

Aus der Klinik für Neonatologie
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Schaible)

Über die Anwendung von inhalativem Stickstoffmonoxid (iNO) in der
Therapie von Patient:innen mit kongenitaler Zwerchfellhernie.

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

vorgelegt von
Herich, Kira

aus
Essen, Nordrhein-Westfalen
2022

Dekan: Herr Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Herr Prof. Dr. med. Thomas Schaible

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
1 EINLEITUNG	3
1.1 Epidemiologie	3
1.2 Grundlagen.....	3
1.2.1 Entwicklung des Zwerchfells.....	3
1.2.2 Ätiopathogenese der angeborenen Zwerchfellhernie	5
1.2.3 Entwicklung der Lunge	6
1.2.4 Die Lunge bei CDH.....	8
1.3 Anatomische Klassifizierung.....	9
1.4 Assoziierte Fehlbildungen	10
1.5 Pulmonale Hypertension und „persistent pulmonary hypertension of the newborn“ (deutsch: persistierende pulmonale Hypertension des Neugeborenen, PPHN) bei CDH-Patient:innen.....	11
1.6 Oxygenierungsindex (OI).....	12
1.7 Chronische Lungenerkrankung (Chronic Lung Disease, CLD).....	13
1.8 Stickstoffmonoxid (NO).....	14
1.8.1 Therapeutischer Einsatz von Stickstoffmonoxid	14
1.9 Therapiealternativen.....	15
1.9.1 Sildenafil	16
1.9.2 Bosentan	18
1.9.3 Milrinon	19
1.10 Historischer Überblick und Zielsetzung der Arbeit.....	20
2 MATERIAL UND METHODEN.....	21
2.1 Patientenkollektiv.....	21
2.2 Datenerfassung	21
2.3 Fragebögen Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group (CDHSG)	22
2.3.1 CDH Data Form V3 (für Patient:innen, die am 31.12.2014 oder früher geboren wurden; mittlerweile nur noch auf Anfrage erhältlich).....	23

2.3.2	CDH Data Form V4 Main (für Patient:innen, die am 01.01.2015 oder später geboren wurden)	28
2.4	iNO Registry	34
2.5	Therapie	43
2.6	Datenverarbeitung und Statistik.....	44
3	ERGEBNISSE	46
3.1	Gesamtkollektiv	46
3.1.1	Allgemeine Daten	46
3.1.2	Lokalisation der Zwerchfellhernie	46
3.1.3	Defektgröße.....	47
3.1.4	Lage der Leber	47
3.1.5	Assoziierte Fehlbildungen.....	47
3.1.6	ECMO-Therapie.....	48
3.1.7	CLD	50
3.1.8	Mortalität.....	52
3.2	Patient:innen mit iNO-Therapie	53
3.2.1	Allgemeine Daten	53
3.2.2	Lokalisation der Zwerchfellhernie	53
3.2.3	Defektgröße.....	53
3.2.4	Lage der Leber	54
3.2.5	Assoziierte Fehlbildungen.....	55
3.2.6	ECMO-Therapie.....	55
3.2.7	CLD	55
3.2.8	Mortalität.....	56
3.3	iNO-Responder:innen.....	57
3.3.1	Allgemeine Daten	57
3.3.2	Lokalisation der Zwerchfellhernie	58
3.3.3	Defektgröße.....	58
3.3.4	Lage der Leber	58
3.3.5	Assoziierte Fehlbildungen.....	58
3.3.6	ECMO-Therapie.....	58
3.3.7	CLD	59
3.3.8	Mortalität.....	59

4 DISKUSSION	61
4.1 Ergebnisse	61
4.1.1 Gesamtkollektiv	61
4.1.2 Klinischer Verlauf unter iNO-Therapie	66
4.2 Unerwünschte Effekte unter iNO-Therapie.....	72
4.3 Evaluation des Therapieerfolges	73
4.4 Limitationen der Arbeit.....	75
4.5 Ausblick/Therapiealternativen.....	76
4.6 Schlussfolgerung	78
5 ZUSAMMENFASSUNG.....	80
6 LITERATURVERZEICHNIS.....	82
7 LEBENS LAUF	93
8 DANKSAGUNG.....	94

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AAP = American Academy of Pediatrics
AUC = area under the curve
cAMP = zyklisches Adenosinmonophosphat
CDH = congenital diaphragmatic hernia
CDHSG = Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group
cGMP = zyklisches Guanosinmonophosphat
CI = Konfidenzintervall
CLD = chronic lung disease
CPAP = continuous positive airway pressure
ECMO = Extracorporale Membranoxygenierung
ET-1 = Endothelin 1
FiO₂ = inspiratorische Sauerstofffraktion
iNO = inhalatives Stickstoffmonoxid
IVH = intraventrikuläre Hämorrhagie
LA = left atrium, linker Vorhof
LV = left ventricle, linker Ventrikel
M_{PAW} = mittlerer Atemwegsdruck
n = Anzahl
NO = Stickstoffmonoxid
OI = Oxygenierungsindex
OR = Odds Ratio
PaCO₂ = arterieller Kohlenstoffdioxid-Partialdruck
PaO₂ = arterieller Sauerstoff-Partialdruck
PAP = pulmonary artery pressure, pulmonalerarterieller Druck
PDA = patent ductus arteriosus, offener Ductus arteriosus
PDE 3 = Phosphodiesterase 3
PDE 5 = Phosphodiesterase 5
PEEP = positive endexpiratory pressure
PHT = pulmonale/pulmonalerarterielle Hypertension
PPHN = persistent pulmonary hypertension of the newborn
RA = right atrium, rechter Vorhof

RV = right ventricle, rechter Ventrikel

sGC = soluble guanylate cyclase, lösliche Guanylatzyklase

UMM = Universitätsmedizin Mannheim

vs = versus

1 EINLEITUNG

1.1 Epidemiologie

Eine Zwerchfellhernie (CDH) ist eine angeborene Anomalie, die bei etwa einem aus 2000-3000 Neugeborenen auftritt (1). Ursächlich für diese große Spanne ist einerseits die Art und Weise der Erfassung (populationsbasiert vs. institutionsbasiert), andererseits die sogenannte „hidden mortality“ (versteckte Mortalität) (2-4). So werden Totgeburten, Aborte und Patient:innen, die vor Verlegung in ein spezialisiertes Zentrum versterben, nicht in den Überlebensstatistiken erfasst (5). Dies hat unter Umständen auch Einfluss auf die Mortalitätsrate. Burgos et al. zeigten 2017 anhand einer Arbeit in Schweden eine zunehmende Anzahl an Schwangerschaftsabbrüchen bei pränatal diagnostizierter CDH. Dies führe gegebenenfalls zu einer scheinbar geringeren Mortalität. Andererseits habe die neonatologische Intensivmedizin in den letzten beiden Jahrzehnten große Fortschritte gemacht und sich die Versorgung in Zentren als vorteilhaft erwiesen, sodass der Anstieg an Aborten auch eine Verschlechterung der Mortalität zur Folge haben könne, da viele der Babies wahrscheinlich überlebt hätten (3).

Wahrscheinlich ist es die Kombination aus beiden Szenarien, die dafür sorgt, dass sich die Gesamtsterblichkeit seit den 90-er Jahren konstant bei circa 45-50% hält (6-8). Demgegenüber stehen allerdings die besseren Ergebnisse von Überlebensraten bis zu 90% in spezialisierten Zentren (9-11), was vor allem auf die Einführung von Therapiestandards und Erfahrungszugewinn durch deutlich höhere Fallzahlen zurückzuführen ist (12, 13).

1.2 Grundlagen

1.2.1 Entwicklung des Zwerchfells

Aus dem viszeralem Mesoderm entsteht am Ende der 3. Entwicklungswoche zwischen Perikardhöhle und Dottergang das Septum transversum. Zu Beginn befindet sich die Mesodermplatte auf Höhe der zervikalen Somiten. Nachdem hier Myoblasten aus regionalen Myotomen in das Septum eingesprossen sind, wandern während der 5. Woche Anteile des 3., 4. und 5. zervikalen Spinalnerven in das Septum ein und bilden zusammen den N. phrenicus.

Das kraniale Wachstum des Embryos führt durch dessen Einkrümmung in die fetale Stellung zu einem Deszensus des Septums, das daraufhin zwischen der primitiven Thoraxhöhle und Bauchhöhle zu liegen kommt. Die beiden Leibeshöhlen werden dadurch noch nicht vollständig voneinander getrennt, sie bleiben vorerst durch die sich beidseits neben dem Vorderdarm befindlichen Pleuroperitonealkanäle miteinander verbunden.

Das menschliche Zwerchfell entsteht im Verlauf der 7. Embryonalwoche durch die schrittweise Verschmelzung der beiden Pleuroperitonealmembranen (auch posthepatische Mesenchymplatte = PHMP) mit dem Septum transversum und dem Mesenterium des Ösophagus, aus dem sich später die Zwerchfellschenkel entwickeln. Im Anschluss dehnen sich die Pleurahöhlen im Mesenchym der Leibeswand aus und ermöglichen das Einwachsen von Muskelanlagen aus der lateralen Körperwand. Gleichzeitig bilden sich dadurch die Recessus costodiaphragmatici (s. Abb. 1) (14).

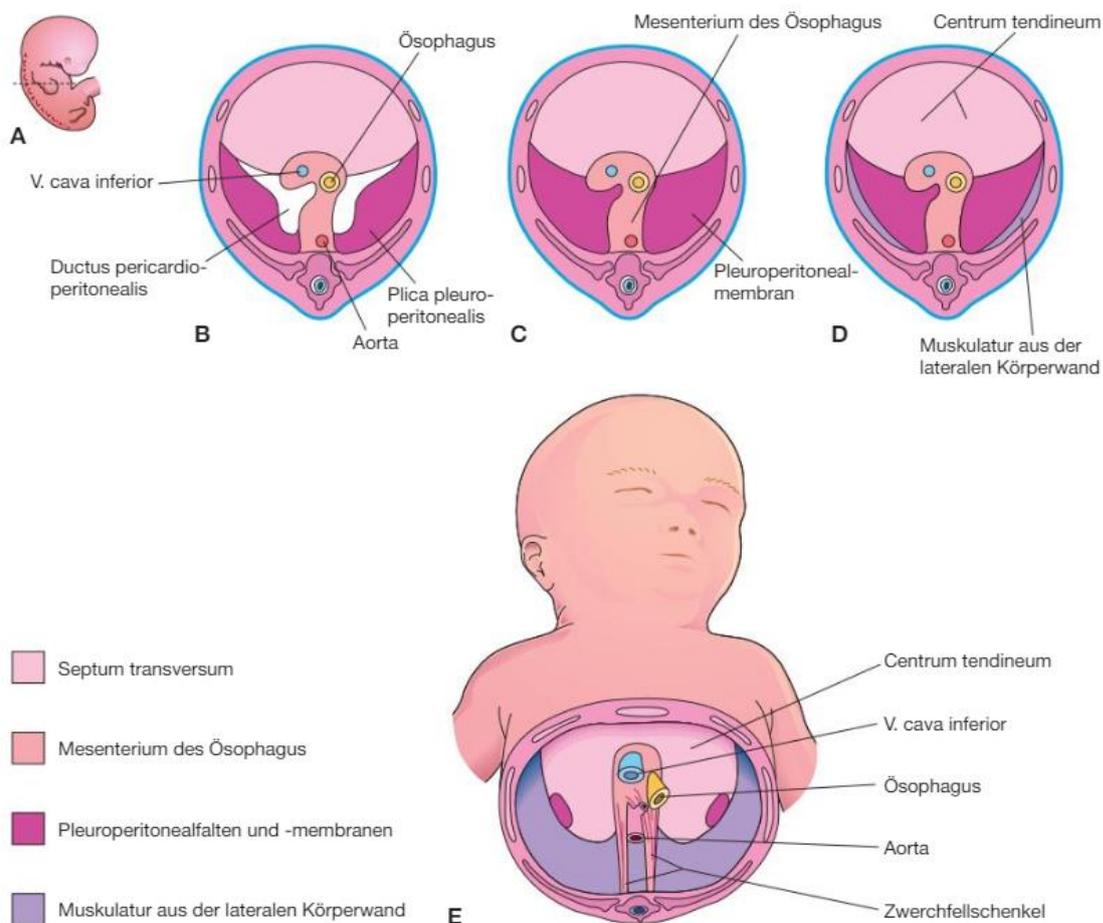


Abb. 1: Schematische Darstellung der Zwerchfellentwicklung. A: skizzierte Seitenansicht eines menschlichen Embryos am Ende der 5. Entwicklungswoche, gestrichelte Linie markiert die Schnitt-

ebene der Skizzen B-D. B-D: Stadien der Zwerchfellentwicklung, B: <6. Woche, C: Ende 6. Woche, D: 12. Woche. E: Ansicht auf das Zwerchfell eines Neugeborenen von kaudal, farbliche Codierung der verschiedenen Zwerchfellkomponenten nach embryonaler Herkunft. [Quelle: Moore et al. (15)].

1.2.2 Ätiopathogenese der angeborenen Zwerchfellhernie

Bleibt die Verschmelzung von Pleuroperitonealmembranen, Septum transversum und Ösophagusmesenterium aus, kommt es zur unvollständigen Trennung von Pleura- und Leibeshöhle und somit zur Ausbildung einer Zwerchfellhernie.

Warum genau der vollständige Verschluss ausbleibt, ist noch nicht abschließend geklärt. Es existiert eine Vielzahl von tierexperimentellen Modellen. Das bekannteste unter ihnen ist die bereits in den 1970-er Jahren etablierte teratogene Induktion eines Zwerchfelldefektes bei Rattenfetten durch die Applikation von Nitrofen (2,4-Dichlorophenyl-4'-nitrophenylether). Dabei wird schwangeren Weibchen zwischen Tag 9-12 (E 9-12) das Herbizid verabreicht, was etwa der 4.-6. Gestationswoche beim Menschen entspricht. Während Nitrofen für adulte Ratten weitestgehend ungefährlich ist, löst die Exposition bei circa 70% der Nachkommen posterolaterale Zwerchfelldefekte und bei 100% eine pulmonale Hypoplasie aus. Obwohl die Erscheinungsform des Defektes im Tiermodell der menschlichen Bochdalek-Hernie sehr ähnelt, konnten gleichartige Effekte beim Menschen bisher nicht nachgewiesen werden (16-18).

Allerdings zeigt sich eine gemeinsame Assoziation der menschlichen und Nitrofen-induzierten CDH mit Veränderungen im Retinolsäure-Signalweg. Nitrofen wirkt, wie einige andere Teratogene, die Zwerchfelldefekte hervorrufen (Bisdiamin, SB-210661 und BPCA), durch Inhibition der Retinal-Dehydrogenase 2 (RALDH-2), welche im Körper die Umsetzung von Retinal in Retinsäure (RA) katalysiert (19-21). Diese bindet im Zellkern an verschiedene Rezeptoren (RXR, RAR) und moduliert dann unter Komplexbildung mit kurzen DNA-Sequenzen (RXREs, RAREs) die Expression verschiedener Ziel-Gene. Darüber hinaus stimuliert RA selbst die Expression des Transkriptionsfaktors COUP-TFII, der gemeinsam mit dem Zinkfingerprotein FOG2 auf die Transkription für die Zwerchfell-, Herz- und Lungenentwicklung wichtiger Gene (GATA4, GATA5, GATA6) einwirkt (22). Darüber hinaus konnte man bereits in den 40-er und 50-er Jahren beobachten, dass 25-40% der Nachkommen von Ratten unter Vitamin-A-defizitärer Diät mit CDH zur Welt kamen (23-25). Durch Supplementierung von Retinsäure beziehungsweise Vitamin A konnte nicht nur die Inzidenz der Zwerchfellhernien gesenkt (26), sondern insbesondere auch das Ausmaß der pulmonalen Hypoplasie bei Nitrofen-induzierten CDH vermindert und Überleben, Lungen-

wachstum und -ausreifung verbessert werden (27-29). Entsprechende Ergebnisse konnten bei menschlichen Embryonen bisher nicht reproduziert werden. Allerdings zeigten einige Untersuchungen bei Neugeborenen mit CDH erniedrigte Blutspiegel für Retinsäure und Retinol-Bindungprotein gegenüber Kontrollpatienten (30, 31).

Neben COUP-TFII, GATA4 und FOG2 wurde mittlerweile eine Vielzahl von Genen identifiziert, die mit der Ausbildung einer Zwerchfellhernie in Verbindung gebracht werden können. Welche molekularbiologischen Mechanismen durch Mutationen in den betroffenen Arealen induziert werden und somit an der Entstehung des Zwerchfelldefekts und seiner Folgen beteiligt sind, ist noch immer Gegenstand der aktuellen Forschung (32, 33).

1.2.3 Entwicklung der Lunge

Am Ende der dritten Embryonalwoche wird durch die Aussackung der ventralen Wand des Vorderdarms die Lungenentwicklung eingeleitet. Mit zunehmender Vertiefung der Furche, der sogenannten Laryngotrachealrinne, entwickelt sich hier das Lungendivertikel beziehungsweise die Lungenknospe. Während Lungendivertikel und Vorderdarm zu Beginn noch auf ganzer Länge in offener Verbindung miteinander stehen, werden sie im Verlauf der vierten Woche durch Einschnürung des Septum oesophagotracheale sukzessive voneinander isoliert. So bildet sich im ventralen Abschnitt des Vorderdarms die Anlage des Respirationstrakts und im dorsalen Abschnitt die Anlage des Ösophagus. Eine Verbindung bleibt nur kranial im Bereich der späteren Kehlkopföffnung bestehen.

Mit Abschnürung des Lungendivertikels wächst dieses weiter nach kaudal. Während sich in der Mitte die Trachea bildet, sprossen nach lateral beidseits die Lungenknospen aus und bilden die Hauptbronchien. Diese teilen sich im weiteren Verlauf der pseudoglandulären Phase der Lungenentwicklung in drei rechte und zwei linke Lappenbronchien und durch wiederholte dichotome Aufzweigung weiter in die Segmentbronchien auf (s. Abb. 2). Bis zur 16. Entwicklungswoche erfolgt so die vollständige Ausbildung des später luftleitenden Systems bis zu den Bronchioli terminales. Ein Gasaustausch ist allerdings erst nach Abschluss der bis zur 28. Woche andauernden kanalikulären Phase möglich, während der sich Bronchioli respiratorii und Ductus alveolares bilden und die Surfactantproduktion durch Typ-II-Pneumozyten beginnt. Mit Erreichen des siebten Entwicklungsmonats hat der fetale Bronchialbaum insgesamt 17 Teilungsschritte durchlaufen. Die weiteren sechs bis zum Erreichen seiner

definitiven Gestalt benötigten Teilungsschritte, sowie die Vermehrung und Ausreifung der Alveolen beginnen in der alveolären Phase kurz vor der Geburt und dauern bis zum achten Lebensjahr an (34, 35).

Neben der so stattfindenden Ausdehnung der Lunge nach lateral, findet auch ein kaudales Wachstum des aussprossenden Bronchialbaums statt. Die Lungenknospen sind von einer Mesodermschicht bedeckt und schieben diese während ihrer kaudolateralen Entfaltung vor sich her. Zwischen dem viszeralen und dem parietalen Blatt des Mesoderms entstehen die Perikardioperitonealkanäle. Mit dem Verschließen der offenen Verbindung der Kanäle zu Perikard- und Peritonealhöhle entwickeln sie sich zu den primitiven Pleurahöhlen, viszerales und parietales Mesoderm differenzieren sich zu viszeraler und parietaler Pleura (14).

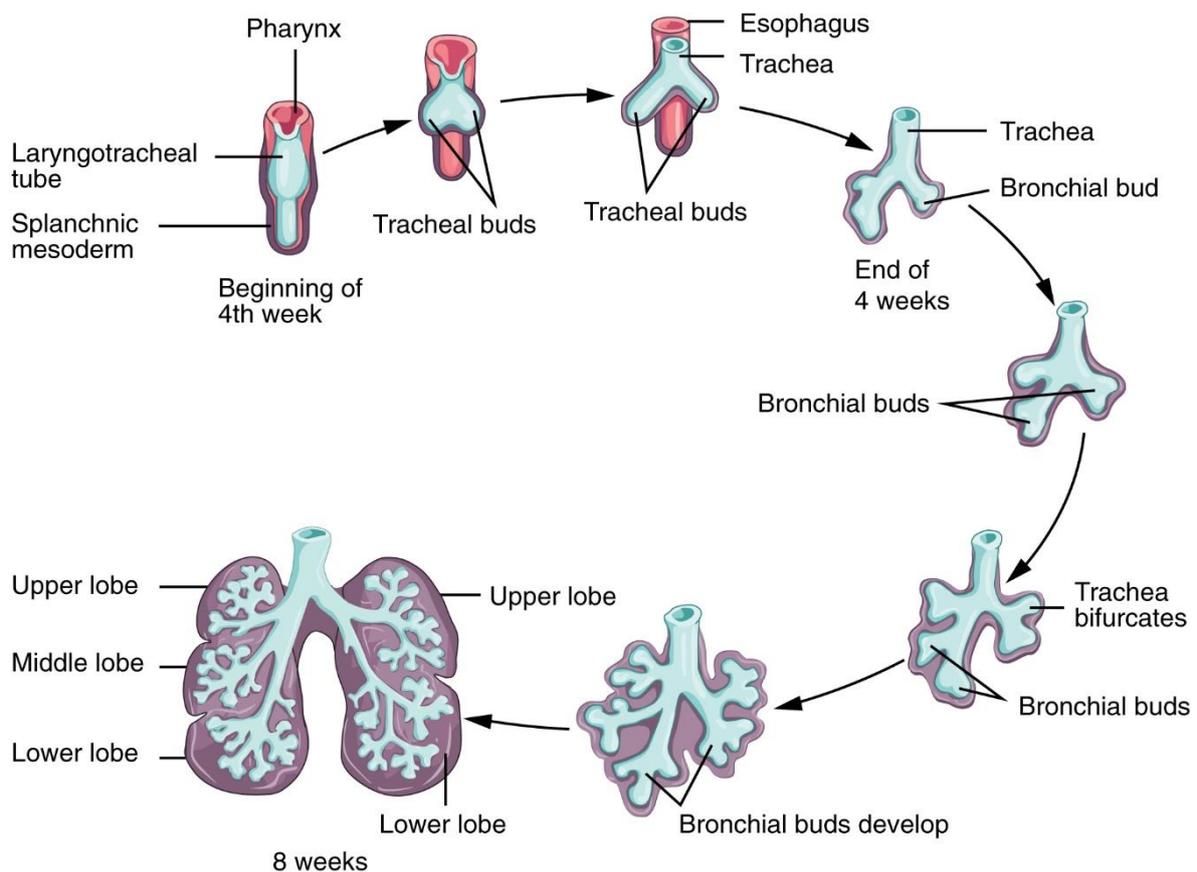


Abb. 2: Die Entwicklung der Lunge. Schematische Darstellung der schrittweisen Trennung von Ösophagus und Trachea und der anschließenden kontinuierlichen Verzweigung des Bronchialsystems (OpenStax College, Anatomy and Physiology. OpenStax CNX. <http://cnx.org/contents/14fb4ad7-39a1-4eee-ab6e-3ef2482e3e22@11.1>).

1.2.4 Die Lunge bei CDH

Die Lunge von CDH-Patient:innen ist charakterisiert durch eine mehr oder minder ausgeprägte pulmonale Hypo- und Dysplasie. Zum einen resultiert aus der in der pseudo-glandulären Phase der Lungenentwicklung arretierten Verzweigung und allgemein verkümmerten Aussprossung der Bronchien und Bronchiolen ein deutlich vermindertes Lungenvolumen mit einer ausgeprägten Reduktion der Gasaustauschfläche (36, 37). Zum anderen sind auch die vaskulären Strukturen der Lunge von dieser Rarifizierung betroffen (36, 38). Darüber hinaus zeigen die Lungengefäße eine pathologisch veränderte Gefäßwand mit Verdickung der Media und Adventitia und gehäuftem Vorkommen glatter Muskelzellen (39, 40). Insgesamt bilden sich demnach weniger Blutgefäße, die darüber hinaus noch einen verminderten Innendurchmesser aufweisen (s. Abb. 3). Die verstärkte Muskulatur bedingt außerdem einen erhöhten Widerstand im Lungenstromgebiet.

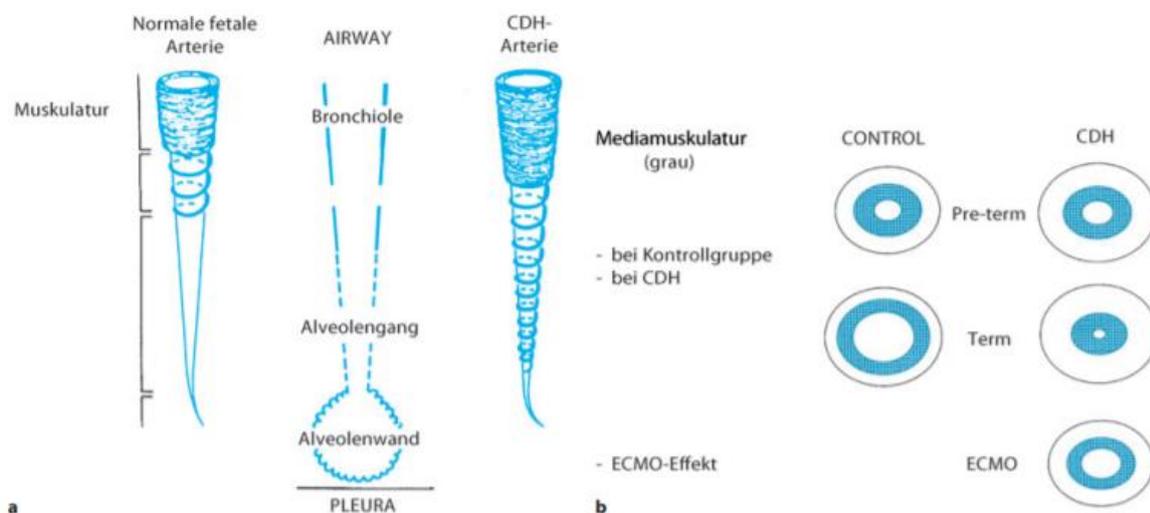


Abb. 3: Pathologien der Lungenentwicklung bei CDH. (a) gegenüber gesunden Lungenarterien verdickte und weiter in die Peripherie reichende Bronchusmuskulatur. (b) Einfluss der deutlichen Verdickung der Media auf das Gefäßlumen bei CDH-Patienten und lumenerweiternder Effekt der ECMO-Therapie. [Quelle: Waag et al. (41)].

