

Aus der Kinderchirurgischen Klinik
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. Lucas M. Wessel)

Surveillance postoperativer Wundinfektionen nach minimalinvasiver
operativer Therapie einer kongenitalen Zwerchfellhernie – Analyse des
eigenen Patientenkollektivs im Zeitraum 2009 – 2018

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

vorgelegt von
Malte Duis

aus
Bad Soden am Taunus
2021

Dekan: Prof. Dr. med. S. Goerd
Referent: Prof. Dr. Dr. h.c. Lucas M. Wessel

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	1
1 EINLEITUNG.....	3
1.1 Kongenitale Zwerchfellhernien.....	3
1.2 Embryologie und Ätiologie der kongenitalen Zwerchfellhernie	3
1.3 Pathophysiologie.....	6
1.4 Epidemiologie.....	8
1.5 Diagnostik	8
1.6 Therapie	10
1.7 Morbidität und Mortalität.....	16
1.8 Nosokomiale Infektionen.....	17
1.9 Surveillance nosokomialer postoperativer Wundinfektionen.....	17
2 MATERIAL UND METHODEN.....	19
2.1 Patientenkollektiv	19
2.2 Einschlusskriterien	19
2.3 Ausschlusskriterien	19
2.4 Datenerfassung und Bearbeitung	20
2.5 Probleme bei der Datenerfassung	22
2.6 Statistische Auswertung.....	22
2.7 Ethikkommission	23
2.8 OP-Methode.....	23
2.9 Surveillance postoperativer Wundinfektionen	27
3 ERGEBNISSE	35
3.1 Patientenkollektiv	35
3.2 Demographische Daten	35
3.3 Charakteristika der kongenitalen Zwerchfellhernie	37

3.4	Charakteristika der Operationstechnik	40
3.5	Begleiterkrankungen	42
3.6	Fremdkörper.....	44
3.7	Antibiotische Therapie.....	47
3.8	Nachweis potenziell pathogener Erreger	49
3.9	NNIS-Score und WI-Rate	50
3.10	Ergebnis der Surveillance.....	51
3.11	Weitere postoperative Komplikationen	52
4	DISKUSSION	53
5	ZUSAMMENFASSUNG	62
6	LITERATURVERZEICHNIS	64
7	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	70
8	LEBENS LAUF	72
9	DANKSAGUNG.....	73

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ABS	Antibiotic Stewardship
AEMP	Aufbereitungseinheit für Medizinprodukte
aMR-FLV	Absolute Magnetic Resonance-Fetal-Lung-Volume
APGAR	Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration
APPE-Ki	Appendektomie - Kinderchirurgie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BK	Blasenkatheter
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CDH	Congenital Diaphragmatic Hernia (angeborene Zwerchfellhernie)
CLD	Chronic Lung Disease (Chronische Lungenerkrankung)
CPAM	Congenital Pulmonary Airway Malformation (zystisch adenomatoide Malformation)
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CRP	C-reaktives Protein
DALY	Disability-Adjusted Life-Year
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
EARS-Net	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
ECDC	European Center for Disease Control and Prevention
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
ESBL	Extended-Spectrum-Betalaktamase
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
HFOV	High Frequency Oscillation Ventilation (Hochfrequenzbeatmung)
ICR	Interkostalraum
IfSG	Infektionsschutzgesetz
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
KNS	Koagulase-negativer Staphylokokkus
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
LAF	Laminar Airflow
LHR	Lung-To-Head-Ratio
MAP	Mean Arterial Pressure (mittlerer arterieller Druck)
MIC	Minimalinvasive Chirurgie
MRE	Multiresistenter Erreger
MRGN	Multiresistente gramnegative Bakterien
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MRT	Magnetresonanztomografie
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NIV	Nicht-invasive Ventilation
NNIS	National Nosocomial Infection Surveillance Score
NO	Stickstoffmonoxid
NRR	Nasen-Rachen-Raum

NRZ	Nationales Referenzzentrum
OP	Operation
OPS	Operationen– und Prozedurenschlüssel
o/e LHR	Observed-To-Expected LHR
o/e MR-FLV	Observed-To-Expected MR-FLV
PAP	Perioperative Antibiotikaphylaxe
PCT	Procalcitonin
PDE-5	Phosphodiesterase-5
PEEP	Positive Endexpiratory Pressure (Positiver endexpiratorischer Druck)
PIP	Positive Inspiratory Pressure (Spitzendruck)
POAP	Präoperative Orale Antibiotikaphylaxe
PPHN	Persistierende Pulmonale Hypertonie des Neugeborenen
PSI	Port Site Infection
pVK	Peripherer Venenkatheter
SAS	Statistical Analysis Systems
SNAP – II	Score for Neonatal Acute Physiology
SOP	Standard Operation Procedure
SSI	Surgical Site Infection (postoperative Wundinfektion)
SSW	Schwangerschaftswoche
WI-Rate	Wundinfektionsrate
ZVK	Zentralvenöser Katheter

1 EINLEITUNG

1.1 Kongenitale Zwerchfellhernien

Fehlbildungen gehören zu den komplexen Herausforderungen in der Medizin¹. Hierzu zählt unter anderem die kongenitale Zwerchfellhernie (CDH). Mit einer Häufigkeit von ca. 8 % aller angeborenen Fehlbildungen der Lebendgeborenen² gehört die kongenitale Zwerchfellhernie zu den häufigen Fehlbildungen im Kindesalter.

Aufgrund eines Defektes im Zwerchfellmuskel prolabieren die abdominellen Organe bereits intrauterin in den Thorax. Infolgedessen wird die Entwicklung der Lunge beeinträchtigt, Lungenhypoplasie und pulmonale Hypertonie mit Einfluss auf die Morbidität und Mortalität des Neugeborenen sind die Folge^{3,4}. Die Diagnose der Zwerchfellhernie kann in bis zu 80 % der Fälle bereits pränatal mithilfe der Sonographie gestellt werden². Hierfür bieten sich der hochauflösende Ultraschall sowie die Magnetresonanztomographie (MRT) an, mit der insbesondere die prognosebestimmende Lungenhypoplasie anhand der „Lung-To-Head-Ratio“ (LHR) bestimmt werden kann². Therapeutisch steht zunächst die kardiopulmonale Stabilisierung des Kindes im Vordergrund, welche in besonders schweren Fällen durch Einsatz der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) erreicht werden kann. Nach einer ausreichenden Stabilisierungsphase wird der Defekt dann operativ versorgt, entweder durch Primärnaht des Zwerchfells (Diaphragmas) oder einen additiven Patch. Trotz aller medizinischen Fortschritte handelt es sich bei der CDH um eine Erkrankung mit einer hohen Mortalität von 10-40 %⁵.

1.2 Embryologie und Ätiologie der kongenitalen Zwerchfellhernie

Das Zwerchfell ist ein essenzieller Skelettmuskel, der eine wichtige mechanische Funktion bei der Atmung und als anatomische Grenze zwischen Thorax und Abdomen hat⁶.

Die Entwicklung des Diaphragmas findet zwischen der vierten und 12. Schwangerschaftswoche (SSW) statt. Der kuppelförmige Muskel entsteht aus vier Komponenten, zu denen das Septum transversum, die Pleuroperitonealmembranen, das dorsale Mesenterium des Ösophagus und Anteile aus der Körperwand zählen⁷. Während der Entwicklung bildet das Septum transversum zwischen der Bauch- und der Perikardhöhle die erste Scheidewand. Es entsteht durch die Faltenbildung der Thoraxwand und wächst nach dorsal. Von der gegenüberliegenden Körperseite wächst eine weitere Falte Richtung zentral, wodurch die Teilung der pleuroperikardialen von der peritonealen Höhle entsteht. Ein Teil der Leber ist während der frühen Entwicklung in das Septum eingebettet.

Zusammen mit den Pleuroperitonealmembranen bildet sich das primitive Zwerchfell. Diese verschmelzen in der achten SSW mit dem Septum transversum sowie dem Mesenterium des Ösophagus und vervollständigen somit die Scheidewand. Das Mesenterium bildet hierbei die beiden Zwerchfellschenkel, welche als paarige

Muskelstränge von der Wirbelsäule zum Centrum tendineum ziehen und so den pleuroperitonealen Kanal verschließen. Bei Persistenz des pleuroperitonealen Kanals entwickelt sich die Bochdalek-Hernie. Die zeitliche Verzögerung des Schlusses der linken Seite spielt bei der prozentualen Verteilung der Seite der Hernie zu Gunsten der linken Seite eine entscheidende Rolle. Da sich der Kanal links dorsal erst später verschließt, ist ein Defekt auf dieser Seite häufiger vorzufinden ^{2, 8}.

In der weiteren Entwicklung vergrößert sich die Pleurahöhle und dehnt sich auf die laterale und dorsale Körperwand aus, die sich in eine innere und eine äußere Schicht spaltet. Die Äußere wird zur Brustwand, während die innere Körperwand die randständigen Anteile des Diaphragmas bildet. Hierbei entsteht durch steil nach kranial aufsteigende Zwerchfellpartien die typische kuppelförmige Formation.

Im Laufe der Entwicklung kommt es zu einer deutlichen Lageveränderung des Zwerchfells. Während der vierten SSW liegt es auf Höhe der dritten bis fünften zervikalen Somiten, aus denen in der fünften SSW Myoblasten sowie Nervenfasern in das Diaphragma einwandern. Infolgedessen sind die Nervi phrenici, welche aus den ventralen Ästen des dritten bis fünften zervikalen Spinalnerven gebildet werden, für die sensible und motorische Innervation zuständig. Diese verlängern sich während des relativen Deszensus des Diaphragmas, ausgelöst durch das schnelle Wachstum des Rückens, sodass sich das Zwerchfell während der sechsten SSW auf Höhe der thorakalen Somiten und in der achten SSW auf Höhe des ersten Lumbalwirbels befindet.

Im weiteren Verlauf differenzieren sich die Myoblasten zu quergestreifter Muskulatur, während der größte Teil des Septum transversum zu einer Sehnenplatte, dem sogenannten Centrum tendineum, wird. Die Myoblasten stammen jedoch nicht ausschließlich aus den zervikalen, sondern auch teilweise aus den thorakalen Somiten sowie dem Mesoderm des Septums.

Im Falle eines reduzierten oder fehlenden Einwachsens der Muskelzellen kommt es zu einer echten Zwerchfellhernie mit Herniensack. Der Mangel an Vorläuferzellen führt zu muskelarmen Bereichen, welche bedeutend schwächer sind und somit die Herniation der Bauchorgane in den Thorax begünstigt ^{1, 9}. Im Gegensatz hierzu entsteht die kongenitale Zwerchfellrelaxation durch die Entwicklung einer hypoplastischen Muskulatur ¹.

Neben dem Diaphragma selbst muss auch die Entwicklung der Lunge betrachtet werden. In der vierten SSW entsteht am unteren Ende der ventralen Wand des Schlunddarms auf dessen kaudaler Seite die Laryngotrachealrinne. Diese wird mit endodermalem Epithel ausgekleidet. Hieraus geht Ende der vierten SSW die Lungenknospe hervor. Am unteren Ende bildet sich die Trachealknospe, welche sich in die primären Bronchialknospen verzweigt. Aus diesen entstehen die Stammbronchien, welche wiederum die Lappen-, Segment- und intersegmentale Bronchien bilden.

Die Lungenentwicklung kann in vier Phasen gegliedert werden:

- Pseudoglanduläre Phase (6.-16. SSW)
- Kanalikuläre Phase (16.-26. SSW)
- Sakkuläre Phase (26. SSW – Geburt)
- Alveoläre Phase (32. SSW – 8. Lebensjahr)

In der ersten Phase entwickeln sich die Bronchioli terminalis, welche sich in der zweiten Phase während der Bildung der Bronchioli respiratorii und der Ductus alveolares weiten. Hierbei findet auch eine starke Vaskularisierung des Lungengewebes statt. Aus den Ductus alveolares gehen während der sakkulären Phase die Sacculi terminales hervor, gleichzeitig formen die Alveolarepithelien ein Kapillarnetz. Die Alveolen entstehen in der letzten Phase der Lungenentwicklung.

Im Fall einer CDH stellt die abnorme Vaskularisierung des Lungengewebes einen ausschlaggebenden Faktor bei der Entstehung der Lungenhypoplasie dar ¹. In Kombination mit den hernierten Bauchorganen, welche eine mechanische Behinderung bewirken, kommt es zu einer Hypoplasie der Lunge (s. Abschnitt 1.3 Pathophysiologie).

Eine der schwerwiegendsten Komplikationen ist das Zusammenspiel zwischen der beschriebenen Lungenhypoplasie und der daraus resultierenden pulmonalen Hypertonie. Die zugrundeliegende Pathogenese ist trotz intensiver Forschung in den letzten Jahrzehnten immer noch unklar ^{10, 11}.

Ein möglicher Ansatz ist die „Dual-Hit-Hypothese“ ⁸. Diese postuliert die Kombination des Zwerchfeldefekts sowie der pulmonalen Hypertonie anhand von zwei Ereignissen. Lange wurde angenommen, dass die pulmonale Hypertonie eine Folge der Herniation der abdominalen Organe in den Thorax mit Störung der Entwicklung des pulmonalen Kreislaufs ist. Das Nitrofenmodell ⁸ legt jedoch nahe, dass die Lungenentwicklung bereits vor dem fehlerhaften Verschluss des Zwerchfells gestört ist. Dies wird als „First-Hit“ bezeichnet. Nitrofen behindert die „Verzweigung“ der Bronchien und interagiert mit der Proliferation sowie der Apoptose.

Der „Second-Hit“ ist das durch die Bauchorgane behinderte Wachstum der ipsilateralen Lunge durch die verminderten fetalen Atembewegungen ¹¹. Beteiligt an der Kompression der Lunge können sowohl der Darm, die Leber, der Magen und die Milz sein.

Zusammengefasst wird angenommen, dass es durch genetische sowie umweltbedingte Faktoren zu einem „First-Hit“ kommt, welcher zu einem abnormen Wachstum der Lunge führt, während der „Second-Hit“ durch die hernierten abdominalen Organe zur weiteren Wachstumseinschränkung auf der ipsilateralen Seite führt.

Bei der Analyse möglicher genetischer Ursachen für die Entwicklung einer CDH zeigt sich ein sehr heterogenes Muster. Bei 30 % der Neugeborenen mit einer CDH konnte eine genetische Ursache festgestellt werden. Zu diesen gehören

Chromosomenanomalien, Kopienzahlvariationen oder Sequenzvariationen. Betroffen waren unter anderem die Transkriptionsfaktoren GATA4, ZFPM2, NR2F2, WT1 sowie die durch Retinoidsäure beteiligten Signalwege, welche in Tierexperimenten, aber auch in humanen Studien nachgewiesen werden konnten^{1, 10}. Hierbei wird von Mosaikmutationen in den Fibroblasten ausgegangen⁹. Diese Annahme wird aufgrund der niedrigen Konkordanz zwischen Zwillingen (15,6 %) sowie Geschwistern (1-2 %) gestützt¹².

Zusätzlich sind über 70 Syndrome beschrieben, die mit einer Zwerchfellhernie einhergehen können. Zu den häufigsten assoziierten Chromosomenanomalien zählen die Trisomie der Chromosomen 13, 18 und 21, das Turner-Syndrom oder die Trisomie X¹. Weitere Beispiele sind das Donnai-Barrow-Syndrom, Marfan-Syndrom, Beckwith-Wiedemann-Syndrom sowie VACTERL-Assoziationen oder CHARGE-Assoziationen^{1, 2}.

Schwerwiegende Komorbiditäten sind weitere Herausforderungen in Zusammenhang mit dem Auftreten einer CDH. Hierzu zählen beispielsweise strukturelle kardiale Fehlbildungen. Diese werden bei 10-35 % der Fälle beobachtet, was einer deutlich höheren Inzidenz als bei gesunden Neonaten entspricht¹³.

1.3 Pathophysiologie

Bei einer Zwerchfellhernie kommt es zu einer Reihe weiterer Komplikationen. Pathophysiologisch relevant sind hierbei Auswirkungen auf die Lunge, Gefäße, das Herz und Abdomen.

Wie bereits beschrieben, wird die „Dual-Hit“-Hypothese zur Erklärung der Lungenhypoplasie herangezogen. Bereits intrauterin kommt es durch die Störung der Aufzweigung der Bronchien zu einer beidseitigen Lungenhypoplasie. Das Wachstum der Lunge wird zusätzlich durch die ipsilateral herniierten Bauchorgane behindert, wodurch es zu einer unterschiedlichen Lungengröße kommt. Dies führt zu einem geringeren DNA-Gehalt, Volumen und Gewicht der ipsilateralen sowie in einem geringeren Ausmaß auch der kontralateralen Lunge².

Als weitere Komplikation konnten Kitagawa et al.¹⁴ bereits 1971 eine Verminderung der Aussprossung der Lungenarterien mit einer Mediawandverdickung zeigen. Die physiologische Rückentwicklung der Mediawandverdickung findet nicht statt¹⁵. Diese Gefäßrarefizierung mit der beschriebenen Wandveränderung bedingt eine pulmonale Hypertonie (Abbildung 1). Hinzu kommt eine veränderte Vasoreaktivität., die eine pulmonale Hypertonie zusätzlich unterhalten kann. Als Grund wird eine Imbalance der autonomen Innervation angenommen. Eine verstärkte sympathische sowie eine verminderte parasympathische Innervation während der frühen Lungenentwicklung spielen hierbei eine Rolle⁵. In der Literatur wurde aber auch eine Veränderung der endothelvermittelten Relaxation der Gefäße beschrieben. Diskutiert wird auch das Zusammenspiel zwischen vasokonstriktorisches und -dilatatorischen Mediatoren².

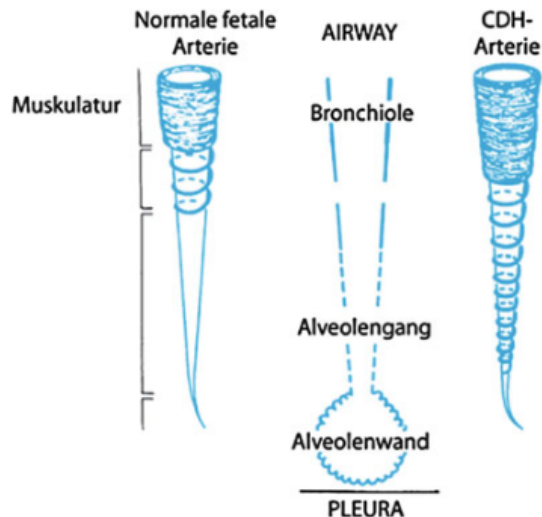


Abbildung 1: Vergleich des Aufbaus der pulmonalen Arterien eines gesunden Kindes und eines Kindes mit CDH (Mit frdl. Genehmigung von Springer aus: Kinderchirurgie – Viszerale und allgemeine Chirurgie des Kindesalters²)

Die pulmonale Hypertonie kann folglich zu einer Hypertrophie des rechten Ventrikels sowie einer verminderten Auswurfleistung des linken Ventrikels führen. Die eingeschränkte Ejektionsleistung des linken Ventrikels führt zu einem Rückstau im linken Atrium, welcher sich pulmonal-venös fortsetzen kann. Dieser Circulus vitiosus verstärkt zusätzlich die vorbestehende pulmonale Hypertonie.

Zur Umgehung der vorherrschenden Druckunterschiede entsteht über den Ductus arteriosus Botalli sowie das offene Foramen ovale ein Rechts-Links-Shunt, sodass ein persistierender fetaler Kreislauf aufrechterhalten wird.

Darüber hinaus wurde ein signifikant kleinerer Durchmesser der Pulmonalarterien, verglichen mit an einer zystisch adenomatoiden Malformation (CPAM) leidenden Kindern, beschrieben. Diese Hypoplasie sowie ein deutlich vergrößerter Gefäßwiderstandsindex im Vergleich zur CPAM können als prädiktiver Marker für eine persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPHN) gewertet werden¹⁶.

Das verkleinerte Abdomen stellt eine weitere Komplikation dar. Durch die Herniation der abdominalen Organe in den Thorax fehlt der Wachstumsreiz für die Bauchwand. Die Kinder zeigen bei der Geburt ein eingefallenes Abdomen, klinisch als Wespentaille beschrieben. Dies gilt es vor allem im Hinblick auf den bei der Reposition fehlenden abdominalen Raum und das infolge der Drucksteigerung mögliche abdominale Kompartmentsyndrom zu berücksichtigen.

Die sonst übliche Darmrotation bleibt im Zusammenhang mit einer CDH aus, ebenso die sekundäre dorsale Fixation der Mesenterialwurzel am Retroperitoneum. Infolgedessen ist ein Abknicken der Pars descendens duodeni (duodenales Kinking) möglich. Dies kann im weiteren Verlauf den Nahrungsaufbau erschweren.

1.4 Epidemiologie

Die Prävalenz der kongenitalen Zwerchfellhernie wird in der Literatur mit 1:2000 - 3000 aller Lebendgeborenen angegeben ^{1, 8, 11, 17}.

In der 2015 erschienenen Studie von McGivern et al. ¹⁸ wurde anhand der 31 europäischen Register EUROCAT eine Prävalenz von 2,3 pro 10.000 Lebendgeburten ermittelt. Hierbei wurden allerdings nur die „isolierten“ Zwerchfellhernien berücksichtigt. Mehrlingsgeburten, chromosomale Anomalien oder andere genetische Syndrome flossen nicht in die Auswertung mit ein.

1.5 Diagnostik

1.5.1 Pränatale Diagnostik

Die kongenitale Zwerchfellhernie kann in ca. 50 % aller Fälle pränatal diagnostiziert werden ^{1, 19}, in spezialisierten Zentren und „in geübten Händen (mindestens DEGUM II (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin)) sollte die CDH in 80 % der Fälle sonografisch pränatal diagnostiziert werden“ ².

Als diagnostische Instrumente werden sowohl der abdominelle Ultraschall als auch die MRT genutzt. Hiermit wird die bereits ab der 18. SSW erkennbare CDH detektiert, das fetale Lungenvolumen abgeschätzt sowie bedeutsame Begleitfehlbildungen erkannt ¹. Mithilfe der Sonografie kann die Zwerchfellhernie in den meisten Fällen bereits pränatal diagnostiziert sowie für die Mortalität und die Entwicklung einer Lungenhypoplasie prognostisch bedeutsame Relation zwischen Kopfdurchmesser und Lungengröße (LHR) bestimmt werden ²⁰. Diese LHR wird durch Division der Größe der kontralateral des Defekts liegenden Lunge durch den kindlichen Kopfumfang bestimmt ²¹. Die sich hieraus errechnende LHR spiegelt die Überlebenswahrscheinlichkeit wider ²⁰. Als optimaler Zeitpunkt wird der Zeitraum zwischen der 22. und 32. SSW angegeben, mit dem ein verbesserter prädiktiver Wert für das Überleben geliefert werden kann ³. Werte unter 1,0 mit einer zusätzlichen Herniation der Leber gehen mit einer schlechteren Prognose einher ²¹ (< 50 % Überlebenswahrscheinlichkeit ¹⁶). Eine LHR < 1, detektiert vor der 28. SSW, wird ebenfalls als kritischer Parameter für das Überleben gewertet ^{4, 22}.

Da die Sonografie eine große Variabilität zwischen den Untersuchern zeigt, wurde zur besseren Vergleichbarkeit die „Observed-To-Expected LHR“ (o/e LHR) eingeführt. Diese stellt die LHR zwischen kranken und gesunden Feten derselben Schwangerschaftswoche gegenüber, wobei sich dieser Wert im Verlauf der Schwangerschaft nur geringfügig verändert ²². o/e LHR-Werte ≤ 25 % bei einer linksseitigen Zwerchfellhernie gehen mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von 25 % einher ³.

Zusätzlich bedeutet eine verminderte o/e LHR eine verlängerte Beatmungsdauer und bei gleichzeitig hernierter Leber eine höhere Wahrscheinlichkeit für die Notwendigkeit des CDH-Verschlusses mit Fremdmaterial ²³. Eine Vorhersage für die Entwicklung

einer pulmonalen Hypertonie ist jedoch anhand der pränatalen o/e LHR nicht möglich²³.

Eine objektivere Darstellung bietet die MRT. Mit dieser Methode kann die Lage des linken Leberlappens sowie die Größe und das Volumen der Lunge sehr genau bestimmt werden^{24, 25}.

Dies hat für das Kind sowohl prognostisch, da die Herniation des linken Leberlappens mit einer höheren Sterblichkeit einhergeht¹⁹, als auch diagnostisch, wie dem Einleiten einer genetischen Untersuchung oder dem Stellen der Indikation zur pränatalen Therapie, eine Bedeutung.

Das in der MRT bestimmte absolute fetale Lungenvolumen (aMR-FLV) kann in Vergleich mit dem eines gesunden Feten derselben SSW gesetzt werden, um so das „Observed-To-Expected MR-FLV“ (o/e MR-FLV) zu bestimmen. Die MRT ist im Vergleich zur Sonografie auch bei Oligohydramnion, bei Zwillingsschwangerschaften sowie übergewichtigen Müttern gut beurteilbar²⁴.

Hinzu kommt, dass die o/e LHR einen 1,5 – 1,8-fach höheren Wert liefert als die mittels MRT bestimmte o/e FLV²⁵. Die Erklärung hierfür liefern Peralta et al.²⁶. Bei der Sonografie werden zwei senkrecht zueinander laufende Geraden miteinander multipliziert. Folglich müsste die Lunge rechteckig sein. Diese falsche Annahme erklärt die falsch hohe o/e LHR im Vergleich zur o/e MR-FLV.

Trotz dieser Kritik stellt die o/e LHR sowie die o/e MR-FLV für die linksseitige Hernie einen verlässlichen Vorhersagewert dar, sodass das postpartale Überleben, die Notwendigkeit einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) sowie die Art der operativen Versorgung prognostiziert werden können^{21, 23, 24}.

Bei einem o/e LHR > 50 % und/oder einer o/e MR-FLV > 35 % der Norm ist bei 15 % der Patienten die Notwendigkeit zur ECMO gegeben. Aufgrund der geringen Datenlage besteht in der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie⁴ (DGKCH) Uneinigkeit darüber, ob die Entbindung an einer Klinik ohne Möglichkeit zu einer ECMO-Therapie, jedoch mit Erfahrung im Management von Zwerchfellhernien, oder an einem ECMO-Zentrum stattfinden sollte. Obwohl o/e LHR und o/e MR-FLV zusammen einen besseren Vorhersagewert für chronische Lungenerkrankungen (CLD) und die Notwendigkeit der ECMO liefern, reicht zur Vorhersage der postnatalen Sterblichkeit die o/e LHR aus²¹. Es gilt jedoch zu beachten, dass dieses errechnete Lungenvolumen nicht immer der tatsächlichen kardiopulmonalen Funktion des Neugeborenen entspricht¹. Deshalb sollte ein kombinierter Ansatz aus Morphologie, Physiologie sowie den genetischen Informationen angestrebt werden, um festzustellen, von welcher Behandlung der Fetus aktuell am meisten profitiert¹.

