ) oder der Veränderung des LAV mit dem Lebensalter der Untersuchten ( $0,013 \pm 0,017$  Prozentpunkte/Monat vs.  $0,016 \pm 0,017$  Prozentpunkte/Monat;  $p = 0,88$ ).

Im Vergleich des Patienten- mit dem Normalkollektiv zeigt sich auf der ipsilateralen Seite ( $p = 0,0002$ ) ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, nicht jedoch auf der kontralateralen Seite ( $p = 0,54$ ). Die Wachstumsraten unterscheiden sich nicht signifikant ( $p = 0,99$ ;  $p = 0,54$ ). Die LAV-Ratio weist eine signifikante Differenz auf ( $4,28 \pm 6,69$  vs.  $1,10 \pm 0,64$ ;  $p < 0,0001$ ). Sie zeigt beidseits kein signifikantes Wachstum ( $-0,0016$ /Monat; vs.  $-0,0015$ /Monat;  $p = 0,99$ ).

Diese Arbeit zeigt, dass eine computertomographische Quantifizierung eines Lungenemphysems bei Kindern nach CDH erfolgen kann. Die Ergebnisse weisen eine Seitendifferenz der entsprechenden Parameter auf. Die Patienten leiden vermehrt an einem Lungenemphysem verglichen mit dem Normalkollektiv dieser Studie. Das Emphysem tritt ausschließlich auf der ipsilateralen Seite auf. Kontralateral scheint entsprechend der Daten dieser Studie keine vermehrte Neigung zu Lungenemphysemen zu bestehen.

Die Ergebnisse entsprechen den Erkenntnissen von Arena et al. (2005) und Wohl et al. (1977), die bei einigen Patienten im Thorax-Röntgen eine emphysematöse Lunge vorfanden bzw. Air Trapping in Ventilations-Szintigraphien feststellten.<sup>134, 224, 225</sup> Wie

einige Arbeiten vorher beobachteten, fiel bei einem Teil der Patienten ein erhöhtes Residualvolumen in Kombination mit einer verlängerten mechanischen Beatmung in der Neugeborenen Phase und persistierende Brustwand-Deformitäten auf.<sup>137, 217, 224</sup>

Ein Hinweis auf ein Lungenemphysem ist die Beobachtung, dass nach CDH die Anzahl der Alveolen pro Azinus normal ist. Die Gesamtzahl der Alveolen sind stark reduziert ist ( $6,6 \cdot 10^6$  verglichen mit den normalen Durchschnittswerten von etwa  $50 \cdot 10^6$ ).<sup>54-56, 226</sup>

Waag et al. zeigten 2008, dass beide Lungenflügel an einer Lungenhypoplasie nach CDH leiden und nicht lediglich die ipsilaterale Seite.<sup>53</sup> Da die Lungenhypoplasie kontralateral schwächer ausgeprägt ist, kann möglicherweise der menschliche Körper die fehlenden Alveolen durch vermehrtes Wachstum kompensieren.

Theoretisch ist ein Wachstum von Lungenalveolen bis zum achten Lebensjahr möglich.<sup>47</sup> Histopathologische post mortem Untersuchungen lassen vermuten, dass das quantitative Wachstum der Alveolen gestört ist und die vorhandenen Alveolen in ihrer Größe zunehmen. Dies zeigt sich durch ein beidseits vergleichbar großes Lungenvolumen des Patienten- und Normalkollektivs.<sup>47</sup> 1979 stellte Thurlbeck bei Patienten nach CDH fest, dass zwar das Lungenvolumen beidseits normwertig war. Deutlich ipsilateral betont zeigte sich eine Vergrößerung und Zerstörung der histologischen Lungenarchitektur. Die Gesamtzahl der Alveolen war normal. Die kontralaterale Lunge hatte die doppelte Anzahl an Alveolen als erwartet.<sup>227</sup>

In dieser Arbeit zeigt sich die LAV-Ratio konstant und somit unabhängig vom Lebensalter des Patientenkollektivs (2 Lebensmonate bis 15 Lebensjahre). Es scheint, dass sich das Lungenemphysem nicht über die Zeit zurückbildet. Es stützt damit indirekt die These, dass sich auf der ipsilateralen Seite die Anzahl der Alveolen der kontralateralen Seite nicht annähert.

Zieht man die „Dual hit“-Hypothese heran, die besagt, dass genetische und Umgebungsfaktoren zu einer ersten Schädigung beider Lungen führen. Ein „second hit“ wird durch die Zwerchfellhernie und die herniierten Bauchorgane direkt ausgeübt.<sup>1, 48, 49</sup> Der „first hit“ könnte zu einer Lungenschädigung führen, die sich im

Untersuchungszeitraum dieser Studie auf der kontralateralen Seite radiologisch nicht zeigt. Alternativ könnte für die Entwicklung eines Lungenemphysems ein „second hit“ notwendig sein ist wie auf der ipsilateralen Seite. Dies kann durch diese Arbeit nicht geklärt werden und es sind weitere Studien notwendig.

Hochegger stellte 2012 mittels einer Regressionsanalyse unterschiedliche Normwerte des LAV abhängig vom Alter der Patienten vor. Als normal galten demnach Werte von 2,6 % (30 Jahre), 3,5 % (50 Jahre), und 4,5 % (70 Jahre).<sup>228</sup> Bei Mets betrug die Normwerte, bei einem Schwellenwert für emphysematöse Areale von  $-950$  HU, etwa 1 %.<sup>229</sup> Soweit bekannt existiert bislang keine Arbeit, die Normwerte für die MLD oder LAV bei Kindern angibt. Im Normalkollektiv dieser Arbeit beträgt der Median ipsilateral 4,50 % bzw. kontralateral 3,70 % bei einem Mittelwert von  $5,06 \pm 4,68$  % ipsilateral und  $5,02 \pm 4,82$  % kontralateral. Vergleicht man diese Werte der Kontrollgruppe mit den oben vorgestellten Normwerten, sind diese gemessenen Werte kritisch zu hinterfragen. Zum einen ist die Fallzahl der Kontrollgruppe klein ( $n=37$ ), um eine repräsentative Kohorte darzustellen. Zum anderen stellen die Limitationen bei der Rekrutierung des Normalkollektivs eine Unsicherheit dar. Der sichere Ausschluss einer pulmonalen Pathologie mit Beeinträchtigung der Lungendichte und damit auf das Untersuchungsergebnis ist nicht möglich. Des Weiteren liegen keine vergleichenden Normwerte von Kindern bezüglich der CT-Quantifizierung vor. Ein Lungenemphysem kann im ipsilateralen Lungenflügel durch diese Arbeit demonstriert werden. Eine fehlende emphysematöse Beteiligung des kontralateralen Lungenflügels kann durch diese Arbeit nicht sicher evaluiert werden. Es zeigt sich, dass die Parameter LAV und MLD wie bei Erwachsenen mit dem Lebensalter ansteigen.

#### 5.4 Prognostische Wertigkeit der Parameter im Hinblick auf ein Lungenemphysem

Mithilfe der logistischen Regression und ROC-Analyse ist die Möglichkeit gegeben, unabhängig von Daten aus einem Normalkollektiv, individuell das Risiko für ein ipsilaterales Lungenemphysem abschätzen zu können. Die drei Parameter ipsilaterale

Mean Lung Density, ipsilaterales Low-attenuation Volume und die LAV-Ratio sind unterschiedlich gut geeignet ein ipsilaterales Lungenemphysem zu diagnostizieren.

Untersucht man die einzelnen Parameter mittels ROC-Analyse, ergibt sich für die ipsilaterale MLD eine area under the curve (AUC) von 0,74 ( $p=0,0010$ ). Gleichfalls ergibt sich für das ipsilaterale Low-attenuation Volume lediglich eine AUC von 0,75 ( $p=0,0011$ ). Bei der LAV-Ratio zeigt sich eine AUC von 0,93 ( $p=0,0003$ ). Aus diesen Ergebnissen resultiert, dass besonders die LAV-Ratio gut geeignet ist ein Emphysem bei Patienten nach CDH detektieren zu können. Die ipsilaterale MLD und LAV sind weniger gut geeignet diese Aufgabe zu übernehmen. Vergleicht man die Ergebnisse dieser Arbeit mit der Arbeit von Kawakami et al. kommt man zu vergleichbaren Ergebnissen. Kawakami et al. untersuchten das Low-attenuation Volume bei erwachsenen Patienten mit Lungenkarzinom bezüglich postoperativer Komplikationen wie einem Lungenemphysem ( $AUC= 0,67$ ).<sup>230</sup> Sie verwendeten eine größere Schichtdicke der Schnittbilder (Schichtdicke bei dieser Arbeit: 1,5 mm), was deren geringere area under the curve (AUC) hinsichtlich des Low-attenuation Volume erklären könnte.

Sowohl im Patienten- als auch im Normalkollektiv vermindert sich mit dem Lebensalter die mittlere Lungendichte und das Low-attenuation Volume erhöht sich. Bei gleicher Veränderung der ipsi- und kontralateralen Entwicklung des Low-attenuation Volume mit dem Lebensalter, bleibt die LAV-Ratio konstant. Einen eindeutigen Schwellenwert zur Bestimmung des Lungenemphysems unabhängig vom Alter der Patienten zu entwickeln ist mit der MLD und LAV der ipsilateralen Seite nicht möglich. Dass das LAV sich altersabhängig verhält erkannten Cheng et al. und berechneten für eine chinesische Population eine unter anderem altersabhängige Formel für Normwerte des LAV bei Erwachsenen.<sup>231</sup> Möglicherweise ist die Abhängigkeit vom Lebensalter der Mean Lung Density und des Low-attenuation Volume der Grund für deren geringere prognostische Wertigkeit, welche sich in einer geringeren AUC zeigt.