Entgegen der Annahme, dass die physiologische Lungenentwicklung bei CDH-Patienten vor allem durch die Herniation abdomineller Organe und die damit einhergehende Kompression der ipsilateralen Lunge kompromittiert wird, führten Keijzer et al. 2000 die sogenannte „dual-hit Hypothese“ ein, die besagt, dass sich die vaskulär-parenchymalen Anomalien bereits vor Ausbildung des Zwerchfelldefektes zeigen (42). Dafür spricht auch, dass die Veränderungen die gesamte Lunge betreffen, wenn auch die Seite des Defektes in der Regel stärker beeinträchtigt ist (43) (s. Abb. 4).

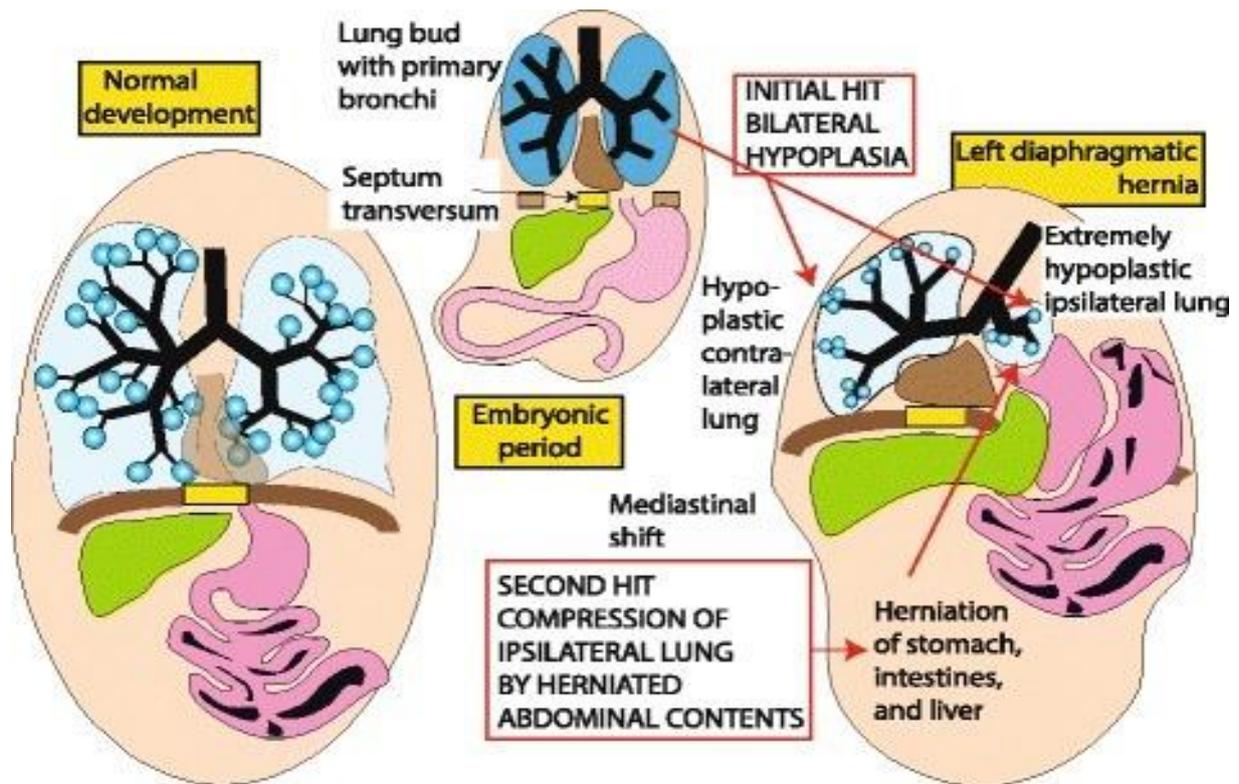


Abb. 4: Die „dual-hit Hypothese“. Zu sehen ist die schematische Darstellung der initialen bilateralen pulmonalen Hypoplasie, gefolgt von der Kompression der unterentwickelten Lunge durch die Herniation abdominalen Organe (44).

1.3 Anatomische Klassifizierung

Beim Menschen lassen sich drei verschiedene Typen von Zwerchfellhernien unterscheiden: mit etwa 70% kommt die posterolateral gelegene Bochdalek-Hernie am häufigsten vor. Der Anteil der anterioren Morgagni-Hernie liegt bei circa 27%. Nur etwa 2-3% der Defekte sind zentral retrosternal lokalisiert (sogenannter Septumtransversum-Typ), wobei man hier die linksseitige Larrey-Lücke von der rechtsseitigen Morgagni-Lücke unterscheidet. Insgesamt liegen circa 80-85% der Zwerchfellhernien auf der linken und 10-15% auf der rechten Zwerchfellseite, in 1-2% ist der Defekt bilateral (45, 46).

Darüber hinaus können die Defekte intraoperativ beurteilt und anhand ihrer Größe durch den Operateur einer von vier Gruppen (A-D) zugeordnet werden. Dabei reicht das Ausmaß der Zwerchfelllücke von kleinsten Defekten (A) bis zur vollständigen einseitigen Zwerchfellagenesie (D) (s. Abb. 5).

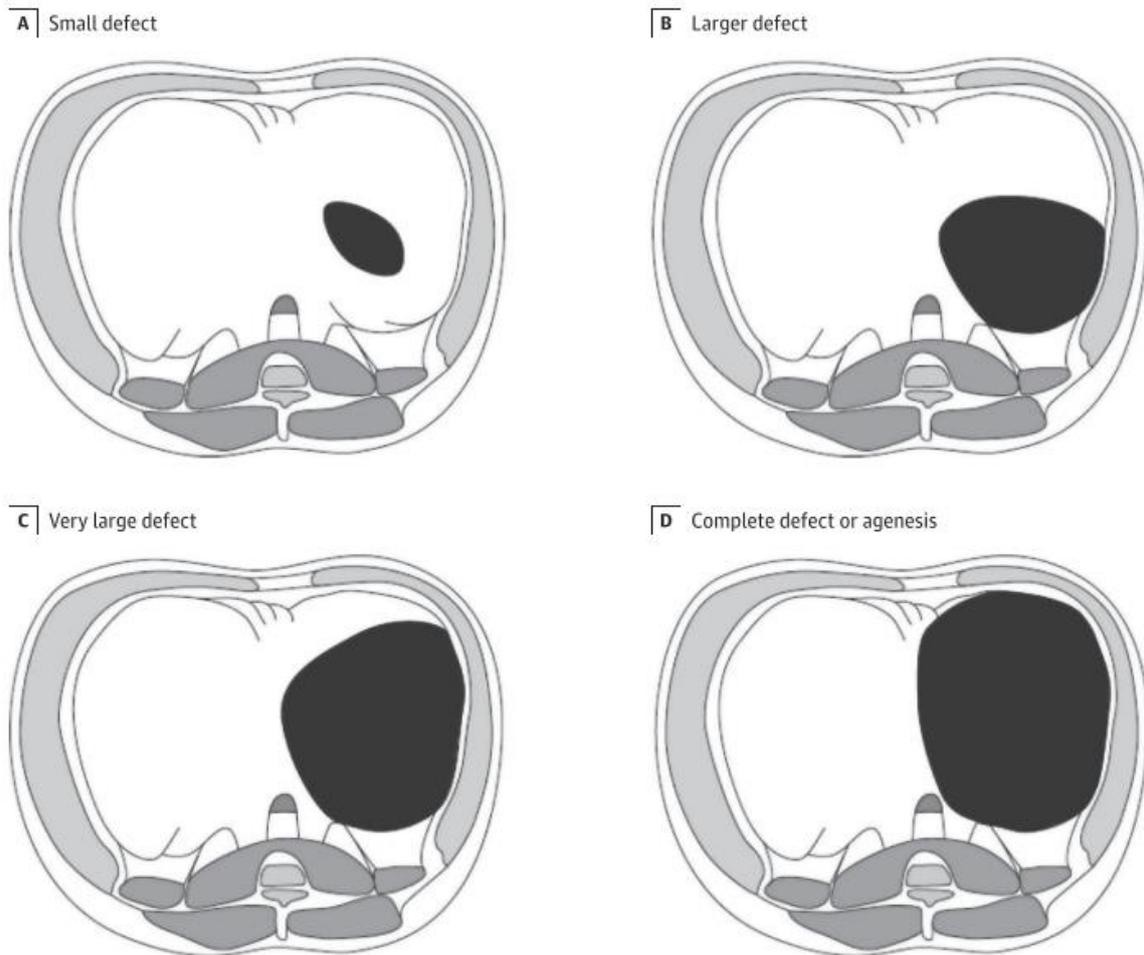


Abb. 5: Ansicht auf das Zwerchfell intraoperativ von kaudal. Einteilung der Defekte anhand ihrer Größe in vier Gruppen, beginnend vom kleinsten (Defekt A) bis zur vollständigen Zwerchfellagenesie (Defekt D) (47).

1.4 Assoziierte Fehlbildungen

Neben der Einteilung der unterschiedlichen Typen von Zwerchfellhernien nach Seite, Lokalisation in Bezug auf die Körperwand und Defektgröße, lassen sich die Patient:innen darüber hinaus nach dem Auftreten zusätzlicher Fehlbildungen einteilen. Etwa sechzig Prozent der CDH-Patient:innen weisen keine assoziierten Anomalien auf, sie zeigen eine sogenannte isolierte CDH. Demgegenüber stehen rund 40% mit Begleitfehlbildungen (komplexe CDH, CDH+), hier vor allem des kardiovaskulären Systems. Daneben treten auch muskuloskelettale, zentralnervöse oder urogenitale Anomalien auf. Komplexe CDH umfassen auch Zwerchfellhernien, die im Rahmen von numerischen Chromosomenaberrationen wie Trisomie 18 oder Trisomie 21, oder komplexen Syndromen auftreten (zum Beispiel Beckwith-Wiedemann-Syndrom, Cornelia de Lange-Syndrom oder Fryns-Syndrom) (33, 48).

Als solches stellt die CDH bereits eine komplexe Fehlbildung dar, die mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität einhergeht. Typische Begleitmanifestationen, wie die pulmonale Hypoplasie, die Malrotation des Darmes, die Verlagerung des oft hypoplastischen Herzens auf die kontralaterale Seite oder das Vorliegen eines persistierenden Ductus arteriosus Botalli und eines offenen Foramen ovale, haben zwar Auswirkung auf die Sterblichkeit, sind aber als Folge der Zwerchfellhernie und nicht als unabhängige Fehlbildungen zu bewerten (49). Während die Sterblichkeit bei isolierter CDH circa 50% beträgt (s. 1.1), kann sie bei Vorliegen assoziierter Fehlbildungen auf bis zu 80% ansteigen (50, 51). Dabei können auch scheinbar „harmlose“ Fehlbildungen, wie kleine atriale oder ventrikuläre Septumdefekte prognostisch relevant werden - ganz zu schweigen von kardialen Anomalien, die ohnehin mit einer erhöhten Mortalität einhergehen (wie die Fallot'sche Tetralogie, Aortenisthmusstenose oder komplexe vaskuläre Fehlbildungen) (52).

1.5 Pulmonale Hypertension und „persistent pulmonary hypertension of the newborn“ (deutsch: persistierende pulmonale Hypertension des Neugeborenen, PPHN) bei CDH-Patient:innen

Eine pulmonale Hypertension ist im Allgemeinen definiert durch eine Erhöhung des mittleren pulmonalarteriellen Druckes (mPAP) auf ≥ 25 mmHg und des pulmonalen kapillären Verschlussdruckes („pulmonary capillary wedge pressure“) auf ≥ 15 mmHg (53).

Die physiologische Kreislaufumstellung mit Abfall des pulmonalen Gefäßwiderstandes nach Einsetzen der Atmung bleibt bei CDH-Patient:innen aufgrund funktioneller Abnormitäten der Gefäße mit veränderter Vasoreaktivität postnatal aus (54). Ohne die üblicherweise stattfindende Druckumkehr im großen und kleinen Kreislauf persistiert die pulmonale Hypertonie bei Neugeborenen mit Zwerchfellhernie. Die sogenannte „persistent pulmonary hypertension of the newborn“ (PPHN) geht je nach Ausprägung mit deutlich erhöhten, teils suprasystemischen Blutdruckwerten einher. Infolgedessen kann es über den Ductus arteriosus Botalli und das Foramen ovale zu einem Rechts-Links-Shunt mit konsekutiver Rechtsherzbelastung kommen. Diese lässt sich echokardiographisch oft durch eine rechtsventrikuläre Dilatation sowie durch eine Deviation des intraventrikulären Septums identifizieren. Im Verlauf kommt es dann häufig auch zu einer Beeinträchtigung des linken Ventrikels (55). Die resultierende Hypoxie und Azidose gipfeln dann im Rahmen eines Circulus vitiosus in eine

abermals aggravierte pulmonale Vasokonstriktion mit rascher klinischer Verschlechterung des Patienten (56, 57) (s. Abb. 6). PPHN ist insbesondere bei CDH-Patient:innen nicht nur mit einer erhöhten Sterblichkeit, sondern auch mit einem verschlechterten neurologischen Outcome assoziiert (56, 58).

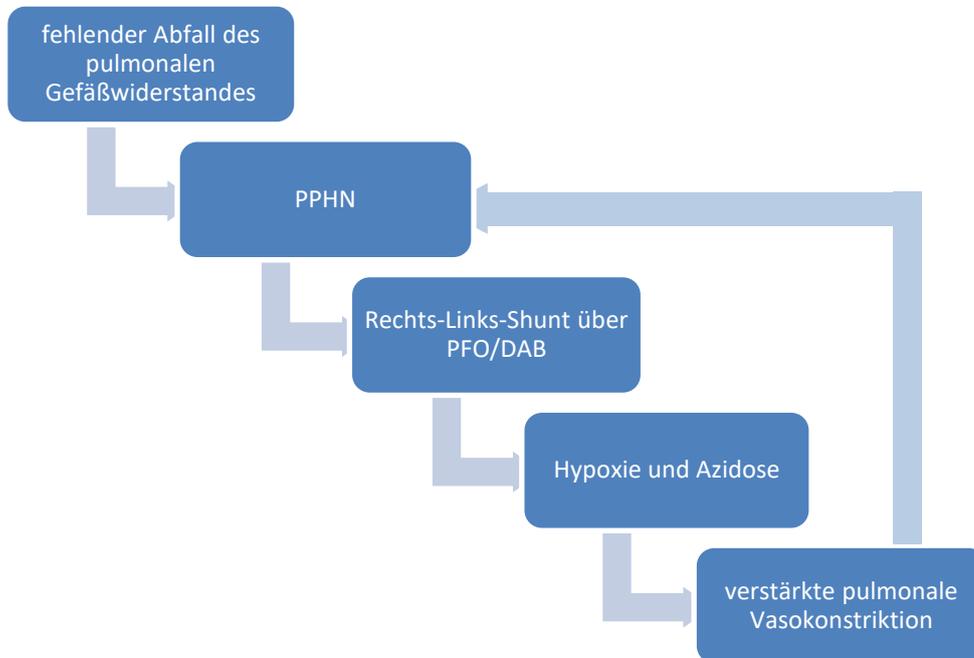


Abb. 6: Grundlegende Mechanismen der PPHN. Selbst aufrechterhaltende Dynamik der PPHN mit konsekutiver Verschlechterung des klinischen Zustandes des Patienten durch hypoxisch bedingte Vasokonstriktion der pulmonalen Gefäße.

1.6 Oxygenierungsindex (OI)

Der Oxygenierungsindex dient zur Beurteilung der Oxygenierungssituation von Patient:innen. Er berechnet sich mithilfe von inhalativer Sauerstofffraktion (FiO_2 [%]), mittlerem Atemwegsdruck (M_{PAW} [mmHg]) und arteriellem Sauerstoffpartialdruck (PaO_2 [mmHg]):

$$OI = \frac{FiO_2 \times M_{PAW}}{PaO_2} .$$

Bei Neugeborenen mit primären oder sekundären Atemwegserkrankungen gibt der Oxygenierungsindex Aufschluss über das Ausmaß intrapulmonaler Shunts und daraus resultierender arterieller Hypoxämie (59). Als Verlaufsparemeter zeigt er Veränderungen der Beatmungssituation an und kann Hinweise auf eine positive oder negative Entwicklung geben. So spricht ein im Verlauf erniedrigter OI mit ansteigendem

PaO₂ bei gleichbleibender oder erniedrigter FiO₂ für eine verbesserte Sauerstoffversorgung und umgekehrt.

Der OI dient auch zur Abschätzung der Notwendigkeit einer ECMO-Therapie, in der Klinik für Neonatologie der Universitätsmedizin Mannheim gilt in der Regel ein OI > 40 als Eintrittskriterium (60).

1.7 Chronische Lungenerkrankung (Chronic Lung Disease, CLD)

CLD ist definiert durch einen erhöhten Sauerstoffbedarf eines Neugeborenen am 28. Lebensstag, der zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden Sauerstoffsättigung benötigt wird (61). Die Einteilung in drei verschiedene Schweregrade erfolgt bei Neugeborenen < 32. SSW im Alter von 36 Wochen post menstruationem (p.m.), bei reiferen Neugeborenen im Alter von 56 Tagen. Verlassen die Patient:innen schon vorher die Klinik, findet die Zuordnung bereits zum Zeitpunkt der Entlassung statt (62):

1. mild: 21% O₂ in der Einatemluft
2. moderat: < 30% O₂ in der Einatemluft
3. schwer: ≥ 30% O₂ in der Einatemluft und/oder Atemhilfe (CPAP, mechanische Beatmung).

Ätiologisch liegen der Ausbildung einer CLD in der Regel chronische inflammatorische Prozesse der Atemwege zugrunde, die in der Folge in einer verzögerten Reifung und einem strukturellen Remodelling der betroffenen Lunge resultieren (63). Diese Entzündungsprozesse können sowohl durch prä- oder postnatale Infektionen, als auch im Rahmen der mechanischen Beatmung, das heißt durch Baro- und/oder Volutraumata getriggert werden (64). Patient:innen mit CDH haben ein hohes Risiko, an einer CLD zu erkranken. Je nach Ausprägung der pulmonalen Hypoplasie und der pulmonalarteriellen Hypertension werden insbesondere in den ersten Lebensstagen oft hohe Beatmungsdrücke und inspiratorische Sauerstofffraktionen benötigt, um eine ausreichende Oxygenierung zu erreichen (65). Daraus resultieren im Verlauf häufig beatmungsbedingte Lungenschäden, die in der Konsequenz zu einem längerfristigen Sauerstoffbedarf und einer CLD führen können (66, 67). Überdies kann die teilweise überkompensierte Durchblutung und Inflation der weniger beeinträchtigten Lungenareale durch die konstante Überblähung in einer chronischen Lungenschädigung münden (68). Hinzu kommt das gehäufte Auftreten von Chylothoraces als postoperative Komplikation der Korrektur-Operation (69), was mit einem erhöhten Risiko

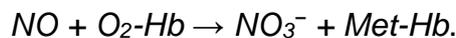
für die Ausbildung einer CLD assoziiert ist, wie Bellini et al. in einer multizentrischen Analyse zeigen konnten (70).

1.8 Stickstoffmonoxid (NO)

Anfangs noch als „Endothelium Derived Relaxing Factor“ bezeichnet, wurde Stickstoffmonoxid (NO) Ende der 80er Jahre als verantwortliches Molekül der durch das Gefäßendothel vermittelten Vasodilatation identifiziert (71, 72).

Im Körper entsteht NO durch die enzymatische Umsetzung von Arginin durch die NO-Synthase, beispielsweise in Endothelzellen. Als flüchtiges Gas kann es dann in benachbarte glatte Muskelzellen der Gefäßmedia diffundieren und dort die zytosolische Guanylatcyclase aktivieren. Diese synthetisiert daraufhin zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP), welches über die Aktivierung der Proteinkinase G und der Myosin-Leichtketten-Phosphatase zur Senkung der intrazellulären Calciumkonzentration und nachfolgender Vasodilatation führt (15).

Die rasche biochemische Inaktivierung von NO erfolgt durch die Reaktion mit Oxyhämoglobin (O₂-Hb) unter Bildung von Nitrat (NO₃⁻) und Methämoglobin (Met-Hb):



Der Großteil des anfallenden Nitrates wird dann zu Nitrit (NO₂⁻) reduziert und über den Urin ausgeschieden (73, 74).

1.8.1 Therapeutischer Einsatz von Stickstoffmonoxid

1.8.1.1 Systemisch

Der Einsatz systemischer Nitratpräparate hat insbesondere in der Therapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen einen hohen Stellenwert. Die NO-vermittelte systemvenöse Pooling-Wirkung mit konsekutiver Vorlastsenkung macht man sich vor allem bei der Behandlung der akut dekompensierten Herzinsuffizienz und hypertensiver Krisen zu Nutze, bei pektanginösen Beschwerden profitiert man von der symptomatisch wirksamen Koronardilatation (75-77).

Allerdings ist der Einsatz von systemischen Nitraten auch mit einem Risiko für teils schwerwiegende Nebenwirkungen behaftet. Neben gastroösophagealem Reflux und dem klassischen „Nitratkopfschmerz“ kann die Einnahme zu symptomatischen Hypo-

tonien führen, die vor allem bei älteren Patient:innen ein erhöhtes Sturzrisiko mit teilweise schweren Folgen bergen. Darüber hinaus kann die Kombination mit PDE-5-Inhibitoren wie Sildenafil massive Blutdruckabfälle mit Kreislaufversagen zur Folge haben (78, 79).

1.8.1.2 Inhalativ

Bei der inhalativen Applikation wird NO in den Tubus eingeleitet und so der Einatemluft der Patient:innen zugeführt. Es kann dann direkt über die Alveolen in benachbarte, die pulmonalen Blutgefäße umgebende glatte Muskelzellen diffundieren und dort seine Wirkung entfalten. Im Gegensatz zu systemisch wirksamen intravenösen Vasodilatoren vermindert NO intrapulmonales Shunting, da das Blut durch die lokal begrenzte Vasodilatation gezielt in gut belüftete Lungenbereiche gepoolt wird (73, 80). Da es unmittelbar nach seiner lokalen Wirkentfaltung durch Hämoglobin gebunden und somit inaktiviert wird, steigert es die pulmonale Durchblutung ohne die Gefahr einer systemischen Hypotension (81, 82). Daneben werden NO auch antiinflammatorische (83), antiproliferative (84) und bronchodilatative Eigenschaften zugeschrieben (85, 86).

1.9 Therapiealternativen

Das Therapieziel der iNO-Anwendung bei CDH-Patient:innen ist die Durchbrechung der pulmonalarteriellen Hypertension und die konsekutive Kreislaufumstellung.

Behandlungsalternativen zur iNO-Therapie stellen insbesondere Medikamente dar, die das Vasoreaktivitätsgleichgewicht in Richtung einer Vasorelaxation und -dilatation verschieben. Dies geschieht in der Regel über den NO-Signalweg oder eine Steigerung der intrazellulären Konzentration von cAMP oder cGMP in glatten Muskelzellen. (s. Abb. 7) (57).

Auch im Falle von rekurrenten PHT-Episoden während des Ausschleichprozesses einer iNO-Therapie können diese Medikamente gegebenenfalls eingesetzt werden, um die Patient:innen bei der Entwöhnung zu unterstützen, beispielsweise nach Extubation.

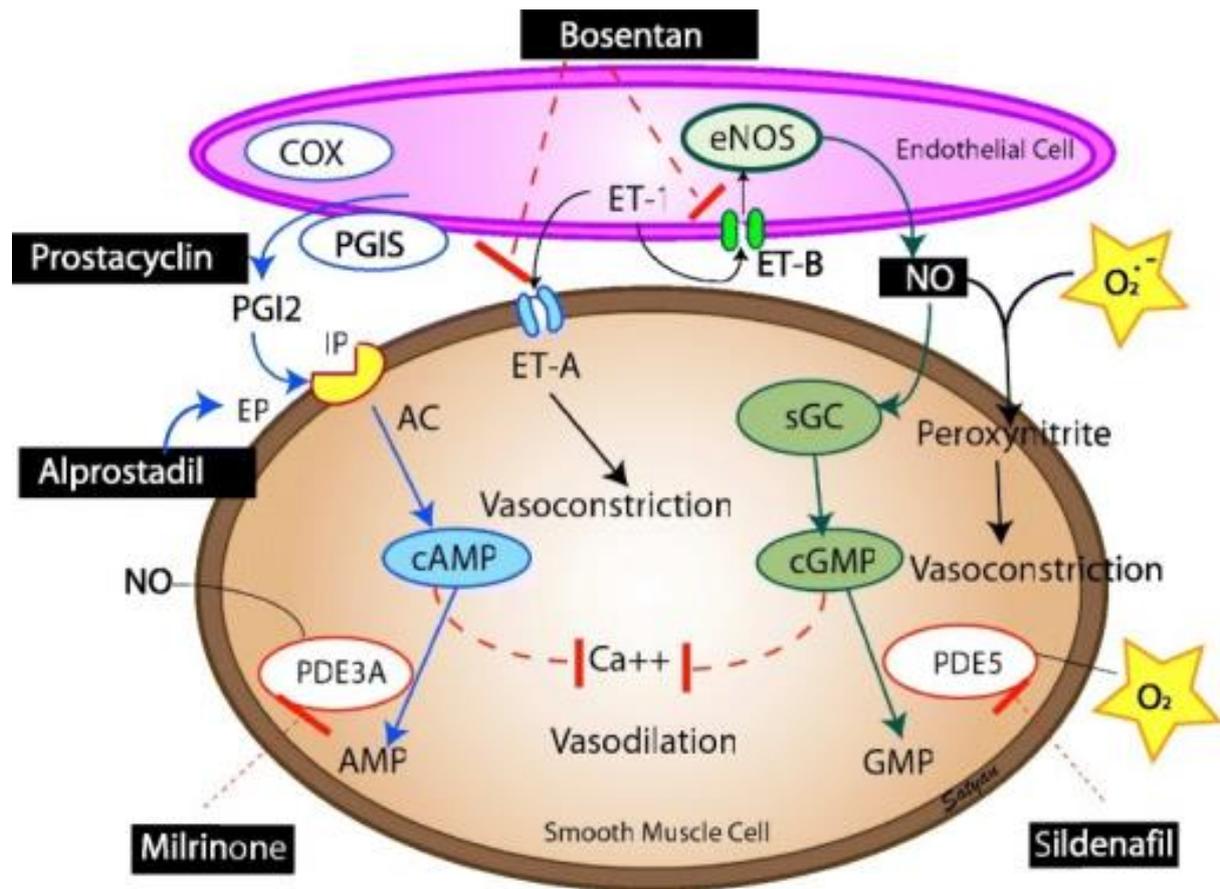


Abb. 7: Darstellung der unterschiedlichen Angriffspunkte aktueller Therapiealternativen zur Behandlung der pulmonalen Hypertension. Prostacyclin und Alprostadil stimulieren über ihre Rezeptoren (IP und EP) die Aktivität der Adenylatcyclase (AC) in glatten Muskelzellen (smooth muscle cells, SMC). Dies steigert die intrazelluläre Konzentration von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP). Der cAMP-Anstieg reduziert die zytosolische Konzentration von ionisiertem Calcium (Ca²⁺) und bewirkt so über die Entspannung der SMCs eine Vasodilatation. Bosentan hemmt über die Blockade der Rezeptoren ET-A und ET-B die vasokonstriktive Wirkung von Endothelin-1. NO entfaltet seinen Effekt über die Stimulation der löslichen Guanylatcyclase (soluble guanylate cyclase, sGC). Die steigende Konzentration von cGMP hemmt - wie cAMP - die Freisetzung von Ca²⁺. Diese cGMP-vermittelte Vasodilatation kann auch durch die Verabreichung von Sildenafil erreicht werden, da es die Phosphodiesterase 5 (PDE5) hemmt und so die Konzentration von cGMP erhöht (57).