1.5.2 Postnatale Diagnostik

Wurde die Diagnose einer CDH nicht bereits pränatal gestellt, sollte dies bei der ersten klinischen Untersuchung, ergänzt durch eine Sonografie sowie eine konventionelle radiologische Diagnostik des Thorax und Abdomens, erfolgen.

Das Leitsymptom bei großen Defekten stellt das Atemnotsyndrom des Neugeborenen dar. In der klinischen Beurteilung des Neugeborenen liefern ein eingefallenes Abdomen, ein pathologischer APGAR-Score, eine Zyanose sowie ein expiratorisches Stöhnen Hinweise auf eine Zwerchfellhernie.

Bei der Auskultation des Thorax können Darmgeräusche auf der betroffenen Seite auffallen, während sich die Herztöne aufgrund der Mediastinalverlagerung zur gegenüberliegenden Seite verschieben. Sonografisch ist die Mediastinalverlagerung des Herzens zur kontralateralen Seite bildmorphologisch nachweisbar, ebenso eine pathologische Lage von Magen und Leber. Ferner zeigt sich in der Röntgenübersichtsaufnahme von Thorax und Abdomen ein mit Darmschlingen gefüllter Thorax (Enterothorax), die Zwerchfellkuppel ist schlecht abgrenzbar, der luftgefüllte Magen liegt als große Luftblase intrathorakal. Dies kann durch die Darstellung einer vorher eingebrachten Magensonde verdeutlicht werden.

1.6 Therapie

Die Therapie der kongenitalen Zwerchfellhernie hat in den vergangenen 20 Jahren bedeutende Fortschritte gemacht. Dies liegt vor allem an der verbesserten pränatalen Diagnostik und interventionellen Therapie sowie der optimierten Behandlung auf der Intensivstation mit dem Ziel der Protektion der Lunge vor Schäden durch mechanische Ventilation oder sehr hohe Sauerstoffkonzentrationen ¹.

1.6.1 Pränatale Therapie

Die pränatale Therapie hat das Ziel, die Schwere der pulmonalen Hypertonie zu vermindern sowie das Lungenwachstum anzuregen.

Hierbei bietet die fetale endoskopische Trachealokklusion (FETO) eine Therapieoption. Dieses Verfahren dient der Förderung des Wachstums der Lunge, indem das Fruchtwasser, welches die fetale Lunge füllt, am Austreten gehindert wird ¹. Der Ballon wird in der 26. – 28. SSW eingesetzt und bis zur 34. Woche belassen. Allerdings ist die FETO vornehmlich für Patienten mit einem geringen Lungenvolumen und einem hohen Mortalitätsrisiko vorbehalten ¹. Trotz der Verbesserung dieser Methode sind Aborte, Frühgeburten, Infektionen von Mutter und Kind sowie Blutverlust ebenso wie Verletzungen der fetalen Atemwege mögliche Komplikationen¹. Somit bleibt es eine Herausforderung, diejenigen Patienten zu identifizieren, welche am wahrscheinlichsten von diesem Eingriff profitieren.

Das CDH EURO Konsortium empfiehlt daher, dass die FETO nicht außerhalb von klinischen Studien durchgeführt werden sollte ²⁷.

Das Gefäßwachstum der Lunge bereits intrauterin zu beeinflussen, stellt einen weiteren Therapieansatz dar.

Ein Vergleich zwischen der CDH und der CPAM der Arbeitsgruppe von Derderian et al. ¹⁶ unterstützt die These, dass es sich bei der Zwerchfellhernie um einen multifaktoriellen Ursprung der pulmonalen Hypertonie handelt und suggeriert den pränatalen Einsatz von Medikamenten, um die Ausprägung von Gefäßveränderungen positiv zu beeinflussen.

Beginnt man die Therapie mit dem Phosphodiesterase-5-Inhibitor (PDE-5-Inhibitor) Sildenafil bereits pränatal, so zeigte sich eine verringerte pulmonale Hypertonie postnatal ¹. Dies konnte in der Studie von Kattan et al. ¹⁷ am Beispiel von Ratten gezeigt werden. Während die Gruppe mit Sildenafil signifikant mehr Arteriolen bildeten, zeigte die Vergleichsgruppe mit Dexamethason eine signifikante Verminderung der pulmonalen Arterien und Arteriolen sowie deren Mediawanddicke.

Auch Russo et al. ²⁸ konnten an ihrem Tiermodell den positiven Effekt von Sildenafil bereits während der Schwangerschaft zeigen. Unter medikamentöser Inhibition der PDE-5 zeigte sich eine verbesserte vaskuläre Verzweigung, ein verminderter pulmonal-arterieller Widerstand sowie eine verbesserte Lungenmorphologie mit optimierter Atemmechanik.

1.6.2 Peripartale Therapie

Postnatal sollte das Neugeborene sofort sediert, intubiert und beatmet werden, von einer Masken- oder Beutelbeatmung vor Intubation sollte jedoch abgesehen werden. Zusätzlich wird die Anlage einer Magensonde empfohlen ^{3,4}.

Die Beatmung verläuft anhand eines Stufenschemas. Es sollte mit einer „gentle Ventilation“ (max. Beatmungsdruck 25 cmH₂O, positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) 3-4 cmH₂O, Frequenz 60-80/min (I.:E. 1:2), max. 100 % O₂) begonnen werden, wobei das Ziel ein präduktaler SpO₂ von > 90 % sein sollte. Sollte der paO₂ präduktal unter 80 mmHg fallen, sollte eine Therapie mit inhalativem Stickstoffmonoxid (NO) begonnen werden ⁴.

Eine permissive Hyperkapnie wird mit einem verbesserten Überleben und einer Minimierung der Lungenschäden durch freie Sauerstoffradikale assoziiert ³. Bei anhaltender Hyperkapnie kann eine Hochfrequenzbeatmung (HFOV) genutzt werden, um eine bessere CO₂-Elimination zu gewährleisten ⁴.

Die HFOV sollte jedoch, obwohl sie eine sichere und effektive Option darstellt, als Reservemaßnahme und nicht als initialer Beatmungsmodus genutzt werden. Snoek et al. ²⁹ zeigten in ihrer Studie, dass Kinder, die eine konventionelle Beatmung erhielten, diese vergleichsweise kürzer benötigten und die Notwendigkeit für eine Therapie mithilfe der ECMO seltener bestand. Ergibt sich mithilfe der HFOV keine

Verbesserung der respiratorischen Situation, bleibt die ECMO-Therapie als letzte Option ⁴.

Zusätzlich zur respiratorischen Komponente kann bei den Kindern auch eine hämodynamische Instabilität auftreten. Diese gilt es entschlossen zu behandeln. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass der linke Ventrikel aufgrund der pulmonalen Hypertonie verkleinert und funktionseingeschränkt sein kann, sodass eine angepasste Volumensubstitution notwendig ist, um ein Lungenödem zu verhindern ³.

Sollte es hierunter zu keiner Besserung kommen, stehen kreislaufunterstützende Medikamente wie Epinephrin und Dopamin zur Verfügung ³.

Um festzustellen, ob der linke Ventrikel verkleinert ist, aber auch um weitere strukturelle und funktionelle Probleme festzustellen, sollte 48 Stunden postpartal eine standardisierte Echokardiografie erfolgen. In dieser können die Größe der Pulmonalarterien und das Ausmaß der pulmonalen Hypertonie sowie der Fluss im Ductus arteriosus Botalli bestimmt werden ³.

Eine erneute Echokardiografie ist vor der notwendigen Operation (OP) routinemäßig nicht erforderlich, solange kein Verdacht auf einen sich schließenden Ductus arteriosus Botalli besteht ³.

Die größte Problematik in der Behandlung der Zwerchfellhernie bleibt jedoch weiterhin die pulmonale Hypertonie des Neugeborenen. Therapeutisch stehen Medikamente zur Vasodilatation sowie zur Minderung der Nachlast des rechten Ventrikels zur Verfügung ¹. Hierunter fallen inhalatives NO und die Nutzung von PDE-5-Inhibitoren wie Sildenafil oder Tadalafil ¹.

Insbesondere zur Senkung der Nachlast wird Prostaglandin E1 genutzt ³, welches eine Persistenz des Ductus arteriosus Botalli bewirkt ¹.

1.6.2.1 ECMO-Therapie

Die ECMO-Therapie kommt bei kardiopulmonal instabilen Kindern zum Einsatz. Entwickelt sich beispielsweise eine therapierefraktäre pulmonale Hypertonie, ist der Einsatz einer veno-arteriellen ECMO-Therapie oftmals notwendig.

Kriterien hierfür sind ein nicht mehr zu haltendes SaO₂ von > 85 % präduktal oder > 70 % postduktal, ein Anstieg des CO₂ trotz optimierter Beatmung, ein inspiratorischer Spitzendruck (PIP) über 28 cmH₂O sowie ein mittlerer arterieller Druck (MAP) > 17 cmH₂O, aber auch ein inadäquater O₂-Austausch bei einer metabolischen Azidose (Laktat > 5mmol/l, pH < 7,2 postduktal) und eine Hypotension trotz Volumen- und Katecholamingabe ⁴.

Die Operation der Zwerchfellhernie sollte entsprechend der CDH-Study-Group nicht während einer laufenden ECMO-Therapie stattfinden. In der Studie der Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group ³⁰ wurde bei Durchführung einer Operation während einer laufenden ECMO-Therapie eine erhöhte Mortalität (HR = 1.41, 95 % CI

1,03 - 1,92, $P = 0,03$) im Vergleich zu Patienten, bei denen die ECMO-Therapie vor der Operation beendet wurde, festgestellt.

Sollte das Kind jedoch innerhalb von zwei Wochen nach Geburt nicht von der ECMO-Therapie entwöhnt sein, so muss die Entscheidung getroffen werden, ob eine Operation während einer laufenden ECMO stattfinden kann oder ob ein palliativer Ansatz gewählt werden muss³.

Der Nutzen der ECMO-Therapie ist empirisch nicht eindeutig belegt. So zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen Kindern nach Geburt in einem ECMO-Zentrum und solchen aus Nicht-ECMO-Häusern²⁹. Zudem ist der Einsatz der ECMO bei Neugeborenen mit einem Gewicht von unter 1800 g aufgrund der geringen Gefäßgröße technisch nicht möglich, da es keine passenden Kanülen gibt und der erzeugte Blutfluss nicht ausreichen würde².

1.6.3 Operative Therapie

Die operative Therapie sollte erst nach der kardiopulmonalen Stabilisierung des Kindes erfolgen. Als Grundsatz lässt sich festhalten: „Ein hämodynamisch instabiles Kind wird durch die Operation nicht stabiler“⁴.

Als optimale Operationskriterien gelten ein über mindestens sechs bis 12 Stunden hämodynamisch stabiles Kind mit Blutdruckwerten im Normbereich, eine überwundene PPHN ($FiO_2 < 0,5$), keine Notwendigkeit zur ECMO-Therapie oder HFOV sowie eine verbesserte pulmonale Compliance mit milder Beatmung⁴.

Kommt eine Beendigung der Unterstützung des Gasaustausches (ECMO/HFOV) nicht in Frage, so kann die Operation jedoch trotzdem unter klinischer Abwägung in Betracht gezogen werden.

Bei stabilem Kind ohne ECMO-Therapie sollte präoperativ eine Darmentleerung erfolgen. Hierdurch wird eine gastrointestinale Volumenreduktion erreicht, die eine Reposition der abdominalen Organe erleichtert⁴. Dies ist insbesondere im Hinblick auf ein mögliches intraabdominelles Kompartmentsyndrom wichtig und kann die Notwendigkeit eines Bauchdeckenpatches reduzieren⁴. Das Einlegen einer Thoraxdrainage kann intraoperativ erwogen werden, wobei darauf zu achten ist, dass kein oder lediglich ein sehr milder Sog appliziert wird. Sie dient dazu, einen abrupten Mediastinalshift zu verhindern und einen bestehenden oder eventuell postinterventionell auftretenden Pleuraerguss zu drainieren⁴.

Präoperativ werden die Kinder anhand der ASA-Klassifikation (American Society of Anesthesiologists) eingestuft. Diese Risikoklassifikation dient zur Abschätzung des perioperativen Risikos eines Patienten anhand seiner Begleiterkrankungen.

1.6.3.1 Konventioneller Zugang

Als klassischer Zugang zur konventionellen operativen Korrektur der Zwerchfellhernie wird die Laparotomie gewählt. Diese kann durch einen Oberbauchmedianschnitt mit Linksumschneidung des Nabels ausgeführt werden, schont die Bauchwandmuskulatur und erlaubt einen guten Überblick über den Situs. Alternativ kann auch eine quere Oberbauchlaparotomie durchgeführt werden. Problematisch ist hierbei jedoch die Wiederherstellung der Rumpfstabilität. Diese ist durch die Implantation eines Patches in die gerade und schräge Bauchmuskulatur nicht gegeben. Folglich entstehen bei den Kindern motorische Defizite, weshalb in unserer Klinik eine mediane Laparotomie favorisiert wird.

Nach der Reposition der hernierten abdominalen Organe wird der Defekt anhand der Klassifizierung durch die CDH-Study-Group³¹ eingeteilt in (Abbildung 2):

- Defekt A: vollständig von Muskulatur umgeben
- Defekt B: kleiner Defekt, < 50 % des ipsilateralen Diaphragmas
- Defekt C: großer Defekt, > 50 % des ipsilateralen Diaphragmas
- Defekt D: vollständiges oder fast vollständiges Fehlen des ipsilateralen Diaphragmas, Zwerchfellagenesie

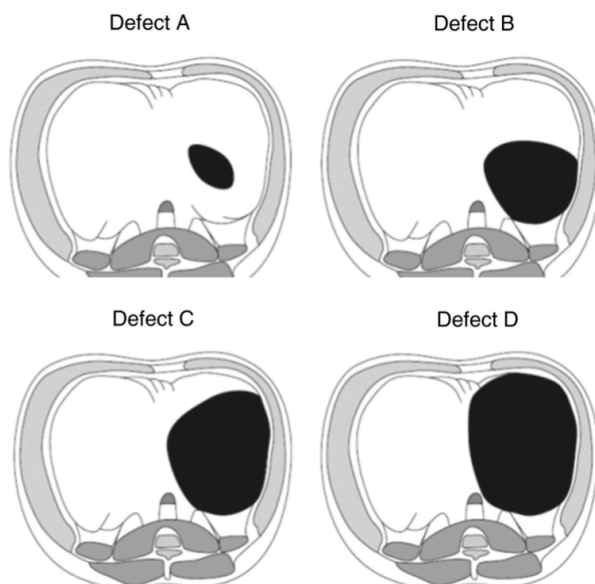


Abbildung 2: Linksseitige Defektgrößen, Blick von kaudal nach kranial (mit frdl. Genehmigung von Elsevier aus: Lally et al.³¹)

Die Reposition der Organe sollte schonend und unter Sicht geschehen, Schwierigkeiten kann die Milz in retrokardialer Lage bei linksseitigem Defekt bieten.

Anschließend erfolgt das Anfrischen der Defektränder mit dem Ziel der besseren Heilung.

Findet sich ein kleiner Defekt und/oder genügend eigener Zwerchfellrand, so kann der Verschluss mit einer direkten Naht in Einzelknopftechnik erfolgen. Hierbei gilt es darauf zu achten, dass die Naht nicht unter Spannung steht ⁴. Bei einem ungenügenden Zwerchfellrand kann der Defekt mithilfe von Perikostalnähten verschlossen werden. Hierbei kommt es zu einem Versenken der Nähte mit dem Fadenverlauf von extra - nach intrakorporal.

Bei einem größeren Defekt mit einem zu geringen Zwerchfellrand wird der Defekt mithilfe eines Patches verschlossen, ggfs. wird der Patch mithilfe von Perikostalnähten fixiert. Dieser sollte aus einem nicht resorbierbaren Material bestehen, da sonst die Rezidivrate deutlich erhöht ist ³².

Die Implantation des Patches sollte nicht plan, sondern in einer kegelförmigen Formation erfolgen ²⁴. Dies birgt den Vorteil, dass bei kongenital hypoplastischer Lunge der bei gleichzeitig hypoplastischer Bauchdecke pathologisch verkleinerte abdominellen Raum nach thorakal vergrößert werden kann ³³. Darüber hinaus kann so einem abdominellen Kompartmentsyndrom präventiv entgegengewirkt werden ².

Die kongenitale Zwerchfellhernie geht immer mit einer fehlerhaften Fixation und Drehung des Darmes einher, sonst könnte das Intestinum samt Magen nicht nach thorakal wandern. Zusätzliche intestinale Fehlbildungen sind extrem selten. Es besteht keine Einigkeit darüber, ob eine Mobilisation des Duodenums und Fixation des restlichen Dünndarmes im Sinne einer Ladd'schen Operation notwendig ist ³⁴.

Eine seltener genutzte Methode des konventionellen operativen Zugangs stellt die Thorakotomie dar. Hierbei werden die abdominellen Organe von thorakal durch den Zwerchfelldefekt nach abdominell reponiert. Bei dieser Methode imponierten jedoch als größtes Problem der abdominelle Platzmangel sowie die fehlende Option der Implantation eines Bauchdeckenpatches. Aufgrund dessen kann dieser Zugang nur bei kleinen Defekten angewandt werden.

1.6.4 Minimalinvasive Technik

Zur Therapie einer CDH mittels minimalinvasiver Chirurgie (MIC) bietet sich die Thorakoskopie oder die Laparoskopie an. Letztere wird vor allem bei ventralen Defekten sowie Hiatushernien empfohlen.

Für den minimalinvasiven Zugang müssen präoperativ die folgenden Voraussetzungen erfüllt sein: das Kind sollte sich in einem stabilen kardiopulmonalen sowie hämodynamischen Zustand befinden, eine vorangegangene ECMO-Therapie stellt bisher ein Ausschlusskriterium dar. Des Weiteren sollte gemäß AWMF-Leitlinie ⁴ (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) eine ausreichende dorsale Zwerchfelleiste vorhanden sein.

Wie auch bei der konventionellen Methode ist die zusätzliche Versorgung mit einem Patch möglich ⁴.

Bei einem Enterothorax können die Bauchorgane unter maximaler medikamentöser Muskelrelaxation reponiert werden.

Handelt es sich um einen intramuskulären Defekt, dessen Ränder gut darstellbar sind, kann der Verschluss durch eine primäre Naht erfolgen. Bei einem Defekt nahe der Rippenbasis sollten perikostale Nähte genutzt werden. Auch hier kann bei größeren Defekten das zusätzliche Einbringen eines Patches notwendig werden.

Die minimalinvasive Operationstechnik wird jedoch auch kritisch gesehen. Sowohl die Arbeitsgruppe um Snoek et. al.²⁷ als auch das Canadian Congenital Diaphragmatic Hernia Collaborative³ äußern sich kritisch, da bei Anwendung dieser Methode von einem drei- bis vierfach erhöhtem Rezidivrisiko ausgegangen wird. Zusätzlich gibt es Bedenken aufgrund der Hyperkapnie, ausgelöst durch die Gasinsufflation mit CO₂, sowie der daraus gegebenenfalls resultierenden Azidose.

Erschwerend kommt eine technisch sehr anspruchsvolle Operationstechnik, gepaart mit längeren Operationszeiten zu Beginn der Lernkurve des Operateurs, hinzu. Weitere Probleme können hämodynamisch instabile Kreislaufverhältnisse sein, welche beispielsweise bei der Seitenlagerung des Patienten auftreten können. Darüber hinaus kann eine schlecht zu präparierende dorsale Zwerchfelleiste Anlass für eine Konversion zu einem offenen chirurgischen Verfahren sein².

Eine neuere Studie von Costerus et al.³⁵ konnte jedoch zeigen, dass die minimalinvasive Technik bei vorselektionierten Patienten mit primärem Verschluss des Zwerchfells postoperativ ein fast identisches Outcome lieferte. Die Rezidivrate war jedoch bei dieser OP-Technik in Verbindung mit einem Patch deutlich erhöht. Der kürzere postoperative Aufenthalt auf der Intensivstation sowie die Überlegenheit der minimalinvasiven Methode aus ästhetischer Sicht sollte jedoch bei der Wahl des Zugangs ebenfalls bedacht werden³⁵.

1.7 Morbidität und Mortalität

Die Mortalität der Neugeborenen mit einer angeborenen Zwerchfellhernie liegt trotz aller medizinischer Fortschritte weiterhin bei 10-40 %⁵.

Zu beachten ist die sogenannte „hidden mortality“. Diese beschreibt die pränatale Mortalität sowie den Tod der Kinder vor einer definitiven Behandlung. Berücksichtigt man diese in der Statistik, so wird in der Literatur sogar über eine Mortalität von 50-62 % berichtet⁵. Dies zeigte auch die Metaanalyse von Skari et al.³⁶. Laut dieser überleben nur 24,4 % der pränatal diagnostizierten Kinder. Beim deutlich größeren Anteil der verstorbenen Kinder wurde bei 21 % ein Schwangerschaftsabbruch vorgenommen, 5,3 % starben intrauterin und 49,3 % verstarben postnatal vor dem Erreichen eines geeigneten Zentrums zur Behandlung.

In einigen Zentren konnte jedoch durch die Einführung neuer therapeutischer Strategien wie beispielsweise der FETO, der HFO, der ECMO-Therapie, der „gentle

ventilation“, einer Terminierung der Operation bei stabilem Zustand des Kindes sowie durch ein standardisiertes Vorgehen die Überlebensrate auf bis zu 80 % gesteigert werden^{4, 20, 24, 27, 32}.

1.8 Nosokomiale Infektionen

Nosokomiale Infektionen sind mit einer Gesamtprävalenz von 4,6 % in Deutschland³⁷ häufig und stellen sowohl für den Patienten als auch für das Gesundheitssystem eine relevante Herausforderung dar. In Universitätskliniken liegt diese Rate bei 6,2 % und kann auf Intensivstationen auf bis zu 17,1 % ansteigen³⁷.

Das deutsche Nationale Referenzzentrum (NRZ) für nosokomiale Infektionen ist im Robert-Koch-Institut in Berlin angesiedelt. Die gesetzliche Pflicht zur Erfassung nosokomialer Infektionen ist im Infektionsschutzgesetz (IfSG) verankert³⁸. Dabei wird im Paragraph 23, Absatz 4, unter dem Begriff der „Surveillance nosokomialer Infektionen“ das fortlaufende Aufzeichnen nosokomialer Infektionen in einer gesonderten Niederschrift, deren Bewertung mit dem Resultat sachgerechter Schlussfolgerungen hinsichtlich erforderlicher Präventionsmaßnahmen sowie die Mitteilung dieser notwendigen Präventionsmaßnahmen an das Personal verstanden³⁹.

1.9 Surveillance nosokomialer postoperativer Wundinfektionen

Zur Durchführung der Surveillance hat es sich bewährt, ein bereits anerkanntes System anzuwenden, das sowohl interne als auch externe Instrumente des Qualitätsmanagements berücksichtigt. Das NRZ hat mit dem Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) in Deutschland ein System etabliert, mit dem seit 1996 in Anlehnung an die amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC)-Kriterien die nosokomialen Infektionen gemäß der KISS-Definitionen (2018) erfasst werden. Im Sinne einer Aufwand-Nutzen-Kalkulation wird dabei davon ausgegangen, dass für jeden medizinischen Bereich mit der gesetzlichen Pflicht zur Surveillance eine zuvor festgelegte Indikator-Infektion repräsentativ für die Qualität der Infektionsprävention ist.

Zu den drei häufigsten nosokomialen Infektionen gehören die Infektion der unteren Atemwege, die postoperative Wundinfektion (SSI, Surgical Site Infection) und die Harnwegsinfektion. Eine Punkt-Prävalenz-Analyse des European Center for Disease Control and Prevention (ECDC) aus dem Jahr 2016 ergab für nosokomiale postoperativen Wundinfektionen eine Häufigkeit von 22,4 %³⁷.

Bei ca. 17 Mio. Operationen pro Jahr⁴⁰ in Deutschland spielt die Prävention postoperativer Wundinfektionen daher einen entscheidenden Faktor für Morbidität und Mortalität der Patienten⁴¹.

Auch kinderchirurgische Kliniken sind angehalten, im Rahmen der gesetzlich vorgeschriebenen Surveillance ihre Rate postoperativer Wundinfektionen durch Auswahl einer Indikatorinfektion zu analysieren. Das NRZ für nosokomiale Infektionen am Robert-Koch-Institut hat seit 2015 für kinderchirurgische Kliniken im Modul „OP-KISS“ einzig die Appendektomie als Indikator-Operation (APPE-Ki) ausgewählt.

Diese Arbeit hat zum Ziel, für das eigene Patientenkollektiv des Kinderzentrums der Universitätsklinik Mannheim in Anlehnung an das Modul „OP-KISS“ für die Indikator-Operation „minimalinvasive operative Therapie einer kongenitalen Zwerchfellhernie“ die Rate an postoperativen Wundinfektionen analog zur bereits etablierten Indikator-Operation „Appendektomie“ („APPE-Ki“) im Modul OP-KISS aufzuarbeiten.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Patientenkollektiv

In dieser Arbeit wurden retrospektiv alle Patienten mit einer kongenitalen Zwerchfellhernie analysiert, die im Kinderzentrum der Universitätsmedizin Mannheim in dem Zeitraum vom 01.01.2009 bis 31.12.2018 mittels thorakoskopischem Zugang ohne und mit einem Zwerchfell-Patch operativ behandelt wurden (Abbildung 3). Dafür wurden in den Archiven der Kinderchirurgischen Klinik, der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin sowie der Neonatologischen Klinik zunächst alle Patienten mit der Diagnose einer kongenitalen Zwerchfellhernie erfasst.