Da die LAV-Ratio über das Alter der Patienten hinweg konstant bleibt, ist hiermit eine bessere Vorhersagbarkeit zur Entwicklung eines ipsilateralen Lungenemphysems unabhängig vom Lebensalter nach CDH gegeben. In dieser Arbeit wurde auf das Veröffentlichen von Normwerten zur Bestimmung eines ipsilateralen Lungenemphysems verzichtet. Es kann durch die geringe Fallzahl und der einzugehenden Kompromisse bei der Auswahl des Normalkollektivs kein sicheres repräsentatives Kollektiv sowohl der Patientenkollektivs als auch des Normalkollektivs gewährleistet werden.

Die LAV-Ratio wurde, soweit bekannt, noch nicht als Parameter eingesetzt, um ein ipsilaterales bzw. einseitig betontes Emphysem zu diagnostizieren. Wurden bislang Lungenemphyseme CT-quantitativ betrachtet, geschah dies meist bei Erkrankungen, die beide Lungenflügel befallen wie einer COPD oder einen  $\alpha$ 1-Antitrypsin-Mangel.

## 5.5 Ausblick und Schlussfolgerungen

Mehrere Arbeiten haben in den letzten Jahren die Lungenfunktion von Kindern nach CDH evaluiert.<sup>232-234</sup> Die häufigsten Beeinträchtigungen der Lungenfunktion betragen mit 50 % die obstruktiven Atemwegsbeschwerden mit obstruktiver Lungenerkrankung, ein hyperreagibles Bronchialsystem und restriktive Lungenerkrankungen.<sup>59, 127, 137, 216, 217</sup>

Bei erwachsenen COPD-Patienten ist bekannt, dass das Low-attenuation Volume stark mit der gemessenen Lungenfunktion korreliert.<sup>235, 236</sup> Des Weiteren korrelieren Parameter der Lungenfunktion, wie dem spirometrisch erhobenen Parameter FEV<sub>1</sub>, mit dem computertomographisch errechneten Ausmaß des Emphysems.<sup>189-191</sup> Es sollten weitere Studien erfolgen, um die Korrelation und Berechenbarkeit von Parametern der Lungenfunktion und der quantitativen CT-Diagnostik zu evaluieren. Die quantitative CT könnte beispielsweise als funktionale Diagnosemöglichkeit bei Kindern mit geringer Compliance während der konventionellen Untersuchung der Lungenfunktion eingesetzt werden.

Bislang besteht kein einheitliches Follow-up Programm der verschiedenen Zentren von Patienten nach überlebter CDH. Es werden verschiedene Bildgebungsverfahren und unterschiedliche Untersuchungsprotokolle zu unterschiedlichen Lebenszeitpunkten verwendet. Viele Zentren verwenden beispielsweise Röntgenaufnahmen des Thorax, um Rezidive einer Zwerchfellhernie oder strukturelle Veränderungen zu bewerten. Viele strukturelle Informationen sind aus einem Röntgen-Thorax nicht zu ermitteln. Beispielsweise ist der in den meisten Fällen therapeutisch eingesetzte Patch nicht erkennbar. Durch computertomographische Aufnahmen kann man sowohl den Patch erkennen als auch detaillierte strukturelle Informationen aus den Bildsätzen gewinnen. Unbeachtet darf auf keinen Fall die Strahlenbelastung der untersuchten Kinder sein, insbesondere da sich bei einer langfristigen Nachsorge der CDH-Patienten womöglich mehrere computertomographische Untersuchungen anschließen. Diese beträgt mit der Compliance den wohl größten limitierenden Faktor. Es konnte gezeigt werden, dass Low-Dose CT-Aufnahmen eine gute Bildqualität bei dosissparender Aufnahmetechnik erzielen konnten.<sup>211, 212</sup> Nichtsdestotrotz bleibt die Strahlenbelastung von Low-Dose CT-Aufnahmen im Vergleich zu Röntgen-Thorax Aufnahmen erhöht. Bei Patienten mit  $\alpha$ 1-Antitrypsin-Mangel und COPD konnte der Nutzen der semiautomatischen CT-Quantifizierung gezeigt werden.<sup>182</sup> Folglich sollten weitere Studien erfolgen, um zum einen die CT-Quantifizierung mittels Low-Dose CT-Aufnahmen zu evaluieren. Zum anderen um den klaren Vorteil von CT-Aufnahmen gegenüber konventionellen Thoraxaufnahmen in der Nachsorge nach CDH zu evaluieren, bevor diese in eine strukturierte Nachbehandlung übernommen werden.

## 6 ZUSAMMENFASSUNG

Durch verbesserte Therapiekonzepte konnte die Mortalität von kongenitalen Zwerchfellhernien (CDH) verringert werden. Viele Patienten leiden an weitreichenden Komplikationen wie Gedeihstörungen oder pulmonalen Komplikationen. Bei pulmonalen Komplikationen ist in der Literatur überwiegend von obstruktiven Atemwegserkrankungen, Pneumonien oder einer Lungenhypoplasie die Rede. Erst wenige Arbeiten befassten sich bisher mit einer Emphysem-typischen verminderten Lungendichte bei Patienten nach kongenitaler Zwerchfellhernie. Bei Erwachsenen hat sich die quantitative Computertomographie in der Diagnostik und Verlaufskontrolle von Lungenemphysemen etabliert. Mittels Lungenvolumen sowie der Parameter mittlere Lungendichte (MLD) und Low-attenuation Volume (LAV) lässt sich ein Emphysem quantifizieren.

Analysiert wird in dieser Arbeit, ob Patienten nach CDH sowohl auf der ipsilateralen als auch auf der kontralateralen Seite computertomographisch nachweisbare Lungenemphysem-typische Veränderungen entwickeln.

37 Patienten nach CDH zwischen 2 Lebensmonaten und 15 Lebensjahren wurden mit einem gleichaltrigen Kind eines Normalkollektivs verglichen. Gemessen wurde das seitenbezogene ipsi- bzw. kontralaterale Lungenvolumen, die MLD, das LAV sowie die LAV-Ratio. Verglichen wurden die Parameter innerhalb des Patienten- bzw. Normalkollektivs zwischen ipsi- und kontralateraler Lunge. Zudem erfolgte ein Vergleich zwischen einem Lungenflügel des Patientenkollektivs und dem gleichseitigen Lungenflügel eines altersentsprechenden Kindes des Normalkollektivs. mittels logistischer Regression und ROC-Analyse wurden die Parameter auf ihre prognostische Wertigkeit im Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit, ein Lungenemphysem zu entwickeln, analysiert.

Das Lungenvolumen zwischen ipsi- und kontralateral weist im Patientenkollektiv ( $403,41 \pm 347,47$  ml vs.  $458,08 \pm 376,96$  ml;  $p=0,013$ ) und im Normalkollektiv ( $470,05 \pm 440,03$  ml vs.  $506,16 \pm 429,9$  ml;  $p=0,0004$ ) eine signifikante Differenz auf. Im

Vergleich des Patienten- mit dem Normalkollektiv zeigt sich keine signifikante Differenz des Lungenvolumens (ipsilateral:  $p=0,27$ ; kontralateral:  $p=0,41$ ). Die Parameter MLD ( $-744,86\pm 72,05$  HU vs.  $-666,51\pm 101,08$  HU;  $p<0,0001$ ) und LAV ( $12,58\pm 10,12$  % vs.  $5,73\pm 5,58$  %;  $p<0,0001$ ) zeigen innerhalb des Patientenkollektivs eine signifikante Differenz zwischen ipsi- und kontralateral. Im Vergleich zwischen Patienten- und Normalkollektiv zeigen die Parameter MLD und LAV ipsilateral einen signifikanten Unterschied (MLD:  $-744,86\pm 72,05$  HU vs.  $-670,54\pm 91,54$  HU;  $p=0,0005$ ; LAV:  $12,58\pm 10,12$  % vs.  $5,06\pm 4,68$  %;  $p=0,0002$ ). Kontralateral zeigt sich keine signifikante Differenz (MLD:  $p=0,64$ ; LAV:  $p=0,54$ ). Eine signifikante Differenz zeigt die LAV-Ratio des Patientenkollektivs verglichen mit der des Normalkollektivs ( $4,28\pm 6,69$  vs.  $1,10\pm 0,64$ ;  $p<0,0001$ ).

Die prognostische Wertigkeit der Parameter im Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit, ein Lungenemphysem zu entwickeln, ist bei der MLD (AUC=0,74) und dem LAV (AUC=0,75) vergleichbar. Eine höhere prognostische Wertigkeit zeigt die LAV-Ratio (AUC=0,93).

Wie in anderen Arbeiten gezeigt, ist das Lungenvolumen nicht langfristig vermindert. Der signifikante Unterschied im Lungenvolumen beider Lungenflügel ergibt sich am ehesten daraus, dass die meisten CDH linksseitig auftreten und der linke Lungenflügel der physiologisch kleinere ist. Ipsilateral, nicht jedoch kontralateral, zeigen sich CT-morphologisch Emphysem-typische Lungenveränderungen. Unklar bleibt, worauf diese Veränderungen beruhen. Die prognostische Wertigkeit, ein Lungenemphysem zu entwickeln, ist bei den Parametern LAV und MLD akzeptabel. Besser geeignet scheint die LAV-Ratio zu sein.

Zusammenfassend ist die computertomographisch basierte Quantifizierung eine geeignete Methode, um ein Lungenemphysem nach CDH detektieren zu können. Weitere Studien sind notwendig, um die Pathogenese der Emphysem-typischen Lungenveränderungen zu verstehen, den kontralateralen Lungenflügel detaillierter zu untersuchen und Schwellenwerte für die Parameter der radiologischen Emphysem-diagnostik bei Kindern zu ermitteln und zu evaluieren.