1.9.1 Sildenafil

Sildenafil ist ein Phosphodiesterase-5-Inhibitor, der über eine Steigerung der cGMP-Konzentration die endogene NO-Aktivität verstärkt und eine Vasodilatation herbeiführt (87). Das Medikament wird in der Regel oral verabreicht und sowohl in der frühen als auch in der chronischen Phase der PHT eingesetzt. Hiervon sind insbesondere Patient:innen betroffen, die nach vorangegangener iNO-Therapie und in Folge langer invasiver, nichtinvasiver und/oder assistierter Beatmung eine moderate bis schwere CLD entwickeln und somit auf eine Langzeittherapie angewiesen sind. Daneben kann Sildenafil auch als Augmentationsmöglichkeit bei iNO-refraktärer PHT oder zur Unterstützung des „weaning“- , das heißt Entwöhnungs-Prozesses von einer

iNO-Therapie in Betracht gezogen werden (88, 89). Mourani et al. beobachteten in der von ihnen untersuchten Kohorte eine signifikante Verbesserung der PHT im Verlauf der Sildenafil-Therapie bei CDH-Patient:innen mit CLD. Darüber hinaus zeichnete sich das Medikament in der Langzeitanwendung durch eine hohe Anwendungssicherheit sowie gute Verträglichkeit aus (90). Kipfmueller et al. beobachteten jedoch einen signifikant höheren Vasopressorbedarf unter den Patient:innen ihrer Kohorte, die intravenös Sildenafil erhielten (91).

Luong et al. untersuchten in einer tierexperimentellen Arbeit aus dem Jahr 2011 den Einfluss von pränatal intravenös appliziertem Sildenafil. Sie konnten in ihrer Kohorte eine Verbesserung von Lungenwachstum und vaskulärem Remodelling beobachten. Darüber hinaus zeigten die Nachkommen postnatal ein verbessertes Ansprechen auf eine iNO-Therapie (92, 93). Die Ergebnisse wurden durch eine weitere tierexperimentelle Arbeit von Lemus-Varela et al. bestätigt. Neben intravenösem Sildenafil wurde einem Teil der Ratten pränatal zusätzlich Bosentan (s. 1.9.2) verabreicht (94). Burgos et al. beobachteten in der von ihnen untersuchten Rattenkohorte zwar ebenfalls eine postnatal verbesserte Oxygenierung sowie Reduktion des pulmonalarteriellen Widerstandes. Jedoch stellten sie überdies fest, dass die mit Sildenafil behandelten Nachkommen eine intrauterine Wachstumsretardierung aufwiesen (95). Der pränatale Einsatz von Sildenafil bei CDH-Patient:innen wird daher zurzeit nicht empfohlen. Jedoch zeigten neuere Arbeiten von Kashyap et al. sowie Russo et al. erneut eine deutliche Verbesserung der postnatalen Lungenstruktur ohne maternale oder fetale Risiken. So beobachteten sie bei Nachkommen pränatal mit Sildenafil behandelter Schafe beziehungsweise Hasen eine physiologische Anzahl von Gefäßverzweigungen sowie ein reduziertes Vorkommen pathologisch muskularisierter kleiner Lungengefäße, verglichen mit den Kontrollpatient:innen. Daraus resultierte eine zügigere postnatale Kreislaufumstellung mit konsekutiv verbesserter Lungenperfusion und Oxygenierung (96, 97). Diese Erkenntnisse führten zu einer Wiederaufnahme der Forschungsbemühungen zur Untersuchung der Wirkung von maternal appliziertem Sildenafil auf Entwicklung und Ausprägung einer pulmonalen Hypertension bei Neugeborenen. Derzeit läuft in diesem Zusammenhang die I/IIb Studie „SToP-PH“ von Russo et al., deren Resultate zum aktuellen Zeitpunkt noch ausstehen. Ziel der Arbeit ist es, den fetoplazentaren Transport von Sildenafil und die damit verbundene Pharmakokinetik und -dynamik bei Müttern und Feten mit CDH zu evaluieren (98).

Die Ergebnisse laufender Studien zur postnatalen Anwendung am Patient:innen bleiben ebenfalls abzuwarten. Hier sei insbesondere das „CoDiNOS trial“ zu nennen. In dieser Arbeit soll eine intravenöse Sildenafil-Therapie einer iNO-Anwendung gegenüber gestellt und der jeweilige Effekt in der Behandlung der CDH-PHT evaluiert werden (55).

Letztere scheint generell schlechter auf die derzeit verfügbaren Wirkstoffe anzusprechen als andere Subtypen der PHT. Mous et al. zeigten, dass ein Grund dafür in Veränderungen der vasoaktiven Signalwege liegt, die typischerweise durch die eingesetzten Medikamente beeinflusst werden (99). Darüber hinaus wird vermutet, dass die teils sehr ausgeprägte Lungenhypoplasie sowie die verdickten Gefäßwände und ein damit verbundenes reduziertes Vorkommen des Wirkenzyms lösliche Guanylatzyklase bei CDH-Patient:innen eine adäquate Wirksamkeit von exogen zugeführtem NO und Sildenafil verhindern (100, 101).

1.9.2 Bosentan

Als weitere Möglichkeit, die pulmonalarterielle Hypertension bei CDH-Patient:innen zu durchbrechen, werden Endothelin-Rezeptor-Blocker wie Bosentan diskutiert. Sie verhindern die hochpotent vasokonstriktiven Effekte von endogenem Endothelin, indem sie die Rezeptoren ET-A und/oder ET-B blockieren. Von einer Bosentan-Anwendung profitieren insbesondere die Patient:innen, die von hohen, oft suprasystemischen rechtsventrikulären Drücken betroffen sind (102, 103). Jedoch sind Endothelin-Rezeptor-Blocker derzeit lediglich zur oralen Darreichung verfügbar, was die Applikation des Medikamentes insofern erschwert als CDH-Patient:innen initial nicht oral ernährt werden. Sie stellen daher in der Regel eine Behandlungsalternative für die chronische Therapie einer schweren pulmonalarteriellen Hypertension dar.

Eine randomisierte kontrollierte Arbeit von Steinhorn et al. zur Untersuchung des Einflusses einer Bosentan-Therapie bei Patient:innen mit PPHN konnte keinen Behandlungsvorteil im Sinne einer verbesserten Oxygenierung nachweisen. Als mögliche Erklärung führten die Autor:innen eine verzögerte Absorption des Wirkstoffes bei kritisch kranken Patient:innen an. Allerdings zeichnete sich das Medikament auch in der Langzeitbeobachtung durch eine hohe Sicherheit und ein günstiges Nebenwirkungsprofil aus (104).

Im Tiermodell wurde darüber hinaus die pränatale Anwendung untersucht. Lemus-Varela et al. beobachteten bei Nachkommen von mit Bosentan behandelten Ratten

eine verbesserte Lungenstruktur mit erhöhtem Vorkommen terminaler Bronchiolen. Dieser Effekt konnte durch die Kombination mit Sildenafil noch verstärkt werden (s. 1.9.1) (94).

1.9.3 Milrinon

Milrinon ist ein Inhibitor der Phosphodiesterase-3 (PDE3) und verhindert so die Umwandlung von cAMP zu AMP. Die intrazelluläre cAMP-Konzentration wird erhöht und führt zu einer Calcium-vermittelten Vasodilatation. Aufgrund der zusätzlichen positiv ino- und lusitropen Eigenschaften wird die Anwendung von Milrinon vor allem bei Patient:innen diskutiert, die neben der pulmonalarteriellen Hypertension zusätzlich eine rechtsventrikuläre Dysfunktion aufweisen. Durch die Senkung des pulmonalen Gefäßwiderstandes kann das rechte Herz entlastet und so die Pumpfunktion verbessert werden (105). Dieser Effekt wurde in Tiermodellstudien von Kumar et al. sowie Lakshminrusimha et al. beobachtet (106, 107). Jedoch fehlen derzeit noch größer angelegte in vivo Studien. McNamara et al. und Bassler et al. beobachteten in kleineren Fallstudien einen add-on Effekt von Milrinon zu einer bereits laufenden Therapie mit iNO. So zeigten einige Patient:innen 24 Stunden nach Beginn der Milrinon-Therapie einen reduzierten OI. Zwar wiesen alle untersuchten Patient:innen eine PPHN auf, unter ihnen waren jedoch keine Kinder mit CDH (108, 109). Die im Jahr 2012 durch Patel untersuchte Kohorte von sechs CDH-Patient:innen mit PPHN zeigte nach Beginn der Milrinon-Therapie mit den Ergebnissen der o.g. Arbeiten vergleichbare Resultate. Allerdings stellte Patel fest, dass die hypothetisch erwartete systemische Vasodilatation bei den untersuchten Patient:innen ausblieb. Die verbesserte rechtsventrikuläre Auswurfleistung resultierte nicht - wie anfangs vermutet - aus einer Nachlastsenkung durch Reduktion des pulmonalarteriellen Druckes, sondern am ehesten aus einer primären Wirkentfaltung am Myokard (110).

Die positive Beeinflussung von kardialer Pumpfunktion und Oxygenierung machen Milrinon zu einer möglichen Komponente in der komplexen Behandlung von CDH-Patient:innen. Es sind jedoch auch hier randomisierte klinische Studien notwendig, um den besten Therapiezeitpunkt zu identifizieren und Auswirkungen auf das Outcome der Patient:innen zu untersuchen.

1.10 Historischer Überblick und Zielsetzung der Arbeit

Die Wirksamkeit von iNO bei Neugeborenen mit hypoxämischem respiratorischen Versagen ist hinreichend belegt, es senkt unter anderem den Bedarf an ECMO (111, 112). Die Anwendung wird deswegen laut American Academy of Pediatrics (AAP) für reifere Neugeborene mit schwerer erworbener Atemstörung und einem persistierenden Oxygenierungsindex (OI) >15 empfohlen (113). Allerdings fehlen dementsprechende eindeutige Wirksamkeitsnachweise für den Einsatz bei CDH-Patient:innen. Im Jahr 1997 hatte die NINOS Studie nahegelegt, dass eine iNO-Therapie keinen zusätzlichen Nutzen bei Neugeborenen mit Zwerchfellhernie habe, im Gegenteil sogar den Bedarf an ECMO erhöhe (15). Auch neuere Arbeiten stützten diese Erkenntnis und zeigten eine negative Assoziation mit der Mortalität (47). In jüngster Zeit konnten aber unter anderem die Arbeiten von Lawrence et al. (114) sowie Shiyonagi et al. (115) auch Hinweise auf einen positiven Effekt einer iNO-Therapie liefern. Dieser konnte insbesondere bei CDH-Patient:innen mit erhaltener linksventrikulärer Funktion nachgewiesen werden. Trotz fehlenden eindeutigen Nachweises für oder gegen die Wirksamkeit bei CDH-Patient:innen wird iNO gemäß der europäischen Leitlinie großzügig eingesetzt (116), nicht zuletzt aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils und der einfachen Applikation.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Häufigkeit der Anwendung von iNO bei Neugeborenen mit CDH in der Klinik für Neonatologie der Universitätsmedizin Mannheim zu untersuchen und dessen Effekt zu evaluieren, um daraus neue Erkenntnisse für die künftige Anwendung zu erlangen.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Patientenkollektiv

Die im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Kohorte bildeten die 386 CDH-Patient:innen, die zwischen Januar 2010 und Mai 2017 in der neonatologischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim therapiert wurden. Acht von ihnen wurden aus dem Kollektiv ausgeschlossen: fünf Patient:innen wiesen ein schweres Syndrom auf und verstarben bereits kurz nach der Geburt, sodass keine ausreichende Datenerfassung erfolgte; von drei weiteren Neugeborenen war die Auswertung aufgrund lückenhafter Dokumentation nicht möglich (s. Abb. 8).

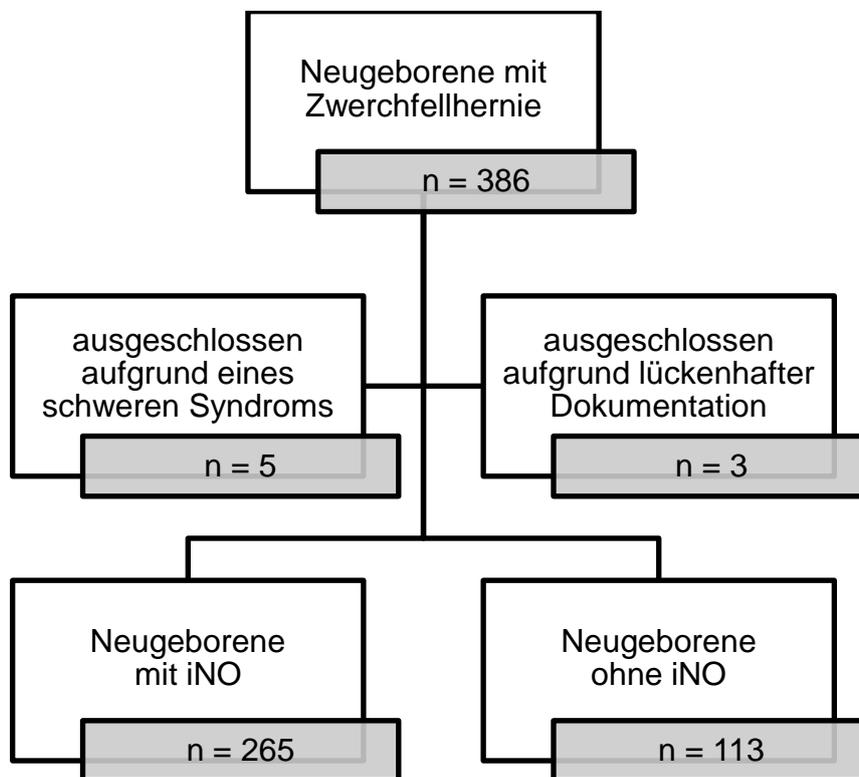


Abb. 8: Darstellung des Patient:innenkollektivs.

2.2 Datenerfassung

Anhand zweier strukturierter Fragebögen (siehe 2.3 und 2.4) wurden verschiedenste prä- und postnatale Patient:innendaten und Parameter erhoben und in einer eigens für diese Arbeit angelegten Excel®-Tabelle zusammengetragen und gespeichert. Dazu wurden sowohl die archivierten klinischen Aufzeichnungen als auch die im klinikin-

ternen System hinterlegten Befunde und Arztbriefe herangezogen. Dokumentiert wurden so unter anderem allgemeine Patient:innendaten wie Geburtsdatum, Geschlecht (weiblich/männlich), Geburtsgewicht (in Gramm), Gestationsalter (in Schwangerschaftswochen), assoziierte Fehlbildungen, ob das Kind im Haus oder auswärts geboren („inborn“/„outborn“) und ob die Diagnose pränatal gestellt wurde, aber auch therapiebezogene Daten wie die Dauer der iNO-Anwendung (in Tagen), der initiale OI sowie der OI 60 Minuten nach Therapiebeginn. Dabei waren vor allem auch die Erfassung primärer Endpunkte, wie die Notwendigkeit und Dauer einer ECMO-Therapie (in Tagen), das Auftreten und die Ausprägung einer chronischen Lungenerkrankung (CLD: nein/mild/moderat/schwer) sowie der Status des Patient:innen (überlebt/verstorben) von Interesse.

Der Erfassung und Verarbeitung der patient:innenbezogenen Daten wurde durch die klinikinterne Ethikkommission II der Medizinischen Fakultät Mannheim formal zugestimmt (Ethikvotum 2016-804R-MA respektive Amendment).

2.3 Fragebögen Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group (CDHSG)

Die für diese Arbeit verwendeten Fragebögen wurden durch die CDHSG erstellt und auf ihrer Website (<https://med.uth.edu/pediatricsurgery/research/research-centers-and-programs/cdhsg/>, Stand 21.02.2020) zum Download bereitgestellt. Die CDHSG ist ein internationaler Zusammenschluss von spezialisierten Kliniken zur (prospektiven) Dokumentation und Datenakquise der durch die teilnehmenden Kliniken behandelten lebendgeborenen CDH-Patient:innen. Die Datensätze werden allen teilnehmenden Zentren zur Verfügung gestellt. Ziel ist es, mithilfe der so vergrößerten Fallzahlen spezifische klinische Fragestellungen zu erarbeiten und zu beantworten und das Outcome zu evaluieren.

2.3.1 CDH Data Form V3 (für Patient:innen, die am 31.12.2014 oder früher geboren wurden; mittlerweile nur noch auf Anfrage erhältlich)

CDH Data Form V3 Revised March 2015

**CONGENITAL DIAPHRAGMATIC HERNIA FORM
(To be used for patients born on or after 1/1/2007)**

Year of Birth: Center #: Patient #:
 Date of Birth: Time of Birth:

Inborn
 Outborn: Admission Date: Time:

Sex: M F

Race: Asian Black Hispanic Native American White
 Other:

Birthweight: kg EGA (at birth): weeks
 APGARs (1/5/10): / /

CPR in Delivery Room: Yes No

Method of Delivery: Vaginal (Spontaneous) Vaginal (Induced)
 C-section (Elective) C-section (Urgent/Non-elective)

If C-Section, reason:
 If urgent/non-elective C-Section, what was intended method of delivery:
 Vaginal (Spontaneous) Vaginal (Induced) C-section (Elective)

Prenatal diagnosis of CDH: Yes No
 If Yes, diagnosis made at weeks gestation

Prenatal steroids given: Yes No Unknown
 If Yes, steroids given at gestational ages (in wks): / / /

Associated Non-Cardiac Anomalies (Check all that apply and please provide DX if known):

- Chromosomal – If Yes, please describe:
- Other Anomalies – If Yes, please describe:

Associated Structural Cardiac Anomalies (Check all that apply):

- ASD
- VSD
- AVSD (AV Canal)
- Pulmonic Stenosis
- Pulmonary Atresia
- TOF (Tetralogy of Fallot)
- Coarctation of Aorta
- TOGV (Transposition of Great Vessels or Transposition of Great Arteries)
- Truncus Arteriosus
- Complex biventricular anatomy (i.e. heterotaxy syndrome)
- Anomalous Pulmonary Venous Return
- Single Ventricle Variant (hypoplastic left heart syndrome)
- Other (provide details in Comments)

(You may explain or elaborate on cardiac diagnosis and /or treatment in the Comments section at the end of the form)

Pharmacologic Data:

Surfactant given: Yes No
 If Yes, 1st dose given at date: time: # doses of surfactant given:

CDH Data Form V3 Revised March 2015

Pulmonary Hypertension (PHTN):

First ECHO done on date:

PHTN: None < 2/3 systemic between 2/3 and systemic > systemicDuctus: Open ClosedDuctal shunt: L to R Bidirectional R to LAtrial shunt: Yes NoTricuspid regurgitation: Yes No

Last ECHO done on date:

PHTN: None < 2/3 systemic between 2/3 and systemic > systemicDuctus: Open ClosedDuctal shunt: L to R Bidirectional R to LAtrial shunt: Yes NoTricuspid regurgitation: Yes No**Treatment of Pulmonary Hypertension (PHTN):**

Check if Used	Date Started	Date Ended
<input type="checkbox"/> Inhaled Nitric Oxide – Maximum dose: ppm		
<input type="checkbox"/> Sildenafil <input type="checkbox"/> Oral <input type="checkbox"/> iv		
<input type="checkbox"/> Endothelial Receptor Blockade		
<input type="checkbox"/> Prostacyclin		
<input type="checkbox"/> Alprostadil (PGE1)		
<input type="checkbox"/> Milrinone		
<input type="checkbox"/> Other (specify):		

Ventilation:

Intubated at: Date:

Time:

Extubated at: Date:

 Never extubated**Actual Values in the first 24 hours of life (pre-ECMO):**

Highest pre-ductal PaO ₂ : mm Hg O ₂ sat: % <input type="checkbox"/> Not available	Highest post-ductal PaO ₂ : mm Hg O ₂ sat: % <input type="checkbox"/> Not available
Highest PaCO ₂ : mm Hg <input type="checkbox"/> Not available	Lowest PaCO ₂ : mm Hg <input type="checkbox"/> Not available
Highest Lactate in first 24 hours: mmol/L)	Highest Lactate in first 72 hours: mmol/L)

CDH Data Form V3 Revised March 2015

Side of Diaphragmatic Hernia: Left Right Bilateral/Central

No Repair: Reasons repair not done (select best):

- Unable to stabilize patient
- Patient felt to be non-survivable / not candidate for ECMO:
 - PaO₂ never greater than mm Hg
 - PaCO₂ never lower than mm Hg
 - Anomaly: Cardiac / Chromosomal / Other
 - Parents requested no further therapy
 - Other:
- Patient felt to be survivable / not candidate for ECMO:
 - Prematurity / low birth weight
 - IVH or cerebral hemorrhage pre-ECMO
 - Parents requested no further therapy
 - Other:
- Patient felt to be survivable / placed on ECMO but no repair done:
 - IVH or cerebral hemorrhage on ECMO
 - Other ECMO complication:
 - Parents requested no further therapy
 - Unable to wean off ECMO
 - Late diagnosis of anomaly: Cardiac / Chromosomal / Other
 - Other:
- Patient came off ECMO but was not repaired:
 - Refractory hypoxia
 - Refractory hypercarbia
 - Anomaly: Cardiac / Chromosomal / Other
 - Parents requested no further therapy
 - Multisystem organ failure
 - Sepsis
 - Other:

Repair Done:

Repair done on date: _____

time: _____

Diaphragm Defect: A

B

C

D



(Have surgeon identify which diagram (A, B, C, D) most closely approximates defect noted intra-operatively. Orientation: diagram is drawn with the diaphragm (defect) on the patient's left and you are looking up from the abdomen towards the chest)

Type of Diaphragm Repair: Primary Patch

If Patch, type patch: PTFE Alloderm Dacron Mesh plug
 Muscle flap Surgisis Other:

Hernia Sac: Yes No

Liver: Chest Abdomen

Approach: Subcostal Thoracic Thoracoscopic Laparoscopic
 Both subcostal and Thoracic Other:

Abdominal Closure: Primary Ventral hernia Silo Patch Other:

Chest Tube: Yes No

CDH Data Form V3 Revised March 2015

ECMO Data:

Placed on ECMO

Started ECMO: date: time:

Ended ECMO: date: time:

ECMO Mode: VA VA (+V) VV (DL) VV to VA

Main reason for starting ECMO:

Poor oxygenation Poor ventilation Hemodynamic instability

Data supporting decision:

FiO₂: % PaCO₂: mm Hg

PaO₂: mm Hg Preductal Postductal MAP:

O₂ sat: % Preductal Postductal PIP:

Second ECMO run: started at date: time:

ended at date: time:

Mode: VA VA (+V) VV (DL) VV to VA

Chylothorax:

If Yes, Date of Dx:

Method of Dx- check all that apply:

- Xray
- Ultrasound
- Examination of pleural fluid
- Other:

Intervention (feeding) - check all that apply:

- Special feeds started: Date: and type feeds:
- TPN started: Date:
- CT placed: Date:
- Ligation of thoracic duct: Date:
- Pleurodesis: Date:

Resolution (check all that apply):

- CXR: Date:
- CT removed: Date:
- TPN stopped: Date:

Other Surgical Procedures (Check all that apply and provide dates):

- Repair of recurrent CDH Date:
- Gastrostomy tube (no fundoplication) Date:
- Fundoplication (with or without G-tube) Date:
- Lysis of adhesions/ surgery for SBO Date:
- Closure of ventral hernia Date:
- Cardiac surgery Date:

Details of cardiac surgery:

CDH Data Form V3 Revised March 2015

Outcome:

Death at date: _____, time: _____
Cause(s) of death (check all that apply):

- PPHN
- Sepsis/Infection
- Hemorrhage
- Multisystem organ failure
- Chronic lung disease
- Iatrogenic
- Associated anomalies
- Other

Survived to discharge home or transfer

- Discharge home at date: _____
- Transfer to another hospital at date: _____
- Transfer to in-hospital service for long-term care at date: _____

Pulmonary Status at 30 Days of Age:

- Extubated and on room air
- Extubated and on nasal cannula I O₂ and % FiO₂
- Nasal CPAP cm H₂O and % FiO₂
- On mechanical ventilation:
FiO₂ %, Rate _____, PIP _____, PEEP _____
- On ECMO

Pulmonary status at time of discharge/transfer:

- Extubated and on room air
- Extubated and on nasal cannula I O₂ and % FiO₂
- Nasal CPAP cm H₂O and % FiO₂
- On mechanical ventilation:
FiO₂ % Rate _____ PIP _____ PEEP _____

Eye exam: Normal Abnormal Not done
 Head U/S: Normal Abnormal Not done
 Head CT: Normal Abnormal Not done
 Cranial MRI: Normal Abnormal Not done
 Hearing eval: Normal Abnormal Not done

Discharge weight: _____ kg

Feeding at time of discharge/transfer:

- po (primarily oral feeds)
- ng (primarily gavage feeds)
- GT (primarily G-tube feeds)

Date on full enteral feeds: _____

GER (Gastro-esophageal reflux) diagnosed: Yes No
 If Yes, method of diagnosis: Clinical UGI pH Probe Nuclear
 If Yes, method of treatment: Medical Surgical

CDH Data Form V3 Revised March 2015

Discharge medications (Check all that apply):

Respiratory:

- Diuretics
- Inhaled bronchodilators
- Inhaled steroids
- iNO
- Prostacyclin
- Sildenafil
- Oxygen
- Theophylline

- Antibiotics
- Seizure medications
- Sedatives/analgesics

Gastrointestinal:

- Prokinetic agents
- Antacids (ranitidine, proton pump inhibitors, etc.)
- Erythromycin (used to increase motility)
- Hyperalimentation

Cardiac:

- Digoxin
- Captopril
- Aspirin

(Any medications not listed here, please list in comments section below)

Additional Comments about this Patient:

2.3.2 CDH Data Form V4 Main (für Patient:innen, die am 01.01.2015 oder später geboren wurden)

Ergänzend zum vorherigen Fragebogen wurde hier ein besonderes Augenmerk auf die echokardiographischen Untersuchungen und deren Ergebnisse im Verlauf gelegt, um die Ausprägung und Entwicklung einer gegebenenfalls vorhandenen pulmonalarteriellen Hypertension und konsekutiver Rechtsherzbelastung zu dokumentieren.