2.2 Einschlusskriterien

- Alle Patienten mit der Diagnose kongenitale Zwerchfellhernie
- Geburtsdatum zwischen dem 01.01.2009 und dem 31.12.2018
- Die operative Versorgung erfolgte in der Kinderchirurgischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim
- Die operative Versorgung erfolgte vollständig minimalinvasiv

2.3 Ausschlusskriterien

- Patienten mit der Diagnose „kongenitale Zwerchfellhernie“, die keine operative Therapie erhielten
- Patienten mit der Diagnose „kongenitale Zwerchfellhernie“, die vor der Operation verstarben
- Patienten mit der Diagnose „kongenitale Zwerchfellhernie“, bei denen intraoperativ auf den konventionellen Zugang (Laparotomie) konvertiert wurde

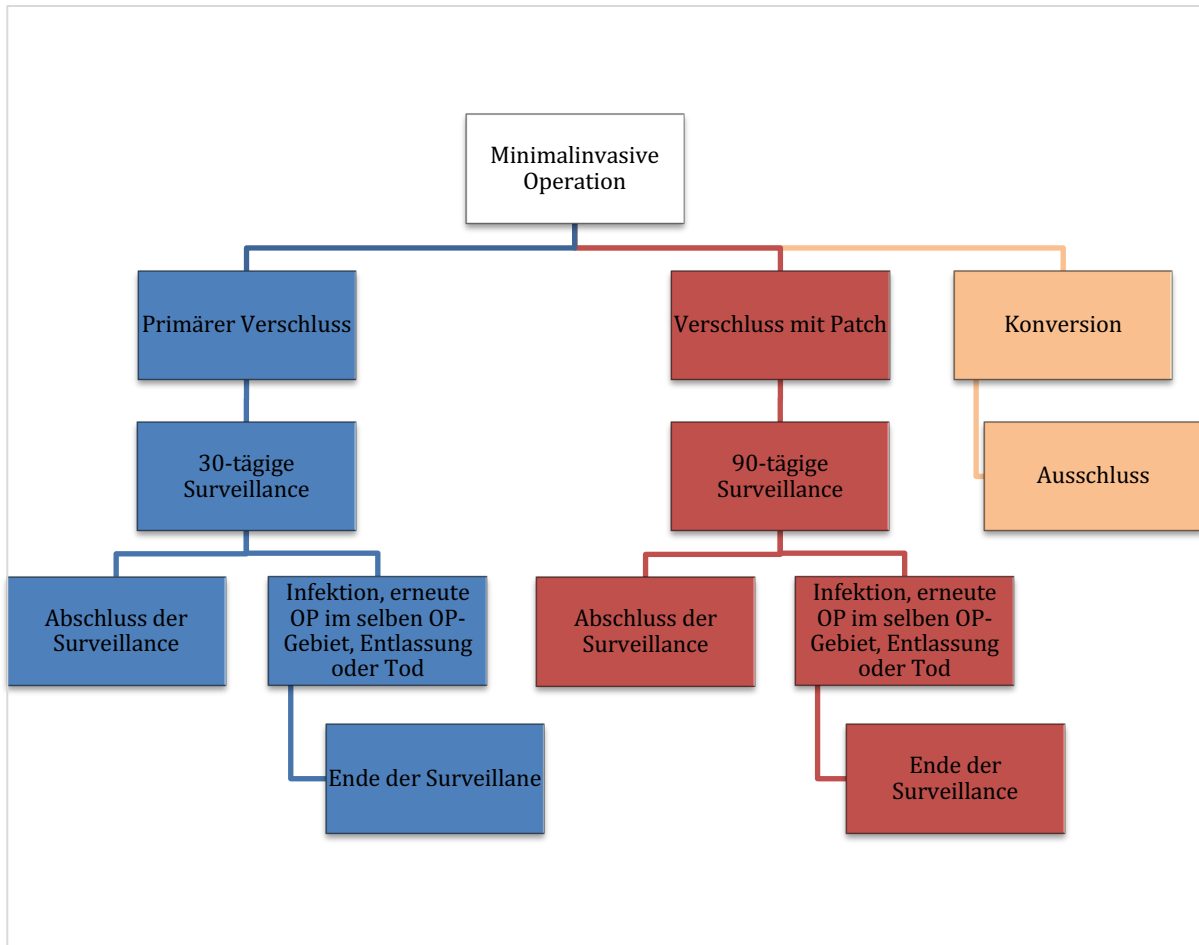


Abbildung 3: Flussdiagramm zur Surveillance im eigenen Patientenkollektiv für die Indikator-Operation „minimalinvasive operative Therapie einer kongenitalen Zwerchfellhernie“ analog OP-KISS

2.4 Datenerfassung und Bearbeitung

Die Patientenakten wurden unter der Fragestellung einer postoperativen Wundinfektion nach operativer minimalinvasiver Therapie einer kongenitalen Zwerchfellhernie mit oder ohne Versorgung mittels Patch analysiert.

Dabei wurde zu Beginn eine Excel-Tabelle erstellt, in die für alle Patienten in dem o.g. Zeitraum die folgenden Daten eingepflegt wurden:

- Epidemiologische Daten:
 - Alter
 - Geschlecht
 - Geburtsgewicht
 - Geburtsgröße
 - Schwangerschaftswoche
 - Geburtsmodus (vaginale Geburt versus Sectio caesarea)
 - Peripartales Amnioninfektionssyndrom
 - Vorhandensein eines Trachealballons

- Zeitpunkt der stationären Aufnahme
- Zeitpunkt der Entlassung
- Dauer des Aufenthaltes
- Wahrgenommene Nachsorgetermine
- Letzter klinischer Aufenthalt
- ASA-Score

- Charakteristika der kongenitalen Zwerchfellhernie:
 - Vorliegen eines echten Defektes versus echte Hernie versus Relaxatio diaphragmatica
 - Defektgröße nach CDH-Study Group
 - Defektseite und -lokalisierung
 - Vorhandensein des Merkmals „Liver-up“

- Begleiterkrankungen:
 - Vorhandensein von Begleiterkrankungen nach Organsystemen und Überbegriffen:
 - Kardiovaskulär
 - Pulmonal
 - Abdominell
 - Urogenital
 - Koagulopathie/ Immunopathie
 - Muskuloskelettal
 - Zervikokraniell
 - Syndromal
 - Dermal
 - HNO
 - Neurologisch

- Operationsspezifische Daten:
 - Zeitraum von Geburt bis Operation in Tagen
 - Operationsort (OP-Bereich versus Neonatologische Intensivstation)
 - OP-Dauer (Minuten)
 - Zugangsweg (konventionell/ thorakoskopisch)
 - Konversion (von thorakoskopisch nach konventionell)
 - Verschluss (mit / ohne Zwerchfell-Patch)
 - Bauchdeckenpatch (ja / nein)
 - Patchmaterial
 - Begleit-Operationen
 - Wundkontaminationsklasse
 - Adhäsionsprophylaxe und Maßnahmen (ja / nein)
 - Erneute Operationen

- Postoperative Wundinfektionen:
 - SSI-Klassifikation A1-A3
 - Antibiotische Therapie (Wirkstoff, Dauer)
 - Umstellungen der antibiotischen Therapie
 - Erregernachweis
 - Laborparameter

- Fremdkörper:
 - Beginn, Ende und Dauer des trachealen Tubus
 - Beginn, Ende und Dauer des zentralvenösen Katheters (ZVK)
 - Beginn, Ende und Dauer des arteriellen Katheters
 - Beginn, Ende und Dauer des Blasenkatheters
 - Beginn, Ende und Dauer der nicht invasiven Ventilation (NIV) (sowie NIV-Art)
 - Beginn, Ende und Dauer der ECMO-Therapie
 - Beginn, Ende und Dauer der Thoraxdrainage(n) sowie der Grund für die Anlage

- Ernährung:
 - Beginn der enteralen Ernährung
 - Art der Nahrung

Anschließend wurden die Daten modifiziert, sodass sie mit der Statistiksoftware SAS (Statistical Analysis System) der Firma SAS Institute ausgewertet werden konnten. Hierfür wurden den einzelnen Auswertungskriterien Zahlen oder Überbegriffe zugewiesen.

2.5 Probleme bei der Datenerfassung

Vereinzelt konnte der Behandlungsverlauf retrospektiv bei unvollständiger Dokumentation nicht vollständig erfasst werden. Fehlende Angaben flossen als unbekannte Parameter in die Auswertung mit ein.

Ein Patient wurde bei fehlender Dokumentation von der Auswertung ausgeschlossen.

2.6 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurde die Software SAS der Firma SAS Institute genutzt. Statistische Maßzahlen wie einfache Häufigkeit, Minimum und Maximum, Mittelwert mit Standardabweichung, Median, prozentualer Anteil am Gesamtkollektiv sowie die Spannweite (Range) wurden berechnet und stichprobenartig manuell überprüft.

Zusätzlich kam der Chi-Quadrat-Test, der exakte Fisher-Test und der Trend-Test nach Cochran-Amirtage zur Anwendung.

2.7 Ethikkommission

Die Studie wurde mit dem Titel „Surveillance postoperativer Wundinfektionen nach operativer Therapie einer Zwerchfellhernie am eigenen Patientenkollektiv, Zeitraum 2009-2018“ unter der Nummer 2019-1159R durch die zuständige Ethikkommission zugelassen.

2.8 OP-Methode

In der hiesigen Klinik wird bei minimalinvasivem Vorgehen der thorakoskopische Zugang mit Instrumentarium der Größe 3mm favorisiert. Bei einer linksseitigen CDH wird das Kind in Rechtsseitenlage gelagert (Abbildung 4).



Abbildung 4: Lagerung bei CDH links



Abbildung 5: Rechtsseitenlagerung für einen optimalen Zugang linksthorakal bei CDH links



Abbildung 6: Oberkörperhochlagerung in Rechtsseitenlage

Hilfreich ist eine Unterpolsterung des Thorax, sodass die Rippen der zu operierenden Seite aufgespannt werden. Der linke Oberarm wird in ventraler Seitenlagerung fixiert (Abbildung 5).

Die Oberkörperhochlagerung des Kindes unterstützt die spontane Verlagerung der Organe in das Abdomen (Abbildung 6).

Präoperativ wird die Haut mit einem gefärbten alkoholischen Hautdesinfektionsmittel desinfiziert und das OP-Gebiet mit sterilen Einmaltüchern abgedeckt (Abbildung 7).



Abbildung 7: Steriles Abdecken des OP-Gebiets



Abbildung 8: MIC-Turm mit Optik

Der Trokar zum Einführen der Optik (Abbildung 8) wird im 3. Interkostalraum (ICR) in Höhe der mittleren Axillarlinie eingebracht (Abbildung 9). Anschließend wird durch Insufflation von CO₂ der intrathorakale Druck langsam bis auf einen Maximalwert von 4 mmHg gesteigert.

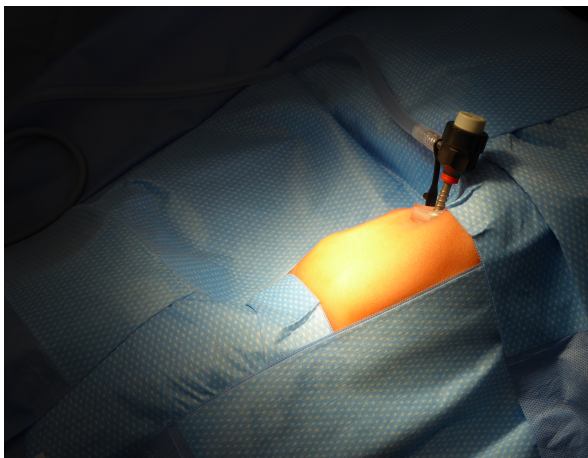


Abbildung 9: Einbringen des Optiktrokar in den 3. ICR links in der mittleren Axillarlinie und anschließende CO₂-Insufflation

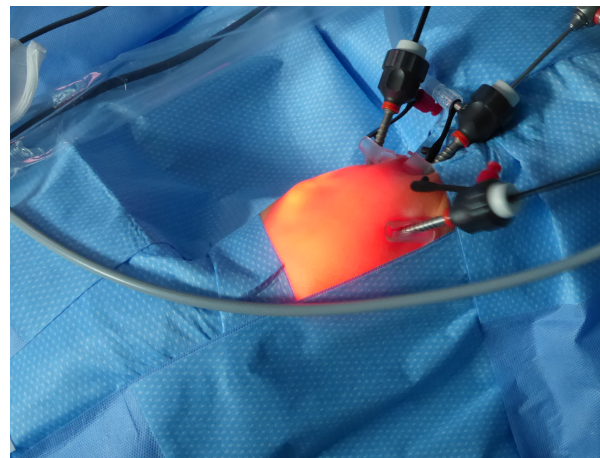


Abbildung 10: OP-Gebiet nach Einbringen des Optiktrokar und der beiden Arbeitstrokare

Es folgt ein bis zwei ICR weiter kaudal das Einbringen der beiden 3 mm messenden Arbeitstrokare (Abbildung 10), der erste unterhalb der Mamille, der zweite unterhalb der Skapulaspitze.

Intrathorakal sind die herniierten Bauchorgane (Abbildung 11) zu sehen. Diese werden vorsichtig nach abdominell reponiert (Abbildung 12), sodass anschließend mit dem Verschluss des Defekts begonnen werden kann (Abbildung 13). Hierfür sollten die

Zwerchfellränder zunächst angefrischt und dann mit nichtresorbierbarem Nahtmaterial verschlossen werden ².

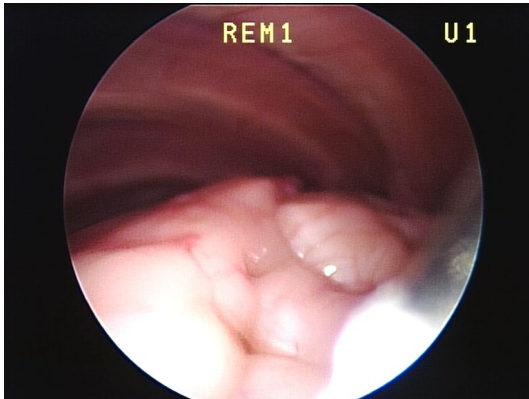


Abbildung 11: Darstellung der nach intrathorakal herniierten abdominalen Organe

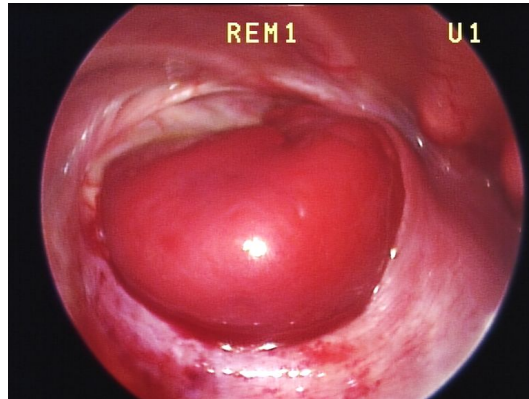


Abbildung 12: Darstellung des Defekts (zentral im Bild: Milz)

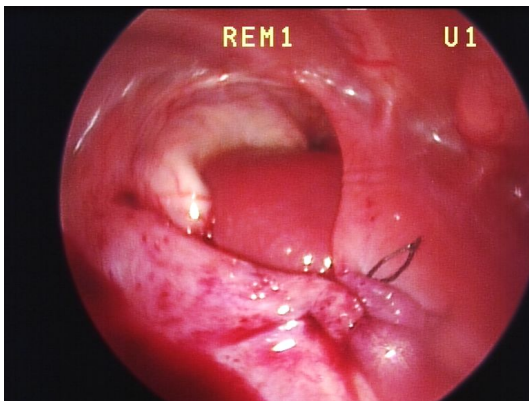


Abbildung 13: Partieller Verschluss des Defektes

Abhängig von der Größe des Defektes muss zusätzlich ein Patch eingenäht werden (Abbildung 14 – Abbildung 16). Bei einem planen Patch aus Goretex sollte dieser den Defekt überlappen, in der hiesigen Klinik wird stattdessen das Einbringen eines Kegelpatches aus demselben Material bevorzugt.

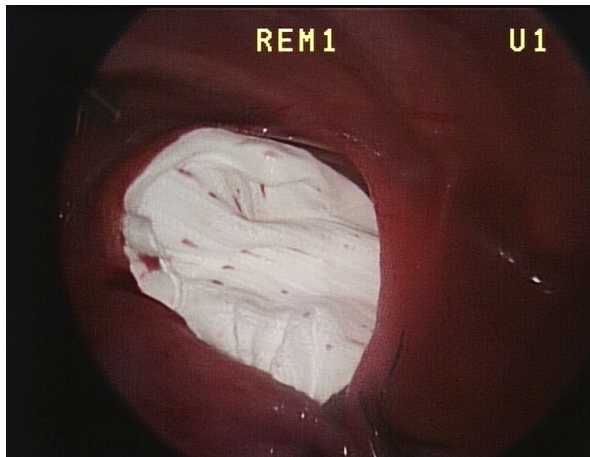


Abbildung 14: Einbringen eines Patches aus Goretex

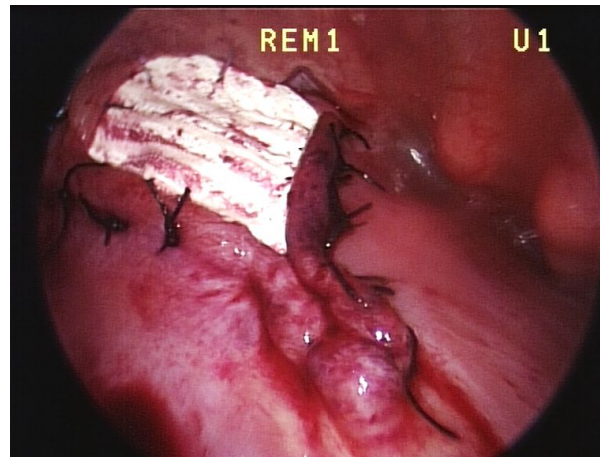


Abbildung 15: Einnähen des Patches

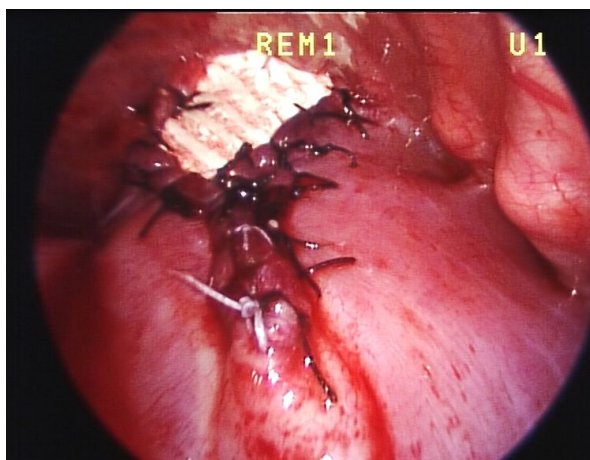


Abbildung 16: Vollständiger Verschluss der Zwerchfellhernie

2.9 Surveillance postoperativer Wundinfektionen

Am Robert-Koch-Institut hat das NRZ für die Surveillance nosokomiale Infektionen das KISS-System etabliert. Für die Surveillance postoperativer Wundinfektionen wurde das Modul „OP-KISS“ entwickelt. In diesem wird für fachspezifische Indikator-Operationen die Rate der postoperativen Wundinfektionen erfasst und analysiert.

Unter einer Indikator-Operation versteht man einen in der jeweiligen Klinik häufig durchgeführten Eingriff, der über Operations- und Prozedurenschlüssel-Codes (OPS) definiert ist und an dem die Surveillance postoperativer Wundinfektionen repräsentativ für alle anderen Operationen analysiert wird.

Für jede Indikator-OP wird der Surveillancezeitraum in Abhängigkeit von der Art der OP ohne oder mit der Implantation von Fremdmaterial festgelegt. Bei der postoperativen Wundinfektion ist der Startpunkt der Surveillance der Hautschnitt bei Beginn der Operation (Tag 1). Ohne die Implantation von Fremdmaterial liegt der Surveillancezeitraum bei 30 Tagen, mit der Implantation von Fremdmaterial bei 90 Tagen.

Das Ende der Surveillance ist definiert als das Ende des bereits definierten Surveillancezeitraums, eine Folgeoperation in demselben OP-Bereich über denselben operativen Zugang, die Entlassung oder der Tod des Patienten ⁴².

Die Schwere einer postoperativen Wundinfektion wird in diesem System in A1-, A2- und A3-Wundinfektionsklassen eingeteilt ⁴³ und im Modul OP-KISS wie folgt dargestellt (Abbildung 17):

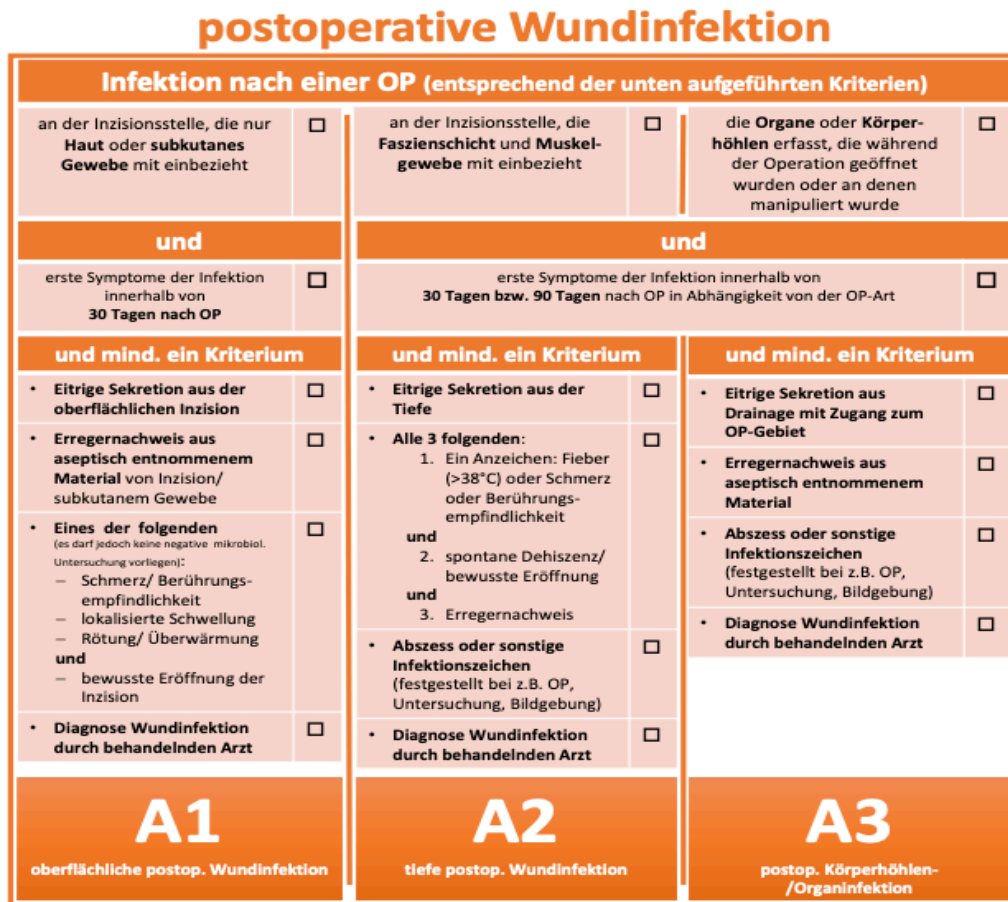


Abbildung 17: Flowchart zur Einteilung postoperativer Wundinfektionen nach der KISS-Definition ⁴³ (mit frdl. Genehmigung des NRZ für Surveillance von nosokomialen Infektionen)

A1 beschreibt eine postoperative Wundinfektion an der Inzisionsstelle, die nur die Haut oder das subkutane Gewebe betrifft und innerhalb von 30 Tagen nach der Operation auftritt.

Zusätzlich muss mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein: eitrige Sekretion aus der oberflächlichen Inzision und/oder ein Erregernachweis, Schmerzen oder Berührungsempfindlichkeit, lokalisierter Schwellung, Rötung und Überwärmung und die bewusste Eröffnung der oberflächlichen Inzision. Diese klinischen Zeichen verlieren jedoch bei negativem mikrobiologischem Erregernachweis ihre Aussagekraft. Stellt der behandelnde Arzt schriftlich die Diagnose „A1-Wundinfektion“, wird dies immer als Wundinfektion gewertet, auch wenn kein Erregernachweis vorliegt.

A2 beschreibt eine postoperative Wundinfektion an der Inzisionsstelle, die tiefer in das Gewebe eindringt und die Faszienschicht sowie die Muskulatur betrifft. Der

Surveillancezeitraum variiert in Abhängigkeit von der OP-Art zwischen 30 (ohne Fremdmaterial) und 90 (mit Fremdmaterial) Tagen.

Für die Diagnose eine Wundinfektion Grad A2 muss mindestens eines der folgenden Kriterien gegeben sein: eitrige Sekretion aus der Tiefe der Inzision und/oder das gleichzeitige Vorliegen von Fieber ($> 38^{\circ}\text{C}$), lokalisiertem Schmerz und Berührungsempfindlichkeit, spontane Dehiszenz oder bewusste Eröffnung der Wunde durch den Behandler sowie zusätzlich der mikrobiologische Erregernachweis.

Stellt sich bei der klinischen Untersuchung, einer erneuten Operation, in der Histopathologie oder in der Bildgebung ein Abszess oder ein anderes Zeichen für eine Infektion dar, gilt dies als ein weiteres Kriterium für eine Wundinfektion Grad A2.

Stellt der behandelnde Arzt schriftlich die Diagnose „A2-Wundinfektion“, wird dies ohne weitere beweisende Maßnahmen als Wundinfektion gewertet.

A3 beschreibt eine postoperative Wundinfektion, die sich auf die bei der Operation eröffneten Körperhöhlen und Organe ausbreitet. Der Surveillancezeitraum variiert auch hier in Abhängigkeit von der Art der Operation zwischen 30 und 90 Tagen.

Für die Diagnose einer A3-Wundinfektion muss eines der folgenden Kriterien erfüllt sein: eine liegende Drainage fördert eitriges Sekret aus der operierten Körperhöhle oder dem Organ und/oder es gibt mikrobiologisch einen Erregernachweis aus der Körperhöhle bzw. dem Organ. Ein Abszess oder ein sonstiges Zeichen für eine Infektion der Körperhöhle oder des Organs, das während der körperlichen Untersuchung, einer erneuten Operation, im histopathologischen Befund oder in der Bildgebung auffallen oder das schriftliche Stellen der Diagnose durch den behandelnden Arzt sind notwendige Kriterien für eine Wundinfektion A3.

2.9.1 Wundkontaminationsklassen

Die OP-Gebiete werden gemäß ihrer Kontamination zum Zeitpunkt der OP in vier verschiedene Wundkontaminationsklassen eingeteilt (Tabelle 1) ⁴⁴⁻⁴⁷.