## 7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Keller, RL: Antenatal and postnatal lung and vascular anatomic and functional studies in congenital diaphragmatic hernia: implications for clinical management. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 145C: 184-200, 2007.
2. Chiu, P, Hedrick, HL: Postnatal management and long-term outcome for survivors with congenital diaphragmatic hernia. *Prenatal diagnosis*, 28: 592-603, 2008.
3. American Academy of Pediatrics Section on Surgery; American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn, LK, Engle W.: Postdischarge Follow-up of Infants With Congenital Diaphragmatic Hernia. *Pediatrics*, 121: 627-632, 2008.
4. Gischler, SJ, Mazer, P, Duivenvoorden, HJ, van Dijk, M, Bax, NM, Hazebroek, FW, Tibboel, D: Interdisciplinary structural follow-up of surgical newborns: a prospective evaluation. *J Pediatr Surg*, 44: 1382-1389, 2009.
5. Peetsold, MG, Heij, HA, Kneepkens, CM, Nagelkerke, AF, Huisman, J, Gemke, RJ: The long-term follow-up of patients with a congenital diaphragmatic hernia: a broad spectrum of morbidity. *Pediatr Surg Int*, 25: 1-17, 2009.
6. Jaillard, SM, Pierrat, V, Dubois, A, Truffert, P, Lequien, P, Wurtz, AJ, Storme, L: Outcome at 2 years of infants with congenital diaphragmatic hernia: a population-based study. *Ann Thorac Surg*, 75: 250-256, 2003.
7. Koumbourlis, AC, Wung, JT, Stolar, CJ: Lung function in infants after repair of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*, 41: 1716-1721, 2006.
8. Muratore, CS, Kharasch, V, Lund, DP, Sheils, C, Friedman, S, Brown, C, Utter, S, Jaksic, T, Wilson, JM: Pulmonary morbidity in 100 survivors of congenital diaphragmatic hernia monitored in a multidisciplinary clinic. *J Pediatr Surg*, 36: 133-140, 2001.
9. Muratore, CS, Utter, S, Jaksic, T, Lund, DP, Wilson, JM: Nutritional morbidity in survivors of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*, 36: 1171-1176, 2001.
10. Naik, S, Greenough, A, Zhang, YX, Davenport, M: Prediction of morbidity during infancy after repair of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*, 31: 1651-1654, 1996.
11. Thibeault, DW, Haney, B: Lung volume, pulmonary vasculature, and factors affecting survival in congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics*, 101: 289-295, 1998.
12. Beel, E, Aukland, SM, Boon, M, Vermeulen, F, Debeer, A, Proesmans, M: Chest CT scoring for evaluation of lung sequelae in congenital diaphragmatic hernia survivors. *Pediatr Pulmonol*, 55: 740-746, 2020.
13. Mets, OM, de Jong, PA, van Ginneken, B, Gietema, HA, Lammers, JW: Quantitative computed tomography in COPD: possibilities and limitations. *Lung*, 190: 133-145, 2012.

14. Stolk, J, Dirksen, A, van der Lugt, AA, Hutsebaut, J, Mathieu, J, de Ree, J, Reiber, JH, Stoel, BC: Repeatability of lung density measurements with low-dose computed tomography in subjects with alpha-1-antitrypsin deficiency-associated emphysema. *Investigative radiology*, 36: 648-651, 2001.
15. Nakano, Y, Muro, S, Sakai, H, Hirai, T, Chin, K, Tsukino, M, Nishimura, K, Itoh, H, Pare, PD, Hogg, JC, Mishima, M: Computed tomographic measurements of airway dimensions and emphysema in smokers. Correlation with lung function. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 162: 1102-1108, 2000.
16. Bankier, AA, De Maertelaer, V, Keyzer, C, Gevenois, PA: Pulmonary emphysema: subjective visual grading versus objective quantification with macroscopic morphometry and thin-section CT densitometry. *Radiology*, 211: 851-858, 1999.
17. Madani, A, De Maertelaer, V, Zanen, J, Gevenois, PA: Pulmonary emphysema: radiation dose and section thickness at multidetector CT quantification--comparison with macroscopic and microscopic morphometry. *Radiology*, 243: 250-257, 2007.
18. Dirksen, A, Piitulainen, E, Parr, DG, Deng, C, Wencker, M, Shaker, SB, Stockley, RA: Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha-1-antitrypsin deficiency. *The European respiratory journal*, 33: 1345-1353, 2009.
19. Coxson, HO, Dirksen, A, Edwards, LD, Yates, JC, Agusti, A, Bakke, P, Calverley, PM, Celli, B, Crim, C, Duvoix, A, Fauerbach, PN, Lomas, DA, Macnee, W, Mayer, RJ, Miller, BE, Muller, NL, Rennard, SI, Silverman, EK, Tal-Singer, R, Wouters, EF, Vestbo, J: The presence and progression of emphysema in COPD as determined by CT scanning and biomarker expression: a prospective analysis from the ECLIPSE study. *The Lancet Respiratory medicine*, 1: 129-136, 2013.
20. Heussel, CP, Herth, FJ, Kappes, J, Hantusch, R, Hartlieb, S, Weinheimer, O, Kauczor, HU, Eberhardt, R: Fully automatic quantitative assessment of emphysema in computed tomography: comparison with pulmonary function testing and normal values. *European radiology*, 19: 2391-2402, 2009.
21. Nambu, A, Zach, J, Schroeder, J, Jin, G, Kim, SS, Kim, Y-IL, Schnell, C, Bowler, R, Lynch, DA: Quantitative computed tomography measurements to evaluate airway disease in chronic obstructive pulmonary disease: Relationship to physiological measurements, clinical index and visual assessment of airway disease. *European journal of radiology*, 85: 2144-2151, 2016.
22. Spielberg, DR, Walkup, LL, Stein, JM, Crotty, EJ, Rattan, MS, Hossain, MM, Brody, AS, Woods, JC: Quantitative CT scans of lung parenchymal pathology in premature infants ages 0-6 years. *Pediatr Pulmonol*, 53: 316-323, 2018.
23. Kuo, W, de Bruijne, M, Petersen, J, Nasserinejad, K, Ozturk, H, Chen, Y, Perez-Rovira, A, Tiddens, H: Diagnosis of bronchiectasis and airway wall thickening in children with cystic fibrosis: Objective airway-artery quantification. *European radiology*, 27: 4680-4689, 2017.

24. Keijzer, R, Puri, P: Congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in pediatric surgery*, 19: 180-185, 2010.
25. Moore, KL, Persaud, TVN, Torchia, MG: angeborene Zwerchfellhernien. In: *Embryologie - Entwicklungsstadien, Frühentwicklung, Organogenese, Klinik*. 6 ed. München, Elsevier, Urban & Fischer, 2013, pp 214.
26. Clugston, RD, Greer, JJ: Diaphragm development and congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in pediatric surgery*, 16: 94-100, 2007.
27. Merrell, AJ, Kardon, G: Development of the diaphragm -- a skeletal muscle essential for mammalian respiration. *The FEBS journal*, 280: 4026-4035, 2013.
28. Kardon, G, Ackerman, KG, McCulley, DJ, Shen, Y, Wynn, J, Shang, L, Bogenschutz, E, Sun, X, Chung, WK: Congenital diaphragmatic hernias: from genes to mechanisms to therapies. *Disease models & mechanisms*, 10: 955-970, 2017.
29. Wessel, LM, Zahn, K: Kongenitale Zwerchfellhernie. In: *Kinderchirurgie: Viszerale und allgemeine Chirurgie des Kindesalters*. edited by VON SCHWEINITZ, D., URE, B., Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 2019, pp 295-317.
30. Seetharamaiah, R, Younger, JG, Bartlett, RH, Hirschl, RB, Congenital Diaphragmatic Hernia Study, G: Factors associated with survival in infants with congenital diaphragmatic hernia requiring extracorporeal membrane oxygenation: a report from the Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. *J Pediatr Surg*, 44: 1315-1321, 2009.
31. Veenma, DC, de Klein, A, Tibboel, D: Developmental and genetic aspects of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Pulmonol*, 47: 534-545, 2012.
32. Kays, DW: Congenital diaphragmatic hernia and neonatal lung lesions. *The Surgical clinics of North America*, 86: 329-352, ix, 2006.
33. Rottier, R, Tibboel, D: Fetal lung and diaphragm development in congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in perinatology*, 29: 86-93, 2005.
34. Lazar, DA, Ruano, R, Cass, DL, Moise, KJ, Jr., Johnson, A, Lee, TC, Cassady, CI, Olutoye, OO: Defining "liver-up": does the volume of liver herniation predict outcome for fetuses with isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia? *J Pediatr Surg*, 47: 1058-1062, 2012.
35. Ambrose, AM, Larson, PS, Borzelleca, JF, Smith, RB, Jr., Hennigar, GR, Jr.: Toxicologic studies on 2,4-dichlorophenyl-p-nitrophenyl ether. *Toxicol Appl Pharmacol*, 19: 263-275, 1971.
36. Costlow, RD, Manson, JM: The heart and diaphragm: target organs in the neonatal death induced by nitrofen (2,4-dichlorophenyl-p-nitrophenyl ether). *Toxicology*, 20: 209-227, 1981.
37. Kluth, D, Kangah, R, Reich, P, Tenbrinck, R, Tibboel, D, Lambrecht, W: Nitrofen-induced diaphragmatic hernias in rats: an animal model. *J Pediatr Surg*, 25: 850-854, 1990.
38. Tenbrinck, R, Tibboel, D, Gaillard, JL, Kluth, D, Bos, AP, Lachmann, B, Molenaar, JC: Experimentally induced congenital diaphragmatic hernia in rats. *J Pediatr Surg*, 25: 426-429, 1990.