CDH Data Form V4 Revised March 2015

**CONGENITAL DIAPHRAGMATIC HERNIA FORM
(To be used for patients born on or after 1/1/2015)**

Center #: _____ Patient #: _____
 Date of Birth: _____ Time of Birth: _____
 Inborn
 Outborn: Date of Admission: _____ Time of Admission: _____
 Sex: M F
 Race: Asian Black Hispanic Native American White Other: _____
 EGA (at birth): _____ weeks
 Birthweight: _____ kg Length: _____ cm Head circumference: _____ cm
 APGARs (1/5/10): _____ / _____ / _____ SNAP II Score (if done): _____
 CPR (Cardio-Pulmonary-Resuscitation) in Delivery Room: Yes No
 Method of Delivery: Vaginal (Spontaneous) Vaginal (Induced)
 C-section (Elective) C-section (Urgent/Non-elective)
 Prenatal diagnosis of CDH: Yes No
 If Yes, diagnosis made at _____ weeks gestation
 [Please provide Ultrasound and/or MRI information on pages 7-8 if data available]
 If No, diagnosis made at Date: _____ Time: _____
 Prenatal steroids: Yes No Unknown- If yes, # doses: _____
 Surfactant (after delivery): Yes No Unknown- If yes, # doses: _____

Associated Non-Cardiac Anomalies (Check all that apply and please provide DX if known):
 Karyotype sent: Yes No, if Yes, result: Normal Abnormal Pending/Unknown
 Chromosomal – If Yes, please describe: _____
 Other Anomalies – If Yes, please describe: _____

Associated Structural Cardiac Anomalies (Check all that apply):
 ASD
 VSD
 AVSD (AV Canal)
 Pulmonic Valvular Stenosis/Atresia
 Pulmonary Artery Stenosis/Atresia
 TOF (Tetralogy of Fallot)
 Coarctation of Aorta
 TOGV (Transposition of Great Vessels or Transposition of Great Arteries)
 Truncus Arteriosus
 Complex biventricular anatomy (i.e. heterotaxy syndrome)
 Anomalous Pulmonary Venous Return
 Single Ventricle Variant (hypoplastic left heart syndrome)
 Other- please describe: _____

(You may explain or elaborate on cardiac diagnosis and /or treatment in the Comments section at the end of the form)

CDH Data Form V4 Revised March 2015

Pulmonary Hypertension (PHTN):

First ECHO done on Date:

PHTN: None < 2/3 systemic between 2/3 and systemic > systemic

PDA: L to R Bidirectional R to L No shunt (closed)

Diameter of ductus: mm

Atrial shunt: L to R Bidirectional R to L No shunt (closed)

Tricuspid regurgitation peak velocity: m/sec Systemic BP /

RV size: Normal Dilated

RV function: Normal Impaired (If impaired, Systolic dysfunction Diastolic dysfunction)

LV size: Below normal Normal Dilated

LV function: Normal Impaired

Plasma level (pg/ml) of BNP or pro_BNP

To calculate modified McGoon Index:

Diameter of Aorta: mm

Diameter of Left Pulmonary Artery: mm

Diameter of Right Pulmonary Artery: mm

Second (closest to pre-op) ECHO done on Date:

PHTN: None < 2/3 systemic between 2/3 and systemic > systemic

PDA: L to R Bidirectional R to L No shunt (closed)

Diameter of ductus: mm

Atrial shunt: L to R Bidirectional R to L No shunt (closed)

Tricuspid regurgitation peak velocity: m/sec Systemic BP /

RV size: Normal Dilated

RV function: Normal Impaired (If impaired, Systolic dysfunction Diastolic dysfunction)

LV size: Below normal Normal Dilated

LV function: Normal Impaired

Plasma level (pg/ml) of BNP or pro_BNP

Last (closest to end of hospital course) ECHO done on Date:

PHTN: None < 2/3 systemic between 2/3 and systemic > systemic

PDA: L to R Bidirectional R to L No shunt (closed)

Diameter of ductus: mm

Atrial shunt: L to R Bidirectional R to L No shunt (closed)

Tricuspid regurgitation peak velocity: m/sec Systemic BP /

RV size: Normal Dilated

RV function: Normal Impaired (If impaired, Systolic dysfunction Diastolic dysfunction)

LV size: Below normal Normal Dilated

LV function: Normal Impaired

Plasma level (pg/ml) of BNP or pro_BNP

CDH Data Form V4 Revised March 2015

Treatment of Pulmonary Hypertension (PHTN):

Check if Used (use "Other" for additional courses of iNO as well as unlisted medications)		Date Started	Date Ended
<input type="checkbox"/>	Inhaled Nitric Oxide – Maximum dose: ppm		
<input type="checkbox"/>	Sildenafil <input type="checkbox"/> Oral <input type="checkbox"/> iv		
<input type="checkbox"/>	Endothelial Receptor Blockade		
<input type="checkbox"/>	Prostacyclin		
<input type="checkbox"/>	Alprostadil (PGE1)		
<input type="checkbox"/>	Milrinone		
<input type="checkbox"/>	Other (specify):		
<input type="checkbox"/>	Other (specify):		
<input type="checkbox"/>	Other (specify):		
<input type="checkbox"/>	Other (specify):		
<input type="checkbox"/>	Other (specify):		

Ventilation:

Intubated at: Date: Time:
 Extubated at: Date: Never extubated

Values in the first 24 hours of life (pre-ECMO):

Highest pre -ductal PaO ₂ : mm Hg (or kPascal <input type="checkbox"/> O ₂ sat: %	Highest post -ductal PaO ₂ : mm Hg (or kPascal <input type="checkbox"/> O ₂ sat: %
Highest PaCO ₂ : mm Hg (or kPascal <input type="checkbox"/> mm Hg (or kPascal <input type="checkbox"/>	Lowest PaCO ₂ : mm Hg (or kPascal <input type="checkbox"/> mm Hg (or kPascal <input type="checkbox"/>

Pneumothorax (PRIOR to repair): Yes No

If Yes, Date of diagnosis:

Side of pneumothorax: Left Right Bilateral

Intervention (check all that apply):

None (observation only)

Thoracentesis

Chest tube

ECMO

Other:

Date of resolution:

CDH Data Form V4 Revised March 2015

Side of Diaphragmatic Hernia: Left Right Bilateral Central

Repair: Done on Date: _____ Time: _____ Not repaired
 Location where repair done: OR/Operating theatre NICU/Intensive care unit
 Diaphragm Defect: A B C D



(Have surgeon identify which diagram (A, B, C, D) most closely approximates defect noted intra-operatively. Orientation: diagram is drawn with the diaphragm (defect) on the patient's left and you are looking up from the abdomen towards the chest)

Type of Diaphragm Repair: Primary Patch
 If patch: PTFE Alloderm Dacron Mesh plug
 Muscle flap Surgisis Other: _____
 Hernia Sac: Yes No
 Liver: Chest Abdomen
 Approach: Subcostal Thoracic Thoracoscopic Laparoscopic
 Both subcostal and Thoracic Other: _____
 Hepato-pulmonary fusion: Yes No
 Pulmonary sequestration: Yes No

ECMO Data:

Placed on ECMO: started at Date: _____ Time: _____
 ended at Date: _____ Time: _____
 ECMO Mode: VA VA (+V) VV (DL) VV to VA
 Last ABG (blood gas) before going on ECMO:
 PaO₂: _____ mm Hg (or kPascal) Preductal Postductal
 O₂ Sat: _____ % Preductal Postductal
 PaCO₂: _____ mm Hg (or kPascal)

Second ECMO run: started at Date: _____ Time: _____
 ended at Date: _____ Time: _____
 ECMO Mode: VA VA (+V) VV (DL) VV to VA

Other Surgical Procedures (Check all that apply and provide dates):

- Repair of recurrent CDH Date: _____
- Gastrostomy tube (no fundoplication) Date: _____
- Fundoplication, G-tube Yes No Date: _____
- Lysis of adhesions / surgery for SBO Date: _____
- Closure of ventral hernia Date: _____
- Cardiac catheterization Date: _____
- Cardiac surgery (details: _____) Date: _____
- Other surgery (details: _____) Date: _____

CDH Data Form V4 Revised March 2015

Outcome:

Death: Date of death: Time of death:

Survived to discharge home or transfer

Transferred out of NICU/Intensive Care Unit on Date:

Discharged home or transferred on Date: - disposition:

Discharged home

Transferred to another hospital

Transferred to in-hospital service for long-term care

Pulmonary Status at 30 Days of Age:

Extubated and on room air

Extubated and on nasal cannula

Nasal CPAP

Mechanical ventilation

ECMO

Pulmonary status at Time of discharge/transfer:

Extubated and on room air

Extubated and on nasal cannula

Nasal CPAP

Mechanical ventilation

Eye exam: Normal Abnormal Not done

Head U/S: Normal Abnormal Not done

Head CT: Normal Abnormal Not done

Cranial MRI: Normal Abnormal Not done

Hearing eval: Normal Abnormal Not done

At Time of (or closest to) discharge:

Weight: kg Length: cm Head circumference: cm

Feeding at Time of discharge/transfer:

PO (> 50 % feeds po)

NG (≥ 50 % feeds by gavage)

GT (≥ 50 % feeds by G-tube)

Date on full enteral feeds:

GER (Gastro-esophageal reflux) diagnosed: Yes No

CDH Data Form V4 Revised March 2015

Discharge medications (Check all that apply):

Respiratory:

- Diuretics
- Inhaled bronchodilators
- Inhaled steroids
- iNO
- Prostacyclin
- Sildenafil
- Theophylline

- Antibiotics
- Seizure medications
- Sedatives/analgesics

Gastrointestinal:

- Prokinetic agents
- Antacids (ranitidine, proton pump inhibitors, etc.)
- Erythromycin (used to increase motility)
- Hyperalimentation

Cardiac:

- Digoxin
- Captopril
- Aspirin

(Any medications not listed here, please list in comments section below)

Additional Comments about this Patient:

2.4 iNO Registry

Die iNO Registry wurde im Jahr 2006 ins Leben gerufen. Sie ist eine europaweite Datenbank, die es sich zum Ziel gesetzt hat, therapiebezogene Daten für die Anwendung von iNO in europäischen Zentren zusammen zu tragen. Die klinischen und demographischen Daten der Patient:innen werden so anonymisiert an zentraler Stelle gebündelt und zur wissenschaftlichen Verarbeitung zur Verfügung gestellt (<https://www.medscinet.net/ino/>; Stand: 17.02.2020).

Mithilfe der Eingabemaske wurden die auf die iNO-Therapie bezogenen Daten und Parameter erfasst und die Patient:innen in die Datenbank der iNO Registry eingepflegt.

Patient Admission

- *Patient type: 1-Neonatal without cardiac diagnosis
 2-Neonatal or pediatric with cardiac diagnosis

Demographics

*Date/time of ICU admission: (dd/mm/yyyy) (hh:mm)

*Age at admission: / / / (years/months/days/hours)

Hospital ID No: Badger ID No: (UK only)

*Gender: ▼

Birth weight: (kg) *if age < 6 months*

Gestational age at birth: (w) *if age < 6 months*

Weight at admission: (kg)

Save

Cancel

Pre-Treatment Diagnosis

Overall Diagnosis

- Hypoxaemic respiratory failure
 - Primary PPHN
 - Secondary PPHN
 - Respiratory distress syndrome
 - Meconium aspiration syndrome
 - Sepsis
 - Congenital pneumonia
 - Congenital diaphragmatic hernia
 - Pulmonary hypoplasia
 - Chronic lung disease
 - Perinatal hypoxia-ischaemia
 - Other (*specify below*)
- Prophylactic use to prevent chronic lung disease

Other indication (please specify):

Save draft

Save

Cancel

Baseline Characteristics

Treatments offered prior to iNO therapy (select all that apply)

*Treatment prior to iNO therapy performed: NO YES Unknown

If YES
(select all that apply)

- Surfactant
- Inotrope/vasopressor type:
- PDE 5 Inhibitor (e.g. Sildenafil)
- PDE 3 Inhibitor (e.g. Milrinone)
- IV vasodilator:
- Inhaled vasodilator:
- Nascal CPAP
- High flow nasal cannula oxygen
- Conventional mechanical ventilation
- High frequency ventilation
- Other cardiorespiratory support:

Baseline Echocardiography

*Baseline echocardiography performed: NO YES

If YES

Evidence of pulmonary hypertension: ▼ If Yes, systolic pulmonary arterial pressure: (mmHg)

Evidence of right to left shunt: ▼

Evidence of LV dysfunction: ▼

Evidence of RV dysfunction: ▼

Baseline Gas Exchange

FiO₂:

PaO₂ (arterial): (kPa) or (mmHg)

Mean airway pressure (Paw): (cmH₂O)

Oxygenation index:

P/F-ratio:

SpO₂, pre-ductal: post-ductal:

Baseline Cardiovascular Status

Mean systemic arterial pressure: (mmHg)

Systolic systemic arterial pressure: (mmHg)

Heart rate: (b/min)

iNO Therapy

*iNO started during transport: NO YES

*iNO started after admission: NO YES

iNO started: (dd/mm/yyyy) (hh:mm)

Duration from ICU admission: (days) (hours) (minutes)

iNO discontinued: (dd/mm/yyyy) (hh:mm)

Duration of iNO-treatment: (days) (hours) (minutes)

Starting dose: ? (ppm) Maximum dose: ? (ppm)

Maintenance dose: ? (ppm) Final dose: ? (ppm)

*Delivery device:

Concentration in cylinder: (ppm)

Save draft

Save

Cancel

Concomitant Therapies

Treatment while receiving iNO

Surfactant

Inotrope / vasopressor type:

- Dopamine
- Dobutamine
- Epinephrine
- Norepinephrine
- Other

PDE 5 Inhibitor (e.g. Sildenafil)

PDE 3 Inhibitor (e.g. Milrinone)

IV vasodilator:

- Magnesium sulphate
- Tolazoline
- Prostacyclin
- Other

Inhaled vasodilator:

- Prostacyclin
- Tolazoline
- Other

Nasal CPAP

High flow nasal cannula oxygen

Conventional mechanical ventilation

High frequency ventilation

Other cardiorespiratory support:

Save draft

Save

Cancel

Early response to iNO therapy

Gas exchange within 60 minutes of starting iNO

FiO₂:

PaO₂ (arterial): (kPa) or (mmHg)

Mean airway pressure (Paw): ? (cmH₂O)

Oxygenation index:

P/F-ratio:

SpO₂, pre-ductal: post-ductal:

Cardiovascular status within 60 minutes of starting iNO

Mean systemic arterial pressure: (mmHg)

Systolic systemic arterial pressure: (mmHg)

Heart rate: (b/min)

Save draft

Save

Cancel

Adverse Effects of iNO Therapy

*Adverse events: NO YES

If YES

- Methaemoglobinaemia (> 5%)
- Elevated NO₂ (> 1ppm)
- Pulmonary haemorrhage
- Rebound hypoxaemia after cessation of iNO
- Other (*specify below*)

Save draft

Save

Cancel

Clinical Diagnoses

Baseline Cranial Ultrasonography

*Baseline cranial ultrasonography status: Normal Abnormal Unknown

If Abnormal

Periventricular haemorrhage:

Parenchymal echolucency:

Parenchymal echodensity:

Final Cranial ultrasonography

*Final cranial ultrasonography status: Normal Abnormal Unknown

If Abnormal

Periventricular haemorrhage:

Parenchymal echolucency:

Parenchymal echodensity:

*Chronic lung disease (oxygen dependency at 28d): NO YES Unknown

*Chronic lung disease (oxygen dependency at 36w): NO YES Unknown

Save draft

Save

Cancel

Final Outcome

*ECMO: NO YES

*Survival: NO YES Unknown

If YES

Date of discharge from unit: (dd/mm/yyyy)
Date of discharge home: (dd/mm/yyyy)

If NO

Date of death: (dd/mm/yyyy)
Cause of death:

Duration from ICU admission to discharge/transfer or death

Duration: (days)

Further information offered?
Please enter any additional information which you consider relevant to the treatment of the patient.

2.5 Therapie

Die Therapie der im Kollektiv befindlichen Patient:innen orientierte sich am standardisierten Protokoll des CDH EURO Consortium. Dies empfiehlt iNO als Erstlinientherapie bei Anzeichen einer pulmonalen Hypertension mit verschlechterter Oxygenierung und Organperfusion. Die Anwendung soll nach der Aufnahme auf die Intensivstation circa eine Stunde nach Geburt oder im weiteren Verlauf dann begonnen werden, wenn eine prä-postduktale Sättigungsdifferenz $>10\%$ und/oder ein Oxygenie-

rungsindex >20 vorliegt. Die initiale Dosierung beträgt in der Regel 10-20ppm und 60 Minuten nach Therapiebeginn wird der Effekt evaluiert. Eine 10-20%ige Reduktion der Sättigungsdifferenz oder des Lactatspiegels, sowie ein 10-20%iger Anstieg des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks (PaO_2) oder des systemischen Blutdrucks werden als Ansprechen gewertet. Wenn iNO wirkungslos bleibt, wird empfohlen, die Verabreichung des Gases zu beenden.

Laut CDH EURO Consortium sollte eine ECMO-Therapie in Betracht gezogen werden, wenn Patient:innen nicht in der Lage sind, (a) eine entsprechende Sauerstoffsättigung aufrechtzuerhalten (präduktal $>85\%$, postduktal $>75\%$) oder (b) CO_2 ausreichend zu eliminieren (respiratorische Azidose mit $\text{pH} < 7,15$ trotz optimierter Beatmung). Andere Kriterien für den Beginn einer ECMO-Therapie beinhalten die Notwendigkeit hoher Beatmungsdrücke ($\text{PIP} > 28\text{cmH}_2\text{O}$ beziehungsweise $\text{MAP} > 17\text{cmH}_2\text{O}$), erhöhte Serum-Lactatwerte $\geq 5\text{mmol/l}$ mit konsekutiver metabolischer Azidose, katecholamin- und flüssigkeitsresistente systemische Hypotension und einen persistierenden $\text{OI} \geq 40$ (117).

2.6 Datenverarbeitung und Statistik

Die erfassten Daten wurden mithilfe des Programms Microsoft[®] Excel[®] 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) verarbeitet, welches auch zur Erstellung der Tabellen, Diagramme und Grafiken genutzt wurde.

Die weitere statistische Auswertung erfolgte mit Unterstützung der Mitarbeiter:innen des Instituts für medizinische Statistik, Biomathematik und Informationsverarbeitung der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg durch das Programm SAS[®] 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA).

Dabei wurden sowohl rein deskriptive Maßzahlen erfasst als auch multivariate Analysen mittels Chi^2 -, t-Test und exaktem Fisher-Test durchgeführt.

Bei normalverteilten Mittelwerten der zu vergleichenden Stichproben wurden die Daten einander mit Hilfe des t-Tests und bei nicht normalverteilten Werten mit dem U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon gegenübergestellt.

Stetige Zielgrößen wurden als Mittelwert mit Standardabweichung beziehungsweise als Median dargestellt.

Zur Beurteilung des Einflusses verschiedener Merkmale (iNO-Anwendung, ECMO-Therapie, Leberposition etc.) auf primäre Endpunkte, wie das Überleben bezie-

ungsweise die Entwicklung und Ausprägung einer CLD, wurde das Verfahren der logistischen Regression angewandt.

Als Signifikanzniveau für alle Analysen galt ein p-Wert von $p \leq 0,05$.

3 ERGEBNISSE

3.1 Gesamtkollektiv

3.1.1 Allgemeine Daten

Zwischen Januar 2010 und Juni 2017 wurden in der Klinik für Neonatologie der Universitätsmedizin Mannheim insgesamt 378 Patient:innen mit kongenitaler Zwerchfellhernie in die vorliegende Auswertung eingeschlossen. Von den 220 Jungen (58,2%) und 158 Mädchen (41,8%) wurden insgesamt 320 im Haus geboren („inborn“; 84,6%), die übrigen 58 kamen erst nach der Geburt in die Klinik für Neonatologie („outborn“; 15,4%). Bei 330 Patient:innen (87,3%) war die Hernie bereits pränatal diagnostiziert worden, sodass die Entbindung in einem entsprechenden Zentrum geplant wurde. Die Neugeborenen kamen zwischen der 26. und 41. Schwangerschaftswoche (Median: 37,9 SSW, IQR: 36,7-38,4 SSW) mit einem Gewicht von 870g bis 4600g (Median: 2955g, IQR: 2600-3330g) zur Welt.

3.1.2 Lokalisation der Zwerchfellhernie

In 87,3% (330 Patient:innen) der Fälle lag eine linksseitige und bei 12,2% eine rechtsseitige Zwerchfellhernie vor, lediglich zwei Patient:innen (0,5%) wiesen einen beidseitigen Defekt auf (s. Abb. 9).

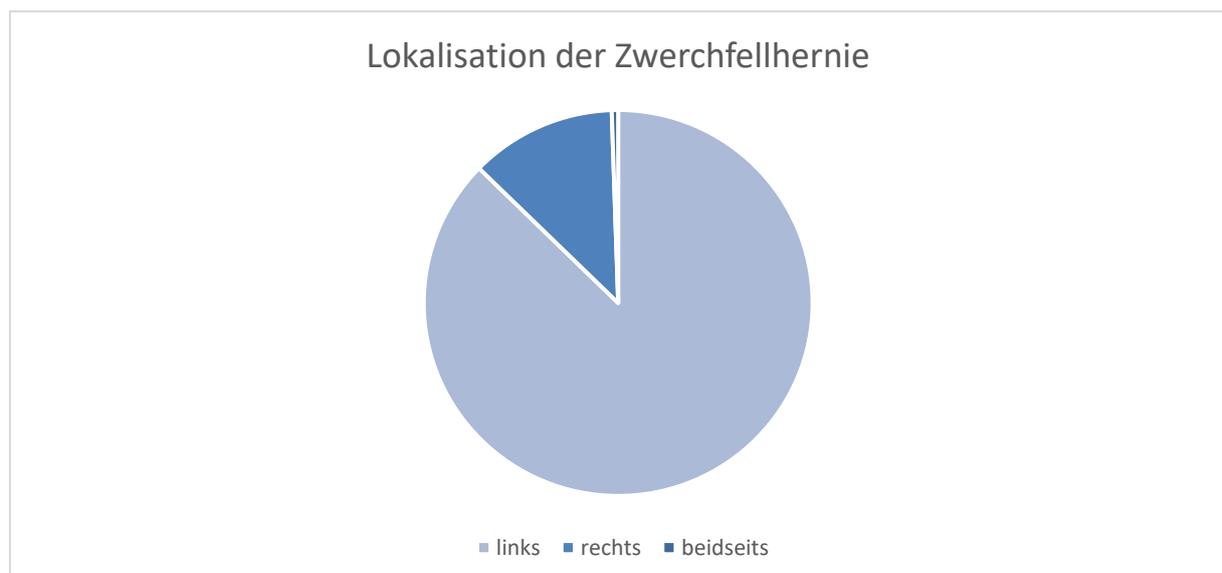


Abb. 9: Lokalisation des Zwerchfelldefektes bei CDH-Patient:innen.

3.1.3 Defektgröße

Die Beurteilung der Defektgröße erfolgte intraoperativ durch die Kolleg:innen aus der Klinik für Kinderchirurgie. Die Einteilung zu einer der vier Gruppen (A-D) konnte bei insgesamt 321 Patient:innen dem Operationsbericht entnommen werden. So wiesen 59 Neugeborene einen Defekt der Größe A (bzw. AB; 18,4%), 77 einen der Größe B (bzw. BC; 24%), 147 einen der Größe C (bzw. CD; 45,8%) und 38 einen der Größe D auf (11,8%) (s. Abb. 10).