Wundkontaminationsklasse	Beschreibung
Klasse 1 = aseptisch	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht infiziertes OP-Gebiet • Keine Entzündung vorhanden • Keine Eröffnung des Respirations-, Gastrointestinal- (GI) oder Urogenitaltrakts
Klasse 2 = bedingt aseptisch	<ul style="list-style-type: none"> • Eröffnung des Respirations-, GI- oder Urogenitaltrakts unter kontrollierten Bedingungen und ohne ungewöhnliche Kontamination
Klasse 3 = kontaminiert	<ul style="list-style-type: none"> • Offene, frische Zufallswunden • Bruch der aseptischen Technik • Deutlicher Austritt von Darminhalt • Eingriffe, bei denen eine akute nichteitrige Entzündung vorliegt
Klasse 4 = septisch	<ul style="list-style-type: none"> • OP-Feld bereits präoperativ mit Erregern besiedelt • Alte Verletzungswunde mit devitalisiertem Gewebe • Bereits vorhandene Infektion • Perforation im GI-Trakt

Tabelle 1: Wundkontaminationsklassen gemäß KISS

Bei der minimalinvasiven Korrektur einer CDH handelt es sich in den meisten Fällen um ein OP-Gebiet der Wundkontaminationsklasse 1. In der Regel werden bei der minimalinvasiven Technik der Respirations-, Gastrointestinal- oder Urogenitaltrakt nicht eröffnet. Wird während derselben Operation zusätzlich der Gastrointestinaltrakt eröffnet (z.B. bei der Entfernung eines Meckel-Divertikels), so handelt es sich um einen Eingriff der Wundkontaminationsklasse 2.

2.9.2 National Nosocomial Infections Surveillance-Score

Zur Beurteilung des individuellen Risikos eines Patienten für eine postoperative Wundinfektion kann in Abhängigkeit der individuellen Risikofaktoren anhand des „National Nosocomial Infections Surveillance“ (NNIS) -Scores eine Risikostratifizierung erfolgen.

Die Variablen des NNIS-Scores setzen sich aus der jeweiligen Wundkontaminationsklasse des OP-Gebiets, der OP-Dauer und dem ASA-Score des Patienten (Tabelle 2) zusammen ⁴⁸.

Variablen		Punkte
<i>Wundkontaminationsklasse</i>	1: aseptisch 2: bedingt aseptisch	0
	3: kontaminiert 4: septisch	1
<i>ASA Score</i>	1: normal gesunder Patient 2: leichte systemische Krankheit	0
	3: schwere systemische Krankheit 4: Erkrankung, die eine ständige Bedrohung des Lebens darstellt 5: moribund, wird ohne OP nicht überleben	1
<i>Operationsdauer</i>	< 75. Perzentile für OP-Dauer	0
	> 75. Perzentile für OP-Dauer	1

Tabelle 2: NNIS-Score zur individuellen Risikostratifizierung eines Patienten innerhalb des Patientenkollektivs

Patienten mit einem ASA-Score ≥ 3 erhalten einen Punkt. Bei kontaminierten oder septischen Wunden wird ein weiterer Punkt vergeben, ebenso bei einer OP-Dauer in Minuten, die über der 75. Perzentile liegt ⁴⁹.

Bezogen auf die eigene Kohorte war für die meisten Patienten ein NNIS-Score von 1-2 zu erwarten. In der Regel handelt es sich um eine aseptische Operation (0 Punkte), der ASA-Score der Intensivpatienten beträgt meistens 4 (1 Punkt) und die Dauer der OP ist im Einzelfall durch die Defektgröße bedingt (ggf. 1 Punkt).

Neben der Wundinfektionsrate (WI-Rate) für das Gesamtkollektiv kann so für die einzelnen Subgruppen die jeweilige stratifizierte WI-Rate berechnet werden ⁴². Die WI-Rate und die stratifizierte WI-Rate werden wie folgt berechnet:

$$\text{WI-Rate} = \frac{\text{Anzahl der WI bei Patienten mit einer OP der Art } t \text{ in einem Beobachtungszeitraum}}{\text{Anzahl der in dem Beobachtungszeitraum durchgeführten OPs der Art } t} \times 100$$

$$\text{stratifizierte WI-Rate} = \frac{\text{Anzahl WI bei Operationen der Risiko-Kategorie } r \text{ nach einer OP der Art } t}{\text{Anzahl der Operationen in der Risikokategorie } r \text{ nach einer OP der Art } t} \times 100$$

2.9.3 Bündelstrategie zur Prävention postoperativer Wundinfektionen

Die Ursachen für die Entstehung einer postoperativen Wundinfektion sind multifaktoriell. Daher hat die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut im Bundesgesundheitsblatt

zur Prävention postoperativer Wundinfektionen die notwendigen Empfehlungen in Form von prä-, intra-, peri- und postoperativen Maßnahmen in Relation zur jeweiligen Evidenzkategorie publiziert ⁵⁰.

Allgemein werden vor einer Operation eine kurze präoperative Verweildauer im Krankenhaus und eine Waschung mit Seife am Vorabend empfohlen. In Abhängigkeit von der geplanten Operation sollte zudem ein präoperatives Screening auf Staphylococcus aureus oder einen Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus (MRSA) erfolgen. Bei gastrointestinalen Eingriffen der Wundkontaminationsklasse 3 und 4 wird eine mechanische Darmentleerung mit präoperativer oraler Antibiotikaprophylaxe (POAP) angestrebt.

Zu den unmittelbar präoperativen Maßnahmen gehört die korrekte Gabe der perioperativen Antibiotikaprophylaxe (PAP), bei Bedarf das Kürzen der Haare (Clipping), die korrekte chirurgische Händedesinfektion aller an der Operation direkt beteiligten Mitarbeiter sowie die Hautantiseptik mit nachfolgend steriler Abdeckung des OP-Gebiets.

Intraoperativ wird die Normothermie des Patienten angestrebt. Ein regelmäßiges Wechseln der OP-Handschuhe in Abhängigkeit von der OP-Dauer, der Gebrauch von antiseptisch beschichtetem Nahtmaterial bei höheren Wundinfektionsklassen, in der Endoprothetik die Operation unter einem „Laminar Airflow“ (LAF) sowie die Einhaltung einer „Saal-Disziplin“ dienen intraoperativ der Prophylaxe von Wundinfektionen.

Alle wiederverwertbaren Medizinprodukte müssen vor erneutem Gebrauch durch die Aufbereitungseinheit für Medizinprodukte (AEMP) gereinigt, desinfiziert und sterilisiert werden. Postoperativ sollte eine adäquate Wundversorgung mit regelmäßigen Verbandswechseln und die Surveillance postoperativer Wundinfektionen zum Beispiel anhand des Moduls OP-KISS erfolgen.

All diese Maßnahmen sind als Bündel zur Prävention postoperativer Wundinfektionen (Tabelle 3) auch im Hygieneplan der Universitätsmedizin Mannheim festgeschrieben. Dieser hat den Stellenwert einer Dienstanweisung.

Prä-OP	Unmittelbar Prä-OP	Intra-OP	Post-OP
Kurze Verweildauer	Perioperative Antibiotikaprophylaxe (PAP)	Normothermie	Wundversorgung
S. aureus-/ MRSA-Screening	Clipping	OP-Handschuh-Wechsel	Verbandswechsel
Reinigung mit Seife am Vorabend	Chirurgische Händedesinfektion	Laminar Airflow (LAF) (bei der Endoprothetik)	Surveillance
	Hautantiseptik	Saal-Disziplin	OP-KISS
	OP-Abdeckung		Aufbereitung der Medizinprodukte (MP) in der Aufbereitungseinheit für Medizinprodukte (AEMP)

Tabelle 3: Präventionsbündel postoperativer Wundinfektionen in der UMM

2.9.4 Prävention postoperativer Wundinfektionen mittels Bündelstrategie bei minimalinvasiver Korrektur einer CDH

Das Bündel zur Prävention postoperativer Wundinfektionen findet auch bei der minimalinvasiven Korrektur einer CDH in der Universitätsmedizin Mannheim Anwendung.

Die Zeit der präoperativen Verweildauer wird durch den Zeitpunkt der stationären Aufnahme der Mutter präpartal und den Status des Kindes postpartal beeinflusst. Ein KRINKO-konformes Screening auf multiresistente Erreger (MRE) erfolgt bei allen Kindern bei Aufnahme auf die Intensivstation. Die Pflege des Neugeborenen folgt den hausinternen Standards. Wenn möglich, sollte präoperativ das Mekonium entleert sein. Angesichts einer bereits im Rahmen der Erstversorgung peripartal begonnenen antibiotischen Therapie muss die Indikation zur PAP mit dem Kinderchirurgen evaluiert werden. Ein „Clipping“ der Haare ist hier erwartungsgemäß nicht notwendig.

Die weiteren Maßnahmen, wie die chirurgische Händedesinfektion, die Hautantiseptik des OP-Gebietes und die sterile Abdeckung des OP-Gebietes folgen den hausinternen Standards.

Intraoperativ wird mithilfe von Wärmestrahlern sowie beheizten Unterlagen eine Normothermie des Patienten angestrebt. Auf einen Handschuhwechsel nach Perforation oder nach den im Präventionsbündel festgelegten 120 min OP-Dauer sollte geachtet werden. Ein sogenanntes „Double Gloving“, das Tragen von zwei Paar Handschuhen übereinander, und der Gebrauch von antiseptisch beschichtetem Nahtmaterial ist bei einer Wundkontaminationsklasse 1 nicht notwendig.

Die Operation findet im Operationssaal mit einer Raumluftklasse Ib statt. Wichtig ist vor allem die Einhaltung der „Saalhygiene und Saaldisziplin“. Hierzu zählt das

Minimieren der Türöffnungen und die Reduktion der im Saal Anwesenden. Es ist auf einen geeigneten Sicherheitsabstand zur Sterilzone und die Vermeidung hastiger Bewegungen und unnötigen Sprechens zu achten.

Am Ende der Operation wird ein steriler Verband angelegt. Die postoperative Wundversorgung mit erstem Verbandswechsel findet in der Regel nach 48 Stunden statt.

Die Surveillance postoperativer Wundinfektionen für die „minimalinvasive Korrektur einer kongenitalen Zwerchfellhernie“ wurde analog zum Modul OP-KISS für die durch das NRZ für das Fach Kinderchirurgie bereits definierte Indikator-OP „Appendektomie – Kinderchirurgie“ (APPE-Ki) ⁵¹ durchgeführt.

Wie auch bei der Indikator-OP „Appendektomie“ wurde zwischen offen chirurgischer und minimalinvasiver Technik differenziert. In dieser Arbeit wurden nur die Operationen, die auch minimalinvasiv beendet wurden, analysiert.

Ebenfalls analog zu dem Modul APPE-Ki wurde die Wundkontamination in die Klassen 1 - 4 unterteilt (s. Tabelle 1).

Die Surveillancedauer wurde bei primärer Naht des Zwerchfells ohne Patch mit 30 Tagen veranschlagt. Bei Einlage eines Patches wurde die Dauer der Surveillance auf 90 Tage erweitert.

Die bereits erwähnten Ausschlusskriterien (s. Punkt 2.3 Ausschlusskriterien) wurden ebenfalls von dem Modul OP-KISS abgeleitet, sodass die Surveillance mit der Entlassung, einem Revisions- oder Zweiteingriff oder dem Tod des Patienten endete.

Die in Anlehnung an das Modul OP-KISS für die von uns gewählte Indikator-Operation „minimalinvasive operative Therapie einer kongenitalen Zwerchfellhernie“ erzielten Ergebnisse für die Rate der postoperativen Wundinfektionen werden im Folgenden dargestellt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 610 Patienten mit der Diagnose CDH in die retrospektive vor der operativen Therapie.

Bei 142 Kindern (23,28 %) wurde die operative Korrektur der CDH minimalinvasiv begonnen. Von diesen 142 wurde bei 32 Patienten (22,54 %) eine Konversion zu einem offen chirurgischen Verfahren erforderlich. Infolgedessen wurde bei 110 Kindern die Operation vollständig minimalinvasiv durchgeführt (Abbildung 18).

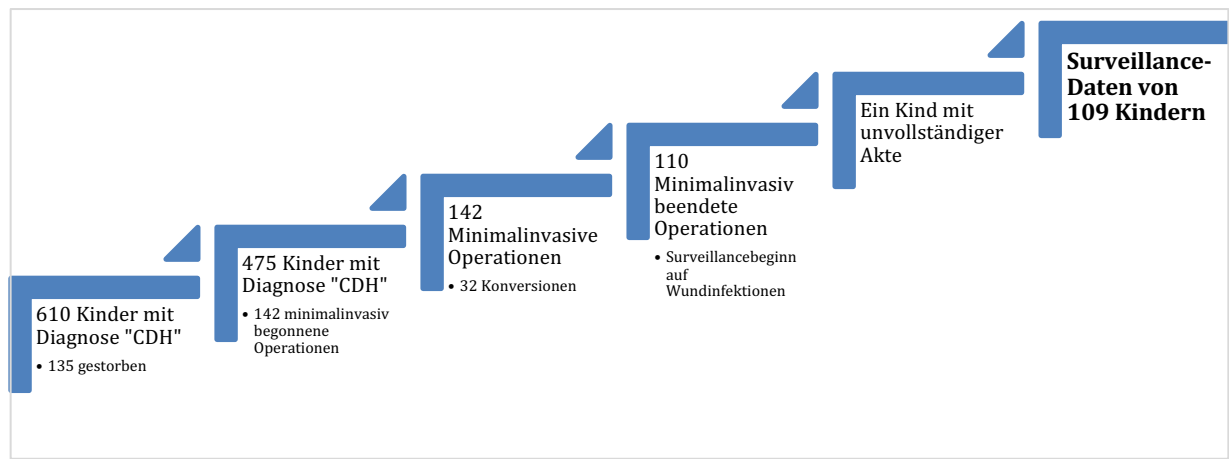


Abbildung 18: Flussdiagramm zur Entstehung des eigenen Patientenkollektives

Für die Analyse der Surveillance postoperativer Wundinfektionen nach minimalinvasiver Operation einer kongenitalen Zwerchfellhernie konnten in diese Arbeit schließlich 109 Fälle aufgenommen werden, bei einem der 110 Patienten war die Akte nicht vollständig.

3.2 Demographische Daten

In dem Zeitraum vom 01.01.2009 – 12.12.2018 wurden 109 Kinder mit der Diagnose einer kongenitalen Zwerchfellhernie in der Universitätsmedizin Mannheim minimalinvasiv operativ behandelt. Von diesen waren 41,82 % (n = 46) weiblich und 57,8 % (n = 63) männlich (Abbildung 19).

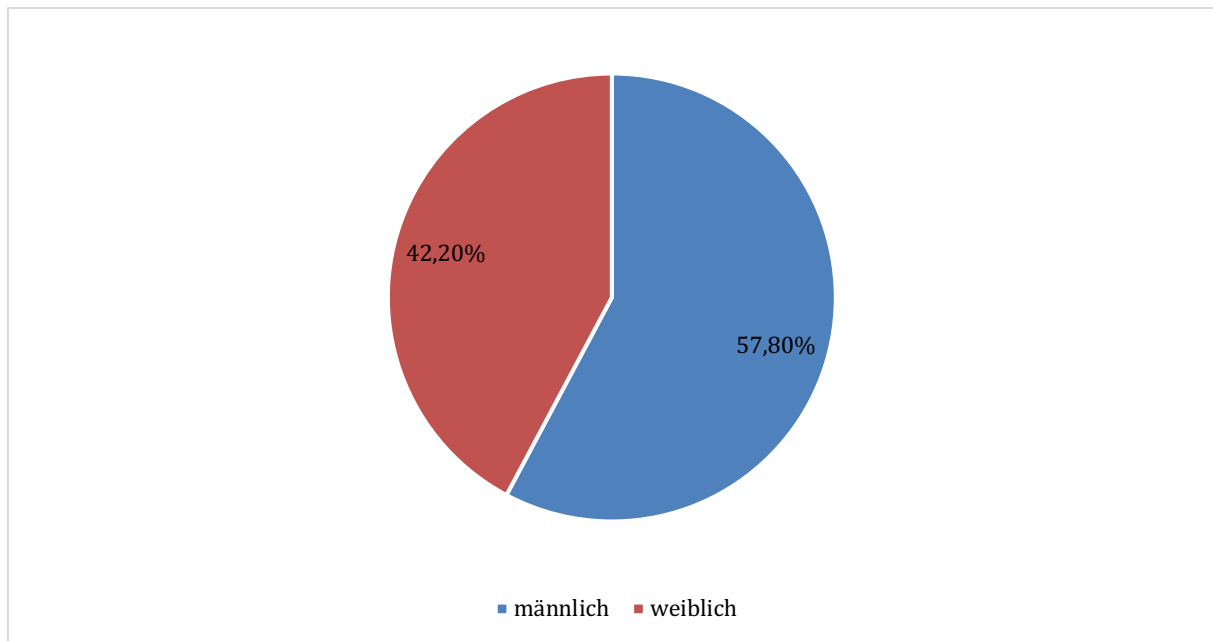


Abbildung 19: Geschlechterverteilung der minimalinvasiv operierten Patienten, eigenes Patientenkollektiv, 2009-2018

Die Kinder wurden in 37,61 % (n = 41) der Fälle vaginal und 52,29 % (n = 57) per Sectio caesarea entbunden. Bei 11,01 % (n = 12) der Kinder fehlt die Dokumentation zum Geburtsmodus.

Durchschnittlich wurden die Kinder nach 38,23 (\pm 1,47) SSW geboren (Median 38,2; Range 31,4 – 41,3 SSW). Diese Angabe konnten für 86,24 % (n = 94) aller Kinder ermittelt werden.

Zum Zeitpunkt der Geburt wogen die Kinder durchschnittlich 3,14 (\pm 0,45) kg (Median 3,14 kg; Range 1,63 – 4,16 kg) bei einer Größe von 50,52 (\pm 2,77) cm (Median 51,0 cm; Range 41,0 – 59,0 cm).

Bei 91,74 % (n = 100) konnte retrospektiv das Geburtsgewicht festgestellt werden. Die Größe zum Zeitpunkt der Geburt war bei 82,57 % (n = 90) der Kinder dokumentiert. Eine vorbestehende Infektion im Sinne eines Amnioninfektionssyndroms wurde bei keinem der Kinder diagnostiziert.

Die Dauer des stationären Aufenthaltes der Patienten in der Universitätsmedizin Mannheim betrug im Durchschnitt 27,11 (\pm 13,87) Tage (Median 26, Range 1 – 89 Tage).

Während des stationären Aufenthaltes verstarb ein Kind (0,92 %). Zum Zeitpunkt des Todes war das Kind 23 Tage alt. Die operative Korrektur erfolgte am siebten Lebenstag bei einem linksseitigen C-Defekt des Zwerchfells. Zugangsweg der Wahl war die Thorakoskopie, der Defekt wurde mit einem Kegelpatch aus Goretex verschlossen. Die Todesursache war eine ausgeprägte Lungenhypoplasie mit

fixierter pulmonaler Hypertonie, welche nicht zu durchbrechen war, sodass die Therapie beendet werden musste.

Bei einem Kind (0,92 %) wurde pränatal die Methode der fetoskopischen Trachealokklusion mit einem Ballon angewandt. Dieses Kind kam in der 37 + 4 SSW durch eine Sectio caesarea mit einem Gewicht von 2,65 kg und einer Größe von 48 cm zur Welt. Dieses Kind wurde am dritten Lebenstag mittels Thorakoskopie und einer Primärnaht bei einem A-Defekt behandelt. Nach 28 Tagen konnte der Patient entlassen werden.

3.3 Charakteristika der kongenitalen Zwerchfellhernie

3.3.1 Art des Defekts

Bei 66,97 % (n = 73) der Kinder fand sich ein Defekt des Zwerchfells ohne Bruchsack, bei 32,11 % (n = 35) eine echte Hernie mit Bruchsack und bei 0,92 % (n = 1) eine Relaxatio des Zwerchfells (Abbildung 20).

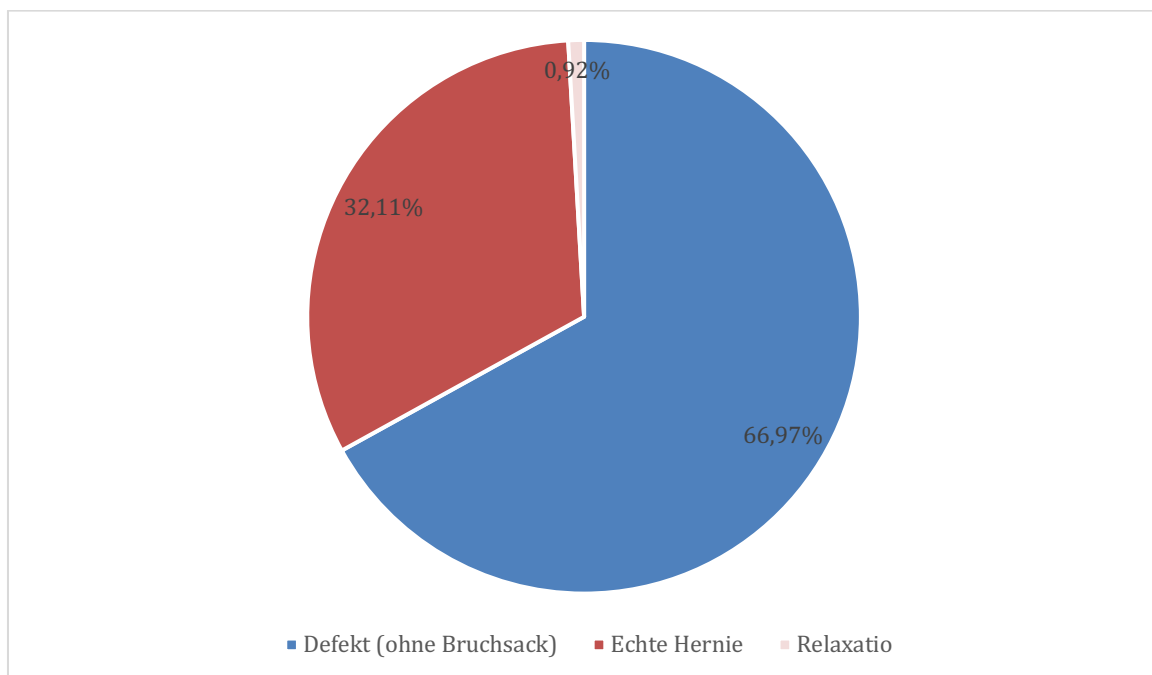


Abbildung 20: Klassifikation des Defekts in Defekt ohne Bruchsack, echte Hernie mit Bruchsack oder Relaxatio diaphragmatica, eigenes Patientenkollektiv, 2009-2018

3.3.2 Defektgröße

Die Defektgröße wurde durch den Operateur intraoperativ gemäß der CDH-Study-Group klassifiziert. Retrospektiv konnte bei 108 Kindern die Defektgröße aus den OP-Berichten ermittelt werden. Hieraus ergab sich, dass bei 37,96 % (n = 41) ein A-Defekt, bei 56,48 % (n = 61) ein B-Defekt und bei 5,56 % (n = 6) ein C-Defekt vorlag (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**).

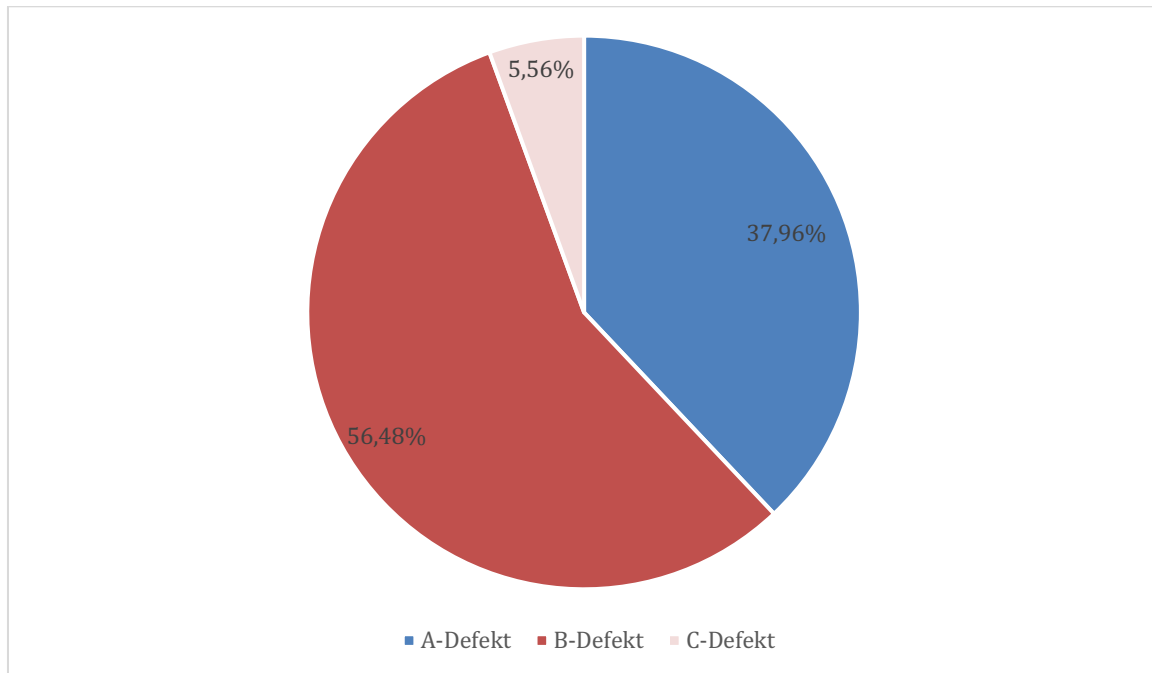


Abbildung 21: Defektgröße gemäß CDH-Study-Group, eigenes Patientenkollektiv, 2009-2018

3.3.3 Defektlokalisierung

Die Lokalisation des Zwerchfeldefektes war bei 90,83 % (n = 99) auf der linken Seite, bei 9,17 % (n = 10) hingegen auf der rechten Seite (Abbildung 22).