39. DH, A: Incidence of congenital diaphragmatic hernia in the young of rats bred on a diet deficient in Vitamin A. *Am J Dis Child*, 1941.
40. Wilson, JG, Roth, CB, Warkany, J: An analysis of the syndrome of malformations induced by maternal vitamin A deficiency. Effects of restoration of vitamin A at various times during gestation. *Am J Anat*, 92: 189-217, 1953.
41. Mey, J, Babiuk, RP, Clugston, R, Zhang, W, Greer, JJ: Retinal dehydrogenase-2 is inhibited by compounds that induce congenital diaphragmatic hernias in rodents. *Am J Pathol*, 162: 673-679, 2003.
42. Doi, T, Sugimoto, K, Puri, P: Up-regulation of COUP-TFII gene expression in the nitrofen-induced hypoplastic lung. *J Pediatr Surg*, 44: 321-324, 2009.
43. Pereira, FA, Qiu, Y, Zhou, G, Tsai, MJ, Tsai, SY: The orphan nuclear receptor COUP-TFII is required for angiogenesis and heart development. *Genes Dev*, 13: 1037-1049, 1999.
44. Major, D, Cadenas, M, Fournier, L, Leclerc, S, Lefebvre, M, Cloutier, R: Retinol status of newborn infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int*, 13: 547-549, 1998.
45. Ackerman, KG, Greer, JJ: Development of the diaphragm and genetic mouse models of diaphragmatic defects. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 145C: 109-116, 2007.
46. Klaassens, M, de Klein, A, Tibboel, D: The etiology of congenital diaphragmatic hernia: still largely unknown? *Eur J Med Genet*, 52: 281-286, 2009.
47. Thurlbeck, WM: Lung growth and alveolar multiplication. *Pathobiology annual*, 5: 1-34, 1975.
48. Jesudason, EC, Connell, MG, Fernig, DG, Lloyd, DA, Losty, PD: Early lung malformations in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*, 35: 124-127; discussion 128, 2000.
49. Keijzer, R, Liu, J, Deimling, J, Tibboel, D, Post, M: Dual-hit hypothesis explains pulmonary hypoplasia in the nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia. *Am J Pathol*, 156: 1299-1306, 2000.
50. Babiuk, RP, Greer, JJ: Diaphragm defects occur in a CDH hernia model independently of myogenesis and lung formation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 283: L1310-1314, 2002.
51. Guilbert, TW, Gebb, SA, Shannon, JM: Lung hypoplasia in the nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia occurs early in development. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 279: L1159-1171, 2000.
52. Beals, DA, Schloo, BL, Vacanti, JP, Reid, LM, Wilson, JM: Pulmonary growth and remodeling in infants with high-risk congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*, 27: 997-1001; discussion 1001-1002, 1992.
53. Waag, KL, Loff, S, Zahn, K, Ali, M, Hien, S, Kratz, M, Neff, W, Schaffelder, R, Schaible, T: Congenital diaphragmatic hernia: a modern day approach. *Seminars in pediatric surgery*, 17: 244-254, 2008.
54. Areechon, W, Reid, L: Hypoplasia of lung with congenital diaphragmatic hernia. *Br Med J*, 1: 230-233, 1963.

55. Geggel, RL, Murphy, JD, Langleben, D, Crone, RK, Vacanti, JP, Reid, LM: Congenital diaphragmatic hernia: arterial structural changes and persistent pulmonary hypertension after surgical repair. *J Pediatr*, 107: 457-464, 1985.
56. Kitagawa, M, Hislop, A, Boyden, EA, Reid, L: Lung hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. A quantitative study of airway, artery, and alveolar development. *The British journal of surgery*, 58: 342-346, 1971.
57. Koziarkiewicz, M, Taczalska, A, Piaseczna-Piotrowska, A: Long-term follow-up of children with congenital diaphragmatic hernia--observations from a single institution. *Eur J Pediatr Surg*, 24: 500-507, 2014.
58. Sluiter, I, van der Horst, I, van der Voorn, P, Boerema-de Munck, A, Buscop-van Kempen, M, de Krijger, R, Tibboel, D, Reiss, I, Rottier, RJ: Premature differentiation of vascular smooth muscle cells in human congenital diaphragmatic hernia. *Exp Mol Pathol*, 94: 195-202, 2013.
59. Stefanutti, G, Filippone, M, Tommasoni, N, Midrio, P, Zucchetta, P, Moreolo, GS, Toffolutti, T, Baraldi, E, Gamba, P: Cardiopulmonary anatomy and function in long-term survivors of mild to moderate congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*, 39: 526-531, 2004.
60. Lath, NR, Galambos, C, Rocha, AB, Malek, M, Gittes, GK, Potoka, DA: Defective pulmonary innervation and autonomic imbalance in congenital diaphragmatic hernia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 302: L390-398, 2012.
61. deMello, DE, Reid, LM: Embryonic and early fetal development of human lung vasculature and its functional implications. *Pediatric and developmental pathology : the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society*, 3: 439-449, 2000.
62. Hislop, AA: Airway and blood vessel interaction during lung development. *Journal of anatomy*, 201: 325-334, 2002.
63. Greenspan, JS, Shaffer, TH: Ventilator-induced airway injury: a critical consideration during mechanical ventilation of the infant. *Neonatal network : NN*, 25: 159-166, 2006.
64. Migliazza, L, Bellan, C, Alberti, D, Auriemma, A, Burgio, G, Locatelli, G, Colombo, A: Retrospective study of 111 cases of congenital diaphragmatic hernia treated with early high-frequency oscillatory ventilation and presurgical stabilization. *J Pediatr Surg*, 42: 1526-1532, 2007.
65. Herold, G: *Innere Medizin : eine vorlesungsorientierte Darstellung : 2019 : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*, Köln  
München, Gerd Herold  
Elsevier.
66. Snider, GL, Kleinerman, J, Thurlbeck, WM, Bengali, ZH: The definition of emphysema. Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute, Division of Lung Diseases workshop. *The American review of respiratory disease*, 132: 182-185, 1985.

67. Lüllmann-Rauch, R, Asan, E: Atmungsorgane. In: *Taschenlehrbuch Histologie*. 6., vollständig überarbeitete Auflage ed. edited by GEORG THIEME VERLAG, K. G., Stuttgart ; New York, Georg Thieme Verlag, 2015, pp 380-381.
68. Kinsella, M, Muller, NL, Abboud, RT, Morrison, NJ, DyBuncio, A: Quantitation of emphysema by computed tomography using a "density mask" program and correlation with pulmonary function tests. *Chest*, 97: 315-321, 1990.
69. Brown, MS, Goldin, JG, McNitt-Gray, MF, Greaser, LE, Sapra, A, Li, KT, Sayre, JW, Martin, K, Aberle, DR: Knowledge-based segmentation of thoracic computed tomography images for assessment of split lung function. *Medical physics*, 27: 592-598, 2000.
70. Cederlund, K, Bergstrand, L, Hogberg, S, Rasmussen, E, Svane, B, Aspelin, P: Visual grading of emphysema severity in candidates for lung volume reduction surgery. Comparison between HRCT, spiral CT and "density-masked" images. *Acta Radiol*, 43: 48-53, 2002.
71. Berger, J, Bhandari, V: Animal models of bronchopulmonary dysplasia. The term mouse models. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 307: L936-947, 2014.
72. Beresford, MW, Shaw, NJ: Outcome of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Pulmonol*, 30: 249-256, 2000.
73. Colvin, J, Bower, C, Dickinson, JE, Sokol, J: Outcomes of congenital diaphragmatic hernia: a population-based study in Western Australia. *Pediatrics*, 116: e356-363, 2005.
74. Langham, MR, Jr., Kays, DW, Ledbetter, DJ, Frentzen, B, Sanford, LL, Richards, DS: Congenital diaphragmatic hernia. Epidemiology and outcome. *Clin Perinatol*, 23: 671-688, 1996.
75. Philip, N, Gambarelli, D, Guys, JM, Camboulives, J, Ayme, S: Epidemiological study of congenital diaphragmatic defects with special reference to aetiology. *Eur J Pediatr*, 150: 726-729, 1991.
76. Stege, G, Fenton, A, Jaffray, B: Nihilism in the 1990s: the true mortality of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics*, 112: 532-535, 2003.
77. Wright, JC, Budd, JL, Field, DJ, Draper, ES: Epidemiology and outcome of congenital diaphragmatic hernia: a 9-year experience. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 25: 144-149, 2011.
78. Pober, BR: Overview of epidemiology, genetics, birth defects, and chromosome abnormalities associated with CDH. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 145C: 158-171, 2007.
79. Wilson, JM, Lund, DP, Lillehei, CW, Vacanti, JP: Congenital diaphragmatic hernia--a tale of two cities: the Boston experience. *J Pediatr Surg*, 32: 401-405, 1997.
80. Azarow, K, Messineo, A, Pearl, R, Filler, R, Barker, G, Bohn, D: Congenital diaphragmatic hernia--a tale of two cities: the Toronto experience. *J Pediatr Surg*, 32: 395-400, 1997.
81. Chan, DK, Ho, LY, Joseph, VT: Mortality among infants with high-risk congenital diaphragmatic hernia in Singapore. *J Pediatr Surg*, 32: 95-98, 1997.

82. Harrison, MR, Adzick, NS, Estes, JM, Howell, LJ: A prospective study of the outcome for fetuses with diaphragmatic hernia. *JAMA*, 271: 382-384, 1994.
83. Reyes, C, Chang, LK, Waffarn, F, Mir, H, Warden, MJ, Sills, J: Delayed repair of congenital diaphragmatic hernia with early high-frequency oscillatory ventilation during preoperative stabilization. *J Pediatr Surg*, 33: 1010-1014; discussion 1014-1016, 1998.
84. Wung, JT, Sahni, R, Moffitt, ST, Lipsitz, E, Stolar, CJ: Congenital diaphragmatic hernia: survival treated with very delayed surgery, spontaneous respiration, and no chest tube. *J Pediatr Surg*, 30: 406-409, 1995.
85. Frenckner, B, Ehren, H, Granholm, T, Linden, V, Palmer, K: Improved results in patients who have congenital diaphragmatic hernia using preoperative stabilization, extracorporeal membrane oxygenation, and delayed surgery. *J Pediatr Surg*, 32: 1185-1189, 1997.
86. Mah, VK, Chiu, P, Kim, PC: Are we making a real difference? Update on 'hidden mortality' in the management of congenital diaphragmatic hernia. *Fetal diagnosis and therapy*, 29: 40-45, 2011.
87. Mah, VK, Zamakhshary, M, Mah, DY, Cameron, B, Bass, J, Bohn, D, Scott, L, Himidan, S, Walker, M, Kim, PC: Absolute vs relative improvements in congenital diaphragmatic hernia survival: what happened to "hidden mortality". *J Pediatr Surg*, 44: 877-882, 2009.
88. Skari, H, Bjornland, K, Haugen, G, Egeland, T, Emblem, R: Congenital diaphragmatic hernia: a meta-analysis of mortality factors. *J Pediatr Surg*, 35: 1187-1197, 2000.
89. Samangaya, RA, Choudhri, S, Murphy, F, Zaidi, T, Gillham, JC, Morabito, A: Outcomes of congenital diaphragmatic hernia: a 12-year experience. *Prenatal diagnosis*, 32: 523-529, 2012.
90. van den Hout, L, Schaible, T, Cohen-Overbeek, TE, Hop, W, Siemer, J, van de Ven, K, Wessel, L, Tibboel, D, Reiss, I: Actual outcome in infants with congenital diaphragmatic hernia: the role of a standardized postnatal treatment protocol. *Fetal diagnosis and therapy*, 29: 55-63, 2011.
91. Graham, G, Devine, PC: Antenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in perinatology*, 29: 69-76, 2005.
92. Garne, E, Haeusler, M, Barisic, I, Gjergja, R, Stoll, C, Clementi, M: 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, 2002.
93. Chinn, DH, Filly, RA, Callen, PW, Nakayama, DK, Harrison, MR: Congenital diaphragmatic hernia diagnosed prenatally by ultrasound. *Radiology*, 148: 119-123, 1983.
94. Nakayama, DK, Harrison, MR, Chinn, DH, Callen, PW, Filly, RA, Golbus, MS, De Lorimier, AA: Prenatal diagnosis and natural history of the fetus with a congenital diaphragmatic hernia: initial clinical experience. *J Pediatr Surg*, 20: 118-124, 1985.