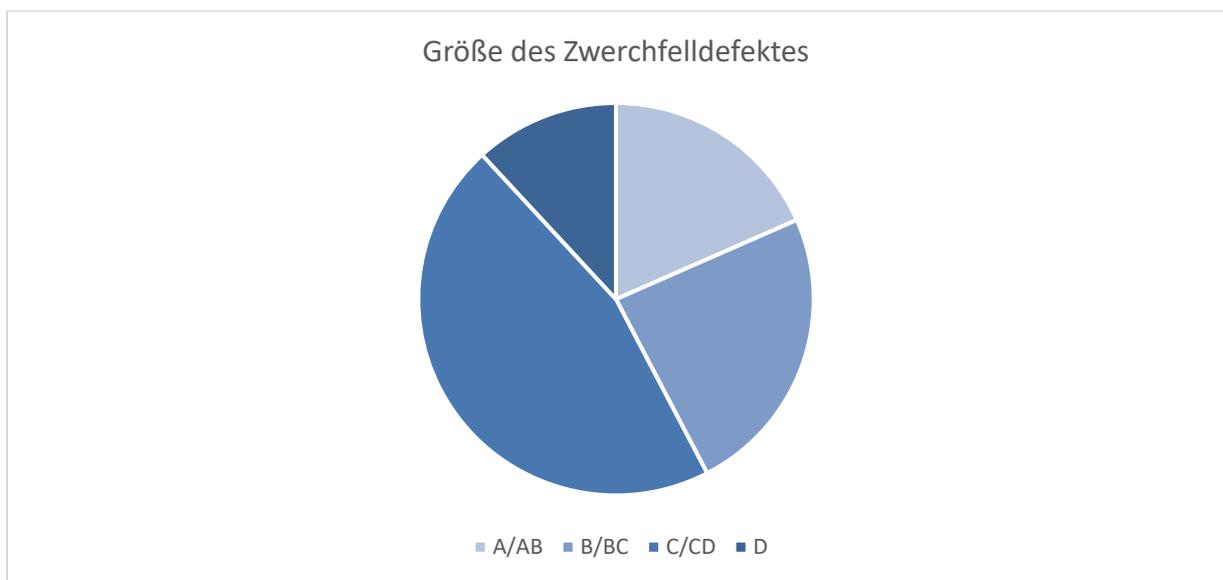


Abb. 10: Verteilung der Defektgrößen unter den Patient:innen.

3.1.4 Lage der Leber

Die Einteilung der Patient:innen in „liver up“ und „liver down“ erfolgt lediglich bei linksseitigen Bochdalek-Hernien. In unserer Kohorte betraf dies insgesamt 330 Patient:innen (s. 3.1.2). Die Lage der Leber konnte bei 329 Kindern den klinischen Aufzeichnungen bzw. den Operations-Berichten entnommen werden. Dabei wiesen 207 Patient:innen (62,9%) eine zumindest anteilig intrathorakal liegende Leber auf (=„liver up“), bei den übrigen 122 Patient:innen (37,1%) lag sie korrekt intraabdominell.

3.1.5 Assoziierte Fehlbildungen

Insgesamt zeigten 77 Patient:innen (20,4%) der untersuchten Kohorte assoziierte Fehlbildungen. Der Großteil der Anomalien betraf das kardiovaskuläre System hier vor allem atriale oder ventrikuläre Septumdefekte, sowie komplexe kardiale Fehlbildungen (Fallot'sche Tetralogie, hypoplastisches Linksherzsyndrom) und vaskuläre

Abnormitäten (Aortenisthmusstenose, hypoplastischer Aortenbogen, Pulmonalstenose, atypische Mündung der Lungenvenen) [61 Patient:innen; 79,2%]. Daneben traten auch Fehlbildungen der Lunge (kongenitale zystische adenomatoide Malformation, Lungensequester) [8 Patient:innen; 10,4%], des zentralen Nervensystems (Hydrozephalus) [2 Patient:innen; 2,6%], aus der Gruppe der VACTERL-Assoziation (Analatresie, Ösophagusatresie) [3 Patient:innen; 3,9%] und sonstige weitere Fehlbildungen (Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte) [4 Patient:innen; 5,2%] auf. Darüber hinaus gab es bei 17 Patient:innen (22,1%) mit assoziierten Fehlbildungen die unterschiedlichsten Chromosomenaberrationen in der humangenetischen Untersuchung. Ein durchgeführter Trend-Test nach Cochran-Armitage zeigte über die Jahre hinweg eine signifikante Zunahme der Auftretenshäufigkeit assoziierter Fehlbildungen ($p=0,022$) (s. Abb. 11).

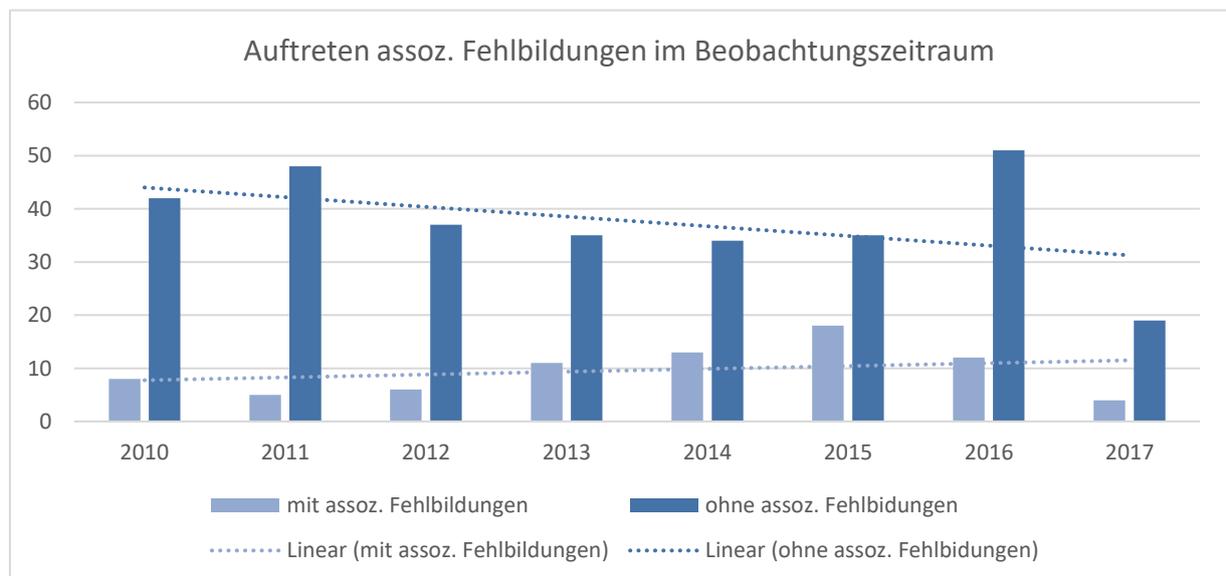


Abb. 11: Auftreten von assoziierten Fehlbildungen bei CDH-Patient:innen im Beobachtungszeitraum.

3.1.6 ECMO-Therapie

Insgesamt wurden 162 Patient:innen (42,9%) einer ECMO-Therapie zugeführt. Die Anwendungshäufigkeit war signifikant höher unter Patient:innen mit assoziierten Fehlbildungen ($p=0,0099$) und mit „liver up“-Situation ($p<0,0001$), und zusätzlich abhängig von der Größe des Zwerchfeldefektes. So mussten Kinder umso häufiger einer ECMO-Therapie zugeführt werden, je größer die Lücke im Diaphragma war ($p<0,0001$) (s. Abb. 12).

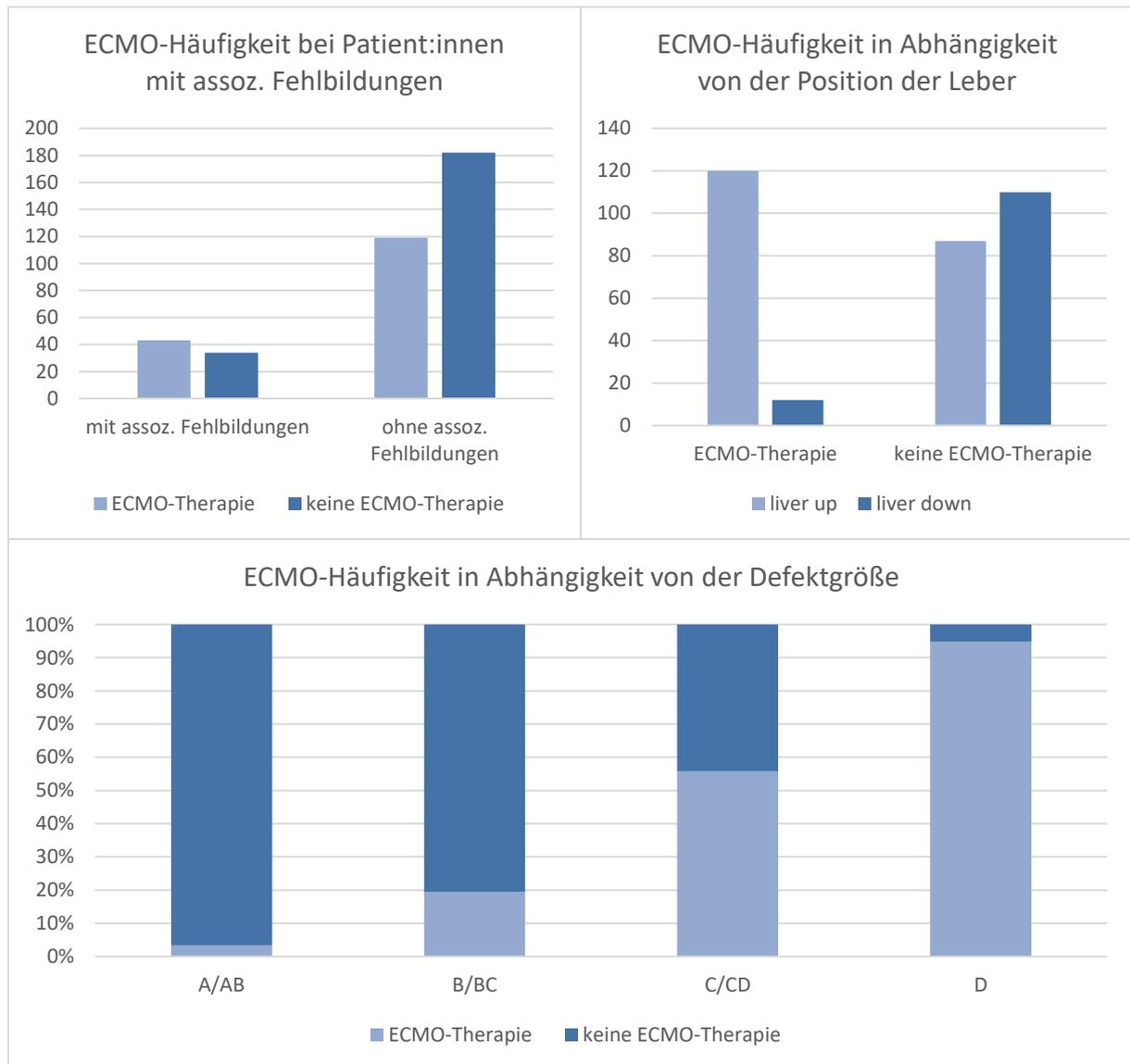


Abb. 12: Häufigkeit einer ECMO-Therapie abhängig von verschiedenen Parametern. Schematische Darstellung des Einflusses von assoziierten Fehlbildungen, der Position der Leber und der Größe des Zwerchfeldefektes.

In unserer Kohorte hatten darüber hinaus weder das Geburtsgewicht ($p=0,13$) noch das Alter bei Geburt einen Einfluss auf die Notwendigkeit von ECMO ($p=0,18$).

Die Überlebensrate unter ECMO-Therapie betrug 74,1%, die Mortalität war damit gegenüber Patient:innen ohne Notwendigkeit von ECMO signifikant erhöht ($p=0,0008$) (s. Abb. 13).

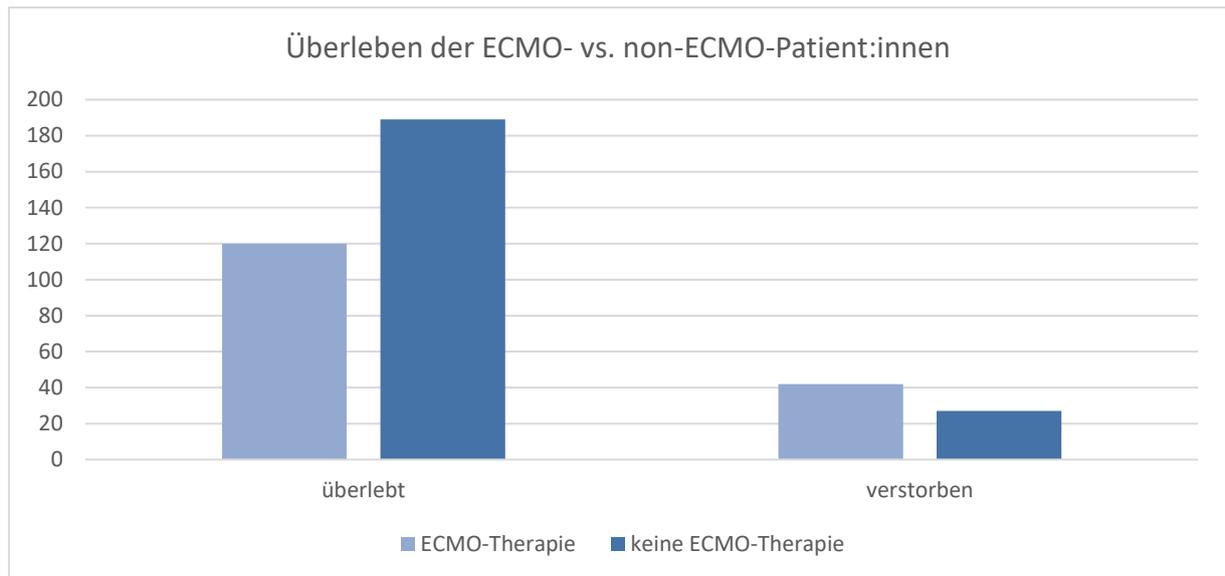


Abb. 13: Überleben der CDH-Patient:innen mit und ohne erfolgte ECMO-Therapie.

Insgesamt verstarben 27 Patient:innen ohne ECMO-Anschluss: zwölf wiesen Kontraindikationen auf (u.a. schwere assoziierte Fehlbildungen; „extremely/very low birth weight“, das heißt Geburtsgewicht <1000g/<1500g) und 15 weitere konnten nicht bis zur Kanülierung stabilisiert werden.

3.1.7 CLD

An Tag 28 nach Geburt zeigten 159 Patient:innen (42,1%) noch immer einen erhöhten Sauerstoffbedarf gemäß der Definition für Früh- und Reifgeborene und entwickelten per definitionem eine CLD: 92 von ihnen wiesen im Verlauf (an Tag 56 oder bei Entlassung) eine milde, 48 eine moderate und 19 eine schwere Ausprägung auf (s. Abb. 14).

Kinder mit assoziierten Fehlbildungen ($p=0,0050$) und Kinder, die eine ECMO-Therapie erhielten ($p<0,0001$), zeigten häufiger eine CLD. Darüber hinaus war die CLD umso schwerer ausgeprägt, je größer der Zwerchfelldefekt imponierte ($p<0,0001$) (s. Abb. 15).

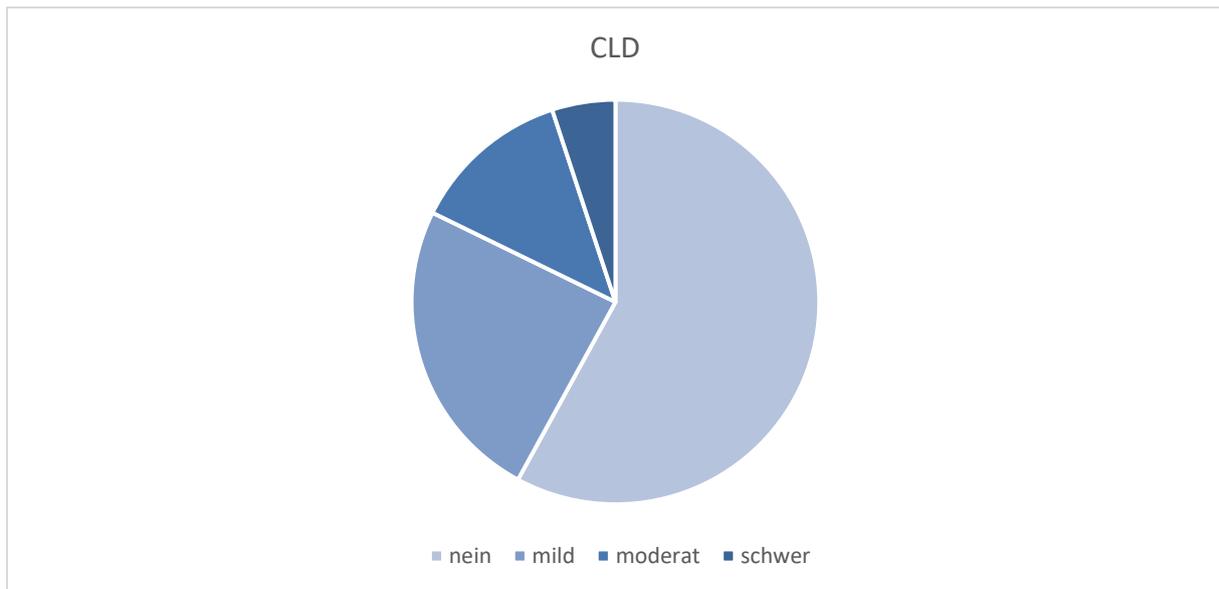


Abb. 14: Verteilung der CLD-Schweregrade bei CDH-Patient:innen.

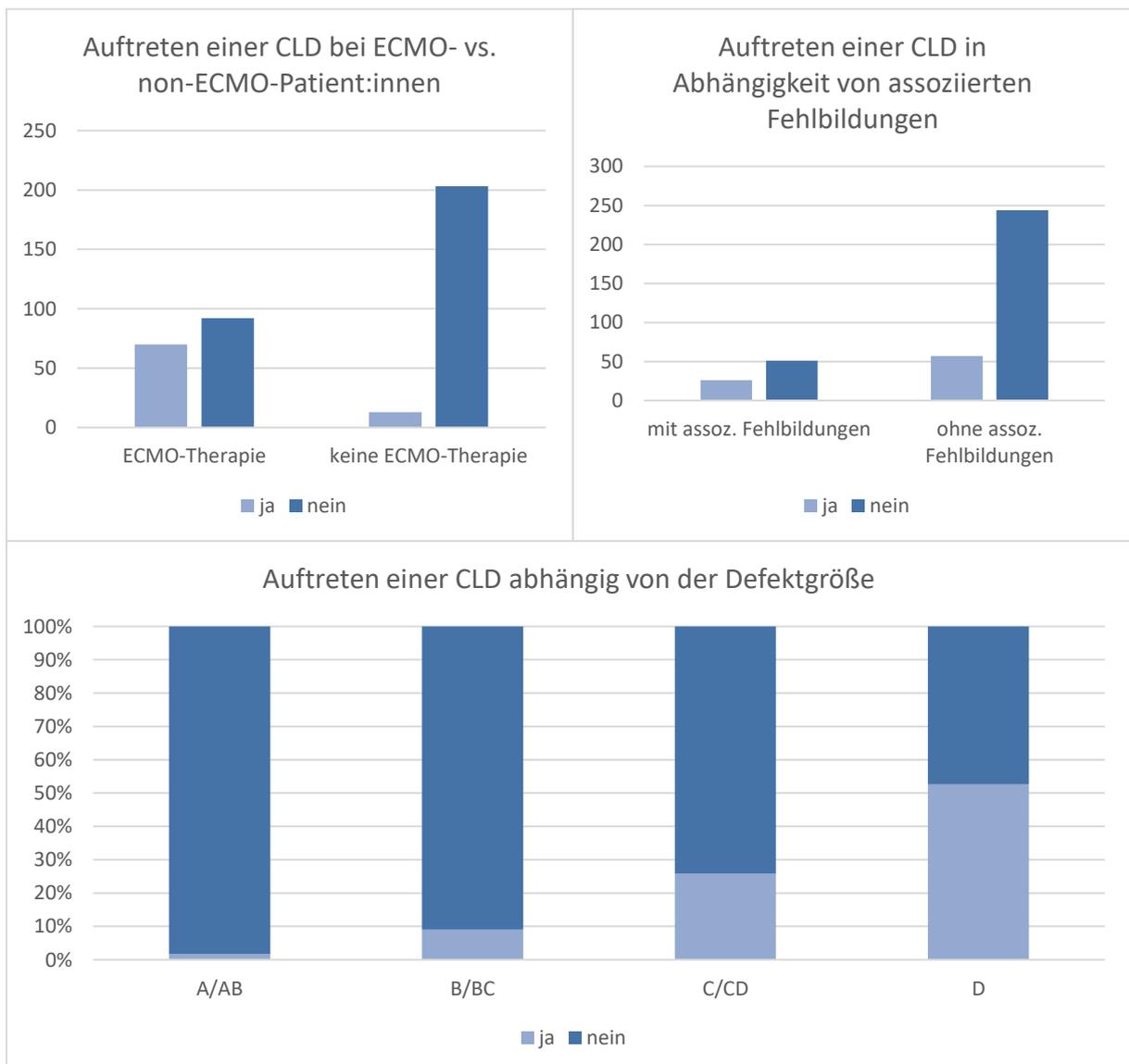


Abb. 15: Auftreten einer CLD abhängig von verschiedenen Parametern. Darstellung der verschiedenen Einflussfaktoren ECMO-Therapie, assoziierte Fehlbildungen und Defektgröße.

Eine logistische Regressionsanalyse mit dem Endpunkt „CLD“ ergab für das Merkmal „ECMO“ eine Odds Ratio (OR) von 7,65, das heißt CDH-Patient:innen mit erfolgter ECMO-Therapie hatten im Vergleich zu Patient:innen ohne ECMO ein 7,7-fach erhöhtes Risiko, eine CLD zu entwickeln (43% vs. 6%; $p < 0,0001$; $AUC = 0,789$) (s. Tab. 1).

Patient:innen	mit CLD [n]	ohne CLD [n]	
mit ECMO-Therapie [n]	70	92	OR 7,65
ohne ECMO-Therapie [n]	13	213	(95% CI 3,42 - 17,07)
			$p < 0,0001$

Tab. 1: Logistische Regressionsanalyse mit Endpunkt „CLD“. Darstellung des Einflusses einer ECMO-Therapie. n: Anzahl; OR: Odds Ratio; CI: Confidence Interval.

Ein durchgeführter Trend-Test nach Cochran-Armitage zeigte über die Jahre betrachtet eine signifikant ansteigende Tendenz der CLD-Prävalenz in unserer Kohorte ($p = 0,0271$) (s. Abb.15).

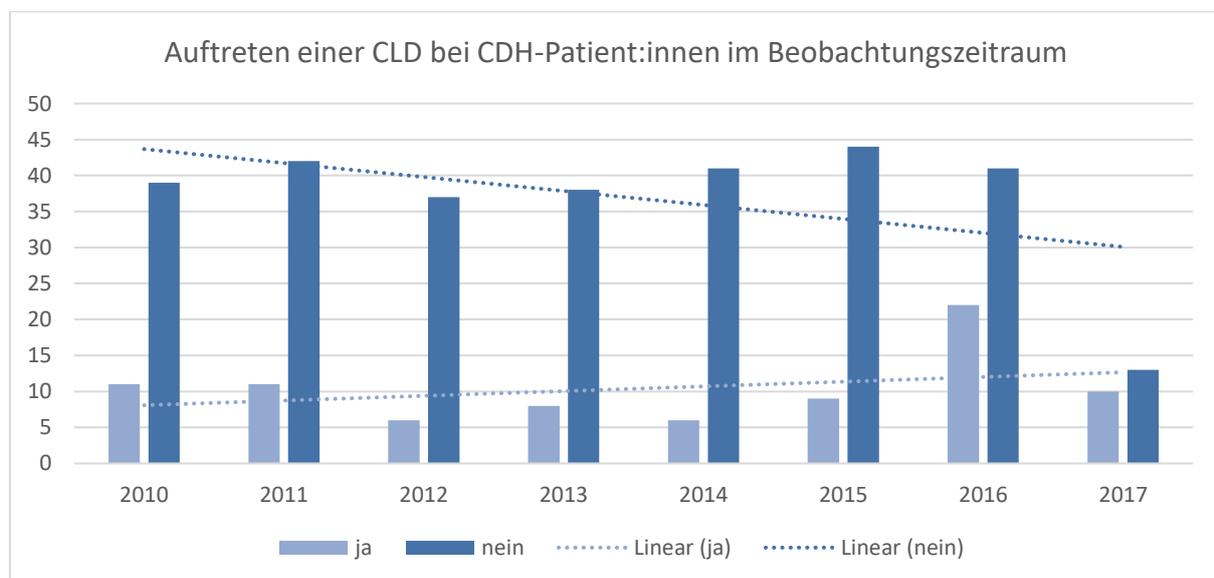


Abb. 15: Auftreten einer CLD bei CDH-Patient:innen im Beobachtungszeitraum 2010-2017. Zu sehen ist insbesondere eine Zunahme der Auftretenshäufigkeit einer CLD bei CDH-Patient:innen über die Zeit.

3.1.8 Mortalität

Die Mortalität lag über alle Jahre hinweg (2010-2017) bei 18,3%, schwankte allerdings je nach Jahr zwischen minimal 4,7% (2012) und maximal 26,4% (2015). Sie war signifikant erhöht bei Patient:innen, die assoziierte Fehlbildungen zeigten

($p=0,0494$), eine „liver up“-Situation aufwiesen ($p<0,0001$), iNO erhielten ($p<0,0001$) oder einer ECMO-Therapie zugeführt wurden ($p=0,0008$).

3.2 Patient:innen mit iNO-Therapie

3.2.1 Allgemeine Daten

Aus unserer Kohorte erhielten insgesamt 265 der 378 Patient:innen (70,1%) über eine mediane Dauer von 13,6 Tagen inhalativ NO (Min.: 0,08d; Max.: >100d). Bei 71,6% dieser Kinder wurde die Therapie unverzüglich, das heißt innerhalb der ersten Stunde nach Aufnahme auf die neonatologische Intensivstation begonnen. Sie waren signifikant jünger (37,3 SSW vs. 37,9 SSW) [$p=0,0096$] und leichter (2884g vs. 3074g) [$p=0,0015$] als die übrigen Neugeborenen.

Patient:innen, bei denen der Defekt bereits pränatal diagnostiziert wurde, erhielten häufiger iNO (238/330 vs. 27/48 Patient:innen) [$p=0,0248$]. Auch assoziierte Fehlbildungen erhöhten die Anwendungshäufigkeit ($p=0,0008$). Darüber hinaus erhielten die Neugeborenen mit iNO-Therapie auch häufiger andere Vasodilatoren, wie Sildenafil ($p<0,0001$) und Milrinon ($p<0,0001$).