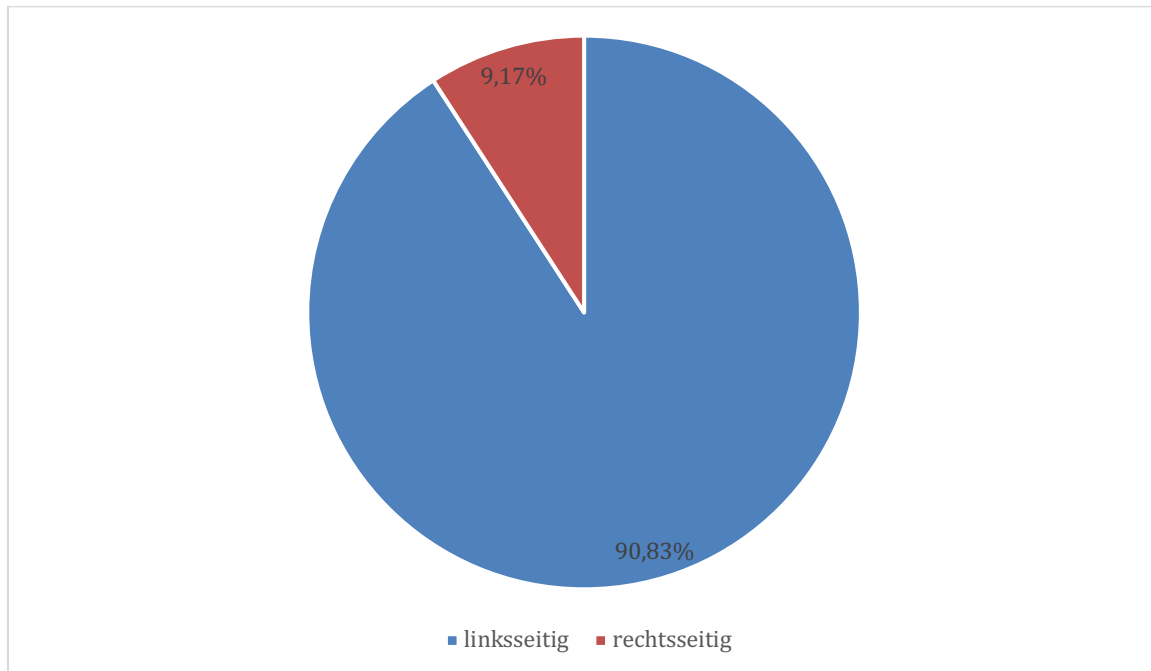


Abbildung 22: Defektlokalisierung der operierten Patienten, eigenes Patientenkollektiv, 2009-2018

Der Vergleich zwischen der Defektseite und -größe wurde ebenfalls für 108 Kinder gezogen und prozentual aufgeschlüsselt (Tabelle 4). In der ersten Zeile ist die absolute Anzahl an CDH-Defekten pro Seite angegeben, in der zweiten die prozentuale. Die dritte Zeile vergleicht den Prozentsatz der Defektgrößen bezogen auf eine Seite, die vierte Zeile gibt prozentual für eine Defektgröße die Seitenverteilung wieder.

	A	B	C	Total
<i>rechts</i>	7	2	0	9
	6,48 %	1,85 %	0 %	8,33 %
	77,78 %	22,22%	0 %	
	17,07 %	3,28 %	0 %	
<i>links</i>	34	59	6	99
	31,48 %	54,63 %	5,56 %	91,67 %
	34,34 %	59,6 %	6,06 %	
	82,93 %	96,72 %	100 %	
Total	41	61	6	108
	37,96 %	56,48 %	5,56 %	100 %

Tabelle 4: Gegenüberstellung von Defektseite und Defektgröße

Um einen Zusammenhang zwischen der Seite des Defekts und der Defektgröße nachzuweisen, wurde mithilfe des Chi-Quadrat-Tests für diese Fragestellung der p-

Wert errechnet. Dieser zeigt sich bei einem Wert von 0,035 mit einem Value von 6,6853 statistisch signifikant ($p < 0,05$). Dieser wurde mithilfe des exakten Fisher-Tests bestätigt und ein signifikanter p-Wert von 0,0473 erreicht. Demnach besteht ein Zusammenhang zwischen der Seite der CDH und der Defektgröße. Dies lässt sich auch anhand der absoluten und relativen Häufigkeiten sehen. Während es sich bei den rechtsseitigen Defekten meist um kleinere A-Defekte handelt, fallen über 50 % der linksseitigen Defekte in die Kategorie B.

Zusätzlich wurde der Trend-Test nach Cochran-Armitage durchgeführt, der einen linearen Trend bei relativen Häufigkeiten überprüft. Es ist zu erkennen, dass mit zunehmender Defektgröße die relativen Häufigkeiten bei Kindern mit Defekt auf der rechten Seite abnehmen (A: 17,07 %, B: 3,28 %, C: 0 %) und bei Kindern mit Defekt auf der linken Seite ansteigen (A: 82,93 %, B: 96,72 %, C: 100 %).

Hieraus ergab sich eine Prüfgröße von 2,4741 und ein p-Wert von 0,0134, womit ein signifikanter Trend zwischen der Defektgröße und Seite des Defekts nachgewiesen werden konnte.

3.3.4 Position der Leber

Bei zehn Patienten (9,17 %) beschrieb der Operateur im OP-Bericht die Leber als intrathorakal gelegen („Liver-up“). All diese Kinder wiesen eine linksseitige Zwerchfellhernie auf.

3.4 Charakteristika der Operationstechnik

Zum Zeitpunkt der Operation waren die Kinder im Median 4 Tage ($\pm 163,04$) alt (Durchschnitt 41,65 Tage; Range 2 - 1439 Tage). Das älteste Kind wurde im Alter von 3 Lebensjahren (1439 Tagen) operiert. Hierbei handelte es sich um eine Hernie mit Bruchsack der Größe A. Insgesamt fanden sich neun Kinder, deren OP-Datum eine Differenz von mehr als 100 Tagen zum Geburtsdatum aufwies. Sieben dieser Kinder wiesen einen Bruchsack auf, davon fünf der Größe A und zwei der Größe B. Ein Defekt der Größe A ohne Bruchsack sowie eine Relaxatio wurden ebenfalls über 100 Tage nach Geburt operiert. All diese Kinder konnten einen primären Verschluss der Hernie erhalten.

Gemäß der ASA-Klassifikation wurden alle 109 Kinder in die ASA-Klasse IV eingeteilt.

Als Ort der Operation wurde für das gesamte Kollektiv zwischen der Operation im Behandlungsraum auf der Intensivstation und in einem Operationssaal unterschieden. Bei minimalinvasivem Zugang wurden alle Kinder (100 %) im Operationssaal behandelt.

Bei 106 Patienten (97,25 %) erfolgte der Zugang thorakoskopisch, bei drei (2,75 %) laparoskopisch (Abbildung 23).

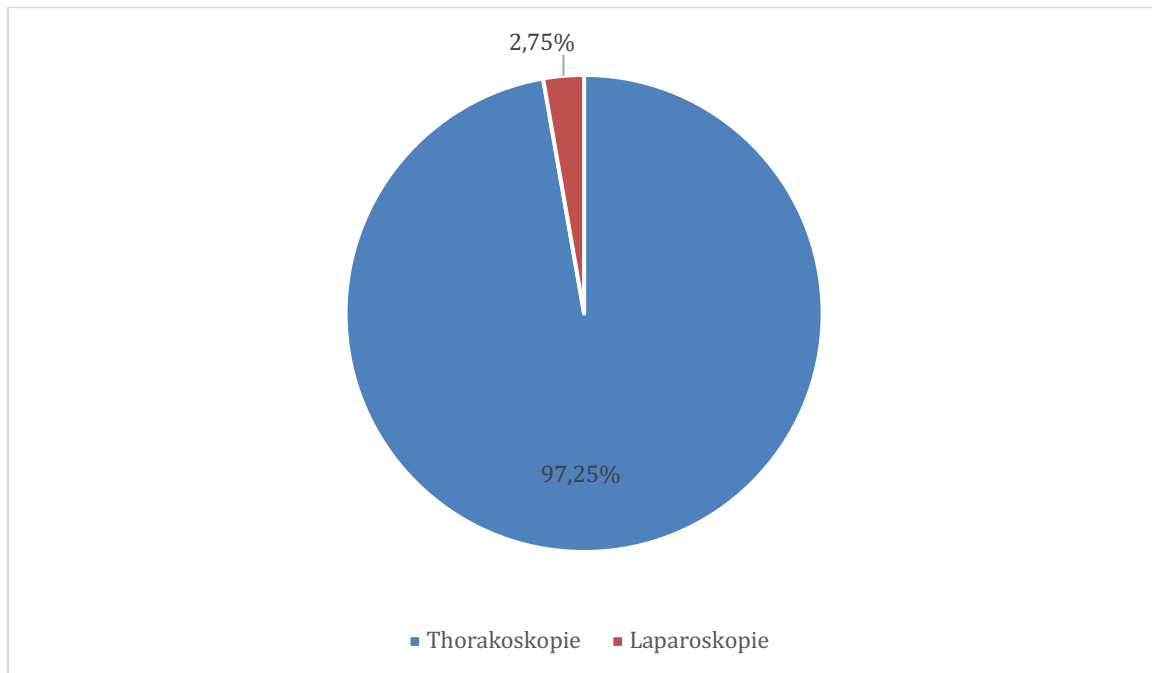


Abbildung 23: Art des minimalinvasiven Zugangs, eigenes Patientenkollektiv, 2009-2018

Die Dauer des Eingriffs betrug im Durchschnitt 147,97 (\pm 57,45) min (Median = 135; Range 58 – 319 min).

Bei 80 Patienten (73,39 %) wurde der Defekt primär durch eine Naht verschlossen. Bei 29 Patienten (26,61 %) wurde zusätzlich ein Goretex-Patch eingesetzt. Von diesen erhielten fünf Kinder (17,24 %) einen planen, 11 (37,93 %) einen überlappenden Patch sowie weitere 13 Patienten (44,83 %) einen Kegelpatch (Abbildung 24).

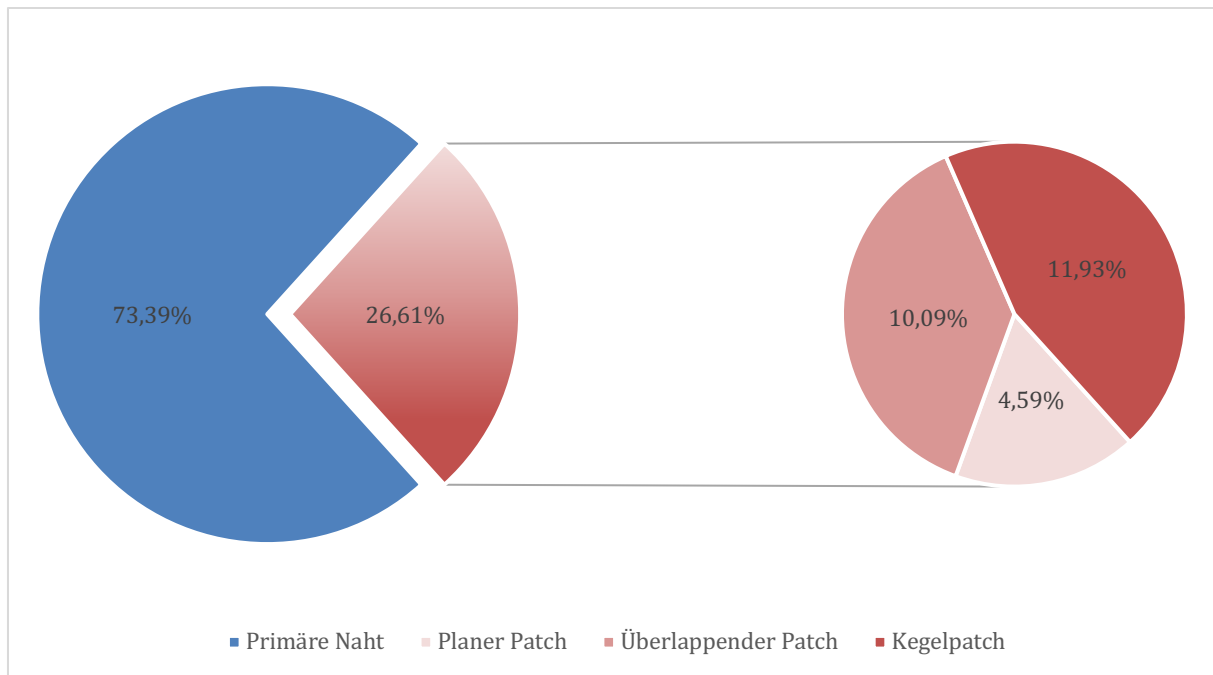


Abbildung 24: Defektverschluss mit und ohne Patch, eigenes Patientenkollektiv, 2009-2018

Entsprechend des jeweiligen Wundkontaminationsgrades 1 wurden alle Operationen als aseptische Eingriffe klassifiziert.

Bei 12 Patienten (11,01 %) wurde zusätzlich eine weitere chirurgische Intervention in gleicher Sitzung durchgeführt: bei vier Kindern wurde eine Nebenmilz, bei drei ein Leberanhängsel, bei weiteren drei ein Lungensequester entfernt. Einmal wurde zusätzlich ein Lymphknoten entnommen. In zwei Fällen wurde zusätzliche eine Hiatoplastik bzw. Fundoplikatio durchgeführt. Bei einem Kind erfolgte nach der Thorakoskopie noch eine Zirkumzision.

3.5 Begleiterkrankungen

Als potenziell zusätzliche Risikofaktoren wurden die Begleiterkrankungen in Subgruppen eingeteilt (Abbildung 25).

Es zeigte sich bei 26,61 % (n = 29) eine kardiovaskuläre Begleiterkrankung. Hierbei handelte es sich beispielsweise um einen persistierenden Ductus arteriosus, ein persistierendes Foramen ovale oder einen Ventrikelseptumdefekt.

Urogenitale (22,94 %, n = 25) sowie muskuloskelettale (25,69 %, n = 28) waren nach den kardiovaskulären Begleiterkrankungen am häufigsten vertreten. Bei den urogenitalen Diagnosen wurde der Nondescensus testis, aber auch ampulläre Nierenbecken sowie Hydronephrosen diagnostiziert. Muskuloskelettal fiel am häufigsten eine Trichterbrust, aber auch Deformitäten der Hände und Füße (Syndaktylien, Sichel- und Hackenfüße) auf.

Abdominelle Begleiterkrankungen wie Nebenmilzen, Leberanhängsel oder Hämangiome zeigten sich bei 9,17 % (n = 10) der Patienten. Bei einem dieser Kinder fand sich ein Chilaiditi-Syndrom, ein anderes Kind fiel mit einem kongenitalen Megacolon auf.

Seltener waren zervikokranielle Begleiterkrankungen (5,5 %, n = 6). Hierunter fielen u.A. Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten, eine Ankyloglossie sowie ein Plagiocephalus.

Bei vier Kindern (3,67 %) wurde eine zusätzliche pulmonale Erkrankung diagnostiziert. Hierbei waren Lungensequester führend.

Bei einem Kind (0,92 %) wurde eine dermale Erkrankung in Form eines kutanen Hämangioms diagnostiziert. Ebenso wurde bei einem Kind (0,92 %) ein Ohranhängsel festgestellt.

Oftmals zeigten Kinder mehrere Begleiterkrankungen gleichzeitig.

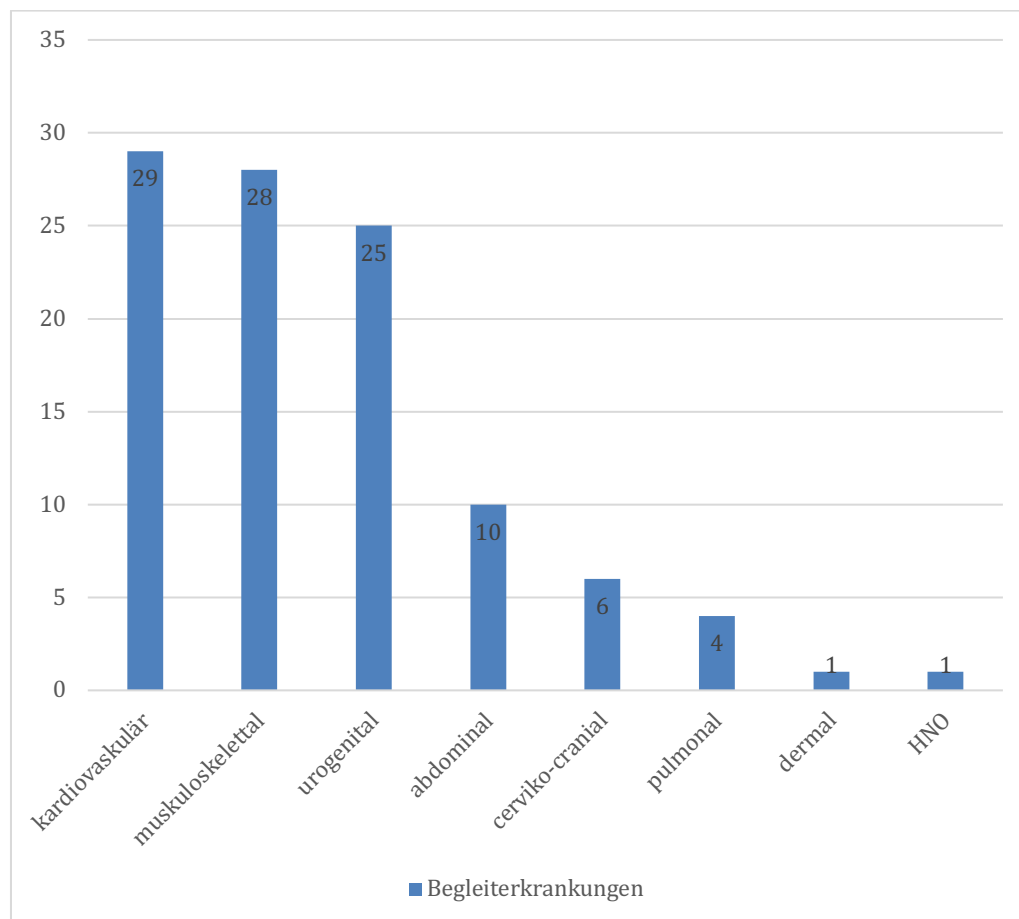


Abbildung 25: Begleiterkrankungen, eigenes Patientenkollektiv, 2009-2018

3.6 Fremdkörper

Als Fremdkörper wurden alle iatrogen eingeführten Katheter, Tuben und Drainagen gewertet. Im Respirationstrakt waren dies der endotracheale Tubus sowie die NIV. Zu den Kathetern mit Kontakt zum Gefäßsystem wurden ZVKs, arterielle Katheter und die Katheter zur ECMO-Kanülierung gezählt.

Weitere Katheter wie der Blasenkatheter oder Drainagen wie eine Thoraxdrainage wurden ebenfalls erfasst. Alle Fremdkörper wurden hinsichtlich der empirischen Daten wie dem Tag der postnatalen Anlage, der kumulativen Liegedauer und ggfs. weiterer spezifischer Daten wie beispielsweise der Qualität des Pleuaergusses ausgewertet.

3.6.1 Beatmung

Alle Kinder wurden im Verlauf des Aufenthaltes intubiert. Im Median wurden die Kinder am Tag der Geburt intubiert (Range 0 – 1439 Tage).

Die durchschnittliche Liegedauer des Tubus betrug 9,22 (\pm 4,91) Tage (Median 9 Tage; Range < 24 h - 24 Tage).

Zwei Kinder wurden erneut intubiert. Der sich hierdurch ergebende Durchschnitt für die Dauer aller Intubationen betrug demnach 9,28 (\pm 5,11) Tage (Median 9 Tage; Range < 24 h – 30 Tage).

Eine HFOV benötigte kein Kind.

Nach der Extubation wurden 58,72 % (n = 64) im Durchschnitt für 5,36 (\pm 5,45) Tage (Median 4 Tage; Range < 24 h – 23 Tage) nicht-invasiv beatmet. Zu den NIV-Formen wurden die „continuous positive airway pressure“-Beatmung (CPAP) sowie eine O₂-Brille gezählt.

3.6.2 Zentralvenöser Katheter

96,33 % (n = 105) erhielten im Rahmen ihres Aufenthaltes einen ZVK. Bei einem Kind konnte retrospektiv keine Angabe zum ZVK erhoben werden. Bei 3,67 % (n = 4) konnte auf die Anlage eines ZVKs verzichtet werden.

Im Median erhielten diese 105 Kinder den ZVK am Tag ihrer Geburt (Range < 24 h – 398 Tage).

Bei 93,58 % (n = 102) konnte retrospektiv die Dauer bestimmt werden, für die der ZVK einlag. Diese betrug durchschnittlich 15,44 (\pm 9,01) Tage (Median 14 Tage; Range < 24 h – 56 Tage).

Bei diesen Werten handelt es sich nur um die Werte für den ersten ZVK. Wurde dieser gewechselt und ein neuer ZVK angelegt, erhöhte sich die gesamte durchschnittliche Liegedauer auf 16,61 (\pm 9,87) Tage (Median 15 Tage; Range 2 – 65 Tage).

3.6.3 Arterieller Zugang

Einen arteriellen Zugang erhielten 99,08 % (n = 108). Auch dieser wurde im Median am Tag der Geburt gelegt (Range 0 – 589 Tage).

Der erste arterielle Zugang verblieb im Durchschnitt 8,59 (\pm 4,55) Tage (Median 8 Tage; Range 1 – 23 Tage).

Betrachtet man die Gesamtzeit, in der ein arterieller Zugang lag, erhöhte sich die durchschnittliche Dauer auf 9,7 (\pm 7,31) Tage (Median 9 Tage; Range 1 – 65 Tage).

3.6.4 Blasenkatheter

Alle Kinder erhielten einen Blasenkatheter (BK). Dieser wurde im Median ebenfalls bereits am Tag der Geburt gelegt (Range 0 – 1439 Tage).

Im Durchschnitt verblieb der erste BK für 7,45 (\pm 4,12) Tage (Median 7 Tage; Range 1 – 24 Tage)

Betrachtet man die kumulative Dauer aller BKs, stieg die durchschnittliche Liegedauer auf 7,55 (\pm 4,27) Tage.

3.6.5 Thoraxdrainage

Bei 27,52 % (n = 30) der Patienten wurde eine Thoraxdrainage angelegt (Abbildung 26).

Insgesamt wurden 40 % (n = 12) der Thoraxdrainagen am Tag der Operation eingebracht, 56,67% (n = 17) erst im weiteren postoperativen Verlauf. Lediglich in einem Fall wurde die Thoraxdrainage präoperativ gelegt.

Im Median wurde die Thoraxdrainage am Tag 5,5 postnatal gelegt (Range 0 – 398 Tage).

Durchschnittlich wurde die Drainage für 4,57 (\pm 3,07) Tage (Median 3,5 Tage; Range 1 – 12 Tage) belassen.

Betrachtet man die Abstände zwischen dem Zeitpunkt der Operation und dem Einlegen der Thoraxdrainage, zeigt sich, dass die Kinder im Median am 1. postoperativen Tag mit der Drainage versorgt wurden (Durchschnitt 3,47; Range -5 – 13 Tage).

Der Grund für die einmalige präoperative Einlage war ein Pneumothorax mit zusätzlichem serösem Erguss, welche postnatal diagnostiziert wurde.

Als weitere allgemeine Indikation für eine Drainage wurde zwischen einem Erguss, einem Pneumothorax sowie der Einlage einer intraoperativen Thoraxdrainage unterschieden. Insgesamt neun Kinder (8,26 %) entwickelten während des Aufenthaltes einen Pneumothorax, welcher eine Drainage erforderte. 12,84 % (n = 14) zeigten einen Erguss, bei einem Kind genügte eine einmalige Punktion des Ergusses

ohne die Anlage einer Thoraxdrainage. Bei 7,34 % (n = 8) wurde bereits intraoperativ eine Drainage gelegt.

Die Art des Ergusses wurde in die Kategorien „serös“, „chylös“ und „Empyem“ unterteilt.

Bei 9,17 % (n = 10) wurde ein seröses Sekret beschrieben, bei 6,42 % (n = 7) Chylus. Eitriges Sekret im Sinne eines Empyems fand sich bei keinem Kind. In keinem Fall wurde in dem Sekret der Drainage mikrobiologisch ein Erreger nachgewiesen.

Die Differenz zwischen der Zahl der Kinder mit einem Erguss sowie denen mit einem Pneumothorax ist in zwei Fällen durch die gleichzeitige Funktion der Thoraxdrainage als Luft- und Sekretdrainage zu erklären. Bei dem Kind mit intraoperativ gelegter Thoraxdrainage zeigte sich seröses Sekret.

Sechs Kinder (5,5 %) benötigten im Verlauf des Aufenthaltes eine zweite Thoraxdrainage. Bei 80 % (n = 4) war ein therapiebedürftiger Pneumothorax, bei 20 % (n = 2) ein seröser Erguss die Ursache.

Ein Kind benötigte eine dritte Thoraxdrainage. Hierbei handelte es sich erneut um einen serösen Erguss.

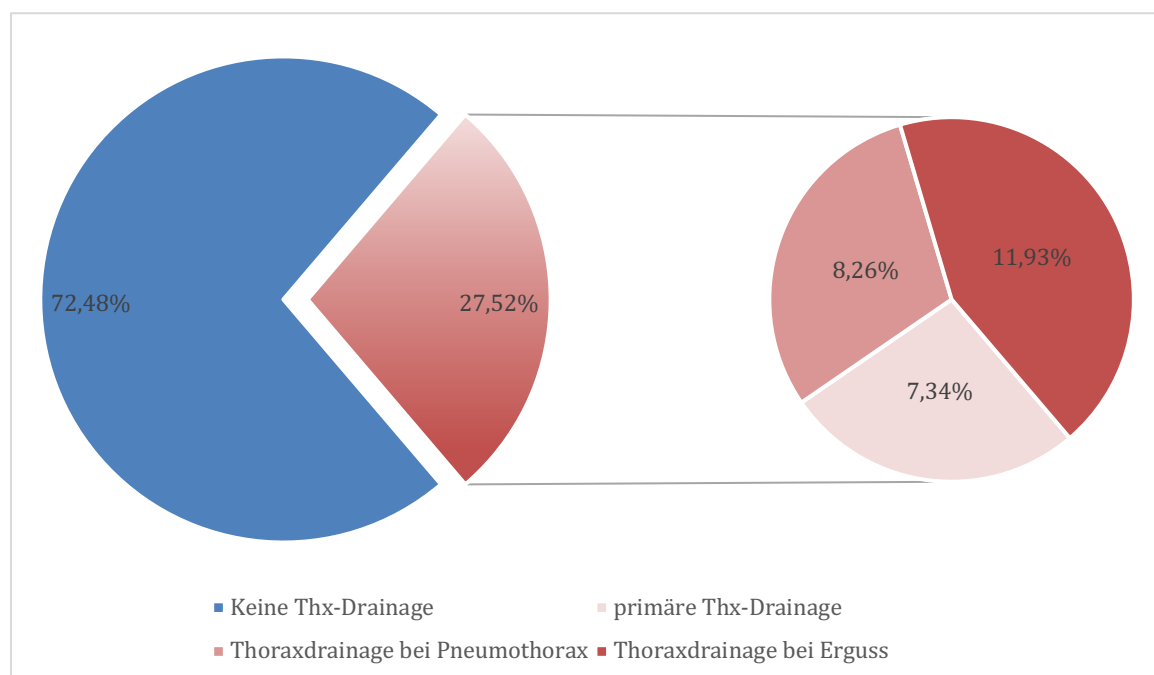


Abbildung 26: Indikationen für eine Thoraxdrainage, eigenes Patientenkollektiv, 2009-2018

3.6.6 Extrakorporale Membranoxygenierung

Bei keinem Kind bestand die Indikation zur präoperativen ECMO-Therapie.