95. Gallot, D, Boda, C, Ughetto, S, Perthus, I, Robert-Gnansia, E, Francannet, C, Laurichesse-Delmas, H, Jani, J, Coste, K, Deprest, J, Labbe, A, Sapin, V, Lemery, D: Prenatal detection and outcome of congenital diaphragmatic hernia: a French registry-based study. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 29: 276-283, 2007.
96. Odibo, AO, Najaf, T, Vachharajani, A, Warner, B, Mathur, A, Warner, BW: Predictors of the need for extracorporeal membrane oxygenation and survival in congenital diaphragmatic hernia: a center's 10-year experience. *Prenatal diagnosis*, 30: 518-521, 2010.
97. Hedrick, HL, Crombleholme, TM, Flake, AW, Nance, ML, von Allmen, D, Howell, LJ, Johnson, MP, Wilson, RD, Adzick, NS: Right congenital diaphragmatic hernia: Prenatal assessment and outcome. *J Pediatr Surg*, 39: 319-323; discussion 319-323, 2004.
98. Kastenholz, KE, Weis, M, Hagelstein, C, Weiss, C, Kehl, S, Schaible, T, Neff, KW: Correlation of Observed-to-Expected MRI Fetal Lung Volume and Ultrasound Lung-to-Head Ratio at Different Gestational Times in Fetuses With Congenital Diaphragmatic Hernia. *AJR Am J Roentgenol*, 206: 856-866, 2016.
99. Oluyomi-Obi, T, Kuret, V, Puligandla, P, Lodha, A, Lee-Robertson, H, Lee, K, Somerset, D, Johnson, J, Ryan, G: Antenatal predictors of outcome in prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia (CDH). *J Pediatr Surg*, 52: 881-888, 2017.
100. Albanese, CT, Lopoo, J, Goldstein, RB, Filly, RA, Feldstein, VA, Calen, PW, Jennings, RW, Farrell, JA, Harrison, MR: Fetal liver position and perinatal outcome for congenital diaphragmatic hernia. *Prenatal diagnosis*, 18: 1138-1142, 1998.
101. Graziano, JN: Cardiac anomalies in patients with congenital diaphragmatic hernia and their prognosis: a report from the Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. *J Pediatr Surg*, 40: 1045-1049; discussion 1049-1050, 2005.
102. Bedoyan, JK, Blackwell, SC, Treadwell, MC, Johnson, A, Klein, MD: Congenital diaphragmatic hernia: associated anomalies and antenatal diagnosis. Outcome-related variables at two Detroit hospitals. *Pediatr Surg Int*, 20: 170-176, 2004.
103. Lally, KP, Lally, PA, Van Meurs, KP, Bohn, DJ, Davis, CF, Rodgers, B, Bhatia, J, Dudell, G, Congenital Diaphragmatic Hernia Study, G: Treatment evolution in high-risk congenital diaphragmatic hernia: ten years' experience with diaphragmatic agenesis. *Ann Surg*, 244: 505-513, 2006.
104. Muratore, CS, Wilson, JM: Congenital diaphragmatic hernia: where are we and where do we go from here? *Seminars in perinatology*, 24: 418-428, 2000.
105. Ssemakula, N, Stewart, DL, Goldsmith, LJ, Cook, LN, Bond, SJ: Survival of patients with congenital diaphragmatic hernia during the ECMO era: an 11-year experience. *J Pediatr Surg*, 32: 1683-1689, 1997.
106. DiFiore, JW, Fauza, DO, Slavin, R, Peters, CA, Fackler, JC, Wilson, JM: Experimental fetal tracheal ligation reverses the structural and physiological

- effects of pulmonary hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*, 29: 248-256; discussion 256-247, 1994.
107. Hedrick, MH, Estes, JM, Sullivan, KM, Bealer, JF, Kitterman, JA, Flake, AW, Adzick, NS, Harrison, MR: Plug the lung until it grows (PLUG): a new method to treat congenital diaphragmatic hernia in utero. *J Pediatr Surg*, 29: 612-617, 1994.
108. Cass, DL: Fetal surgery for congenital diaphragmatic hernia: the North American experience. *Seminars in perinatology*, 29: 104-111, 2005.
109. Deprest, JA, Nicolaides, K, Gratacos, E: Fetal surgery for congenital diaphragmatic hernia is back from never gone. *Fetal diagnosis and therapy*, 29: 6-17, 2011.
110. DeKoninck, P, Gomez, O, Sandaite, I, Richter, J, Nawapun, K, Eerdekens, A, Ramirez, JC, Claus, F, Gratacos, E, Deprest, J: Right-sided congenital diaphragmatic hernia in a decade of fetal surgery. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 122: 940-946, 2015.
111. Jani, JC, Nicolaides, KH, Gratacos, E, Valencia, CM, Done, E, Martinez, JM, Gucciardo, L, Cruz, R, Deprest, JA: Severe diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 34: 304-310, 2009.
112. Ruano, R, Yoshisaki, CT, da Silva, MM, Ceccon, ME, Grasi, MS, Tannuri, U, Zugaib, M: A randomized controlled trial of fetal endoscopic tracheal occlusion versus postnatal management of severe isolated congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 39: 20-27, 2012.
113. Deprest, JA, Flake, AW, Gratacos, E, Ville, Y, Hecher, K, Nicolaides, K, Johnson, MP, Luks, FI, Adzick, NS, Harrison, MR: The making of fetal surgery. *Prenatal diagnosis*, 30: 653-667, 2010.
114. Deprest, J, Gratacos, E, Nicolaides, KH: 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, 2004.
115. Kohl, T, Gembruch, U, Filsinger, B, Hering, R, Bruhn, J, Tchatcheva, K, Aryee, S, Franz, A, Heep, A, Muller, A, Bartmann, P, Loff, S, Hosie, S, Neff, W, Schaible, T: Encouraging early clinical experience with deliberately delayed temporary fetoscopic tracheal occlusion for the prenatal treatment of life-threatening right and left congenital diaphragmatic hernias. *Fetal diagnosis and therapy*, 21: 314-318, 2006.
116. Hutcheon, JA, Butler, B, Lisonkova, S, Marquette, GP, Mayer, C, Skoll, A, Joseph, KS: Timing of delivery for pregnancies with congenital diaphragmatic hernia. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 117: 1658-1662, 2010.

117. Safavi, A, Lin, Y, Skarsgard, ED: Perinatal management of congenital diaphragmatic hernia: when and how should babies be delivered? Results from the Canadian Pediatric Surgery Network. *J Pediatr Surg*, 45: 2334-2339, 2010.
118. Reiss, I, Schaible, T, van den Hout, L, Capolupo, I, Allegaert, K, van Heijst, A, Gorett Silva, M, Greenough, A, Tibboel, D: Standardized postnatal management of infants with congenital diaphragmatic hernia in Europe: the CDH EURO Consortium consensus. *Neonatology*, 98: 354-364, 2010.
119. (NIH), NIOH: Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *NIH consensus statement*, 12: 1-24, 1994.
120. Zimmermann, LJ, Janssen, DJ, Tibboel, D, Hamvas, A, Carnielli, VP: Surfactant metabolism in the neonate. *Biology of the neonate*, 87: 296-307, 2005.
121. Van Meurs, K: Is surfactant therapy beneficial in the treatment of the term newborn infant with congenital diaphragmatic hernia? *J Pediatr*, 145: 312-316, 2004.
122. Lally, KP, Lally, PA, Langham, MR, Hirschl, R, Moya, FR, Tibboel, D, Van Meurs, K: Surfactant does not improve survival rate in preterm infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*, 39: 829-833, 2004.
123. Snoek, KG, Reiss, IK, Greenough, A, Capolupo, I, Urlesberger, B, Wessel, L, Storme, L, Deprest, J, Schaible, T, van Heijst, A, Tibboel, D: Standardized Postnatal Management of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus - 2015 Update. *Neonatology*, 110: 66-74, 2016.
124. Vijfhuizen, S, Deden, AC, Costerus, SA, Sloots, CE, Wijnen, RM: Minimal access surgery for repair of congenital diaphragmatic hernia: is it advantageous?--An open review. *Eur J Pediatr Surg*, 22: 364-373, 2012.
125. Lansdale, N, Alam, S, Losty, PD, Jesudason, EC: Neonatal endosurgical congenital diaphragmatic hernia repair: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*, 252: 20-26, 2010.
126. Costerus, S, Zahn, K, van de Ven, K, Vlot, J, Wessel, L, Wijnen, R: Thoracoscopic versus open repair of CDH in cardiovascular stable neonates. *Surgical endoscopy*, 30: 2818-2824, 2016.
127. Vanamo, K, Rintala, R, Sovijarvi, A, Jaaskelainen, J, Turpeinen, M, Lindahl, H, Louhimo, I: Long-term pulmonary sequelae in survivors of congenital diaphragmatic defects. *J Pediatr Surg*, 31: 1096-1099; discussion 1099-1100, 1996.
128. Bos, AP, Hussain, SM, Hazebroek, FW, Tibboel, D, Meradji, M, Molenaar, JC: Radiographic evidence of bronchopulmonary dysplasia in high-risk congenital diaphragmatic hernia survivors. *Pediatr Pulmonol*, 15: 231-234, 1993.
129. Van Meurs, KP, Robbins, ST, Reed, VL, Karr, SS, Wagner, AE, Glass, P, Anderson, KD, Short, BL: Congenital diaphragmatic hernia: long-term outcome in neonates treated with extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr*, 122: 893-899, 1993.