3.2.2 Lokalisation der Zwerchfellhernie

Von den 265 Patient:innen, die mit iNO behandelt wurden, wiesen 224 eine linksseitige (84,5%), 40 eine rechtsseitige (15,1%) und eine Patientin eine beidseitige Zwerchfellhernie auf (0,4%). Patient:innen mit rechts lokalisiertem Defekt erhielten insgesamt häufiger eine iNO-Therapie ($p=0,0080$).

3.2.3 Defektgröße

Den klinischen Aufzeichnungen und Operations-Berichten konnte die Defektgröße von 212 der insgesamt 265 Patient:innen entnommen werden, die iNO erhielten. So wiesen 14 Kinder einen Defekt der Größe A/AB auf (6,6%), 34 Kinder einen der Größe B/BC (16%), 126 einen der Größe C/CD (59,4%) und 38 Kinder einen der Größe D (17,9%). Dabei galt: je größer die Zwerchfelllücke, desto häufiger wurden die Patient:innen mit iNO behandelt ($p<0,0001$) und desto länger war die Anwendungsdauer ($p<0,0001$) (s. Abb. 16 und 17).

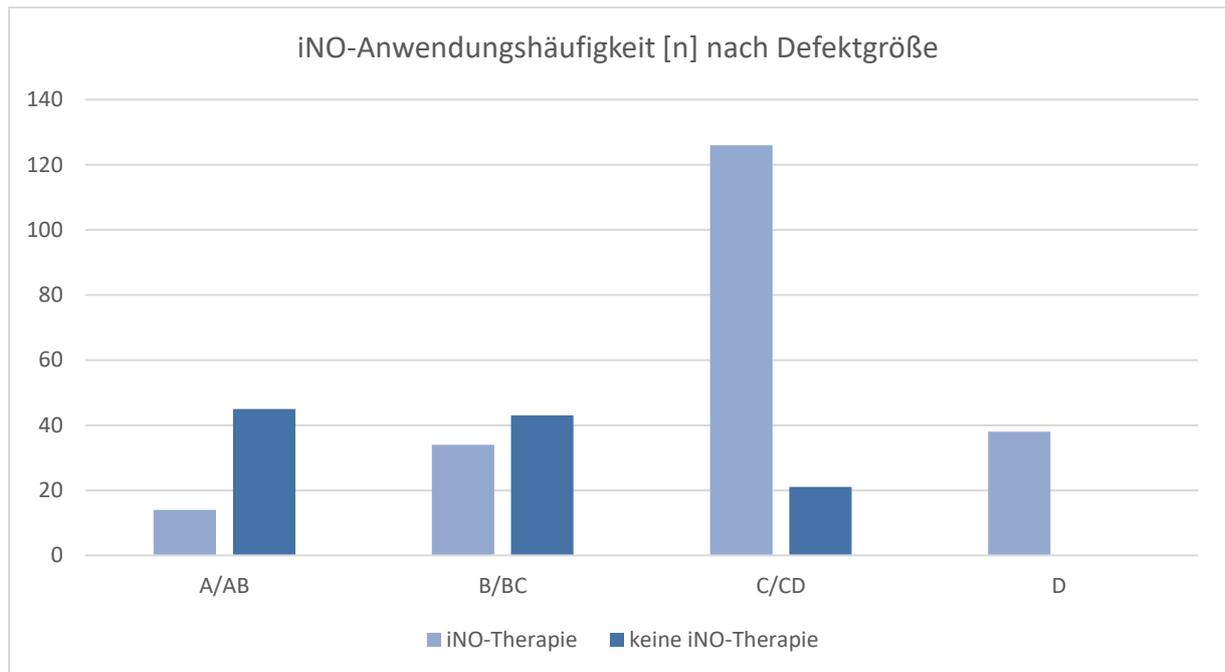


Abb. 16: Häufigkeit der iNO-Anwendung in Abhängigkeit von der Defektgröße.

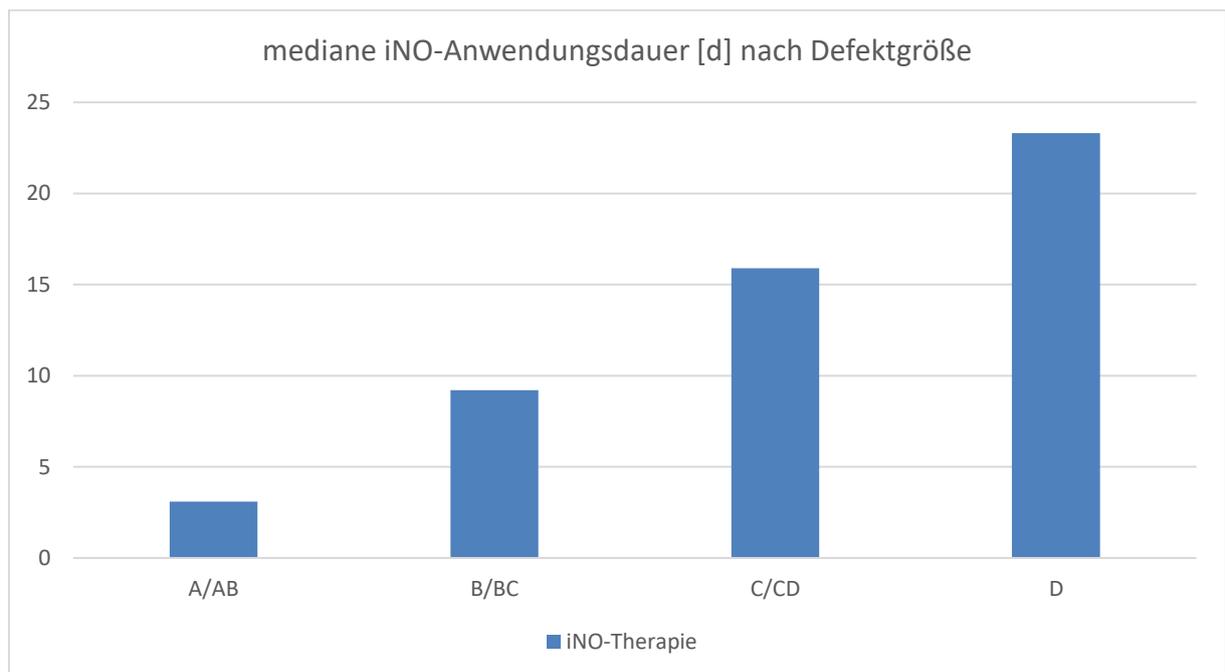


Abb. 17: Mediane Dauer der iNO-Anwendung in Tagen in Abhängigkeit von der Defektgröße.

3.2.4 Lage der Leber

Unter den 265 iNO-Patient:innen wiesen 224 einen linksseitigen Defekt auf. Darunter waren 181 Patient:innen, deren Leber zumindest anteilig im Thorax lokalisiert war (80,8%) und 42 Patient:innen, die eine „liver down“-Situation aufwiesen (18,8%). Bei einem Kind konnte die Lage der Leber den klinischen Aufzeichnungen nicht entnommen werden. „Liver up“-Kinder mussten vermehrt mit iNO behandelt werden

(181/207 vs. 42/122 Patient:innen; 81,2% vs 18,8%) [$p < 0.0001$]. Zudem verlängerte sich bei ihnen die mediane Anwendungsdauer signifikant von 6,6d auf 14,9d ($p < 0,0001$).

3.2.5 Assoziierte Fehlbildungen

Etwa ein Viertel der Patient:innen mit iNO-Therapie (66/265; 24,9%) wies zusätzliche Fehlbildungen auf. Die Anwendungshäufigkeit war gegenüber Patient:innen ohne Begleitfehlbildungen signifikant erhöht ($p = 0,0008$), die Anwendungsdauer bei dieser Patient:innengruppe jedoch nicht signifikant verlängert ($p = 0,1$). Darüber hinaus zeigte sich ein schwach signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten zusätzlicher Anomalien und einem früheren Beginn der iNO-Therapie ($p = 0,0481$). Eine logistische Regressionsanalyse zeigte, dass assoziierte Fehlbildungen mit einem 1,8-fach erhöhten Risiko für eine iNO-Anwendung verbunden sind ($OR = 1,805$, $AUC = 0,617$).

3.2.6 ECMO-Therapie

Insgesamt wurden 162 Patient:innen (42,9%) einer ECMO-Therapie zugeführt, alle erhielten im Vorfeld probatorisch iNO ($p < 0,0001$). Dabei galt: je früher, das heißt je unmittelbarer nach Aufnahme auf die neonatologische Intensivstation, die Anwendung mit iNO begonnen wurde, desto früher mussten die Patient:innen auch an die ECMO angeschlossen werden ($p < 0,0001$).

3.2.7 CLD

Von 265 CDH-Patient:innen, die während des Aufenthalts auf unserer neonatologischen Intensivstation eine iNO-Therapie erhielten, entwickelten 80 (30,2%) im Verlauf eine CLD. Damit war das Auftreten einer CLD gegenüber Patient:innen ohne iNO-Anwendung signifikant erhöht ($p < 0,0001$) (s. Abb. 18).

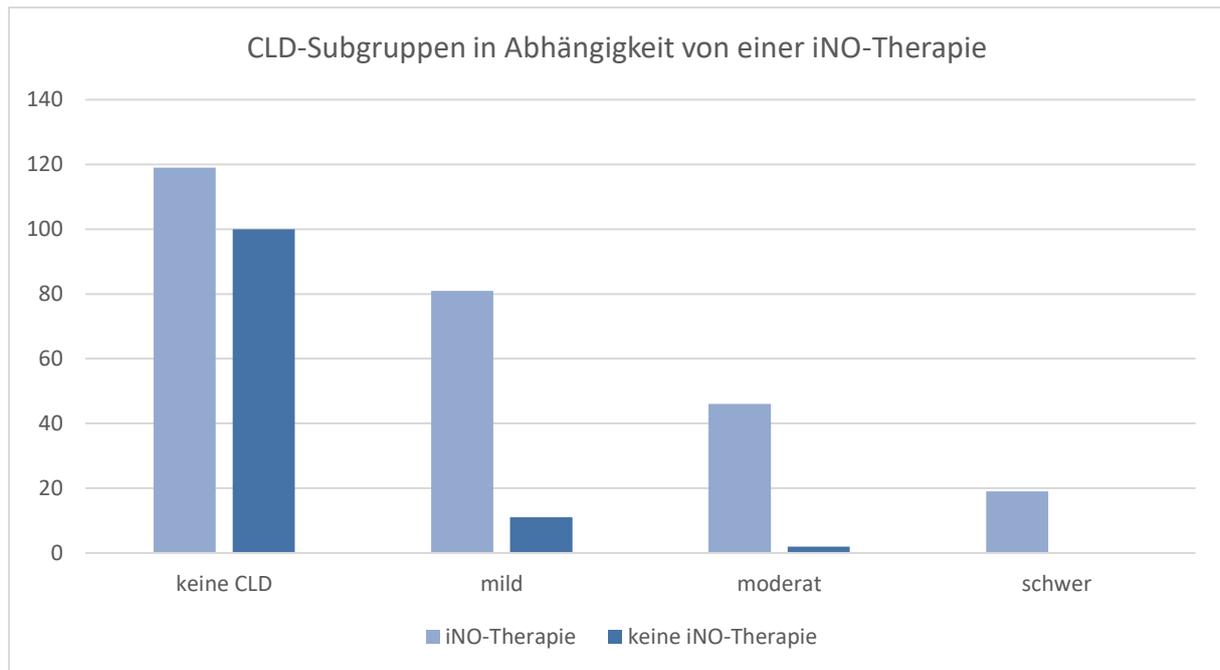


Abb. 18: Gegenüberstellung der Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Ausprägungsformen der CLD bei Patient:innen in Abhängigkeit von einer erfolgten iNO-Therapie.

Eine logistische Regressionsanalyse ergab eine Odds Ratio (OR) von 3,31, das heißt CDH-Patient:innen mit iNO-Therapie hatten im Vergleich zu Patient:innen ohne iNO ein 3,3-fach erhöhtes Risiko, eine CLD zu entwickeln (30% vs. 3%; AUC=0,789). Allerdings ist dieses Ergebnis nicht statistisch abgesichert, da $p > 0,05$ und die Zahl 1 im Konfidenzintervall enthalten ist (s. Tab. 2). Außerdem wiesen Patient:innen umso häufiger eine CLD auf, je früher, das heißt je unmittelbarer nach Aufnahme auf die neonatologische Intensivstation, die iNO-Anwendung begonnen wurde ($p < 0,0001$).

	CLD	OR	Standard Error	[95% CI].	p
ECMO	70	7,65	0,41	[3,42-17,07]	<0,0001
iNO-Therapie	80	3,31	0,69	[0,85-12,87]	0,0841

Tab. 2: Logistisches Regressionsmodell mit Endpunkt „CLD“. Darstellung des Einflusses einer ECMO- oder iNO-Therapie. OR: Odds Ratio; CI: Confidence Interval.

3.2.8 Mortalität

Die Mortalität unter Patient:innen, die mit iNO therapiert wurden, betrug 25,3% und war signifikant erhöht gegenüber Patient:innen ohne iNO-Therapie (1,8%) [$p < 0,0001$]. Die durchgeführte logistische Regressionsanalyse ergab eine Odds Ratio von 13,68 (CI 2,92-64,12) und somit ein 13,7-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko für die Patient:innen, die eine iNO-Therapie erhielten (AUC=0,861). Zudem verstarben Pati-

ent:innen häufiger, je früher, das heißt je unmittelbarer nach Aufnahme auf die neonatologische Intensivstation, die iNO-Anwendung begonnen wurde ($p < 0,0001$).

Parameter	keine iNO-Therapie (n=113)	iNO-Therapie (n=265)	p
Gestationsalter [SSW] (IQR)	37,9 (37,5-38,2)	37,3 (37,1-37,5)	0,0096
Geburtsgewicht [g] (IQR)	3074 (2981-3167)	2884 (2812-2956)	0,0015
männliches Geschlecht, n [%]	65 (57,5%)	155 (58,5%)	0,8613
Diagnose pränatal, n [%]	92 (81,4%)	238 (89,8%)	0,0248
linksseitige Hernie, n [%]	106 (93,8%)	224 (84,5%)	0,0080
assoz. Fehlbildungen, n [%]	11 (9,7%)	66 (24,9%)	0,0008

Tab. 3: Gegenüberstellung von CDH-Patient:innen mit und ohne erfolgter iNO-Therapie in Hinblick auf verschiedene Parameter. SSW: Schwangerschaftswoche; IQR: interquartile range (=Interquartilsabstand); g: Gramm; n: number (=Anzahl).

3.3 iNO-Responder:innen

3.3.1 Allgemeine Daten

Bei 128 der mit iNO behandelten Patient:innen (48,3%) konnte nach 60 Minuten eine Verbesserung des OI beobachtet werden. Dabei wurde ein Ansprechen (englisch: „response“) auf die Therapie definiert als OI-Reduktion um ≥ 5 Punkte, da dies in etwa einem 10-20%igen Anstieg des PaO_2 entspricht (im Normbereich: 50-70mmHg). Dies war bei 82 iNO-Patient:innen (30,9%) der Fall. Dabei zeigten Responder:innen vor Beginn der iNO-Therapie einen höheren initialen OI als Non-Responder:innen (Median 21.3 vs. 16.7) [$p=0,0001$].

Hinsichtlich der Betrachtung des Gesamtkollektivs aller mit iNO therapierten Patient:innen verbesserte sich der mediane OI innerhalb der ersten Stunde der iNO-Anwendung allerdings nur um 1,9 Punkte (von 18,9 auf 17 Punkte, n.s.).

Darüber hinaus hatten weder das Gestationsalter ($p=0,17$), noch Geburtsgewicht ($p=0,35$) oder Geschlecht ($p=0,11$) einen signifikanten Einfluss auf das (Nicht)Ansprechen der Patient:innen auf eine iNO-Therapie.

Allerdings konnten iNO-Responder:innen früher der kurativen Operation unterzogen werden als Non-Responder:innen (8d vs. 10d) [$p=0,0235$].

3.3.2 Lokalisation der Zwerchfellhernie

Patient:innen mit rechtsseitig lokalisierter Zwerchfellhernie erhielten zwar häufiger iNO (s. 3.2.2), allerdings hatte die Lokalisation des Defektes keinen signifikanten Einfluss auf das iNO-Ansprechen ($p=0,33$).

3.3.3 Defektgröße

Von den insgesamt 82 Responder:innen konnte bei 68 die Defektgröße ermittelt werden. Unter ihnen gab es 5 Patient:innen mit einem Defekt Typ A/AB (6,1%), 12 mit einem Defekt Typ B/BC (14,6%), 42 mit einem Defekt Typ C/CD (51,2%) und 9 mit einem Defekt Typ D (11%). Dabei gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Defektgröße und Ansprechen auf die iNO-Therapie ($p=0,59$).

3.3.4 Lage der Leber

Ein signifikanter Einfluss auf das iNO-Ansprechen konnte bezogen auf das Merkmal „liver“ nicht festgestellt werden. Patient:innen, deren Leber bei Geburt anteilig intrathorakal lokalisiert war, sprachen genauso gut bzw. schlecht auf eine iNO-Therapie an wie die übrigen Patient:innen ($p=0,82$).

3.3.5 Assoziierte Fehlbildungen

Assoziierte Fehlbildungen waren bei 17 der insgesamt 82 Responder:innen vorhanden (20,7%), in der Gruppe der Non-Responder:innen waren es 43 Patient:innen (23,5%). Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten assoziierter Fehlbildungen und dem Ansprechen auf eine iNO-Therapie festgestellt werden ($p=0,37$).

3.3.6 ECMO-Therapie

Von den 82 Responder:innen mussten 39 Patient:innen (47,6%) dennoch einer ECMO-Therapie zugeführt werden, bei den Non-Responder:innen betrug der Anteil 66,1% (121/183 Patient:innen). Damit senkte die iNO-Therapie in unserem Kollektiv den ECMO-Bedarf unter Responder:innen ($p=0,0054$).

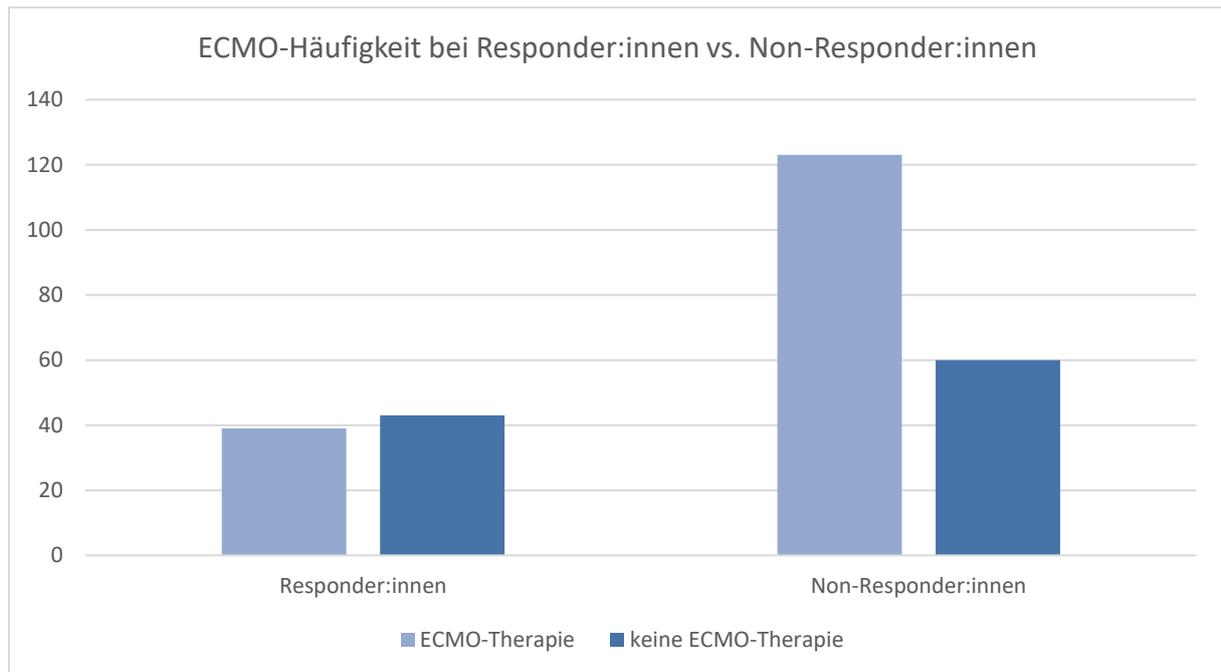


Abb. 19: ECMO-Häufigkeit in Abhängigkeit vom individuellen Therapieansprechen.

Abgesehen von der Reduktion des ECMO-Bedarfs im Allgemeinen wurde bei Responder:innen auch die mediane Dauer bis zum Beginn der ECMO-Therapie von 6h auf 10h verlängert ($p=0,005$).

3.3.7 CLD

Es zeigten sich in unserer Kohorte keine signifikanten Unterschiede zwischen Responder:innen und Non-Responder:innen in Bezug auf die mediane Dauer der mechanischen Beatmung (24d vs. 25d) [$p=0,05154$] oder das Auftreten einer CLD im Verlauf (25/82 vs. 55/183 Patient:innen) [$p=0,684$].

3.3.8 Mortalität

In der Gruppe der Patient:innen, die positiv auf die iNO-Anwendung ansprachen, verstarben 14 von 82 Patient:innen (17,1%). Demgegenüber stehen 53 verstorbene von insgesamt 183 Non-Responder:innen (29%). Ein Ansprechen auf die Behandlung mit iNO war demzufolge mit einer reduzierten Mortalität assoziiert ($p=0,0396$).

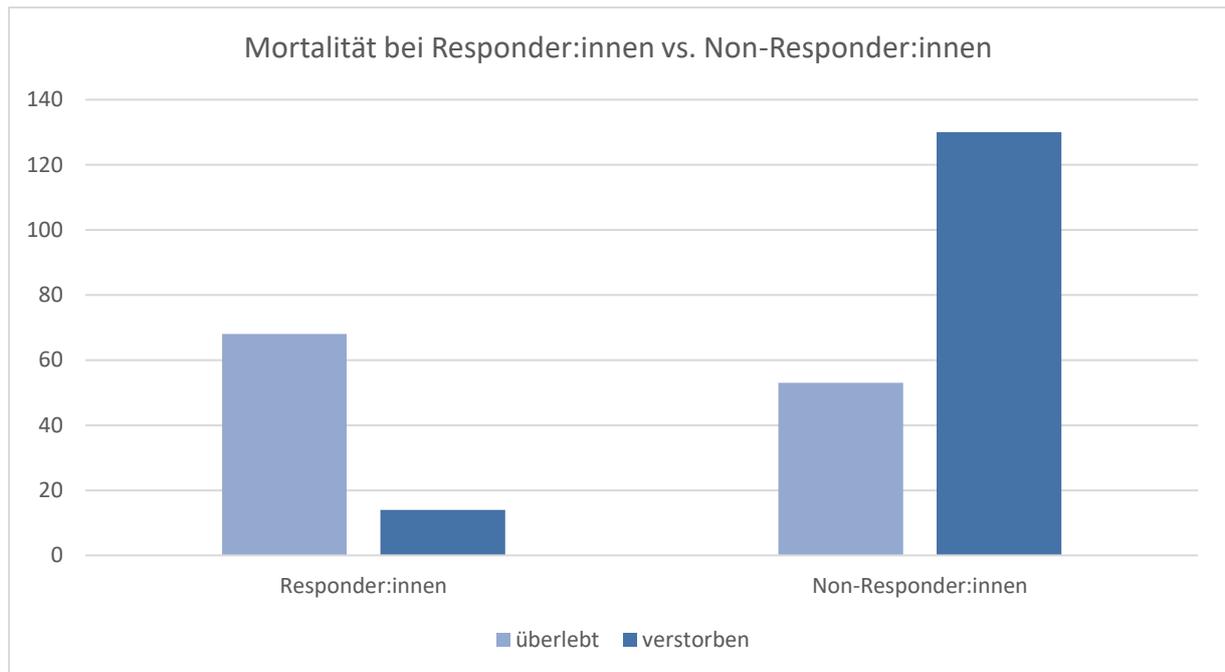


Abb. 20: Mortalität in Abhängigkeit vom individuellen Therapieansprechen.

iNO-Anwendung (n=265)	Responder:innen (n=82)	Non-Responder:innen (n=183)	p
initialer OI, Median (IQR)	21,3 (16,7-30,3)	16,7 (7,1-24,1)	<0,0001
ECMO-Anwendung, n [%]	39 (47,6%)	123 (67,2%)	0,0024
Zeit bis ECMO-Beginn [h], Median (IQR)	10 (5-53)	6 (4-15)	0,005
Dauer der mechanischen Beatmung [d], Median (IQR)	25 (14-39)	24 (15-36)	0,52
Ausbildung einer CLD, n [%]	25 (30,5%)	55 (30,1%)	0,68
verstorben, n [%]	14 (17,1%)	53 (29%)	0,0396

Tab. 4: Gegenüberstellung von Responder:innen und Non-Responder:innen in Hinblick auf verschiedene Parameter. IQR: interquartile range (=Interquartilsabstand); n: number (=Anzahl); h: hours (=Stunden); d: days (=Tage).

4 DISKUSSION

4.1 Ergebnisse

4.1.1 Gesamtkollektiv

Laut statistischem Bundesamt wurden in Deutschland in den Jahren 2014 bis 2017 im Durchschnitt 757.495 Lebendgeburten verzeichnet, Tendenz steigend (<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/lebendgeborene-gestorbene.html>, Stand 10.03.2020). Bei einer geschätzten Häufigkeit von 1:2000-3000 Lebendgeburten entspräche das 253-379 CDH-Patient:innen pro Jahr in Deutschland. Als spezialisiertes Zentrum ist es daher nicht überraschend, dass mit circa 50 Patient:innen pro Jahr ein großer Anteil geplant in der Frauenklinik der Universitätsmedizin Mannheim entbunden und im Anschluss in unserer Klinik behandelt wird.

Das Geschlechterverhältnis war mit 58% männlichen und 42% weiblichen Neugeborenen weitestgehend ausgeglichen, mit leichtem Überwiegen der Prävalenz von CDH bei Jungen. Dies entspricht den epidemiologischen Ergebnissen aus anderen Beobachtungsstudien (47, 118, 119).