3.7 Antibiotische Therapie

Zur Standardtherapie gehörte eine antibiotische Therapie, die bei 99,08 % (n = 108) retrospektiv ausgewertet werden konnte.

Hierbei handelte es sich bei 69,44 % (n = 75) der Patienten um die Kombination aus einem Cephalosporin und einem Glykopeptid-Antibiotikum. Insgesamt 20,37 % (n = 22) erhielten zusätzlich zur vorher genannten Kombination ein Aminoglykosid, 8,33 % (n = 9) wurden nur mit einem Cephalosporin behandelt, 1,85 % (n = 2) erhielten hingegen ein Penicillin in Kombination mit einem Aminoglykosid.

Diese antibiotische Therapie wurde im Durchschnitt für 12,08 (\pm 6,51) Tage (Median 11 Tage; Range < 24 h – 37 Tage) verabreicht.

Bei der Gabe < 24 Stunden handelte es sich um die einmalige Gabe eines Cephalosporins im Sinne einer PAP. Diese erhielt ein Kind, welches erst mit knapp einem Lebensjahr operiert wurde.

Im Verlauf des Aufenthaltes wurde bei 29,63 % (n = 32) das Antibiotikum gewechselt (Abbildung 27).

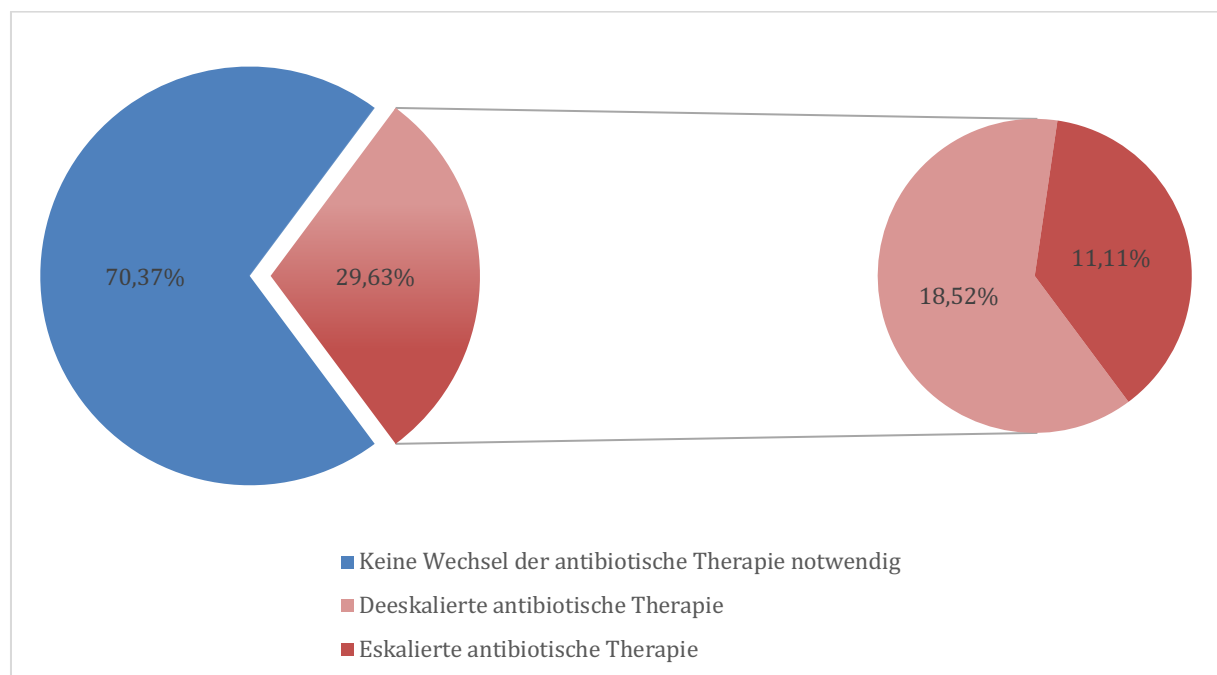


Abbildung 27: Umstellung der antibiotischen Therapie, differenziert nach der Eskalationsstufe, eigenes Patientenkollektiv, 2009-2018

Hierbei wurde in 62,5 % (n = 20) die antibiotische Therapie deeskaliert. Bei 35 % (n = 7) konnte auf eine Monotherapie mit einem Cephalosporin umgestellt werden. Die Reduktion des Aminoglykosids aus der Kombination mit einem Cephalosporin und einem Glykopeptid gelang bei 55 % (n = 11). Bei 5 % (n = 1) wurde dieselbe Antibiose, bestehend aus einem Cephalosporin und einem Glykopeptid, sechs Tage nach Therapieende bei erhöhten C-reaktiven Protein - Werten (CRP) erneut angesetzt. 5 % (n = 1) erhielten Penicilline als weitere Antibiose.

Bei 37,5 % (n = 12) wurde eine Eskalation der antibiotischen Therapie erforderlich (Abbildung 28).

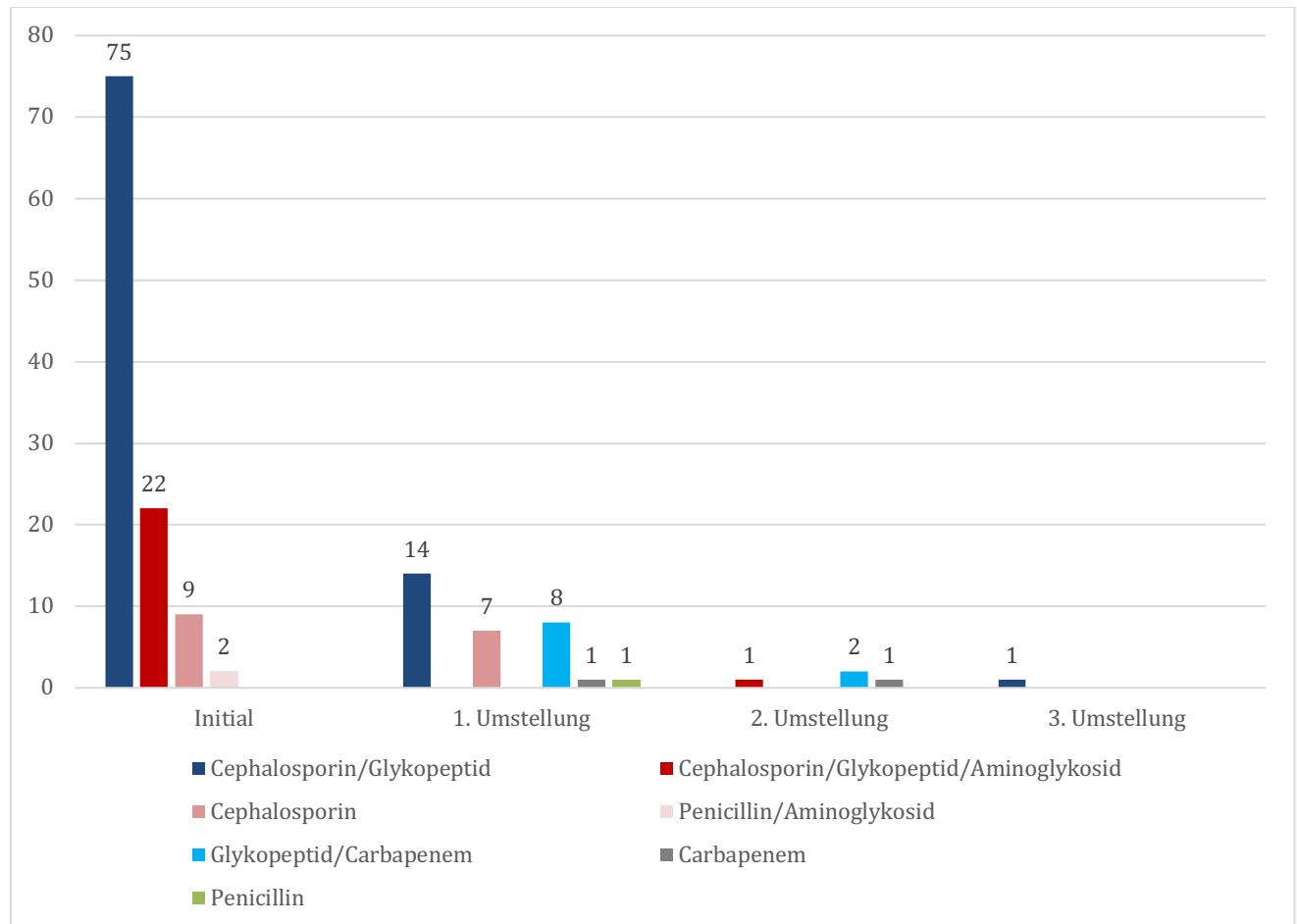


Abbildung 28: Antibiotische Therapie, eigenes Patientenkollektiv, 2009-2018

Hierbei handelte es sich bei 66,67 % (n = 8) um die Gabe eines Glykopeptid-Antibiotikums in Kombination mit einem Carbapenem.

8,33 % (n = 1) erhielten nur ein Carbapenem. Ein weiteres Kind erhielt eine deeskalierte Therapie mit einem Cephalosporin, welche im Verlauf erneut mittels eines Carbapenems eskaliert wurde. 8,33 % (n = 1) erhielten nach der Kombination aus einem Glykopeptid und einem Carbapenem erneut eine Dreifachtherapie mit Cephalosporin, einem Glykopeptid sowie einem Aminoglykosid. Weitere 8,33 % (n = 1) erhielten nach einer viertägigen Cephalosporin-Gabe ein Carbapenem, während 16,67 % (n = 2) nach einer vorherigen Umstellung auf ein Cephalosporin mit einem Glykopeptid statt dem Cephalosporin ein Carbapenem behandelt wurden. Von diesen wurde ein Kind (8,33 %, n = 1) im Verlauf erneut mit einer deeskalierten Antibiose bestehend aus einem Glykopeptid und einem Cephalosporin behandelt.

Die Dauer der Antibiotikagabe dieser ersten eskalierten Umstellung belief sich auf durchschnittlich 10,58 (\pm 7,18) Tage (Median 9,5 Tage; Range 3 – 24 Tage).

Im Laufe der Behandlungszeit wurde die Therapie bei vier Fällen erneut umgestellt und für durchschnittlich neun ($\pm 5,88$) Tage (Median 9 Tage; Range 3 – 15 Tage) fortgeführt.

Gründe für die Eskalation der Therapie waren bei 91,67 % (n = 11) steigende Entzündungsparameter (Abbildung 29).

Es fand sich in 81,82 % (n = 9) ein erhöhtes C-reaktives Protein (CRP). Bei 36,36 % (n = 4) fiel eine Veränderung der Leukozytenzahl auf, bei 18,18 % (n = 2) fand sich ein erhöhtes Procalcitonin (PCT) im Blut. Ein Kind (9,09 %) wies eine positive aerobe Blutkultur auf, in dieser fand sich eine *Pantoea*-Spezies.

Im weiteren Verlauf zeigten 25 % (n = 3) eine erneute Erhöhung des CRP-Werts sowie 8,33 % (n = 1) zusätzlich eine Veränderung der Leukozytenzahl im Blut.

Bei 8,33 % (n = 1) fand sich auch bei der dritten Umstellung der antibiotischen Therapie ursächlich eine CRP-Erhöhung. In einem Fall (8,33 %) konnten keine veränderten Entzündungsparameter festgestellt werden.

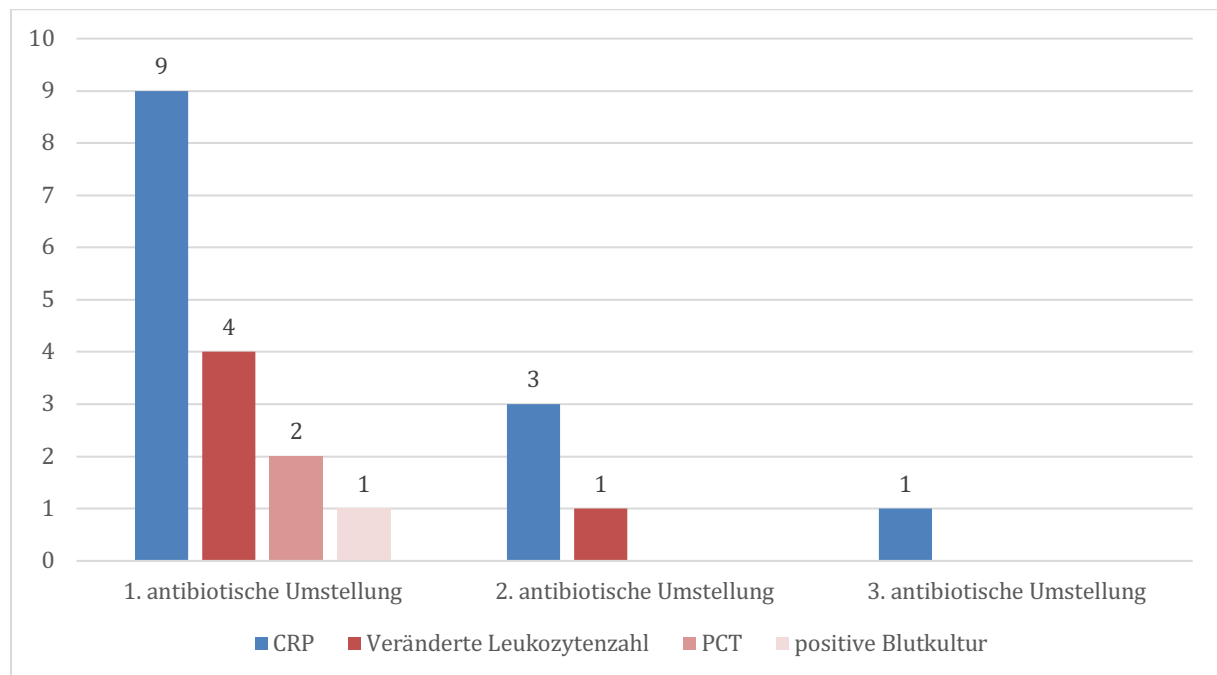


Abbildung 29: Anzahl der veränderten Entzündungsparameter und positiven Blutkulturen zum Zeitpunkt der antibiotischen Umstellung bei eskalierter Antibiose, eigenes Patientenkollektiv, 2009-2018

3.8 Nachweis potenziell pathogener Erreger

Bei 66,67 % (n = 8) der Kinder mit eskalierter antibiotischer Therapie konnten potenziell pathogene Erreger identifiziert werden.

Bei einem Kind wurde ein 2-fach multiresistenter gramnegativer (2MRGN) *Enterobacter aerogenes* an der Tubusspitze, im Rektalabstrich und im Abstrich des

Nasen-Rachen-Raumes (NRR) nachgewiesen. Ein 3MRGN *Pseudomonas* (Ps.) *aeruginosa* wurde bei einem analen Abstrich gefunden.

Bei zwei Kindern fand sich ein *Staphylococcus* (S.) *aureus* an der ZVK-Spitze. Darüber hinaus fanden sich *Escherichia* (E.) *coli* im Magensekret, sowie *Streptococcus viridans*, *S. aureus* und *Enterococcus faecalis* im Abstrich des NRRs. Im Trachealsekret eines Kindes fand sich ebenfalls ein *Enterococcus faecalis*. In einem Fall war die aerobe Blutkultur positiv auf *Pantoea species* (spp.), einem Erreger aus der Gruppe der gramnegativen *Enterobacteriaceae*. Ein Kind fiel zum Zeitpunkt der zweiten Antibiotikäumstellung mit dem Nachweis von *S. epidermidis* und *Acinetobacter johnsonii* an der Tubusspitze auf.

MREs wurden bei 8,26 % (n = 9) der Kinder nachgewiesen, bei einem Kind wurde die Besiedelung mit zwei unterschiedlichen 2MRGN nachgewiesen.

Bei den Kindern mit eskalierter antibiotischer Therapie zeigten sich die zwei genannten Erreger, bei den Kindern ohne Eskalation der antibiotischen Therapie wurde im Verlauf eine Besiedelung mit MREs wie folgt nachgewiesen: dreimal 2MRGN *Enterobacter cloacae* spp., alle drei beim analen Abstrich, einer wurde zusätzlich an der Tubusspitze gefunden. Jeweils einmal 2MRGN *Kluyvera intermedia* am Tubus und Anus sowie einmal 2MRGN *Acinetobacter baumannii* complex ebenfalls am Anus.

Jeweils einmal wurde ein „Extended-Spectrum-Betalaktamase“ (ESBL) bildender *E. coli* und *Klebsiella oxytoca* nachgewiesen. Diese wurden beide beim Abstrich am Anus und NRR sowie am Tubus nachgewiesen. Ein Kind wies im NRR vereinzelt MRSA auf.

3.9 NNIS-Score und WI-Rate

Bei allen Kindern wurde im Operationsgebiet die Wundkontaminationsklasse 1 angegeben.

Gemäß der ASA-Klassifikation konnten alle Kinder der Kategorie 4 zugewiesen werden.

In Abhängigkeit von der OP-Technik erfolgte die Einteilung gemäß KISS in Operationen ohne und mit Fremdmaterial (hier: Goretex-Patch)

Im Gesamtkollektiv zeigte ein Patient von 109 eine Wundinfektion (0,92 %).

Bei 80 minimalinvasiv durchgeführten Korrekturen einer CDH ohne Patch wurde die WI-Rate bei einer Wundinfektion mit 1,25 berechnet. Insgesamt 60 dieser 80 Patienten konnten der Risikokategorie 1 zugeordnet werden. Aufgrund des einen Patienten mit einer Wundinfektion in der Risikokategorie 1 weist diese Subgruppe mit 1,67 eine höhere stratifizierte WI-Rate als die gesamte Subgruppe ohne Patch auf (Tabelle 5).

Risikokategorie	OP-Anzahl in der Kategorie	WI-Anzahl (beobachtet)	WI-Rate (beobachtet)
0	0	0	0
1	60	1	1,67
2	20	0	0
3	0	0	0
Summe	80	1	1,25

Tabelle 5: Stratifizierte Wundinfektionsrate bei Patienten ohne Patch, eigenes Patientenkollektiv, 2009-2018

Bei 29 minimalinvasiv durchgeführten Korrekturen einer CDH mit Patch fand sich keine Wundinfektion, die WI-Rate betrug demzufolge null. Insgesamt 22 dieser 29 Patienten konnten der Risikokategorie 1, sieben der Risikogruppe 2 zugeordnet werden (Tabelle 6).

Risikokategorie (mit Patch)	OP-Anzahl in der Kategorie	WI-Anzahl (beobachtet)	WI-Rate (beobachtet)
0	0	0	0
1	22	0	0
2	7	0	0
3	0	0	0
Summe	29	0	0

Tabelle 6: Stratifizierte Wundinfektionsrate bei Patienten mit Patch, eigenes Patientenkollektiv 2009-2018

3.10 Ergebnis der Surveillance

Im Rahmen der Surveillance postoperativer Wundinfektionen nach thorakoskopischer Behandlung einer CDH analog dem Modul „OP-KISS“ des NRZ zeigte nur ein Kind eine nosokomiale postoperative Wundinfektion.

Dieses Kind entwickelte nach CDH links bei A-Defekt eine postoperative Wundinfektion A2. Nach initial unkompliziertem Verlauf wurde der Patient bereits am 15. postoperativen Tag nach Hause entlassen. Die Inhouse-Wundinfektionsrate beträgt somit null.

Am 24. postoperativen Tag trat erstmals eine Rötung an einer ehemaligen Trokarinzision auf, die gleichzeitig der Ausleitungsstelle der Thoraxdrainage entsprach. Am 30. postoperativen Tag entleerte sich spontan Eiter, sodass am Folgetag die operative Versorgung mit einer Abszessräumung erfolgte. Zusätzlich wurde das Kind antibiogrammgerecht mit einem Cephalosporin und einer Fucidine - Salbe versorgt. Diese A2-Wundinfektion wird als „Postdischarge-Wundinfektion“ ebenfalls als nosokomiale postoperative Wundinfektion nach minimalinvasivem Verschluss einer CDH ohne Patch bezeichnet. Die WI-Rate in dieser Subgruppe beträgt somit 1,25.

Einen Monat später wurde das Kind mit einem erneuten Abszess stationär aufgenommen, operativ versorgt und erneut antibiogrammgerecht mit einem Cephalosporin und lokal mit Fucidine-Salbe therapiert. Zusätzlich wurde eine Perikostalnaht entfernt, welche mutmaßlich infiziert war. Nach diesem erneuten Aufenthalt gestaltete sich der weitere Verlauf der Wundheilung komplikationslos.

3.11 Weitere postoperative Komplikationen

Darüber hinaus wurden in dem beobachteten Zeitraum bei vier der 109 Kinder (3,67 %) weitere postoperative Komplikationen beobachtet.

Bei drei Kindern wurde ein frühes CDH-Rezidiv diagnostiziert, dass in allen Fällen mittels Re-Thorakoskopie operativ behandelt wurde. Die Surveillance postoperativer Wundinfektionen wurde in allen drei Fällen zum Zeitpunkt der Re-Operation angesichts des Eingriffs im selben OP-Gebiet vorzeitig beendet.

Das vierte Kind entwickelte an Tag 55 der 90-tägigen Surveillancedauer nach initial thorakoskopischem Verschluss eines B/C-Defektes mit einem Patch einen Ileus bei Volvulus. Das Kind wurde mittels Laparotomie und Derotation des Volvulus operativ behandelt. Die Surveillance konnte aufgrund des zweiten neuen Zugangs via Laparotomie wie geplant bis zum Tag 90 nach primär thorakoskopischer Operation fortgesetzt werden.

4 DISKUSSION

Die vorliegende Arbeit analysiert retrospektiv die Rate der postoperativen Wundinfektionen nach minimalinvasiver Korrektur einer kongenitalen Zwerchfellhernie sowie deren Art und die Umstände, die zum Auftreten dieser nosokomialen Komplikation geführt haben. Das Gesamtpatientenkollektiv setzt sich dabei aus allen Patienten, die in der Universitätsmedizin Mannheim im Zeitraum vom 01.01.2009 bis 31.12.2018 mit einer CDH behandelt wurden, zusammen.

In Anlehnung an das durch das NRZ eingeführte Modul OP-KISS und das bereits etablierte kinderchirurgische Modul OP-KISS „APPE-Ki“ erfolgt für die neue Indikator-OP „minimalinvasive operative Therapie einer kongenitalen Zwerchfellhernie“ die Erfassung, Dokumentation und Analyse der postoperativen Wundinfektionen.

Dabei wird das Modul OP-KISS methodisch genutzt, um für das Gesamtkollektiv in Abhängigkeit vom individuellen Risiko eines Patienten gemäß NNIS-Klassifikation die Rate der Wundinfektionen für das Gesamtkollektiv und die Patientensubgruppen zu bestimmen ⁴².

Postoperative Wundinfektionen gehören zu den häufigsten nosokomialen Komplikationen. In der Punkt-Prävalenz-Analyse des ECDC aus dem Jahr 2016 ³⁷ fielen 22,4 % aller nosokomialen Infektionen auf die postoperativen Wundinfektionen. Die Ergebnisse der Untersuchung der ECDC stützen sich jedoch einzig auf Daten aus der adulten Patientenpopulation.

Risikofaktoren für die Entstehung einer postoperativen Wundinfektion sind für erwachsene Patienten sehr gut dokumentiert. Das American College of Surgeons and Surgical Infection Society veröffentlichte 2016 ein Update ihrer Guidelines zu den Surgical Site Infections ⁴⁷. Die dabei genannten Risikofaktoren wurden in intrinsische und extrinsische Faktoren eingeteilt. Hohes Alter, chronische Erkrankungen, notfallmäßige Operationen oder vorbestehende Infektionen und verschmutzte Wunden sind nur einige der potenziellen Faktoren (Tabelle 7).

<i>Intrinsisch</i>	Nicht modifizierbar	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhtes Alter • Vorangegangene Radiotherapie • Haut- oder Weichteilinfektionen in der Vorgeschichte
	modifizierbar	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes • Übergewicht • Alkoholismus • Raucher • Präoperatives Albumin < 3,5 mg/dl • Totales Bilirubin > 1,0 mg/dl • Immunsuppression
<i>Extrinsisch</i>	Prozedur	<ul style="list-style-type: none"> • Notfall • Erhöhte Komplexität • Höhere Wundklassifikation
	Einrichtung	<ul style="list-style-type: none"> • Inadäquate Belüftung • Erhöhtes Personenaufkommen im OP-Saal • Kontaminierte Oberflächen • Unsteriles Equipment
	Präoperativ	<ul style="list-style-type: none"> • Bestehende Infektion • Inadäquate Vorbereitung der Haut • Inadäquate Antibiotika -wahl, -dosierung und -timing • Methode der Haarentfernung • Schlechte Blutzuckerkontrolle
	Intraoperativ	<ul style="list-style-type: none"> • Lange Prozedurdauer • Bluttransfusionen • Bruch der Aseptik • Inadäquate erneute Gabe der Antibiose • Inadäquate chirurgische Händehygiene • Inadäquates Anziehen der Handschuhe • Schlechte Blutzuckerkontrolle

Tabelle 7: Risikofaktoren für die Entstehung einer postoperativen Wundinfektion (übersetzt aus American College of Surgeons and Surgical Infection Society ⁴⁷⁾)

Unter Einbeziehung dieser Risikofaktoren sind für erwachsene Patienten Modelle zur Vorhersage des Risikos der Entwicklung einer postoperativen Wundinfektion erstellt worden. Diese sind jedoch für Kinder nicht validiert ⁴¹. Insbesondere die intrinsischen Risikofaktoren können nicht ohne weiteres auf Neugeborene, Kinder und Jugendliche übertragen werden, da beispielsweise Rauchen, Alkoholismus oder eine vorangegangene Weichteilinfektionen und Radiatio in dieser Altersgruppe eine geringe bis keine Rolle spielen.

Dabei stellt das Auftreten einer postoperativen Wundinfektion einen wichtigen Faktor sowohl für das chirurgische Outcome ⁵², als auch erhebliche Einbußen in der Lebensqualität dar, was mit großem Leid verbunden sein kann.