130. Bagolan, P, Casaccia, G, Crescenzi, F, Nahom, A, Trucchi, A, Giorlandino, C: Impact of a current treatment protocol on outcome of high-risk congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*, 39: 313-318; discussion 313-318, 2004.
131. Wischermann, A, Holschneider, AM, Hubner, U: Long-term follow-up of children with diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr Surg*, 5: 13-18, 1995.
132. Dillon, PW, Cilley, RE, Mauger, D, Zachary, C, Meier, A: The relationship of pulmonary artery pressure and survival in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*, 39: 307-312; discussion 307-312, 2004.
133. Bagolan, P, Morini, F: Long-term follow up of infants with congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in pediatric surgery*, 16: 134-144, 2007.
134. Arena, F, Baldari, S, Centorrino, A, Calabro, MP, Pajno, G, Arena, S, Ando, F, Zuccarello, B, Romeo, G: Mid- and long-term effects on pulmonary perfusion, anatomy and diaphragmatic motility in survivors of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int*, 21: 954-959, 2005.
135. Okuyama, H, Kubota, A, Kawahara, H, Oue, T, Kitayama, Y, Yagi, M: Correlation between lung scintigraphy and long-term outcome in survivors of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Pulmonol*, 41: 882-886, 2006.
136. Hayward, MJ, Kharasch, V, Sheils, C, Friedman, S, Dunleavy, MJ, Utter, S, Zurakowski, D, Jennings, R, Wilson, JM: Predicting inadequate long-term lung development in children with congenital diaphragmatic hernia: an analysis of longitudinal changes in ventilation and perfusion. *J Pediatr Surg*, 42: 112-116, 2007.
137. Ijsselstijn, H, Tibboel, D, Hop, WJ, Molenaar, JC, de Jongste, JC: Long-term pulmonary sequelae in children with congenital diaphragmatic hernia. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 155: 174-180, 1997.
138. Cauley, RP, Potanos, K, Fullington, N, Bairdain, S, Sheils, CA, Finkelstein, JA, Graham, DA, Wilson, JM: Pulmonary support on day of life 30 is a strong predictor of increased 1 and 5-year morbidity in survivors of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*, 50: 849-855, 2015.
139. Cauley, RP, Stoffan, A, Potanos, K, Fullington, N, Graham, DA, Finkelstein, JA, Kim, HB, Wilson, JM: Pulmonary support on day 30 as a predictor of morbidity and mortality in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*, 48: 1183-1189, 2013.
140. Sykes, J, McQueen, D, Vaithilingham, L, Mirza, H, Mikkilineni, S, Kalyanaraman, M: Ipsilateral lobar emphysema in an infant with a repaired congenital diaphragmatic hernia. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 12: e205-207, 2011.
141. Srouji, MN, Buck, B, Downes, JJ: Congenital diaphragmatic hernia: deleterious effects of pulmonary interstitial emphysema and tension extrapulmonary air. *J Pediatr Surg*, 16: 45-54, 1981.
142. Yamamoto, H, Parikh, DH: An unusual late presentation of a congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int*, 21: 1021-1022, 2005.

143. Yonekura, T, Hirooka, S, Kubota, A, Hoki, M, Kosumi, T, Yamauchi, K, Oyanagi, H: Surgical intervention for emphysematous pulmonary regions in a postoperative infant with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*, 35: 1820-1821, 2000.
144. Omojola, MF, Reilly, BJ, Mancer, K: Emphysema associated with pulmonary hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. *AJR Am J Roentgenol*, 136: 1007-1009, 1981.
145. Fasching, G, Huber, A, Uray, E, Sorantin, E, Lindbichler, F, Mayr, J: Gastroesophageal reflux and diaphragmatic motility after repair of congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr Surg*, 10: 360-364, 2000.
146. Kieffer, J, Sapin, E, Berg, A, Beaudoin, S, Bargy, F, Helardot, PG: Gastroesophageal reflux after repair of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*, 30: 1330-1333, 1995.
147. Koot, VC, Bergmeijer, JH, Bos, AP, Molenaar, JC: Incidence and management of gastroesophageal reflux after repair of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*, 28: 48-52, 1993.
148. Stolar, CJ, Levy, JP, Dillon, PW, Reyes, C, Belamarich, P, Berdon, WE: Anatomic and functional abnormalities of the esophagus in infants surviving congenital diaphragmatic hernia. *Am J Surg*, 159: 204-207, 1990.
149. Sigalet, DL, Nguyen, LT, Adolph, V, Laberge, JM, Hong, AR, Guttman, FM: Gastroesophageal reflux associated with large diaphragmatic hernias. *J Pediatr Surg*, 29: 1262-1265, 1994.
150. Vanamo, K, Rintala, RJ, Lindahl, H, Louhimo, I: Long-term gastrointestinal morbidity in patients with congenital diaphragmatic defects. *J Pediatr Surg*, 31: 551-554, 1996.
151. Chiu, PP, Ijsselstijn, H: Morbidity and long-term follow-up in CDH patients. *Eur J Pediatr Surg*, 22: 384-392, 2012.
152. Haliburton, B, Mouzaki, M, Chiang, M, Scaini, V, Marcon, M, Moraes, TJ, Chiu, PP: Long-term nutritional morbidity for congenital diaphragmatic hernia survivors: Failure to thrive extends well into childhood and adolescence. *J Pediatr Surg*, 50: 734-738, 2015.
153. Black, MM, Dubowitz, H, Krishnakumar, A, Starr, RH, Jr.: Early intervention and recovery among children with failure to thrive: follow-up at age 8. *Pediatrics*, 120: 59-69, 2007.
154. Corbett, SS, Drewett, RF: To what extent is failure to thrive in infancy associated with poorer cognitive development? A review and meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry*, 45: 641-654, 2004.
155. Mehta, NM, Corkins, MR, Lyman, B, Malone, A, Goday, PS, Carney, LN, Monczka, JL, Plogsted, SW, Schwenk, WF, American Society for, P, Enteral Nutrition Board of, D: Defining pediatric malnutrition: a paradigm shift toward etiology-related definitions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 37: 460-481, 2013.

156. Tracy, S, Estroff, J, Valim, C, Friedman, S, Chen, C: Abnormal neuroimaging and neurodevelopmental findings in a cohort of antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia survivors. *J Pediatr Surg*, 45: 958-965, 2010.
157. Danzer, E, Zarnow, D, Gerdes, M, D'Agostino, JA, Siegle, J, Bebbington, MW, Flake, AW, Adzick, NS, Hedrick, HL: Abnormal brain development and maturation on magnetic resonance imaging in survivors of severe congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*, 47: 453-461, 2012.
158. Nobuhara, KK, Lund, DP, Mitchell, J, Kharasch, V, Wilson, JM: Long-term outlook for survivors of congenital diaphragmatic hernia. *Clin Perinatol*, 23: 873-887, 1996.
159. Lund, DP, Mitchell, J, Kharasch, V, Quigley, S, Kuehn, M, Wilson, JM: Congenital diaphragmatic hernia: the hidden morbidity. *J Pediatr Surg*, 29: 258-262; discussion 262-254, 1994.
160. Bouman, NH, Koot, HM, Tibboel, D, Hazebroek, FW: Children with congenital diaphragmatic hernia are at risk for lower levels of cognitive functioning and increased emotional and behavioral problems. *Eur J Pediatr Surg*, 10: 3-7, 2000.
161. McGahren, ED, Mallik, K, Rodgers, BM: Neurological outcome is diminished in survivors of congenital diaphragmatic hernia requiring extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg*, 32: 1216-1220, 1997.
162. Hunt, RW, Kean, MJ, Stewart, MJ, Inder, TE: Patterns of cerebral injury in a series of infants with congenital diaphragmatic hernia utilizing magnetic resonance imaging. *J Pediatr Surg*, 39: 31-36, 2004.
163. Crankson, SJ, Al Jadaan, SA, Namshan, MA, Al-Rabeeah, AA, Oda, O: The immediate and long-term outcomes of newborns with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int*, 22: 335-340, 2006.
164. Tureczek, I, Caflisch, J, Moehrlen, U, Natalucci, G, Bernet, V, Latal, B: Long-term motor and cognitive outcome in children with congenital diaphragmatic hernia. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 101: 507-512, 2012.
165. Friedman, S, Chen, C, Chapman, JS, Jeruss, S, Terrin, N, Tighiouart, H, Parsons, SK, Wilson, JM: Neurodevelopmental outcomes of congenital diaphragmatic hernia survivors followed in a multidisciplinary clinic at ages 1 and 3. *J Pediatr Surg*, 43: 1035-1043, 2008.
166. Jakobson, LS, Frisk, V, Trachsel, D, O'Brien, K: Visual and fine-motor outcomes in adolescent survivors of high-risk congenital diaphragmatic hernia who did not receive extracorporeal membrane oxygenation. *J Perinatol*, 29: 630-636, 2009.
167. Rasheed, A, Tindall, S, Cueny, DL, Klein, MD, Delaney-Black, V: Neurodevelopmental outcome after congenital diaphragmatic hernia: Extracorporeal membrane oxygenation before and after surgery. *J Pediatr Surg*, 36: 539-544, 2001.
168. Cortes, RA, Keller, RL, Townsend, T, Harrison, MR, Farmer, DL, Lee, H, Picuch, RE, Leonard, CH, Hetherington, M, Bisgaard, R, Nobuhara, KK: Survival of severe congenital diaphragmatic hernia has morbid consequences. *J Pediatr Surg*, 40: 36-45; discussion 45-36, 2005.