Bei den CDH-Patient:innen unseres Kollektivs war die Zwerchfellhernie zu 87,3% bereits pränatal diagnostiziert worden. Die Rate der pränatalen Diagnosen wies mit 62,2% in einer Arbeit von Putnam et al. (120), sowie mit durchschnittlich 83,6% in einer Arbeit von Snoek et al. niedrigere Zahlen auf (121). Dies kann möglicherweise dadurch erklärt werden, dass beide Autor:innen zwar mit unserem Beobachtungszeitraum überlappende, aber dennoch weiter zurückliegende Jahre analysierten (Putnam et al.: 2007-2014; Snoek et al.: 2004-2013). Einerseits ist die Geburtenrate und somit auch die Anzahl an Neugeborenen mit Zwerchfellhernie in den darauffolgenden Jahren tendenziell angestiegen (<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/lebendgeborene-gestorbene.html>, Stand 10.03.2020), andererseits haben sich eventuell auch die Möglichkeiten zur pränatalen Diagnose verbessert, beispielsweise durch höher auflösende Ultraschallgeräte und breitere Verfügbarkeit von maternaler MRT-Bildgebung. In unseren Daten spiegelt sich diese Vermutung allerdings nicht wider, die Rate der Patient:innen, bei denen die Zwerchfellhernie bereits vor Geburt bekannt war, blieb über die Jahre kon-

stant und war lediglich geringen, nicht signifikanten Schwankungen unterlegen. Außerdem können die höheren Zahlen in unserer Kohorte auch damit erklärt werden, dass viele Mütter bei pränataler Diagnose gezielt in die Universitätsmedizin Mannheim verlegt werden, um dem Neugeborenen die bestmögliche postnatale Versorgung in einem spezialisierten Zentrum zukommen zu lassen. Somit liegt der erhöhten Rate pränatal diagnostizierter Zwerchfellhernien in unserer Kohorte am ehesten ein Selektionseffekt zugrunde.

Ein Argument für diese These ist die nahezu deckungsgleiche Rate von pränatal diagnostizierten (330/378) und im Haus geborenen CDH-Patient:innen (320/378).

Auch bezüglich Geburtsgewicht (Median: 2955g, IQR: 2600-3330g) und Gestationsalter (Median: 37,9 SSW, IQR: 36,7-38,4 SSW) finden sich in unserer Kohorte mit früheren Arbeiten übereinstimmende Ergebnisse (120, 122).

4.1.1.1 Lokalisation der Zwerchfellhernie

Die Lokalisation des Zwerchfelldefekts betreffend weist unsere Kohorte ein typisches Verteilungsmuster von links- (87,3%), rechts- (12,2%) und beidseitigen Defekten (0,5%) auf, wie es auch in früheren epidemiologischen Arbeiten, beispielsweise von Keijzer et al. oder Clark et al. beschrieben wurde (123, 124).

4.1.1.2 Defektgröße

In unserer Kohorte betrug das Verhältnis der unterschiedlichen Typen von Zwerchfellhernien eingeteilt nach Defektgröße 18,4% (A/AB) : 24% (B/BC) : 45,8% (C/CD) : 11,8% (D). Unsere Ergebnisse weichen insbesondere bezüglich der Gruppen B und C von den Zahlen anderer Arbeiten ab. So zeigte sich in einer von Burgos et al. untersuchten Kohorte ein Verhältnis von 14% : 39,4% : 32,9% : 13,6% (A : B : C : D) (125), Auswertungen der Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group aus dem Jahr 2013 wiesen vergleichbare Zahlen auf (126). Diese Unterschiede zu unserem Patient:innenkollektiv können entweder eines sogenannten „selection bias“ unterliegen, da in unserer Klinik gegebenenfalls die schwerer betroffenen Patient:innen zur Welt gebracht und behandelt, und aufgrund verbesserter standardisierter Therapiealgorithmen überhaupt erst so weit stabilisiert werden, dass sie der notwendigen Korrektur-Operation zugeführt werden können. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit bildet die Überlegung, dass die Einteilung der Zwerchfelldefekte nach Größe starken unter-

sucher:innenabhängigen Schwankungen unterliegt, wie Hunter et al. zeigen konnten (127).

4.1.1.3 Lage der Leber

Das in unserem Gesamtkollektiv auftretende Verhältnis von „liver up“ zu „liver down“ lag bei 63% : 37%. Diese Zahlen decken sich mit den Ergebnissen von Albanese et al. (128), weichen aber von einer Übersichtsarbeit von Mullassery et al. ab, die mit 57% („up“) : 43% („down“) ein etwas ausgeglicheneres Verhältnis angeben. Dies könnte einerseits ein erneuter Hinweis darauf sein, dass die Patient:innen unseres Kollektivs schwerer erkrankt sind. Die o.g. Autor:innen konnten jedoch auch feststellen, dass es bezüglich der Definition einer „liver up“-Situation starke Unterschiede gibt, die sich folglich auf die Häufigkeiten auswirken (129). Während für einige Autor:innen der alleinige Nachweis intrathorakalen Lebergewebes ausreichend ist (130-132), klassifizierten andere CDH-Patient:innen erst dann als „liver up“, wenn sich auch die Umbilikalvene oder lebersorgende Gefäße auf oder über Zwerchfellniveau darstellen ließen (133, 134).

4.1.1.4 Assoziierte Fehlbildungen

Die Rate der Patient:innen aus unserer Kohorte, die - neben den typischen Begleiterkrankungen bei CDH - zusätzliche Fehlbildungen aufwiesen, betrug 20,4%. Damit liegt sie teilweise deutlich unter den Werten früherer Arbeiten. Während Sweed et al. eine Häufigkeit von 37,9% angeben (135), berichteten Migliazza et al. sogar von bis zu 62,5% (136). Alle Autor:innen und auch unsere Ergebnisse stimmen allerdings insofern überein, als kardiovaskuläre Anomalien die häufigsten Begleitfehlbildungen darstellen (137-139). Die großen Schwankungen sind höchstwahrscheinlich auf die Unterschiede zwischen den untersuchten Kohorten zurückzuführen. So können die Zahlen diagnostizierter assoziierter Fehlbildungen weit gestreut sein, je nachdem, ob nur Lebendgeburten betrachtet, ob verstorbene CDH-Patient:innen beispielsweise post mortem obduziert oder einer genetischen Untersuchung unterzogen wurden, oder auch je nachdem, was überhaupt als zusätzliche Anomalie gewertet wurde. Zaiss et al. untersuchten das Auftreten assoziierter Fehlbildungen in einer Kohorte, die sich teilweise mit unserem Patient:innenkollektiv überschneidet und gaben die Häufigkeit mit 39,5% an, was zeigt, dass die Bewertung als CDH+ großen untersucher:innenabhängigen Schwankungen unterliegen kann

(140). Da manche Autor:innen darüber hinaus keine detaillierte Auflistung ihrer als assoziierte Fehlbildungen klassifizierten Anomalien angeben, sind die Ergebnisse teilweise schlecht miteinander zu vergleichen (141). Die Diagnose und Dokumentation von Begleitfehlbildungen ist allerdings von großer Wichtigkeit sowohl für Eltern als auch für die behandelnden Ärzt:innen, da sich je nach Diagnosezeitpunkt und Schwere der Anomalie unterschiedlichste Konsequenzen, beispielsweise ein Schwangerschafts- oder Therapieabbruch oder die Notwendigkeit einer genetischen Beratung, ergeben können (142).

Die außerdem beobachtete zunehmende Prävalenz assoziierter Fehlbildungen in unserer Kohorte unterliegt am ehesten einem Selektionseffekt durch die Zentralisierung von CDH-Patient:innen mit prognostiziertem schweren Verlauf. CDH-Patient:innen, bei denen die Zwerchfellhernie im Rahmen von genetischen Syndromen auftreten, werden der Universitätsmedizin Mannheim im Allgemeinen seltener zugewiesen, da die Umstände der komplexen Erkrankung in diesem Zusammenhang meist therapiebegrenzend sind.

4.1.1.5 ECMO-Therapie

Von den 378 CDH-Patient:innen unserer Kohorte erhielten insgesamt 162 (42,9%) eine ECMO-Therapie. Damit liegt die ECMO-Rate höher als bei Ergebnissen anderer Arbeiten. Während die meisten Autor:innen den Anteil der CDH-Patient:innen, die eine ECMO-Therapie erhielten, mit etwa einem Drittel angaben (Putnam et al.: 29,4%; Lally et al.: ~30%; Snoek et al.: 31,8%) (47, 121, 143), berichteten Campbell et al. sogar von nur 23% (122). Allerdings war in unserer Kohorte die Mortalität unter ECMO-Anwendung mit 25,9% gegenüber anderen Arbeiten erniedrigt (Snoek et al.: 31,3%) und die Anwendungsdauer verkürzt (UMM: Median 8,8d und IQR 6,9-12d; Campbell et al.: Median 11d und IQR 7-17d) (122). Die Anwendungshäufigkeit könnte erneut einem „selection bias“ unterliegen und das gehäufte Vorkommen schwerer betroffener Patient:innen widerspiegeln, die aufgrund der besonderen Krankheitschwere öfter eine ECMO-Therapie benötigen. Die geringere Mortalität unter ECMO und die kürzere Anwendungsdauer können einerseits durch eine verbesserte klinische Versorgung nach Einführung von standardisierten Algorithmen erklärt werden. Darüber hinaus wurden CDH-Patient:innen in unserer Klinik, im Gegensatz zu Patient:innenkollektiven früherer Beobachtungsstudien (122, 144), aufgrund des erhöhten Mortalitäts- und Blutungsrisikos nur im Ausnahmefall unter laufender ECMO-

Therapie operiert. Die kürzere Anwendungsdauer könnte also auch daher rühren, dass nach Stabilisierung unter ECMO eine möglichst zeitnahe Korrektur-Operation angestrebt wurde.

Unsere ECMO-Patient:innen unterschieden sich im Hinblick auf Gestationsalter und Geburtsgewicht nicht signifikant von CDH-Patient:innen, die keine ECMO-Therapie erhielten. Eine mögliche Erklärung hierfür ist in der Tatsache begründet, dass für Patient:innen vor Vollendung der 36. SSW aufgrund der deutlich schlechteren Prognose in der Universitätsmedizin Mannheim in der Regel keine ECMO-Therapie angeboten wird.

4.1.1.6 CLD

Aus unserer Kohorte entwickelten 42,1% eine CLD. Während 58,2% der Patient:innen aus einer 2013 veröffentlichten Arbeit von Walleyo et al. im Verlauf eine CLD aufwiesen (145), kamen van den Hout et al. bei einer Beobachtungsarbeit aus dem Jahr 2010 mit 41% zu einem mit unseren Zahlen vergleichbaren Ergebnis (144). Letztere konnten außerdem eine Assoziation zwischen dem Geburtsgewicht und Gestationsalter, der Seite des Defektes, dem Auftreten von kardialen Begleitfehlbildungen und Chromosomenaberrationen, und der Entwicklung einer CLD nachweisen. Unsere Patient:innen unterschieden sich in Hinblick auf die genannten Merkmale nicht. Die CLD-Prävalenz zeigte über die Jahre 2010 bis 2014 eine abnehmende und im Anschluss eine deutlich ansteigende Tendenz, was sich am ehesten erneut durch den Selektionseffekt begründen lässt.

4.1.1.7 Mortalität

Die durchschnittliche Mortalität lag im Beobachtungszeitraum unserer Arbeit (Januar 2010 bis Mai 2017) bei 18,3%. Dabei war 2012 das Jahr mit der geringsten (4,7%) und 2015 das Jahr mit der höchsten Sterblichkeit (26,4%). Abgesehen von einer Arbeit von Losty et al. aus dem Jahr 2014, in der die Mortalität der beobachteten Kohorte mit 15% angegeben wurde (146), lag die Gesamtsterblichkeit anderer Studien auf einem vergleichbaren Niveau oder teils auch deutlich über den in der Universitätsmedizin Mannheim erreichten Werten: Wynn et al.: 23,6% (147), Snoek et al.: 28,1% (121) und Campbell et al.: 34% (122). Die Beobachtung, dass die Mortalität unter CDH-Patient:innen mit assoziierten Fehlbildungen, mit intrathorakal lokalisierten Leberanteilen, mit erfolgter iNO- und ECMO-Therapie erhöht ist, deckt sich mit

den Ergebnissen anderer Autor:innen (138, 142, 147, 148) und ist am ehesten dadurch zu erklären, dass die oben genannten Merkmale allesamt Hinweise für eine besondere Krankheitsschwere, im Falle der assoziierten Fehlbildungen sogar einen unabhängigen Prognoseparameter darstellen. Somit erklärt sich auch das für diese Subgruppen erhöhte Mortalitätsrisiko. Dies zeigt sich für unsere Kohorte insbesondere im Jahr 2015, das sowohl die höchste Rate an assoziierten Fehlbildungen als auch die höchste Mortalität im Gesamtbeobachtungszeitraum aufwies.

Downard et al. dokumentierten in ihrer Studie aus dem Jahr 2003 noch eine allgemein sinkende Sterblichkeit unter CDH-Patient:innen (10). Unsere Ergebnisse und auch die anderer Studien zeigen, dass sich die Mortalitätsrate in den letzten Jahren aber weitestgehend konstant hält und derzeit keine Tendenz zur weiteren Verbesserung mehr zu vernehmen ist. Mit der Einführung standardisierter und evidenzbasierter Therapiealgorithmen und der Behandlung der Patient:innen in spezialisierten Perinatalzentren scheinen die Maßnahmen zur bestmöglichen Versorgung der CDH-Patient:innen bisher weitestgehend ausgeschöpft.

Darüber hinaus ist die Mortalität davon abhängig, welches Patient:innenkollektiv betrachtet wird. Wie in Punkt 1.1 bereits erwähnt, unterliegt die Höhe der Sterblichkeit von CDH-Patient:innen einer sogenannten „hidden mortality“, da Patient:innen, die vor Erreichen eines Perinatalzentrums versterben (beispielsweise Schwangerschaftsabbrüche, Spontanaborte oder Totgeburten), in der Regel nicht mit in die Statistik eingehen (149). Es ist bei der Interpretation der Ergebnisse also darauf zu achten, ob sich die Mortalitätsrate auf Feten, Lebendgeburten oder nur auf CDH-Patient:innen bezieht, die auch in einem Perinatalzentrum behandelt wurden.

4.1.2 Klinischer Verlauf unter iNO-Therapie

4.1.2.1 Patient:innenkollektiv und Therapieansprechen

Der Anteil der CDH-Patient:innen, die im Verlauf ihres Aufenthaltes in unserer Klinik eine iNO-Therapie erhielten, war mit 70,1% etwas höher als in den Arbeiten anderer Autor:innen. So dokumentierten Putnam et al. eine Anwendungshäufigkeit von circa 60% unter den behandelten CDH-Patient:innen (47), Campbell et al. gaben sie mit 57% an (122). Darüber hinaus berichteten Campbell et al. in ihrer Arbeit aus dem Jahr 2014 auch von einer generell steigenden Anwendungshäufigkeit im Beobachtungszeitraum von 2003 bis 2011, von durchschnittlich 1,4% pro Jahr, während die Anwendungshäufigkeit von iNO in unserer Kohorte über die Jahre hinweg stabil

blieb. Die mediane Anwendungsdauer der iNO-Therapie lag in unserem Patient:innenkollektiv mit 13,6 Tagen fast doppelt so hoch wie in den Kohorten der Arbeiten von Putnam et al. und Campbell et al., die sie jeweils mit acht Tagen angaben. Dieser Tatsache liegt am ehesten die Befürchtung zugrunde, dass bei raschem Absetzen einer iNO-Therapie „rebound“-Phänomene, insbesondere eine „rebound“-PHT, auftreten und den klinischen Zustand der Patient:innen wieder verschlechtern können (150, 151). Das langsame Ausschleichen der iNO-Therapie mit gradueller Dosisreduktion an unserer Klinik spiegelt sich in einer verlängerten Anwendung wider. Eine mögliche Erklärung sowohl für die höhere Anwendungshäufigkeit als auch die verlängerte Dauer könnte überdies erneut in der Tatsache begründet sein, dass in unserer Klinik vor allem auch die besonders beeinträchtigten Fälle mit pränatal prognostiziertem schweren Verlauf behandelt werden. Diese Überlegung wird auch durch die Tatsache gestützt, dass die CDH-Patient:innen, die eine iNO-Therapie erhielten, signifikant jünger und im Mittel vor allem fast 200g leichter waren, und häufiger bereits pränatal diagnostiziert worden waren als die übrigen Neugeborenen.

Während sich Seite und Größe des Zwerchfeldefektes, das Auftreten von Begleitfehlbildungen sowie das Vorhandensein von intrathorakal gelegenen Leberanteilen zwar auf die Anwendungshäufigkeit und teilweise auch auf die Dauer der Therapie auswirkten (Defektgröße, „liver up“), hatten diese Merkmale jedoch keinen signifikanten Effekt auf das Therapieansprechen. Die klinisch schwerer beeinträchtigten Patient:innen und die Patient:innen mit schlechterem pränatal prognostiziertem Outcome erhielten also tendenziell häufiger eine iNO-Therapie, besser ansprechen als die übrigen Neugeborenen taten sie allerdings nicht. Diese Ergebnisse decken sich mit denen von Lawrence et al., die in ihrer Kohorte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bezüglich der oben genannten Merkmale zwischen Responder:innen und Non-Responder:innen feststellen konnten (114). Allerdings vermuteten die Autor:innen einen Zusammenhang zwischen der initialen Reanimation der Neugeborenen mit 100% Sauerstoff und einem schlechteren Ansprechen auf eine iNO-Therapie. Farrow et al. hatten in einer früheren Arbeit zeigen können, dass eine entsprechende Beatmung zu einer gesteigerten PDE5-Expression in den Pulmonalarterien führt und so das Ansprechen auf pulmonale Vasodilatoren wie u.a. iNO, negativ beeinflussen kann (152). Auch in der Universitätsmedizin Mannheim werden die CDH-Patient:innen unmittelbar nach Geburt intubiert und mit 100% Sauerstoff beatmet. Der klinikinterne Algorithmus sieht eine Reduktion erst dann vor, wenn eine

stabile postduktale Sättigung von 98% erreicht wird. Auch diese Tatsache könnte das individuelle Therapieansprechen beeinflussen und die Identifikation von positiven Effekten einer iNO-Anwendung erschweren.

Andererseits ist es möglich, dass aufgrund der abnormen Lungenstruktur trotz maximaler inspiratorischer Sauerstoffzufuhr ein Ventilations-Perfusions-Mismatch besteht, dass - vermittelt durch die hypoxische Vasokonstriktion (sog. Euler-Liljestrand-Mechanismus) - zu einer Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes und der rechtsventrikulären Nachlast führt (100). Ein optimales Lungenrecruitment vor Beginn einer Therapie mit pulmonalen Vasodilatoren wie iNO sei daher essenziell, so Patel et al (153). Die detaillierten individuellen Beatmungsparameter wurden in unserer Arbeit nicht erfasst, daher war es nicht möglich, ihren Einfluss auf das Therapieansprechen mit in die Überlegungen mit einzubeziehen. Es ist allerdings nicht auszuschließen, dass ein unzureichendes Recruitment bei einem Teil der Patient:innen das Ansprechverhalten beeinflusst hat.

Ein weiterer Aspekt, der dafür gesorgt haben könnte, dass der Effekt einer iNO-Behandlung bei den Patient:innen unserer Kohorte unterschätzt wurde, ist die Auswahl des Behandlungsbeginns. Gemäß der Leitlinie des CDH EURO Consortiums wurde die Therapie begonnen, wenn eine prä-postduktale Sättigungsdifferenz $>10\%$ und/oder ein Oxygenierungsindex >20 vorlag. Neuere Arbeiten legten die Vermutung nahe, dass bei einem Teil der CDH-Patient:innen gegebenenfalls auch ein späterer Beginn der iNO-Therapie von Vorteil sein könnte. So stellten Gien et al. Überlegungen an, dass eine Anwendung von pulmonalen Vasodilatoren wie iNO vor allem für die Behandlung einer protrahierten und/oder späten Verlaufsform der PHT in Betracht käme. Dem zugrunde liegt die Annahme, dass das frühe postnatale Stadium bei einem großen Teil der CDH-Patient:innen vor allem durch eine kardiale Dysfunktion gekennzeichnet sei, bei der die bekannten Vasodilatoren häufig eine unzureichende Wirksamkeit zeigten. Nach Überwindung dieses effektbegrenzenden Zustandes und in Angesicht einer rekurrenten und/oder chronischen Verlaufsform der PHT könne ein erneuter Therapieversuch die Morbidität der betroffenen Patient:innen gegebenenfalls verbessern (102). Diese Ergebnisse decken sich mit denen einer kleineren Beobachtungsarbeit von Kinsella et al. aus dem Jahr 2003, in der sie zeigen konnten, dass CDH-Patient:innen, die nach Absetzen einer iNO-Therapie unter einer „rebound“ Hypertension litten und/oder erneut hypoxämisch wurden, von einer erneuten Anwendung profitierten (154). Ahmed et al. legten in einer retrospek-

tiven Betrachtung von CDH-Patient:innen einen Zusammenhang zwischen späterem postnatalen iNO-Beginn und positivem Therapieansprechen nahe (155). Die Autor:innen äußerten aber aufgrund der zahlreichen individuellen Einflussfaktoren auch die Schwierigkeiten der behandelnden Ärzt:innen mit der Festlegung des optimalen Zeitpunktes. Insbesondere unter Berücksichtigung der Tatsache, dass bei CDH-Patient:innen mit CLD die Wirksamkeit des Gases wieder abnimmt.

4.1.2.2 ECMO-Therapie

Alle unserer CDH-Patient:innen, die im Verlauf eine ECMO-Therapie benötigten, erhielten im Vorfeld und/oder begleitend iNO. Putnam et al. berichteten 2016 von einem Anteil von 7,5% ihres Patient:innenkollektives, die einer ECMO-Therapie zugeführt wurden, ohne vorab mit iNO behandelt worden zu sein. Da das Lungenersatzverfahren allerdings als letzte Therapieeskalationsstufe der durch die ausgeprägte pulmonale Hypoplasie und rechtsventrikuläre Dysfunktion bedingten PPHN angesehen werden kann, geht ihm in der Regel ein Therapieversuch mit iNO voraus (122). Bei Nichtansprechen oder Verschlechterung des klinischen Zustandes des/der Patient:in unter iNO-Therapie kann dann, unter Beachtung der Kontraindikationen, eine ECMO-Anwendung in Betracht gezogen werden.

Die Autor:innen früherer Beobachtungsarbeiten kamen übereinstimmend zu dem Ergebnis, dass die Behandlung mit iNO unter CDH-Patient:innen nicht zu einer dauerhaften Verbesserung des kardiopulmonalen Zustandes und im Gegenteil sogar zu einem gesteigerten ECMO-Bedarf führt (15, 112). Auch in unserer Kohorte war eine erfolgte iNO-Therapie mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für ECMO assoziiert. Dies ist einerseits dadurch zu erklären, dass iNO in diesem Fall als „confounder“ für die Krankheitsschwere fungiert. Andererseits vermuteten Kumar et al. in einer neuen Arbeit aus dem Jahr 2018, dass CDH-Patienten mit pulmonalerarterieller Hypertension schlecht auf iNO ansprechen, weil diese als Folge einer pulmonalvenösen Hypertension auftritt und durch Vasodilatoren nicht positiv beeinflusst, sondern im Gegenteil noch aggraviert werde (105). Viele CDH-Patient:innen erleben postpartal eine sogenannte „honeymoon phase“ mit initial erfolgreicher Kreislaufumstellung und verbesserter pulmonaler Perfusion. Bei einigen dieser Patient:innen schließt sich jedoch eine Periode an, die vor allem durch eine mehr oder minder ausgeprägte linksventrikuläre Dysfunktion charakterisiert ist (156). Der pränatal untrainierte linke Ventrikel wird in Folge unphysiologischer Druckverhältnisse im Rahmen der PPHN akut mit

höheren Volumina konfrontiert. Laut Patel et al. werde die Therapie der CDH-PHT dadurch erschwert, dass der Einsatz vasodilatativ wirksamer Therapeutika für eine zusätzliche Füllung des ohnehin überlasteten linken Herzens führe (157). Der hypothetisch gewünschte Effekt insbesondere von iNO führt in diesem Fall also nicht zu einer Verbesserung des klinischen Zustandes der Patient:innen, sondern aggraviert im Gegenteil die kardiopulmonale Dekompensation. In dieser Situation kann die pulmonale Hypertension nur noch durch die zeitnahe Einleitung einer ECMO-Therapie durchbrochen werden.

Unsere Ergebnisse zeigen jedoch, dass der ECMO-Bedarf in einer Subgruppe von iNO-Patient:innen signifikant gesenkt wurde. Diese Responder:innen zeigten nach Beginn der iNO-Anwendung initial eine verbesserte Oxygenierung und mussten im Verlauf seltener und später einer ECMO-Therapie zugeführt werden als die Neugeborenen, die kein Ansprechen zeigten. Lawrence et al. kamen in ihrer Arbeit aus dem Jahr 2019 zu einem vergleichbaren Ergebnis. Sie konnten einen reduzierten ECMO-Bedarf bei iNO-Patient:innen mit PHT und erhaltener linksventrikulärer Funktion beobachten (114).

4.1.2.3 CLD

Obwohl eine Therapie mit iNO als solches unter den Patient:innen unserer Kohorte mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer CLD vergesellschaftet war, zeigte sich keine direkte Abhängigkeit der Häufigkeit vom individuellen Therapieansprechen (s. Punkt 3.3.7). In der Literatur finden sich bisher keine vergleichbaren Arbeiten, die den Einfluss der iNO-Antwort auf die Auftretenswahrscheinlichkeit einer CLD bei Patient:innen mit Zwerchfellhernie untersuchen. Jedoch kamen Kettle et al. durch die Analyse der Daten aus der iNO Registry zu einem ähnlichen Schluss. Sie untersuchten in einem retrospektiven Ansatz den Einsatz von iNO bei Frühgeborenen unterhalb der 34. Schwangerschaftswoche mit Zeichen einer pulmonalen Hypoplasie. Dabei konnten auch sie keinen signifikanten Unterschied zwischen iNO-Responder:innen und Non-Responder:innen bezüglich der Ausbildung einer CLD feststellen (158).