Sozioökonomisch gesehen spielen Faktoren wie die verlängerte Verweildauer, Re-Operationen, Antibiotikatherapie und Wiederaufnahmen der Patienten eine große Rolle. Orientierend wird gesagt, dass eine Wundinfektion den Krankenhausaufenthalt

um sieben bis acht Tage verlängert⁵³. Die Studie von Graf et al.⁵⁴ verglich die Kosten für Wundinfektionen nach einer Sternotomie und kam zu dem Ergebnis, dass sich die Kosten fast verdreifachten (36.261 € (SSI) vs. 13.356 € (keine SSI)), während sich die postoperative Hospitalisationsdauer der Patienten sogar vervierfachte (32,2 Tage (SSI) vs. acht Tage (keine SSI)).

Im Vordergrund steht jedoch der Patient, der sowohl physisch als auch psychisch unter der postoperativen Wundinfektion leidet. Schmerzen und Ängste ebenso wie sekundäre Komplikationen in Form von verzögerter Wundheilung mit der Gefahr von Bakteriämien sowie eine erhöhte Morbidität und Mortalität stellen Herausforderungen in der Behandlung dar⁵⁵. Verglichen mit Patienten ohne postoperative Wundinfektion besteht ein 2- bis 11-fach erhöhtes Risiko zu versterben. Todesfälle bei Patienten mit postoperativer Wundinfektion sind in 77% aller Fälle direkt auf die Infektion zurückzuführen⁵⁶.

Während die Inzidenz postoperativer Wundinfektionen bei stationär aufgenommenen adulten Patienten nach einer OP zwischen 2 und 5 %⁴⁷ rangiert, sind sich verschiedene Autoren über die Inzidenz postoperativer Wundinfektionen bei Kindern und insbesondere bei Neonaten uneinig.

So wird in der Studie von Vu et al.⁵⁷ bei 732 Operationen eine Inzidenz von 13 % beschrieben. Die Autoren machen die beeinträchtigte Chemotaxis und Phagozytose sowie ein Mangel an Immunglobulinen hierfür verantwortlich. Das systematische Review von Catania et al.⁵⁸ beschreibt bei 27.000 pädiatrischen Patienten eine Inzidenz von 5,6 %, welche sich dem Wert der adulten Population nähert. Diese Arbeitsgruppe postuliert, dass pädiatrische Patienten möglicherweise doch weniger anfällig für postoperative Wundinfektionen sei als bisher angenommen. Die Ergebnisse unserer Arbeit unterstützen diese Theorie. Nach minimalinvasiver Operation einer CDH fand sich im eigenen Patientenkollektiv von 142 Kindern nur eine einzige postoperative Wundinfektion, welche erst nach der Entlassung aus der Klinik am 31. postoperativen Tag auftrat.

Zur Evaluation von Risikofaktoren sowie protektiven Faktoren für bzw. gegen die Entstehung einer postoperativen Wundinfektion bei pädiatrischen Patienten veröffentlichten Catania et al.⁵⁸ 2019 ein systematisches Review. In diesem wurden 48 Studien mit insgesamt 27.760 Neonaten analysiert. Die Inzidenz postoperativer Wundinfektionen für alle Operationen unabhängig der OP-Art lag bei 5,6 %, hierbei wurden jedoch keine Indikator-OPs bestimmt. Gehäuft traten sie bei männlichen (61,8 %) sowie frühgeborenen Patienten (77,4 %) auf, ebenso bei Neonaten insbesondere nach gastrointestinaler oder kolorektaler Operation (95,4 %). Catania et al. berichteten ebenfalls in einer Metanalyse⁵⁸ über 16.442 Kindern aus 10 Studien. Hier betrug die Inzidenz für das Auftreten postoperativer Wundinfektionen 5,7 %. Risikofaktoren stellten in ihrer Arbeit das Gestationsalter, Geburtsgewicht, Alter bei der OP, die Dauer der OP, Anzahl der Prozeduren, Länge des präoperativen Krankenhausaufenthaltes sowie das Vorhandensein einer präoperativen Sepsis dar.

Unsere eigene Kohorte erfüllte mit Ausnahme der längeren OP-Dauer keinen der genannten Risikofaktoren. Im Vergleich zur Metaanalyse von Catania et al.⁵⁸, in welcher eine erhöhte Rate an postoperativen Wundinfektionen ab einer OP-Dauer von 96,7 (\pm 11,2) min festgestellt wurde, betrug die OP-Zeit unserer Kohorte 147,97 (\pm 57,45) min.

Catania et al.⁵⁸ berichteten über ein signifikant häufigeres Auftreten postoperativer Wundinfektionen bei abdominalen Eingriffen, insbesondere bei Laparotomien. Da es sich jedoch in unserer Kohorte um minimalinvasive Operationen überwiegend mittels Thorakoskopie (97,25 %) handelte, könnte dies ein möglicher Grund für die geringe Anzahl an postoperativen Wundinfekte sein.

Die Reduktion postoperativer Wundinfektionen nach einer minimalinvasiven Operation zeigten Brümmer et al.⁵⁹ im Jahr 2007 für laparoskopische Eingriffe. In ihrer retrospektiven Analyse über 113.633 Operationen zeigte sich bei konventionell durchgeführter Operation im Vergleich zur minimalinvasiven Technik ein bis zu 4,3-fach erhöhtes Risiko für eine Wundinfektion. Arbeiten wie diese unterstützen unsere Annahme, dass der Einsatz der minimalinvasiven Technik zur Therapie einer kongenitalen Zwerchfellhernie die Rate postoperativer Wundinfektionen positiv beeinflusst.

Um den direkten Vergleich zwischen der konventionellen und der minimalinvasiven Korrektur einer Zwerchfellhernie bei Kindern ziehen zu können, verglichen Qin et al.⁶⁰ die peri- und postoperativen Differenzen der jeweiligen Kohorte. 26 Patienten wurden thorakoskopisch behandelt, während 44 als Kontrollgruppe eine Laparotomie erhielten. In Hinblick auf die Rate an postoperativen Wundinfektionen konnte jedoch kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Thorakoskopie 2/26 (7,69 %) versus Laparotomie 7/44 (15,91 %)). Limitiert wurde die Studie nach Angaben der Autoren durch die geringe Patientenzahl, sodass eine Schlussfolgerung auf die Vorteile des minimalinvasiven Verfahrens in Bezug auf die Rate der Wundinfektionen schwierig ist. Hierzu bedarf es ihrer Ansicht nach weiterer Studien mit größeren Kohorten, um den Vorteil der minimalinvasiven gegenüber den konventionellen Verfahren bei kongenitalen Zwerchfellhernien zu sichern, wie es bereits Brümmer et al.⁵⁹ für abdominale Eingriffe gelang.

Tanaka et al.⁶¹ verglichen 2013 in einer Arbeit ebenfalls 24 Neonaten mit minimalinvasivem und konventionellem Zugang. Während zwei von 14 konventionell operierten Kindern einen Wundinfekt erlitten, zeigte sich in der minimalinvasiv therapierten Kohorte kein einziger Fall. Als ein limitierender Faktor wurde auch hier von den Autoren die Kohortengröße genannt.

Weitere Veröffentlichungen, wie die Arbeit von Nguyen et al.⁶² über 45 Kinder mit kongenitaler Zwerchfellhernie, die minimalinvasiv verschlossen wurde, berichteten nur in 2 von 45 Fällen über eine Wundinfektion.

Auch Parelkar et al.⁶³ wiesen in ihrer Veröffentlichung von 2013 auf Wundinfektionen nach thorakoskopischen Eingriffen, sogenannte „Port Site Infections“ (PSI), hin. Diese traten bei zwei von 15 Eingriffen auf.

Die bereits in der Literatur beschriebenen niedrigen Raten an Wundinfektionen nach thorakoskopischem Verschluss einer kongenitalen Zwerchfellhernie kann diese Arbeit nur unterstreichen. Lediglich ein Kind (0,92 %) erlitt eine postoperative Wundinfektion. Einen weiteren Grundstein in der Vermeidung postoperativer Wundinfektionen stellt die perioperative Antibiotikaprophylaxe (PAP) dar. Gemäß der KRINKO-Empfehlung zur Prävention postoperativer Wundinfektionen⁵⁰ hat die perioperative Antibiotikaprophylaxe bei Erwachsenen und Kindern ihren festen Stellenwert in der Prävention postoperativer Wundinfektionen in Abhängigkeit von der Art der Operation. Demgegenüber berichteten Catania et al.⁵⁸ über eine durch eine PAP nicht signifikant beeinflusste Rate postoperativer Wundinfektionen im Kindesalter. Hier muss jedoch darauf aufmerksam gemacht werden, dass diese Arbeit durch das Fehlen wichtiger Variablen limitiert ist. Laut eigenen Aussagen konnte in dieser Metaanalyse nicht bewertet werden, ob es sich in den hierfür genutzten Studien um eine adäquate antibiotische Prophylaxe handelte. Verschiedene Definitionen der antibiotischen Prophylaxe sowie ein unterschiedliches antibiotisches Regime in den analysierten Studien könnten laut Catania et al.⁵⁸ zu diesem überraschenden Ergebnis geführt haben.

Diese Aussagen stehen im klaren Gegensatz zum gesicherten präventiven Charakter der PAP bei Erwachsenen⁵³.

Diese Meinung wurde auch von Khoshbin et al.⁶⁴ für das pädiatrische Klientel eindeutig bestätigt. In einer prospektiven Studie wurde der Zusammenhang zwischen einer präoperativen antibiotischen Prophylaxe und postoperativen Wundinfektionen in dieser Altersgruppe untersucht. In einem strikten Protokoll, welches die Gabe der PAP in „vollständig“, „teilweise vollständig“ und „nicht gegeben“ einteilte, wurde unter Berücksichtigung von Geschlecht, Alter, Gewicht, Wundkontaminationsklasse, ASA-Score, OP-Dauer, ambulant versus stationär und die Fachrichtung des Operateurs das Auftreten postoperativer Wundinfektionen dokumentiert. Bei einer korrekten Gabe einer PAP konnte ein um 30% vermindertes Risiko für das Auftreten einer postoperativen Wundinfektion verzeichnet werden. Zusätzlich konnten Khoshbin et al.⁶⁴ zeigen, dass im Falle einer nicht-leitlinienindizierten Antibiotikagabe die PAP keine Reduktion der postoperativen Wundinfektionen hervorrief.

Eine unkontrollierte Antibiotikagabe entgegen den Empfehlungen des Antibiotic-Stewardship-Programms (ABS)⁶⁵ muss auch für pädiatrische Patienten vermieden werden. Hierfür wurden von der AWMF in einer S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus⁶⁶ publiziert. Nur so können gemäß den Empfehlungen der Kommission Antiinfektiva, Resistenz und Therapie (ART) am RKI⁶⁷ durch ABS Risiken und Nebenwirkungen einer unkontrollierten Antibiotikagabe einschließlich der Entstehung multiresistenter Erreger vermieden werden.

Im eigenen Patientenkollektiv erhielten gemäß klinikinternem Standard alle Patienten, die mit pränatal bekannter Zwerchfellhernie hausintern geborenen wurden, unmittelbar postpartal eine Antibiotikatherapie mit einem Cephalosporin und einem Glykopeptid im Sinne der prophylaktischen Therapie einer Early Onset-Sepsis. Extern geborene

Kinder erhielten zusätzlich ein Aminoglykosid. Patienten, die nicht im Neonaten- oder Säuglingsalter operiert wurden, erhielten eine Monotherapie mit einem Cephalosporin. Erst in den letzten zwei Jahren konnte der Einsatz der PAP 30-60 Minuten vor Hautschnitt im Rahmen eines ABS nach interdisziplinärer intensiver Schulung etabliert werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden infolgedessen unter einer bereits unmittelbar postpartal begonnenen antibiotischen Therapie und in den meisten Fällen ohne eine ergänzenden PAP erhoben.

Bei im Einzelfall breiter und langer Antibiotikagabe ließen sich bei neun Kindern (8,26 %) multiresistente Erreger nachgewiesen.

Die Rate der postoperativen Wundinfektionen betrug unter dieser ausgedehnten Antibiotikagabe für das Gesamtkollektiv unserer Arbeit 0,92 %. Überraschenderweise zeigte sich der einzige von uns beobachtete Wundinfekt in der CDH - Gruppe ohne Patch bei einem Patienten der Risikogruppe 1. Die stratifizierte Wundinfektionsrate betrug 1,67 % und lag somit deutlich über der Wundinfektionsrate des Gesamtkollektivs. In dem beschriebenen Fall handelte es sich um eine Wundinfektion A2 an der Ausleitung der ehemaligen Thoraxdrainage, eine eingebrachte Perikostalnaht wurde ebenfalls entfernt. Folglich zeigte sich keine weitere Infektion, weshalb der Faden als potenzielle Ursache von uns in Betracht gezogen wurde. In der Annahme, dass alle Präventionsmaßnahmen zur Vermeidung von Wundinfektionen strikt eingehalten wurden, sollte die Naht beim Einbringen jedoch kein erhöhtes Infektionsrisiko bergen. In diesem Einzelfall sollte auch das zusätzliche Einbringen eines weiteren Fremdkörpers in Form einer Thoraxdrainage in die Genese der Infektion einbezogen werden. Willy et al. diskutierten bereits 2003 in ihrer Arbeit „Drainagen in der Weichteilchirurgie. Was ist „evidence based““⁶⁸ den Einfluss von Drainagen und deren Liegendauer auf Wundinfektionen. Obwohl es bei einer Liegedauer von bis zu 72 h zu keinen erhöhten Infektionsraten kam, konnte bereits nach 24 h eine vermehrte Keimkontamination an der Drainagespitze nachgewiesen und somit von einer erhöhten Infektionsgefahr ausgegangen werden. In unserem Fall handelte es sich um eine für fünf Tage eingelegte Thoraxdrainage bei einem Pneumothorax.

Eine Differenzierung des Auslösers ist retrospektiv nicht mehr möglich, jedoch lässt sich die Unterhaltung der Infektion durch den Faden gut erklären, die zur zweimaligen Abszessausträumung führte.

Langfristiges Ziel müssen daher unter dem interdisziplinären ABS-Aspekt die Standardisierung der postpartalen Antibiotikagabe, die Etablierung der PAP und die nur im Einzelfall notwendige intraoperative Anlage einer Thoraxdrainage sein.

Morikawa et al. zeigten bereits 2008 in einer Studie⁶⁹ den präventiven Effekt einer strikten Infektionskontrolle auf die Überlebensrate von Neonaten mit pränatal diagnostizierter CDH. In die Studie wurden insgesamt 43 Patienten eingeschlossen, von denen 18 mithilfe einer neuen Strategie therapiert wurden. Zu den neuen Maßnahmen zählten das Behandeln der Kinder auf der Intensivstation, periphere kleinkalibrige Katheter statt 3-lumiger ZVKs sowie das Limitieren invasiver

Prozeduren. Ebenfalls wurde die ECMO zur initialen Stabilisierung bei Patienten mit schwerer Lungenhypoplasie verlassen, da diese eine häufige Eintrittspforte für Infektionen bot.

Mit diesen Maßnahmen konnte die Überlebensrate aller Kinder von 60% (42 % Liver-up und 77% Liver-down) auf 83% (63% und 100% respektive) gesteigert werden. Es wurde dabei zwar kein Signifikanzniveau erreicht, es zeigte sich jedoch ein positiver Einfluss der Infektionskontrolle auf das Überleben der Patienten.

Ein signifikant schlechteres pulmonales Outcome nach einer durchgemachten nosokomialen Infektion konnte Steinbrenner in ihrer Dissertation über „Risikofaktoren für die Entwicklung einer chronischen Lungenerkrankung bei Patienten mit kongenitaler Zwerchfellhernie“⁷⁰ zeigen. In dieser Arbeit wurde eine chronische Lungenerkrankung (CLD) wie folgt definiert: „Nach Konsensus – Kriterien definiert sich, bei Entbindung jenseits der 32. SSW, das Vorliegen einer CLD über zusätzlichen, anhaltenden Sauerstoffbedarf am 28. Lebenstag. Die Schwere der CLD wird an Tag 56 post partum anhand der Intensität der Atemunterstützung eingestuft.“

22 % der Patienten ohne oder mit leichter CLD versus 83 % mit moderater oder schwerer CLD hatten im Verlauf des Aufenthalts eine Infektion, es überwog ein nosokomiales Keimspektrum. Die durchgeführte ROC – Kurvenanalyse zwischen der Beatmungsdauer und der Höhe der maximal gemessenen CRP – Werte zeigte sogar einen besseren Vorhersagewert für eine CLD als der SNAP – II – Score (Score for Neonatal Acute Physiology).

Bezogen auf unser eigenes Patientenkollektiv lässt sich daraus ableiten, dass die Therapie der Kinder auf der Intensivstation mit besonderem Augenmerk auf infektionspräventive Maßnahmen sowie im Einzelfall die Limitierung der Indikation zur ECMO-Therapie einen positiven Einfluss auf das zu erwartende Infektionsgeschehen haben kann. Dieses Vorgehen kann durch eine präoperative antibiotische Prophylaxe, welche in der hausinternen SOP zur „Antibiotischen Therapie bei schwerkranken Neugeborenen“ verankert ist, ergänzt werden. Ziel ist die „Reduktion der durch systemische bakterielle Infektionen des Neugeborenen verursachten Todesfälle“ und „die Verbesserung des Verhältnisses von nötiger zu unnötiger Therapie“ einschließlich der Reduktion des Antibiotikaverbrauchs in der Neonatologie. Dabei ist jedoch immer zu bedenken, dass in der Neonatologie auch bei fehlendem Nachweis einer Infektion eine neonatale Sepsis mit initial milden und unspezifischen bis hin zu schweren Symptomen auftreten kann und von einer hohen Morbidität und Mortalität begleitet wird⁷¹. Pathophysiologisch erhöht sich durch die Sepsis-induzierte Azidose und Hypoxämie der Widerstand in den Pulmonalgefäßen. Zusätzlich wird der Ductus arteriosus Botalli offengehalten, wodurch der fetale Kreislauf persistiert und sich ein PPHN ausbildet. Dies kann bei ausbleibender Therapie zum Rechtsherzversagen und Tod führen⁷².

Auf der Gegenseite besteht die Gefahr der antibiotikainduzierten Ausbildung multiresistenter Erreger durch eine prolongierte und exzessive Antibiotikagabe. Diese stellt eine der schwerwiegendsten Gefahren für die globale Gesundheit dar⁷¹. In einer europaweiten Studie von Cassini et al.⁷³ wurden die Daten aus dem „European

Antimicrobial Resistance Surveillance Network“ (EARS-Net) analysiert. Hierbei stellte sich heraus, dass multiresistente Erreger hauptsächlich (63,5%) im Bereich des Gesundheitssystems auftraten. Dabei wären mehr als die Hälfte der Infektionen durch ABS-Programme vermeidbar. Um die Folgen und die Last im weiteren Verlauf des Lebens nach einer Infektion mit multiresistenten Erregern abzuschätzen, wurden die „Disability-Adjusted Life-Years“ (DALYs) ermittelt. Für die gesamte Kohorte ergaben sich 170 DALYs/100.000 Einwohner. Dies entspricht ungefähr dem Wert des gleichzeitigen Auftretens von Influenza, Tuberkulose und HIV, welcher bei 183 DALYs/100.000 Einwohner liegt. Obwohl in der Ausbildung multiresistenter Erreger alle Altersgruppen betroffen sind, scheinen insbesondere Kinder < 1 Jahr die „Bürden“, welche in der Studie als der Infektion zugeschriebene Tode und die Anzahl der nicht näher bezeichneten DALYS betitelt wurden, am schwerwiegendsten zu spüren ⁷³.

Ein entsprechend hoher Stellenwert sollte demnach der Prävention von MREs in neonatologischen Abteilungen zukommen.

Betrachtet man die Inzidenz in Deutschland, so wird die durch MREs verursachte Infektionsrate auf 30.000 – 35.000/Jahr geschätzt. Ca. 1.000 – 4.000 Patienten sterben in Deutschland pro Jahr an einer nosokomialen Blutstrominfektion durch einen MRE ⁷⁴.

In unserer Kohorte fand sich bei insgesamt neun Patienten (8,26 %) der Nachweis der Besiedelung mit einem oder mehreren MRE. Hierzu zählten ein 3MRGN, sechs 2MRGN, zwei ESBL-Bildner und ein MRSA. Bei zwei dieser Kinder wurde die antibiotische Therapie bei steigendem CRP eskaliert, beim Nachweis des 3MRGN wurde mit einem Glykopeptid und einem Carbapenem therapiert, beim 2MRGN wurde ein Carbapenem als Monotherapie angesetzt.

Obwohl die Rate an antibiotisch behandelten MREs in unserer Kohorte sehr niedrig war, lässt eine Gesamtrate von 8,26 % kolonisierter oder infizierter Kinder weiterhin Raum für Optimierung. Insbesondere die gezielte Nutzung des ABS-Programms sowie die konsequente Fortführung der strikten Hygienerichtlinien sollte hierfür im Vordergrund stehen.

Zur Vermeidung von postoperativen Wundinfektionen empfiehlt die KRINKO den prophylaktischen Einsatz von Antibiotika im Sinne einer PAP erst ab der Wundkontaminationsklasse 2 ⁵⁰. Der Stellenwert der Wundkontaminationsklasse als Risikofaktor konnte ebenfalls durch weitere Arbeiten belegt werden. Horwitz et al. ⁷⁵, Khoshbin et al. ⁶⁴ sowie auch Uludag et al. ⁷⁶ zeigten, dass ein höherer Grad der Wundkontamination mit einem signifikanten Anstieg der postoperativen Wundinfektionen einherging. Uludag et al. ⁷⁶ konnten für die Klasse 4 einen Anstieg auf bis zu 30 % verzeichnen, in sauberen Wunden der Klasse 1 entwickelte sich in 2,8 % der Fälle eine postoperative Wundinfektion. Auch Notfall-OPs hatten ein deutlich höheres Risiko als elektive Eingriffe (14,8 % versus 4,0 %).

Im eigenen Patientenkollektiv wiesen die OP-Gebiete aller Neonaten eine zu erwartende Wundkontaminationsklasse 1 auf. Unter laufender antibiotischer Therapie wurde für diese Operationen im Surveillancezeitraum eine postoperative

Wundinfektion beobachtet. Diese wurde am 24. postoperativen Tag erfasst und chirurgisch therapiert.

Neben der Minimierung der genannten Risikofaktoren sollte ein etabliertes Hygienekonzept komplementierend umgesetzt werden, um einen hohen Standard für die Prävention postoperativer Wundinfektionen im Team herzustellen. Darüber hinaus kann so die Patientensicherheit nicht nur bei der minimalinvasiven Therapie einer kongenitalen Zwerchfellhernie erhöht werden. Hierfür empfiehlt die KRINKO im Rahmen der Prävention postoperativer Wundinfektionen ein Maßnahmenbündel ⁵⁰.

In der eigenen Klinik erfolgte im Beobachtungszeitraum die chirurgische Händedesinfektion und der Umgang mit den sterilen OP-Handschuhen gemäß Hygieneplan KRINKO-konform und wurde im Sinne der „Aktion saubere Hände“ ⁷⁷ bei den Mitarbeitern regelmäßig geschult.

Darüber hinaus wurde zur Hautdesinfektion des OP-Gebiets der Gebrauch eines Hautdesinfektionsmittels mit Remanenz ⁵⁰ empfohlen. Im eigenen Patientenkollektiv erfolgte jedoch aufgrund des Alters der Patienten unter zwei Lebensmonaten die Hautdesinfektion mit einem Alkoholpräparat ohne Remanenz. Bei einer nachweisbaren postoperativen Wundinfektion erscheint aktuell ein Wechsel des Hautdesinfektionsmittels in dieser Altersgruppe nicht erforderlich zu sein.

Nach der Hautdesinfektion folgte die Abdeckung des OP-Gebiets mit sterilen Tüchern gemäß KRINKO-Empfehlung ⁵⁰ und Hygieneplan. Darüber hinaus wurde intraoperativ die Normothermie des Kindes, das regelmäßige Wechseln der OP-Handschuhe und die Saaldisziplin in unsere Bündelstrategien übernommen. Auch bauliche Maßnahmen wie die Durchführung der OP im Operationssaal mit einer Raumluftklasse Ib ^{50, 78} wurden umgesetzt. Die adäquate postoperative Versorgung mit aseptischer Verbandswchseltechnik gehören ebenso wie die korrekte Aufbereitung der Medizinprodukte in der hauseigenen AEMP zum Standard.

Zusammenfassend muss für Patienten mit CDH und minimalinvasiver Korrekturoperation ein sehr hoher hygienischer Standard vorgehalten werden, um im Rahmen der Surveillance die von uns analysierte niedrige Rate postoperativer Wundinfektionen von unter 1 % aufweisen zu können.

Das Vorgehen gemäß etablierten klinikinternen Standards trägt in der Universitätsmedizin Mannheim im Surveillancezeitraum dazu bei, dass nach minimalinvasiver Korrektur einer CDH nur eine postoperative Wundinfektion zu verzeichnen ist. Anhand der Ergebnisse dieser Arbeit empfehlen wir daher die Fortsetzung der strikten Einhaltung der Basishygiene und des spezialisierten Bündels zur Prävention postoperativer Wundinfektionen der KRINKO ⁵⁰ unter gleichzeitiger stetiger Optimierung des klinikinternen ABS-Programms.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit „Surveillance postoperativer Wundinfektionen nach minimalinvasiver operativer Therapie einer kongenitalen Zwerchfellhernie – Analyse des eigenen Patientenkollektivs im Zeitraum 2009 – 2018“ wurde an der kinderchirurgischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim verfasst. Retrospektiv wurde das Patientenkollektiv auf postoperative Wundinfektionen nach minimalinvasiver Operation untersucht. Dies geschah in Anlehnung an das bereits durch das NRZ eingeführte Modul OP-KISS mit dem etablierten Modul APPE-Ki. In dieser Arbeit diente die „minimalinvasive operative Therapie einer kongenitalen Zwerchfellhernie“ als Indikatoroperation.

Initial wurde in den Archiven der kinderchirurgischen Klinik, der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin sowie der neonatologischen Klinik die Dokumente aller Patienten mit der Diagnose einer kongenitalen Zwerchfellhernie gesichtet und hinsichtlich der Operationsmethode kategorisiert.

Neben der Diagnose einer postoperativen Wundinfektion wurden Daten bezüglich der Demografie, der Charakteristik des CDH-Defektes sowie der Operation, Begleiterkrankungen sowie prä-, peri- und postoperativen Maßnahmen erhoben. Ein besonderes Augenmerk wurde auf die Gabe von Antibiotika sowie den Nachweis von multiresistenten Erregern gelegt.