169. Cheung, PY, Tyebkhan, JM, Peliowski, A, Ainsworth, W, Robertson, CM: Prolonged use of pancuronium bromide and sensorineural hearing loss in childhood survivors of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr*, 135: 233-239, 1999.
170. Robertson, CM, Tyebkhan, JM, Hagler, ME, Cheung, PY, Peliowski, A, Etches, PC: Late-onset, progressive sensorineural hearing loss after severe neonatal respiratory failure. *Otol Neurotol*, 23: 353-356, 2002.
171. Fligor, BJ, Neault, MW, Mullen, CH, Feldman, HA, Jones, DT: Factors associated with sensorineural hearing loss among survivors of extracorporeal membrane oxygenation therapy. *Pediatrics*, 115: 1519-1528, 2005.
172. Vanamo, K, Peltonen, J, Rintala, R, Lindahl, H, Jaaskelainen, J, Louhimo, I: Chest wall and spinal deformities in adults with congenital diaphragmatic defects. *J Pediatr Surg*, 31: 851-854, 1996.
173. Lally, KP, Paranka, MS, Roden, J, Georgeson, KE, Wilson, JM, Lillehei, CW, Breaux, CW, Jr., Poon, M, Clark, RH, Atkinson, JB: Congenital diaphragmatic hernia. Stabilization and repair on ECMO. *Ann Surg*, 216: 569-573, 1992.
174. Moss, RL, Chen, CM, Harrison, MR: Prosthetic patch durability in congenital diaphragmatic hernia: a long-term follow-up study. *J Pediatr Surg*, 36: 152-154, 2001.
175. Lewis, MA: Multislice CT: opportunities and challenges. *Br J Radiol*, 74: 779-781, 2001.
176. R. Eibel, RB, U. J. Schöpf, P. Leimeister, A. Stadie, M. F. Reiser: Bildanalyse bei der Mehrschicht-Spiral-CT der Lunge mit MPR- und MIP-Rekonstruktionen. *Der Radiologe*, 39: 952-957, 1999.
177. Uffmann, M, Prokop, M: [Multislice CT of the lung. Technique and clinical applications]. *Radiologe*, 41: 240-247, 2001.
178. Ohnesorge, B, Flohr, T, Schaller, S, Klingenberg-Regn, K, Becker, C, Schöpf, UJ, Brüning, R, Reiser, MF: Technische Grundlagen und Anwendungen der Mehrschicht-CT. *Der Radiologe*, 39: 923-931, 1999.
179. Mehnert, F, Pereira, PL, Dammann, F, Erdtmann, B, Hahn, U, Kopp, AF, Vonthein, R, Georg, C, Claussen, CD: [High resolution multislice CT of the lung: comparison with sequential HRCT slices]. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin*, 172: 972-977, 2000.
180. Sartor, K, Albrecht, G: *Neuroradiologie*, Stuttgart ; New York, Thieme.
181. Dirksen, A: Is CT a new research tool for COPD? *The clinical respiratory journal*, 2 Suppl 1: 76-83, 2008.
182. Dirksen, A, Friis, M, Olesen, KP, Skovgaard, LT, Sorensen, K: Progress of emphysema in severe alpha 1-antitrypsin deficiency as assessed by annual CT. *Acta Radiol*, 38: 826-832, 1997.
183. Garcia-Figueiras, R, Goh, VJ, Padhani, AR, Baleato-Gonzalez, S, Garrido, M, Leon, L, Gomez-Caamano, A: CT perfusion in oncologic imaging: a useful tool? *AJR Am J Roentgenol*, 200: 8-19, 2013.
184. Novelline, RA, Squire, LF, Heuck, A: *Früher u.d.T. Squire, Lucy Frank: Radiologie*

- Squire's Radiologie : Grundlagen der klinischen Diagnostik für Studium und Praxis*, Stuttgart ; New York, Schattauer.
185. Achenbach, T, Weinheimer, O, Buschsieweke, C, Heussel, CP, Thelen, M, Kauczor, HU: [Fully automatic detection and quantification of emphysema on thin section MD-CT of the chest by a new and dedicated software]. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin*, 176: 1409-1415, 2004.
186. Goldin, JG: Quantitative CT of emphysema and the airways. *Journal of thoracic imaging*, 19: 235-240, 2004.
187. Sashidhar, K, Gulati, M, Gupta, D, Monga, S, Suri, S: Emphysema in heavy smokers with normal chest radiography. Detection and quantification by HCRT. *Acta Radiol*, 43: 60-65, 2002.
188. Heußel, CP, Achenbach, T, Buschsieweke, C, Kuhnigk, J, Weinheimer, O, Hammer, G, Düber, C, Kauczor, HU: Quantifizierung des Lungenemphysems in der Mehrschicht-CT mittels verschiedener Softwareverfahren. *Fortschr Röntgenstr*, 178: 987-998, 2006.
189. Arakawa, H, Gevenois, PA, Saito, Y, Shida, H, De Maertelaer, V, Morikubo, H, Fujioka, M: Silicosis: expiratory thin-section CT assessment of airway obstruction. *Radiology*, 236: 1059-1066, 2005.
190. Aziz, ZA, Wells, AU, Desai, SR, Ellis, SM, Walker, AE, MacDonald, S, Hansell, DM: Functional impairment in emphysema: contribution of airway abnormalities and distribution of parenchymal disease. *AJR Am J Roentgenol*, 185: 1509-1515, 2005.
191. Cerveri, I, Dore, R, Corsico, A, Zoia, MC, Pellegrino, R, Brusasco, V, Pozzi, E: Assessment of emphysema in COPD: a functional and radiologic study. *Chest*, 125: 1714-1718, 2004.
192. Hayhurst, MD, MacNee, W, Flenley, DC, Wright, D, McLean, A, Lamb, D, Wightman, AJ, Best, J: Diagnosis of pulmonary emphysema by computerised tomography. *Lancet (London, England)*, 2: 320-322, 1984.
193. Adams, H, Bernard, MS, McConnochie, K: An appraisal of CT pulmonary density mapping in normal subjects. *Clinical radiology*, 43: 238-242, 1991.
194. Stern, EJ, Frank, MS: CT of the lung in patients with pulmonary emphysema: diagnosis, quantification, and correlation with pathologic and physiologic findings. *AJR Am J Roentgenol*, 162: 791-798, 1994.
195. Webb, WR, Stein, MG, Finkbeiner, WE, Im, JG, Lynch, D, Gamsu, G: Normal and diseased isolated lungs: high-resolution CT. *Radiology*, 166: 81-87, 1988.
196. Gevenois, PA, De Vuyst, P, de Maertelaer, V, Zanen, J, Jacobovitz, D, Cosio, MG, Yernault, JC: Comparison of computed density and microscopic morphometry in pulmonary emphysema. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 154: 187-192, 1996.
197. Gevenois, PA, de Maertelaer, V, De Vuyst, P, Zanen, J, Yernault, JC: Comparison of computed density and macroscopic morphometry in pulmonary emphysema. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 152: 653-657, 1995.

198. Kalender, WA, Fichte, H, Bautz, W, Skalej, M: Semiautomatic evaluation procedures for quantitative CT of the lung. *J Comput Assist Tomogr*, 15: 248-255, 1991.
199. Hoffman, EA, Reinhardt, JM, Sonka, M, Simon, BA, Guo, J, Saba, O, Chon, D, Samrah, S, Shikata, H, Tschirren, J, Palagyi, K, Beck, KC, McLennan, G: Characterization of the interstitial lung diseases via density-based and texture-based analysis of computed tomography images of lung structure and function. *Academic radiology*, 10: 1104-1118, 2003.
200. Uppaluri, R, Hoffman, EA, Sonka, M, Hunninghake, GW, McLennan, G: Interstitial lung disease: A quantitative study using the adaptive multiple feature method. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 159: 519-525, 1999.
201. Malbouisson, LM, Muller, JC, Constantin, JM, Lu, Q, Puybasset, L, Rouby, JJ, Group, CTSAS: Computed tomography assessment of positive end-expiratory pressure-induced alveolar recruitment in patients with acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 163: 1444-1450, 2001.
202. Remy-Jardin, M, Campistron, P, Amara, A, Mastora, I, Tillie-Leblond, I, Delannoy, V, Duhamel, A, Remy, J: Usefulness of coronal reformations in the diagnostic evaluation of infiltrative lung disease. *J Comput Assist Tomogr*, 27: 266-273, 2003.
203. Bakker, ME, Stolk, J, Putter, H, Shaker, SB, Parr, DG, Piitulainen, E, Russi, EW, Dirksen, A, Stockley, RA, Reiber, JH, Stoel, BC: Variability in densitometric assessment of pulmonary emphysema with computed tomography. *Investigative radiology*, 40: 777-783, 2005.
204. Stoel, BC, Stolk, J: Optimization and standardization of lung densitometry in the assessment of pulmonary emphysema. *Investigative radiology*, 39: 681-688, 2004.
205. Bankier, AA, Madani, A, Gevenois, PA: CT quantification of pulmonary emphysema: assessment of lung structure and function. *Critical reviews in computed tomography*, 43: 399-417, 2002.
206. Coxson, HO, Rogers, RM, Whittall, KP, D'Yachkova, Y, Pare, PD, Sciruba, FC, Hogg, JC: A quantification of the lung surface area in emphysema using computed tomography. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 159: 851-856, 1999.
207. Madani, A, Keyzer, C, Gevenois, PA: Quantitative computed tomography assessment of lung structure and function in pulmonary emphysema. *The European respiratory journal*, 18: 720-730, 2001.
208. Archer, DC, Coblenz, CL, deKemp, RA, Nahmias, C, Norman, G: Automated in vivo quantification of emphysema. *Radiology*, 188: 835-838, 1993.
209. Gierada, DS, Yusen, RD, Villanueva, IA, Pilgram, TK, Slone, RM, Lefrak, SS, Cooper, JD: Patient selection for lung volume reduction surgery: An objective model based on prior clinical decisions and quantitative CT analysis. *Chest*, 117: 991-998, 2000.