Die erhobenen Daten wurden in Excel zusammengetragen und statistisch ausgewertet.

Das Patientenkollektiv bestand aus 109 Kindern, die im Zeitraum vom 01.01.2009 bis zum 31.12.2018 in der Universitätsmedizin Mannheim aufgrund einer kongenitalen Zwerchfellhernie minimalinvasiv operiert wurden. Von diesen waren 41,82 % (n = 46) weiblich und 57,8 % (n = 63) männlich.

Den größten Anteil bildeten Defekte ohne Bruchsack mit 66,97 % (n = 73), gefolgt von echten Hernien mit einem Bruchsack mit 32,11 % (n = 35). Einmalig wurde eine Relaxatio des Zwerchfells diagnostiziert.

Die linke Seite des Zwerchfells war mit 90,83 % (n = 99) der Fälle deutlich häufiger betroffen.

Es zeigten sich gemäß der Klassifikation der CDH-Study-Group³¹ am häufigsten B-Defekte. Diese traten bei 61 Kindern auf (56,48 %), 41 Kinder zeigten einen A-Defekt (37,96 %), in sechs Fällen (5,56 %) wurde ein C-Defekt versorgt, bei einem Kind fehlte diese Angabe.

Die Wundkontamination des OP-Gebiets, welche ein wichtiger prädiktiver Faktor für das Entstehen einer Wundinfektion ist, wurde erwartungsgemäß bei allen Kindern mit der Klasse 1 (aseptisch) eingestuft.

Eine postoperative Wundinfektion im festgelegten Surveillancezeitraum wurde lediglich bei einem Kind an einer ehemaligen Trokarinzision am 24. postoperativen Tag, jedoch nach primärer Entlassung aus der Klinik, als „Postdischarge postoperative Wundinfektion“ diagnostiziert. Das Kind wurde erneut stationär aufgenommen und der Abszess operativ versorgt.

In 108 Fällen konnte die Gabe von Antibiotika eruiert werden. Hierbei zeigte sich, dass 12 Kinder (11,11 %) eine Eskalation der antibiotischen Therapie benötigten. Gründe hierfür waren steigende Entzündungsparameter und der Nachweis von potenziell pathogenen Erregern.

Multiresistente Erreger fanden sich bei neun Kindern (8,26 %), ein Kind wies zwei 2MRGN-Stämme simultan auf. Nur zwei dieser Kinder benötigten eine eskalierte antibiotische Therapie. Hier sollten zukünftig verstärkt Instrumente des ABS ⁶⁵ umgesetzt werden, um das Auftreten multiresistenter Erreger zu senken.

Die niedrige Rate postoperativer Wundinfektionen aller minimalinvasiv therapierter Patienten von 0,92 % schreiben wir der strikten Einhaltung der Basishygiene und dem Bündel zur Prävention postoperativer Wundinfektionen der KRINKO ⁵⁰ zu. Hierzu zählen sowohl prä-, intra-, peri- als auch postoperative Maßnahmen. Diese sind im Hygieneplan der Universitätsmedizin Mannheim festgeschrieben und besitzen den Stellenwert einer Dienstanweisung.

Limitationen der Arbeit ergeben sich aus dem retrospektiven Charakter. Das Fehlen eines einheitlichen Dokumentationsbogens sowie einer einheitlichen Anwendung KISS-konformer Definitionen einer postoperativen Wundinfektion können im Verlauf zur unterschiedlichen Einschätzung und fehlenden Dokumentation einer postoperativen Wundinfektion geführt haben. Zukünftig könnte eine prospektive Studie mit einheitlicher Diagnostik und Dokumentation offene Fragen beantworten und die Erfolge der bereits erfolgten Etablierung des ABS-Programms in der Klinik bestätigen.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. 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. *Dis Model Mech*, 10: 955-970, 2017.
2. *Kinderchirurgie : Viszerale und allgemeine Chirurgie des Kindesalters*, Berlin ; Heidelberg, Springer, 2019.
3. Canadian Congenital Diaphragmatic Hernia, C, Puligandla, PS, Skarsgard, ED, Offringa, M, Adatia, I, Baird, R, Bailey, M, Brindle, M, Chiu, P, Cogswell, A, Dakshinamurti, S, Flageole, H, Keijzer, R, McMillan, D, Oluyomi-Obi, T, Pennaforte, T, Perreault, T, Piedboeuf, B, Riley, SP, Ryan, G, Synnes, A, Traynor, M: Diagnosis and management of congenital diaphragmatic hernia: a clinical practice guideline. *CMAJ*, 190: E103-E112, 2018.
4. Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie: Zwerchfellhernie, Zwerchfelldefekt (Congenital Diaphragmatic Hernia [CDH]). Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2016.
5. 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.
6. Sefton, EM, Gallardo, M, Kardon, G: Developmental origin and morphogenesis of the diaphragm, an essential mammalian muscle. *Dev Biol*, 440: 64-73, 2018.
7. Moore, KL, Persaud, TVN, Torchia, MG: *Embryologie : Entwicklungsstadien - Frühentwicklung - Organogenese - Klinik*, München, Elsevier, Urban & Fischer, 2013.
8. 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.
9. Merrell, AJ, Ellis, BJ, Fox, ZD, Lawson, JA, Weiss, JA, Kardon, G: Muscle connective tissue controls development of the diaphragm and is a source of congenital diaphragmatic hernias. *Nat Genet*, 47: 496-504, 2015.
10. Nakamura, H, Doi, T, Puri, P, Friedmacher, F: Transgenic animal models of congenital diaphragmatic hernia: a comprehensive overview of candidate genes and signaling pathways. *Pediatr Surg Int*, 36: 991-997, 2020.
11. Keijzer, R, Puri, P: Congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg*, 19: 180-185, 2010.
12. Veenma, D, Brosens, E, de Jong, E, van de Ven, C, Meeussen, C, Cohen-Overbeek, T, Boter, M, Eussen, H, Douben, H, Tibboel, D, de Klein, A: Copy number detection in discordant monozygotic twins of Congenital Diaphragmatic Hernia (CDH) and Esophageal Atresia (EA) cohorts. *Eur J Hum Genet*, 20: 298-304, 2012.
13. Menon, SC, Tani, LY, Weng, HY, Lally, PA, Lally, KP, Yoder, BA, Congenital Diaphragmatic Hernia Study, G: Clinical characteristics and outcomes of patients with cardiac defects and congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr*, 162: 114-119 e112, 2013.
14. Kitagawa, M, Hislop, A, Boyden, EA, Reid, L: Lung hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. A quantitative study of airway, artery, and alveolar development. *Br J Surg*, 58: 342-346, 1971.
15. Roubliova, X, Verbeken, E, Wu, J, Yamamoto, H, Lerut, T, Tibboel, D, Deprest, J: Pulmonary vascular morphology in a fetal rabbit model for congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*, 39: 1066-1072, 2004.

16. Derderian, SC, Jayme, CM, Cheng, LS, Keller, RL, Moon-Grady, AJ, MacKenzie, TC: Mass Effect Alone May Not Explain Pulmonary Vascular Pathology in Severe Congenital Diaphragmatic Hernia. *Fetal Diagn Ther*, 39: 117-124, 2016.
17. Kattan, J, Cespedes, C, Gonzalez, A, Vio, CP: Sildenafil stimulates and dexamethasone inhibits pulmonary vascular development in congenital diaphragmatic hernia rat lungs. *Neonatology*, 106: 74-80, 2014.
18. McGivern, MR, Best, KE, Rankin, J, Wellesley, D, Greenlees, R, Addor, MC, Arriola, L, de Walle, H, Barisic, I, Beres, J, Bianchi, F, Calzolari, E, Doray, B, Draper, ES, Garne, E, Gatt, M, Haeusler, M, Khoshnood, B, Klungsoyr, K, Latos-Bielenska, A, O'Mahony, M, Braz, P, McDonnell, B, Mullaney, C, Nelen, V, Queisser-Luft, A, Randrianaivo, H, Rissmann, A, Rounding, C, Sipek, A, Thompson, R, Tucker, D, Wertelecki, W, Martos, C: Epidemiology of congenital diaphragmatic hernia in Europe: a register-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 100: F137-144, 2015.
19. Deprest, JA, Nicolaides, K, Gratacos, E: Fetal surgery for congenital diaphragmatic hernia is back from never gone. *Fetal Diagn Ther*, 29: 6-17, 2011.
20. Snoek, KG, Peters, NCJ, van Rosmalen, J, van Heijst, AFJ, Eggink, AJ, Sikkel, E, Wijnen, RM, H, IJ, Cohen-Overbeek, TE, Tibboel, D: The validity of the observed-to-expected lung-to-head ratio in congenital diaphragmatic hernia in an era of standardized neonatal treatment; a multicenter study. *Prenat Diagn*, 37: 658-665, 2017.
21. Schaible, T, Busing, KA, Felix, JF, Hop, WC, Zahn, K, Wessel, L, Siemer, J, Neff, KW, Tibboel, D, Reiss, I, van den Hout, L: Prediction of chronic lung disease, survival and need for ECMO therapy in infants with congenital diaphragmatic hernia: additional value of fetal MRI measurements? *Eur J Radiol*, 81: 1076-1082, 2012.
22. Jani, J, Nicolaides, KH, Keller, RL, Benachi, A, Peralta, CF, Favre, R, Moreno, O, Tibboel, D, Lipitz, S, Eggink, A, Vaast, P, Allegaert, K, Harrison, M, Deprest, J, Antenatal, CDHRG: Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 30: 67-71, 2007.
23. Jani, JC, Benachi, A, Nicolaides, KH, Allegaert, K, Gratacos, E, Mazkereth, R, Matis, J, Tibboel, D, Van Heijst, A, Storme, L, Rousseau, V, Greenough, A, Deprest, JA, Antenatal, CDHRG: Prenatal prediction of neonatal morbidity in survivors with congenital diaphragmatic hernia: a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 33: 64-69, 2009.
24. Hagelstein, C, Zahn, K, Weidner, M, Weiss, C, Schoenberg, SO, Schaible, T, Busing, KA, Neff, KW: Prenatal MR imaging of congenital diaphragmatic hernias: association of MR fetal lung volume with the need for postnatal prosthetic patch repair. *Eur Radiol*, 25: 258-266, 2015.
25. 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.
26. Peralta, CF, Cavoretto, P, Csapo, B, Vandecruys, H, Nicolaides, KH: Assessment of lung area in normal fetuses at 12-32 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 26: 718-724, 2005.
27. Snoek, KG, Reiss, IK, Greenough, A, Capolupo, I, Urlesberger, B, Wessel, L, Storme, L, Deprest, J, Schaible, T, van Heijst, A, Tibboel, D, Consortium, CE: Standardized Postnatal Management of Infants with Congenital Diaphragmatic

- Hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus - 2015 Update. *Neonatology*, 110: 66-74, 2016.
28. Russo, FM, Toelen, J, Eastwood, MP, Jimenez, J, Miyague, AH, Vande Velde, G, DeKoninck, P, Himmelreich, U, Vergani, P, Allegaert, K, Deprest, J: Transplacental sildenafil rescues lung abnormalities in the rabbit model of diaphragmatic hernia. *Thorax*, 71: 517-525, 2016.
 29. Snoek, KG, Capolupo, I, van Rosmalen, J, Hout Lde, J, Vijfhuizen, S, Greenough, A, Wijnen, RM, Tibboel, D, Reiss, IK, Consortium, CE: Conventional Mechanical Ventilation Versus High-frequency Oscillatory Ventilation for Congenital Diaphragmatic Hernia: A Randomized Clinical Trial (The VICI-trial). *Ann Surg*, 263: 867-874, 2016.
 30. Congenital Diaphragmatic Hernia Study, G, Bryner, BS, West, BT, Hirschl, RB, Drongowski, RA, Lally, KP, Lally, P, Mychaliska, GB: Congenital diaphragmatic hernia requiring extracorporeal membrane oxygenation: does timing of repair matter? *J Pediatr Surg*, 44: 1165-1171; discussion 1171-1162, 2009.
 31. Lally, KP, Lasky, RE, Lally, PA, Bagolan, P, Davis, CF, Frenckner, BP, Hirschl, RM, Langham, MR, Buchmiller, TL, Usui, N, Tibboel, D, Wilson, JM, The Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group: Standardized reporting for congenital diaphragmatic hernia--an international consensus. *J Pediatr Surg*, 48: 2408-2415, 2013.
 32. Wessel, LM, Fuchs, J, Rolle, U: The Surgical Correction of Congenital Deformities: The Treatment of Diaphragmatic Hernia, Esophageal Atresia and Small Bowel Atresia. *Dtsch Arztebl Int*, 112: 357-364, 2015.
 33. 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. *Semin Pediatr Surg*, 17: 244-254, 2008.
 34. H, IJ, Breatnach, C, Hoskote, A, Greenough, A, Patel, N, Capolupo, I, Morini, F, Scharbatke, H, Kipfmueller, F, Ertresvag, K, Kraemer, U, Braguglia, A, Wessel, L, van Heijst, AFJ, Moinichen, I, Emblem, R, Tibboel, D, Group, CEC: Defining outcomes following congenital diaphragmatic hernia using standardised clinical assessment and management plan (SCAMP) methodology within the CDH EURO consortium. *Pediatr Res*, 84: 181-189, 2018.
 35. Costerus, S, Zahn, K, van de Ven, K, Vlot, J, Wessel, L, Wijnen, R: Thoracoscopic versus open repair of CDH in cardiovascular stable neonates. *Surg Endosc*, 30: 2818-2824, 2016.
 36. 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.
 37. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen, RKI: Deutsche nationale Punkt-Prävalenzerhebung zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung 2016 Abschlussbericht. 2016.
 38. Bundesamt für Justiz und Verbraucherschutz: Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz - IfSG) § 23 Nosokomiale Infektionen; Resistenzen; Rechtsverordnungen durch die Länder.
 39. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen, RKI: Definitionen nosokomialer Infektionen für die Surveillance im Krankenhaus-Infektions- Surveillance-System (KISS-Definitionen). Berlin, 2017.
 40. Statistisches Bundesamt: Die 20 häufigstens Operationen insgesamt. 2019.

41. Bucher, BT, Guth, RM, Elward, AM, Hamilton, NA, Dillon, PA, Warner, BW, Keller, MS: Risk factors and outcomes of surgical site infection in children. *J Am Coll Surg*, 212: 1033-1038 e1031, 2011.
42. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen, RKI: Surveillance postoperativer Wundinfektionen. Berlin, 2020.
43. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen, RKI: KISS Flowcharts A1- A3 (postoperative Wundinfektionen). Berlin, 2017.
44. Garner, JS: CDC guideline for prevention of surgical wound infections, 1985. Supersedes guideline for prevention of surgical wound infections published in 1982. (Originally published in November 1985). Revised. *Infect Control*, 7: 193-200, 1986.
45. Simmons, BP: Guideline for prevention of surgical wound infections. *Am J Infect Control*, 11: 133-143, 1983.
46. Horan, TC, Emori, TG: Definitions of key terms used in the NNIS System. *Am J Infect Control*, 25: 112-116, 1997.
47. Ban, KA, Minei, JP, Laronga, C, Harbrecht, BG, Jensen, EH, Fry, DE, Itani, KM, Dellinger, EP, Ko, CY, Duane, TM: American College of Surgeons and Surgical Infection Society: Surgical Site Infection Guidelines, 2016 Update. *J Am Coll Surg*, 224: 59-74, 2017.
48. National Nosocomial Infections Surveillance, S: National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control*, 32: 470-485, 2004.
49. Culver, DH, Horan, TC, Gaynes, RP, Martone, WJ, Jarvis, WR, Emori, TG, Banerjee, SN, Edwards, JR, Tolson, JS, Henderson, TS, et al.: Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med*, 91: 152S-157S, 1991.
50. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut: Prävention postoperativer Wundinfektionen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 61: 448-473, 2018.
51. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen: Anlage zum OP - Kiss - Protokoll: Beschreibung der Indikator - OP -Art. Appendektomie - Kinderchirurgie. 2021.
52. Varik, K, Kirsimagi, U, Varimae, EA, Eller, M, Loivukene, R, Kubarsepp, V: Incidence and risk factors of surgical wound infection in children: a prospective study. *Scand J Surg*, 99: 162-166, 2010.
53. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.: Perioperative Antibiotika-Prophylaxe. Empfehlung einer Expertenkommission. *Chemother J*, 19: 70-84, 2010.
54. Graf, K, Ott, E, Vonberg, RP, Kuehn, C, Schilling, T, Haverich, A, Chaberny, IF: Surgical site infections--economic consequences for the health care system. *Langenbecks Arch Surg*, 396: 453-459, 2011.
55. Badia, JM, Casey, AL, Petrosillo, N, Hudson, PM, Mitchell, SA, Crosby, C: Impact of surgical site infection on healthcare costs and patient outcomes: a systematic review in six European countries. *J Hosp Infect*, 96: 1-15, 2017.
56. Anderson, DJ, Podgorny, K, Berrios-Torres, SI, Bratzler, DW, Dellinger, EP, Greene, L, Nyquist, AC, Saiman, L, Yokoe, DS, Maragakis, LL, Kaye, KS: Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 35 Suppl 2: S66-88, 2014.

57. Vu, LT, Vittinghoff, E, Nobuhara, KK, Farmer, DL, Lee, H: Surgical site infections in neonates and infants: is antibiotic prophylaxis needed for longer than 24 h? *Pediatr Surg Int*, 30: 587-592, 2014.
58. Catania, VD, Boscarelli, A, Lauriti, G, Morini, F, Zani, A: Risk Factors for Surgical Site Infection in Neonates: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *Front Pediatr*, 7: 101, 2019.
59. Brümmer, S, Sohr, D, Rüden, H, Gastmeier, P: Wundinfektionen nach laparoskopischen Operationen. *Chirurg*, 2007.
60. Qin, J, Ren, Y, Ma, D: A comparative study of thoracoscopic and open surgery of congenital diaphragmatic hernia in neonates. *J Cardiothorac Surg*, 14: 118, 2019.
61. Tanaka, T, Okazaki, T, Fukatsu, Y, Okawada, M, Koga, H, Miyano, G, Ogasawara, Y, Lane, GJ, Yamataka, A: Surgical intervention for congenital diaphragmatic hernia: open versus thoracoscopic surgery. *Pediatr Surg Int*, 29: 1183-1186, 2013.
62. Nguyen, TL, Le, AD: Thoracoscopic repair for congenital diaphragmatic hernia: lessons from 45 cases. *J Pediatr Surg*, 41: 1713-1715, 2006.
63. Parelkar, SV, Oak, SN, Bachani, MK, Sanghvi, BV, Gupta, R, Prakash, A, Patil, R, Sahoo, S: Minimal access surgery in newborns and small infants; five years experience. *J Minim Access Surg*, 9: 19-24, 2013.
64. Khoshbin, A, So, JP, Aleem, IS, Stephens, D, Matlow, AG, Wright, JG, SickKids Surgical Site Infection Task, F: Antibiotic Prophylaxis to Prevent Surgical Site Infections in Children: A Prospective Cohort Study. *Ann Surg*, 262: 397-402, 2015.
65. Akademie für Infektionsmedizin e.V.: *Antibiotic Stewardship*. 2021. Online: <https://www.antibiotic-stewardship.de>, Stand:
66. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V.: Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF, 2018.
67. Robert-Koch-Institut: *Kommission Antiinfektiva, Resistenz und Therapie*. 2013. Online: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ART/ART_node.html, Stand: 27.06.2013.
68. Willy, C, Sterk, J, Gerngross, H, Schmidt, R: [Drainage in soft tissue surgery. What is "evidence based"?]. *Chirurg*, 74: 108-114, 2003.
69. Morikawa, N, Kuroda, T, Honna, T, Kitano, Y, Takayasu, H, Ito, Y, Nakamura, T, Nakagawa, S, Hayashi, S, Sago, H: The impact of strict infection control on survival rate of prenatally diagnosed isolated congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int*, 24: 1105-1109, 2008.
70. Steinbrenner, B: *Risikofaktoren für die Entwicklung einer chronischen Lungenerkrankung bei Patienten mit kongenitaler Zwerchfellhernie*. Med. Dissertation. Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, 2015.
71. Ramasethu, J, Kawakita, T: Antibiotic stewardship in perinatal and neonatal care. *Semin Fetal Neonatal Med*, 22: 278-283, 2017.
72. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock: Erratum. *Crit Care Med*, 45: e993, 2017.
73. Cassini, A, Hogberg, LD, Plachouras, D, Quattrocchi, A, Hoxha, A, Simonsen, GS, Colomb-Cotinat, M, Kretzschmar, ME, Devleeschauwer, B, Cecchini, M, Ouakrim, DA, Oliveira, TC, Struelens, MJ, Suetens, C, Monnet, DL, Burden of, AMRCG: Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European

- Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis*, 19: 56-66, 2019.
74. Gastmeier, P, Geffers, C, Herrmann, M, Lemmen, S, Salzberger, B, Seifert, H, Kern, W, Fätkenheuer, G: Nosokomiale Infektionen und Infektionen mit multiresistenten Erregern - Häufigkeit und Sterblichkeit. 2016.
75. Horwitz, JR, Chwals, WJ, Doski, JJ, Suescun, EA, Cheu, HW, Lally, KP: Pediatric wound infections: a prospective multicenter study. *Ann Surg*, 227: 553-558, 1998.
76. Uludag, O, Rieu, P, Niessen, M, Voss, A: Incidence of surgical site infections in pediatric patients: a 3-month prospective study in an academic pediatric surgical unit. *Pediatr Surg Int*, 16: 417-420, 2000.
77. Institut für Hygiene und Umweltmedizin Charité Universitätsmedizin Berlin: *Aktion Saubere Hände*. Online: <https://www.aktion-sauberehaende.de>, Stand: 2021.
78. Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene e.V.: Krankenhaushygienische Leitlinie für die Planung, Ausführung und den Betrieb von Raumluftechnischen Anlagen in Räumen des Gesundheitswesens. 2015.

7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Vergleich des Aufbaus der pulmonalen Arterien eines gesunden Kindes und eines Kindes mit CDH (Mit frdl. Genehmigung von Springer aus: Kinderchirurgie – Viszerale und allgemeine Chirurgie des Kindesalters ²).....	7
Abbildung 2: Linksseitige Defektgrößen, Blick von kaudal nach kranial (mit frdl. Genehmigung von Elsevier aus: Lally et al. ³¹).....	14
Abbildung 3: Flussdiagramm zur Surveillance im eigenen Patientenkollektiv für die Indikator-Operation „minimalinvasive operative Therapie einer kongenitalen Zwerchfellhernie“ analog OP-KISS.....	20
Abbildung 4: Lagerung bei CDH links.....	24
Abbildung 5: Rechtsseitenlagerung für einen optimalen Zugang linksthorakal bei CDH links	24
Abbildung 6: Oberkörperhochlagerung in Rechtsseitenlage	24
Abbildung 7: Steriles Abdecken des OP-Gebiets	25
Abbildung 8: MIC-Turm mit Optik	25
Abbildung 9: Einbringen des Optiktrokars in den 3. ICR links in der mittleren Axillarlinie und anschließende CO ₂ -Insufflation	25
Abbildung 10: OP-Gebiet nach Einbringen des Optiktrokars und der beiden Arbeitstrokare	25
Abbildung 11: Darstellung der nach intrathorakal hernierten abdominalen Organe ..	26
Abbildung 12: Darstellung des Defekts (zentral im Bild: Milz)	26
Abbildung 13: Partieller Verschluss des Defektes.....	26
Abbildung 14: Einbringen eines Patches aus Goretex	27
Abbildung 15: Einnähen des Patches.....	27
Abbildung 16: Vollständiger Verschluss der Zwerchfellhernie.....	27
Abbildung 17: Flowchart zur Einteilung postoperativer Wundinfektionen nach der KISS-Definition ⁴³ (mit frdl. Genehmigung des NRZ für Surveillance von nosokomialen Infektionen).....	28
Abbildung 18: Flussdiagramm zur Entstehung des eigenen Patientenkollektives	35
Abbildung 19: Geschlechterverteilung der minimalinvasiv operierten Patienten, eigenes Patientenkollektiv, 2009-2018.....	36
Abbildung 20: Klassifikation des Defekts in Defekt ohne Bruchsack, echte Hernie mit Bruchsack oder Relaxatio diaphragmatica, eigenes Patientenkollektiv, 2009-2018 ..	37
Abbildung 21: Defektgröße gemäß CDH-Study-Group, eigenes Patientenkollektiv, 2009-2018	38
Abbildung 22: Defektlokalisation der operierten Patienten, eigenes Patientenkollektiv, 2009-2018	39
Abbildung 23: Art des minimalinvasiven Zugangs, eigenes Patientenkollektiv, 2009-2018.....	41
Abbildung 24: Defektverschluss mit und ohne Patch, eigenes Patientenkollektiv, 2009-2018.....	42
Abbildung 25: Begleiterkrankungen, eigenes Patientenkollektiv, 2009-2018.....	43

Abbildung 26: Indikationen für eine Thoraxdrainage, eigenes Patientenkollektiv, 2009-2018..... 46

Abbildung 27: Umstellung der antibiotischen Therapie, differenziert nach der Eskalationsstufe, eigenes Patientenkollektiv, 2009-2018..... 47

Abbildung 28: Antibiotische Therapie, eigenes Patientenkollektiv, 2009-2018 48

Abbildung 29: Anzahl der veränderten Entzündungsparameter und positiven Blutkulturen zum Zeitpunkt der antibiotischen Umstellung bei eskalierter Antibiose, eigenes Patientenkollektiv, 2009-2018..... 49

8 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname:	Duis, Malte
Geburtsdatum:	01.04.1996
Geburtsort:	Bad Soden am Taunus
Familienstand:	ledig
Vater:	Prof. Thomas Duis
Mutter:	Sabine Duis

SCHULISCHER WERDEGANG

2006 - 2014	Otto Hahn Gymnasium Saarbrücken
06/2014	Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS 2014/15	Beginn des Studiums Biophysik an der Universität des Saarlandes
WS 2015/16	Beginn des Studiums Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg
09/2017	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)
04/2021	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)

9 DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Lucas M. Wessel danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit.

Insbesondere Frau PD Dr. med. Bettina Lange möchte ich meinen besonderen Dank aussprechen für ihre unermüdliche Hilfsbereitschaft, Geduld und Kompetenz, die sie mir neben ihrer klinischen Tätigkeit entgegenbrachte.

Frau Büttner möchte ich für die statistische Auswertung danken.

Meiner Familie danke ich für die moralische Unterstützung und die mehrfache Durchsicht der Arbeit.