210. Christie, P: Roflumilast: a selective phosphodiesterase 4 inhibitor. *Drugs of today (Barcelona, Spain : 1998)*, 41: 667-675, 2005.
211. Hagelstein, C, Henzler, T, Haubenreisser, H, Meyer, M, Sudarski, S, Schoenberg, SO, Neff, KW, Weis, M: Ultra-high pitch chest computed tomography at 70 kVp tube voltage in an anthropomorphic pediatric phantom and non-sedated pediatric patients: Initial experience with 3(rd) generation dual-source CT. *Z Med Phys*, 26: 349-361, 2016.
212. Weis, M, Henzler, T, Nance, JW, Jr., Haubenreisser, H, Meyer, M, Sudarski, S, Schoenberg, SO, Neff, KW, Hagelstein, C: Radiation Dose Comparison Between 70 kVp and 100 kVp With Spectral Beam Shaping for Non-Contrast-Enhanced Pediatric Chest Computed Tomography: A Prospective Randomized Controlled Study. *Investigative radiology*, 52: 155-162, 2017.
213. Zagers, R, Vrooman, HA, Aarts, NJ, Stolk, J, Schultze Kool, LJ, van Voorthuisen, E, Reiber, JH: Quantitative analysis of computed tomography scans of the lungs for the diagnosis of pulmonary emphysema. A validation study of a semiautomated contour detection technique. *Investigative radiology*, 30: 552-562, 1995.
214. Markstaller, K, Arnold, M, Döbrich, M, Heitmann, K, Karmrodt, J, Weiler, N, Uthmann, T, Eberle, B, Thelen, M, Kauczor, HU: Software zur automatischen Quantifizierung von Belüftungszuständen bei akutem Lungenversagen in dynamischen CT-Aufnahmen der Lunge. *Fortschr Röntgenstr*, 173: 830-835, 2001.
215. Collins, J, Stern, EJ: Ground-glass opacity at CT: the ABCs. *American Journal of Roentgenology*, 169: 355-367, 1997.
216. Falconer, AR, Brown, RA, Helms, P, Gordon, I, Baron, JA: Pulmonary sequelae in survivors of congenital diaphragmatic hernia. *Thorax*, 45: 126-129, 1990.
217. Trachsel, D, Selvadurai, H, Bohn, D, Langer, JC, Coates, AL: Long-term pulmonary morbidity in survivors of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Pulmonol*, 39: 433-439, 2005.
218. Hammond, E, Sloan, C, Newell, JD, Jr., Sieren, JP, Saylor, M, Vidal, C, Hogue, S, De Stefano, F, Sieren, A, Hoffman, EA, Sieren, JC: Comparison of low- and ultralow-dose computed tomography protocols for quantitative lung and airway assessment. *Medical physics*, 44: 4747-4757, 2017.
219. Nakayama, DK, Motoyama, EK, Mutich, RL, Koumbourlis, AC: Pulmonary function in newborns after repair of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Pulmonol*, 11: 49-55, 1991.
220. Antunes, MJ, Greenspan, JS, Cullen, JA, Holt, WJ, Baumgart, S, Spitzer, AR: Prognosis with preoperative pulmonary function and lung volume assessment in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics*, 96: 1117-1122, 1995.
221. Kavvadia, V, Greenough, A, Laubscher, B, Dimitriou, G, Davenport, M, Nicolaidis, KH: Perioperative assessment of respiratory compliance and lung volume in infants with congenital diaphragmatic hernia: prediction of outcome. *J Pediatr Surg*, 32: 1665-1669, 1997.

222. Dinger, J, Peter-Kern, M, Goebel, P, Roesner, D, Schwarze, R: Effect of PEEP and suction via chest drain on functional residual capacity and lung compliance after surgical repair of congenital diaphragmatic hernia: preliminary observations in 5 patients. *J Pediatr Surg*, 35: 1482-1488, 2000.
223. Landau, LI, Phelan, PD, Gillam, GL, Coombs, E, Noblett, HR: Respiratory function after repair of congenital diaphragmatic hernia. *Archives of disease in childhood*, 52: 282-286, 1977.
224. Wohl, ME, Griscom, NT, Strieder, DJ, Schuster, SR, Treves, S, Zwerdling, RG: The lung following repair of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr*, 90: 405-414, 1977.
225. Jeandot, R, Lambert, B, Brendel, AJ, Guyot, M, Demarquez, JL: Lung ventilation and perfusion scintigraphy in the follow up of repaired congenital diaphragmatic hernia. *European journal of nuclear medicine*, 15: 591-596, 1989.
226. Langston, C, Kida, K, Reed, M, Thurlbeck, WM: Human lung growth in late gestation and in the neonate. *The American review of respiratory disease*, 129: 607-613, 1984.
227. Thurlbeck, WM, Kida, K, Langston, C, Cowan, MJ, Kitterman, JA, Tooley, W, Bryan, H: Postnatal lung growth after repair of diaphragmatic hernia. *Thorax*, 34: 338-343, 1979.
228. Hochegger, B, Alves, GRT, Irion, KL, Moreira, JdS, Marchiori, EdS: Índice de enfisema pulmonar em coorte de pacientes sem doença pulmonar conhecida: influência da idade. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 38: 494-502, 2012.
229. Mets, OM, van Hulst, RA, Jacobs, C, van Ginneken, B, de Jong, PA: Normal range of emphysema and air trapping on CT in young men. *AJR Am J Roentgenol*, 199: 336-340, 2012.
230. Kawakami, K, Iwano, S, Hashimoto, N, Hasegawa, Y, Naganawa, S: Evaluation of emphysema using three-dimensional computed tomography: association with postoperative complications in lung cancer patients. *Nagoya journal of medical science*, 77: 113-122, 2015.
231. Cheng, T, Li, Y, Pang, S, Wan, H, Shi, G, Cheng, Q, Li, Q, Pan, Z, Huang, S: Normal lung attenuation distribution and lung volume on computed tomography in a Chinese population. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 14: 1657-1668, 2019.
232. Bojanic, K, Grizelj, R, Dilber, D, Saric, D, Vukovic, J, Pianosi, PT, Driscoll, DJ, Weingarten, TN, Pritisanac, E, Schroeder, DR, Sprung, J: Cardiopulmonary exercise performance is reduced in congenital diaphragmatic hernia survivors. *Pediatr Pulmonol*, 51: 1320-1329, 2016.
233. Panitch, HB, Weiner, DJ, Feng, R, Perez, MR, Healy, F, McDonough, JM, Rintoul, N, Hedrick, HL: Lung function over the first 3 years of life in children with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Pulmonol*, 50: 896-907, 2015.
234. Rygl, M, Rounova, P, Sulc, J, Slaby, K, Stranak, Z, Pycha, K, Svobodova, T, Pohunek, P, Skaba, R: Abnormalities in pulmonary function in infants with high-risk congenital diaphragmatic hernia. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*, 159: 497-502, 2015.

235. Gawlitza, J, Haubenreisser, H, Henzler, T, Akin, I, Schonberg, S, Borggreffe, M, Trinkmann, F: Finding the right spot: Where to measure airway parameters in patients with COPD. *Eur J Radiol*, 104: 87-93, 2018.
236. Gawlitza, J, Trinkmann, F, Scheffel, H, Fischer, A, Nance, JW, Henzler, C, Vogler, N, Saur, J, Akin, I, Borggreffe, M, Schoenberg, SO, Henzler, T: Time to Exhale: Additional Value of Expiratory Chest CT in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Canadian respiratory journal*, 2018: 9493504, 2018.

## 8 LEBENS LAUF

### PERSONALIEN

Name und Vorname: Stoll-Dannenhauer, Timm  
Geburtsdatum: 11. März 1992  
Geburtsort: Stuttgart  
Familienstand: Ledig  
Vater: Peter Dannenhauer  
Mutter: Lucia Stoll

### SCHULISCHER WERDEGANG

1998 – 2002 Grundschole Hegensberg-Liebersbronn, Esslingen  
2002 – 2011 Georgii Gymnasium, Esslingen  
07/2011 Abitur

### UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS 2012/13 Beginn des Studiums der Humanmedizin  
An der Universität Heidelberg, med. Fakultät Mannheim  
09/2014 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)  
2014 – 2018 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)  
2018 – 2019 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M3)  
11/2019 Approbation; Note: gut

## 9 DANKSAGUNG

Zuallererst möchte ich mich bei Frau PD Dr. med. Meike Weis für die hervorragende Betreuung und Einarbeitung danken.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. S. Schönberg als Institutsdirektor für die Möglichkeit in dem Institut für Klinische Radiologie und Nuklearmedizin meine Promotionsarbeit durchführen zu können.

Bedanken möchte ich mich des Weiteren bei Frau Prof. Dr. Christel Weiß für die Beratung und geduldige Hilfe bei der Erstellung der statistischen Analyse.

Bedanken möchte ich mich beim Personal der kinderradiologischen Abteilung des Instituts für Klinische Radiologie und Nuklearmedizin für die unkomplizierte Durchführung der Messungen.

Ein großer Dank gebührt meiner Familie und den „Wiffes“, die mich in jeder Situation bedingungslos unterstützt haben und ohne die ich weder diese Arbeit hätte beginnen noch zu Ende schreiben können.

Ebenso danke ich Frau Anna Bullard-Werner für die Unterstützung in Sprache und Grammatik.

Weiterhin danken darf ich dem Späskätzles eV, der für xDrem erheiternde Momente in schwierigen Momenten dieser Arbeit gesorgt hat.