Darüber hinaus untersuchten Bland et al. den Einfluss einer iNO-Therapie im Tiermodell und konnten zeigen, dass diese bei Lämmern mit CLD nicht zu einer signifikanten Reduktion des peripheren Widerstandes in der Lungenstrombahn führte. Sie führten dies auf das verkümmerte pulmonale Gefäßsystem, sowie das vermehrte

Vorkommen glatter Gefäßmuskulatur im Rahmen der CLD zurück. Weiterführende immunhistochemische Untersuchungen der Lungenarterien zeigten eine deutlich verminderte Konzentration löslicher Guanylatzyklase. Da dieses Enzym im Wesentlichen an der NO-Signalkaskade beteiligt und für die NO-vermittelte Vasodilatation verantwortlich ist, liege die Vermutung nahe, dass eine iNO-Therapie beim Vorliegen einer CLD nicht ausreichend wirksam werden könne, so die Autor:innen (101).

Hinzu kommt, dass die Entwicklung einer CLD multifaktorieller Genese ist. Eine mögliche Assoziation zwischen (positivem) Therapieansprechen und Auftretenswahrscheinlichkeit einer CLD wurde gegebenenfalls durch das Einwirken anderer Faktoren, wie der Dauer und Invasivität der Beatmungstherapie, dem Auftreten von prä- und/oder postnatalen (ventilatorassoziierten) Infektionen sowie dem Vorhandensein eines postoperativen Chylothoraces verschleiert.

4.1.2.4 Mortalität

In unserer Kohorte war die Mortalität in der Gruppe der mit iNO behandelten Patient:innen signifikant erhöht. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Ergebnissen früherer (15, 54, 112), aber auch vergleichbarer aktueller Arbeiten (47, 122). Dieser Tatsache liegt am ehesten erneut der Selektionseffekt zugrunde. Diese Vermutung stellten auch Ahmed et al. an: ein Therapieversuch mit iNO stehe stellvertretend für eine besondere Krankheitsschwere bei den betroffenen Patient:innen. Gerade diese kritisch kranken Patient:innen mit prognostisch schlechtem Krankheitsverlauf und geringer Überlebenschance erforderten von den behandelnden Ärzt:innen die Ausschöpfung jeglicher Therapiemöglichkeiten, zu denen in der Regel auch iNO gehöre. Allerdings vermuteten die Autor:innen auch, dass die verringerte Mortalität unter initial schwerer beeinträchtigten Patient:innen gegebenenfalls von einer verbesserten und fokussierteren Intensivtherapie herrühren und überinterpretiert sein könnte (155). Daher scheint es besonders wichtig, nicht nur die Anwendungshäufigkeit, sondern vor allem das individuelle Therapieansprechen in Bezug auf primäre Endpunkte wie die Mortalität zu evaluieren. So zeigte sich in unserer Kohorte eine reduzierte Sterblichkeit unter den Patient:innen, die ein positives Ansprechen auf iNO vorwiesen. Dieses Ergebnis deckt sich mit denen anderer neuerer Untersuchungen. So konnten Lawrence et al. ebenfalls eine reduzierte Mortalität bei CDH-Patient:innen unter iNO-Therapie beobachten, sofern diese eine erhaltene linksventrikuläre Pumpfunktion vorwiesen (114).

4.2 Unerwünschte Effekte unter iNO-Therapie

Theoretisch sind bei Patient:innen unter iNO-Therapie verschiedene unerwünschte Wirkungen denkbar. Zum einen ist in der Literatur die Ausbildung einer (transienten) Methämoglobinämie beschrieben, die im Rahmen des chemischen Inaktivierungsprozesses von NO auftreten kann (159). Dies tritt insbesondere im Zusammenhang mit hohen inhalativen Sauerstoffkonzentrationen, beispielsweise zu Beginn der Therapie in den ersten Lebensstunden auf, da durch den oxidativen Stress die Kompensationsmechanismen gehemmt werden können (160). Allerdings sind die Arbeiten, die relevante Met-Hb-Konzentrationsanstiege zeigten, vergleichsweise alt und betrafen Patient:innen, die mit sehr hohen iNO-Konzentrationen bis 40ppm behandelt wurden (161). Da die Höchstwerte in unserer Klinik einen Maximalwert von 20ppm nicht überschreiten, ist in unserer Kohorte nicht von relevanten Methämoglobinämien auszugehen. Von regelmäßigen Laborkontrollen auf Met-Hb wurde im Rahmen von „patient blood management“ abgesehen, darüber hinaus ist die klinische Relevanz transient erhöhter Met-Hb-Werte allgemein fraglich. Eine weitere unerwünschte Wirkung ist die Reaktion von NO zu Stickstoffdioxid (NO₂). Diese findet vor Einspeisung des Gases im iNO-Applikator bei der Reaktion mit Sauerstoff statt und kann in der ohnehin schon vulnerablen Lunge der CDH-Patient:innen zu weiteren Schäden führen, darunter diffuse Entzündungsprozesse mit strukturellem Remodelling sowie Veränderungen des Surfactantstoffwechsels (162, 163). In unserer Klinik wird die NO₂-Konzentration routinemäßig durch das Überwachungsmodul des iNO-Applikatorsystems gemessen. Im Beobachtungszeitraum zeigten sich in unserer Kohorte keine entsprechenden Auffälligkeiten, sodass auch in diesem Zusammenhang nicht von einer unerwünschten Toxizität des Gases auszugehen ist.

Darüber hinaus wird eine iNO-Anwendung auch mit dem gehäuftem Auftreten von intraventrikulären Hämorrhagien (IVH) sowie vermehrten Blutungskomplikationen im Rahmen einer ECMO-Therapie in Zusammenhang gebracht. Dem zugrunde liegt einerseits die Tatsache, dass NO im systemischen Kontext zu einer Hemmung der Thrombozytenaggregation führen kann (164, 165). Andererseits äußerten Ahmed et al. die Vermutung, dass die Kombination aus einer Reduktion des peripheren Gefäßwiderstandes durch iNO und einer Verbesserung der Auswurfleistung bei Patient:innen mit erhaltener ventrikulärer Pumpfunktion zu einem vermehrten Auftreten von Ischämie-Reperfusionshemorrhagien in Lunge und Gehirn führen könne (155). Das Ziel dieser Arbeit war vor allem die Erfassung und Evaluation von iNO-Anwendung

und Therapieansprechen bei CDH-Patient:innen und weniger das Abwägen von Argumenten für oder gegen eine iNO-Therapie. Daher wurden diese Komplikationen zwar erfasst, aber nicht in die Berechnungen mit einbezogen. Da ein direkter kausaler Zusammenhang zwischen iNO-Anwendung und IVH überdies bisher noch nicht eindeutig belegt werden konnte, ist außerdem fraglich, ob nicht auch die Heparinisierung der Patient:innen unter ECMO-Therapie und/oder eine begleitende Frühgeburtlichkeit als Ursache für vermehrte Blutungsgeschehen in Betracht kommen.

4.3 Evaluation des Therapieerfolges

Gemäß der Empfehlungen des CDH Euro Consortium evaluierten wir in unserer Arbeit den (Miss)Erfolg der iNO-Anwendung unter den Patient:innen mithilfe der Berechnung des OI unmittelbar vor und 60 Minuten nach Therapiebeginn. Fraglich ist, ob der Oxygenierungsindex den am besten geeigneten Parameter darstellt. In den letzten Jahren ist man in der Regel dazu übergegangen, nicht nur den Gaswechsel allein, sondern vor allem auch die kardiale, insbesondere die linksventrikuläre Pumpfunktion in die Beurteilung des Therapieeffektes und die Entscheidung zum Abbruch oder Fortführen einer iNO-Anwendung mit einzubeziehen (166). Dem zugrunde liegt einerseits die Tatsache, dass eine schlechte arterielle Oxygenierung nicht immer gleichbedeutend ist mit einer PHT und andererseits die Erkenntnis, dass bei CDH-Patient:innen nicht nur eine pulmonale, sondern häufig auch eine kardiale, vor allem linksbetonte Hypoplasie besteht (167-169). Die verminderte Auswurfleistung des linken Ventrikels führt durch den Rückstau zu einer pulmonalvenösen Hypertension und in der Folge zu einem intrapulmonalen Links-Rechts-Shunt. Es wird vermutet, dass diese Shuntumkehr für Patient:innen mit linksventrikulärer Dysfunktion unter Umständen verheerend sein kann, da sie auf den Rechts-Links-Shunt angewiesen sind, um eine ausreichende Oxygenierung aufrecht zu erhalten (155, 170) (s. Abb. 21).

Daher sei es umso wichtiger, dass standardisierte echokardiographische Grenzwerte und Parameter festgelegt würden, die zu einer einheitlichen Definition der PHT führen, so Hoyle et al. Das gemeinsame Ziel sollte sein, die Daten vergleichbar zu gestalten und der wissenschaftlichen Verarbeitung zugänglich zu machen. Die dadurch erreichbare präzisere Patient:innenselektion würde es ermöglichen, in Zukunft noch bessere Aussagen über den Therapieeffekt einer iNO-Anwendung treffen zu können (166, 169).

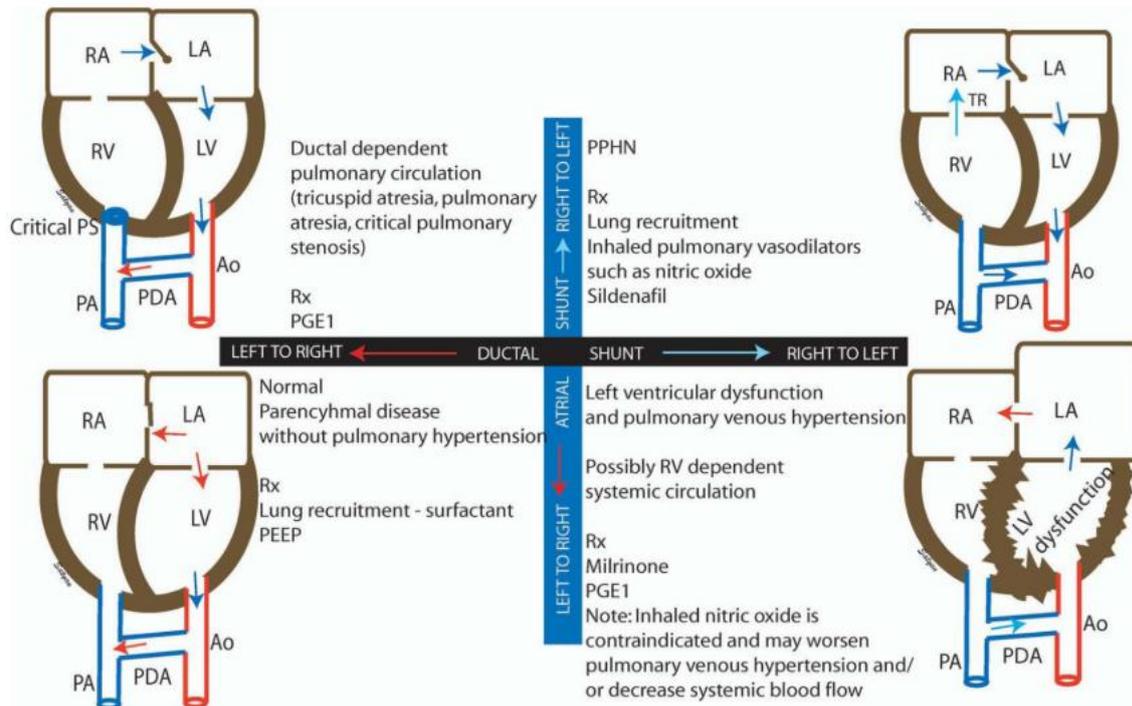


Abb. 21: Echokardiographische Evaluation der Hypoxämie bei Neugeborenen abhängig von ductalen und atrialen Shunts. Dargestellt sind vier unterschiedliche Konstellationen von Druckverhältnissen auf Ductus- und Vorhofebene in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Pathologie. Während bei atrialem Rechts-Links-Shunt und ductalem Links-Rechts-Shunt das Offenhalten des Ductus, beispielsweise mit Prostaglandinen, von essentieller Bedeutung sind, um Lungendurchblutung und Oxygenierung zu gewährleisten (oben links), erfordern normale Druck- und Shuntverhältnissen in der Regel lediglich eine konsequente Beatmungsstrategie (Recruitment, PEEP; unten links). Bei CDH-Patient:innen sind vor allem Konstellationen therapierelevant, die mit einem ductalen Rechts-Links-Shunt einhergehen (oben/unten rechts). Entscheidend ist hier, ob zusätzlich eine linksventrikuläre Dysfunktion vorliegt, da in diesem Fall eine iNO-Therapie oft nicht nur wirkungslos ist, sondern darüber hinaus den klinischen Zustand der Patient:innen durch eine verminderte systemische Durchblutung aggravieren kann. Abkürzungen: RA: right atrium (rechter Vorhof), LA: left atrium (linker Vorhof), RV: right ventricle (rechter Ventrikel), LV: left ventricle (linker Ventrikel), PS: pulmonary stenosis (Pulmonalstenose), PA: pulmonary artery (Pulmonalarterie), Ao: aorta (Aorta), PDA: patent ductus arteriosus (offener Ductus arteriosus), TR: tricuspid regurgitation (Trikuspidalinsuffizienz), Rx: recipe (Therapieempfehlung) (171).

Auch in der Universitätsmedizin Mannheim wird initial eine orientierende Echokardiographie durchgeführt. Hier liegt der Schwerpunkt vor allem auf der Beurteilung von Trikuspidalinsuffizienz und Ausprägung des Ductusshuntes, sowie der groben Einteilung der pulmonalen Hypertension in suprasystemische vs. systemische vs. $\frac{2}{3}$ -systemische Werte. Der Therapiealgorithmus sieht derzeit noch eine Fortführung der iNO-Therapie auch bei Zeichen einer linksventrikulären Dysfunktion vor. Dabei wird die Dosis deutlich reduziert, aber erst nach Beginn der ECMO-Therapie über eine Beendigung der iNO-Anwendung entschieden. Auch die Ergebnisse anderer Arbeiten zeigen, dass der Anteil der CDH-Patient:innen, der ohne Anzeichen einer PHT und/oder trotz vorhandener linksventrikulärer Dysfunktion iNO erhält, weiterhin groß

ist (47). Das kann dazu führen, dass positive Therapieeffekte unter- und/oder vermeintliche unerwünschte Wirkungen überschätzt werden.

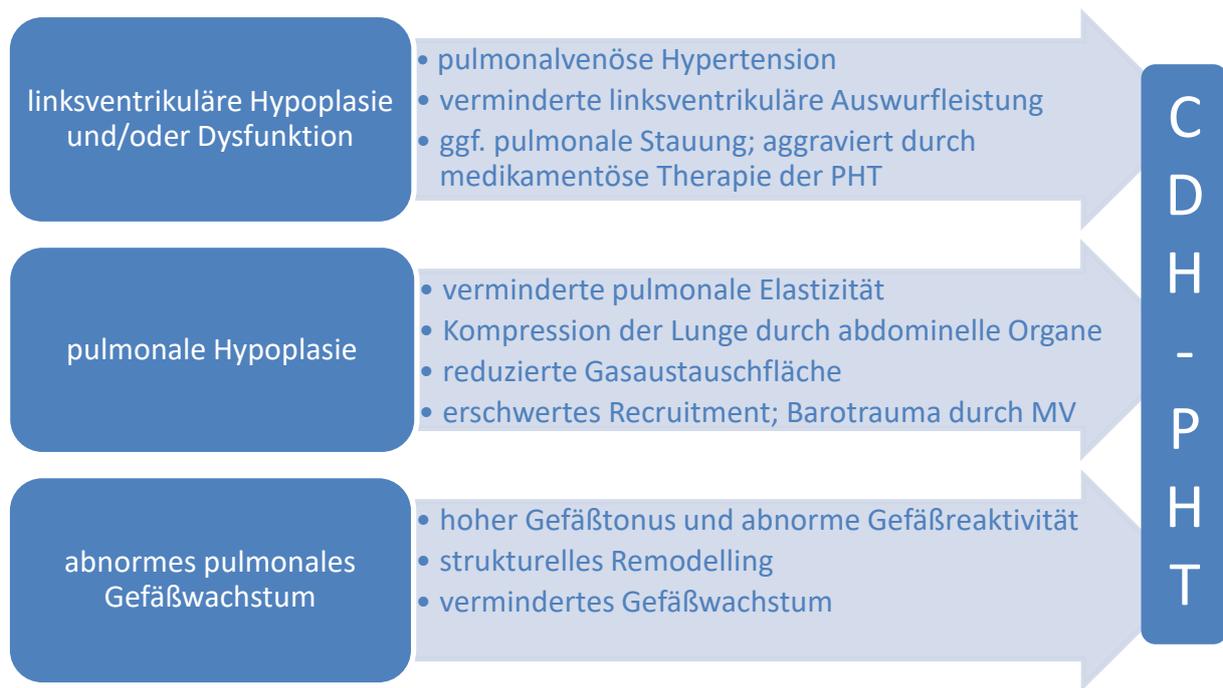


Abb. 22: Darstellung der unterschiedlichen Einflussfaktoren auf die Ausbildung und Aufrechterhaltung der pulmonalarteriellen Hypertension bei CDH-Patient:innen.

4.4 Limitationen der Arbeit

Die Aussagekraft unserer Ergebnisse hat einige Einschränkungen. Zum einen war die initiale Gegenüberstellung von Patient:innen mit und ohne iNO-Therapie nur zu einem gewissen Maße repräsentativ, da eine iNO-Anwendung in diesem Fall auch als „confounder“ für die Unterschiede in der Krankheitsschwere zwischen den beiden Gruppen fungieren kann. Deswegen stellten wir in einem zweiten Ansatz Responder:innen und Non-Responder:innen einander gegenüber, um eine tiefere Einsicht in die Wirksamkeit einer iNO-Therapie zu erlangen und eventuelle Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu erfassen.

Zum anderen basierte die Definition des Therapieansprechens auf einer relevanten Reduktion des Oxygenierungsindex innerhalb der ersten 60 Minuten nach Therapiebeginn. Diese gegebenenfalls zu streng formulierten Voraussetzungen führten möglicherweise dazu, dass der Therapieeffekt einer iNO-Anwendung unterschätzt wurde, da sich eine Verbesserung des klinischen Zustandes der Patient:innen eventuell noch über den betrachteten Zeitpunkt hinaus gezeigt hätte. Auf der anderen Seite waren die Kriterien für den Beginn einer iNO-Therapie sehr liberal, auch wenn sie sich an den Einschlusskriterien früherer Arbeiten und führender Expert:innengremien

orientierten. So erhielten mitunter auch Patient:innen aus unserer Kohorte eine iNO-Therapie, deren klinischer Zustand sich eventuell auch ohne die Anwendung verbessert hätte.

Darüber hinaus ist fraglich, ob der OI allein der am besten geeignete Parameter zur Beurteilung des Therapieansprechens ist. Die Autor:innen anderer vergleichbarer Arbeiten untersuchten beispielsweise die Veränderungen des Herzzeitvolumens oder konzentrierten sich nur auf die FiO_2 oder den PaO_2 vor und nach Beginn der iNO-Anwendung. Eine weitere Möglichkeit, den Effekt des Gases zu evaluieren, bietet die Echokardiographie. Bedauerlicherweise war die diesbezügliche Dokumentation für unsere Kohorte oft lückenhaft und die Auswertung der echokardiographischen Befunde insbesondere nach Beginn der iNO-Therapie daher nicht zufriedenstellend möglich.

Überdies handelt es sich um eine rein retrospektive, nicht-interventionelle „single center“ Beobachtungsstudie. Dies führt zwar zu einer guten Vergleichbarkeit der erhobenen Daten untereinander, allerdings lassen sich keine direkten Schlussfolgerungen bezüglich kausaler Zusammenhänge zwischen den untersuchten Parametern ziehen. Da der Beobachtungszeitraum vergleichsweise lang war, können beispielsweise auch Faktoren wie Lernzuwachs und Schulung des Personals auf die Ergebnisse eingewirkt haben, ohne dass dieser Effekt konkret identifiziert werden könnte. Die Ergebnisse können aber genutzt werden, um Hypothesen für zukünftige prospektive Untersuchungen und Arbeiten zu formulieren.

4.5 Ausblick/Therapiealternativen

Die derzeit verfügbaren Therapiealternativen in der Behandlung der PHT bei CDH-Patient:innen umfassen vor allem drei Medikamente: Sildenafil, Bosentan und Milrinon. Allerdings werden alle drei aktuell in der Regel noch als Therapieerweiterung beziehungsweise Augmentation einer laufenden iNO-Anwendung eingesetzt.

Im Falle von Milrinon betrifft dies die Patient:innen, die neben Anzeichen der pulmonalen Hypertension zusätzlich eine rechtsventrikuläre Dysfunktion aufweisen (170). Durch die positive ino- und lusitrope Wirkung am Myokard kann der PDE3-Inhibitor die kardiale Pumpfunktion verbessern ohne Komplikationen durch eine systemische Vasodilatation hervorzurufen (110). Kleinere Fallstudien konnten eine OI-Reduktion als add-on Effekt von Milrinon zu einer bereits laufenden Therapie mit iNO zeigen (108, 109). Jedoch umfassten diese Arbeiten keine Patient:innen mit CDH. Eine ret-

rospektive Untersuchung, in der CDH-Patient:innen mit und ohne Milrinontherapie einander gegenüber gestellt wurden, ergab zuletzt keinen eindeutigen therapeutischen Vorteil des Medikamentes (172).

Von der Endothelin-Rezeptor-Blockade mittels Bosentan können insbesondere Patient:innen profitieren, die von hohen, oft suprasystemischen rechtsventrikulären Drücken betroffen sind (102, 103). Keller et al. stellten in einer prospektiven Beobachtungsstudie fest, dass erhöhte ET1-Plasmakonzentrationen in den ersten zwei Wochen nach Geburt bei CDH-Patient:innen mit einer besonderen Schwere der PHT und einem schlechteren Outcome assoziiert waren (173). Die Vermutung liegt nahe, dass ein Eingreifen in die Wirkkaskade von Endothelin 1 mittels Rezeptorblockern wie Bosentan zu einer verbesserten iNO-Wirkung beitragen kann.

Die am häufigsten verwendete und derzeit vielversprechendste Alternative ist und bleibt nach aktuellem Forschungsstand Sildenafil. Insbesondere als unterstützende Maßnahme bei Entwöhnung von sowie als orale Medikation der Wahl bei persistierender PHT trotz und/oder nach einer iNO-Therapie wird der PDE5-Inhibitor eingesetzt (89).

Auch in unserer Kohorte war der Anteil der Patient:innen, die zusätzlich zu einer iNO-Anwendung parallel und/oder im weiteren Verlauf Sildenafil, Bosentan und/oder Milrinon erhielten, hoch. Diese Tatsache verdeutlicht die Schwierigkeiten, mit denen sich die behandelnden Ärzt:innen während der komplexen Behandlung der PHT bei CDH-Patient:innen konfrontiert sehen.

Weiterführende randomisierte und kontrollierte Studien sind notwendig, um positive und negative Therapieeffekte der o.g. Medikamente zu identifizieren und Auswirkungen auf das Outcome der CDH-Patient:innen zu untersuchen. Derzeit laufen in diesem Zusammenhang zwei Studien. Zum einen die I/IIb Studie „SToP-PH“ von Russo et al., deren Ziel es ist, den fetoplazentaren Transport von Sildenafil und die damit verbundene Pharmakokinetik und -dynamik bei Müttern und Feten mit CDH zu evaluieren (98). Und zum anderen das „CoDiNOS trial“, in dem die Therapie mit intravenösem Sildenafil einer iNO-Anwendung gegenüber gestellt und der jeweilige Effekt in der Behandlung der CDH-PHT untersucht wird (55).

Letztere scheint generell schlechter auf die derzeit verfügbaren Wirkstoffe anzusprechen als andere Subtypen der PHT. Mous et al. zeigten, dass ein Grund dafür in Veränderungen der vasoaktiven Signalwege liegt, die typischerweise durch die eingesetzten Medikamente beeinflusst werden (99). Darüber hinaus wird vermutet, dass

die teils sehr ausgeprägte Lungenhypoplasie sowie die abnorme Gefäßstruktur bei CDH-Patient:innen eine adäquate Wirksamkeit von exogen zugeführtem NO und Sildenafil verhindern (101).

Die Realisierung groß angelegter kontrollierter randomisierter Studien gestaltet sich aufgrund der besonderen Schwere der Erkrankung gepaart mit der vergleichsweise geringen Inzidenz schwierig. Daher gilt die Hoffnung auf neue Erkenntnisse vor allem der engen Zusammenarbeit zwischen den spezialisierten Zentren. Der internationale Austausch von Therapie- und Patient:innendaten, beispielsweise durch die Datenbanken der CDHSG und iNO Registry, kann möglicherweise wertvolle Hinweise liefern und der Hypothesengenerierung für zukünftige Arbeiten dienen. Darüber hinaus können durch die Zentralisierung großer Datenmengen neue Therapiestandards, insbesondere bezüglich des Einsatzes von iNO bei Patient:innen mit Zwerchfellhernie formuliert und anschließend international etabliert werden.

Da grundlegende Veränderungen in der menschlichen Lungenentwicklung bereits in der Embryonal- und Fetalperiode stattfinden, sollten des weiteren Anstrengungen unternommen werden, um Forschungsprojekte zu fördern, die sich mit Therapie- und Interventionsmöglichkeiten in dieser frühen, aber kritischen Entwicklungsphase beschäftigen.

4.6 Schlussfolgerung

Patient:innen mit ausgeprägter CDH und dementsprechend geringem Lungenvolumen sind von einer erhöhten Mortalität, verlängerten Beatmungsdauer und einem gehäuften Auftreten einer CLD betroffen. Sie erfordern die volle Ausschöpfung der vorhandenen Therapiemöglichkeiten, was in der Regel auch eine iNO-Anwendung beinhaltet. Jedoch scheinen ebenjene klinisch schwer beeinträchtigten Patient:innen mit systemischer bis suprasystemischer pulmonalerarterieller Hypertension häufig nicht beziehungsweise nicht ausreichend von den derzeit verfügbaren postnatalen Behandlungsalternativen, darunter auch iNO, zu profitieren. Dies betrifft auch CDH-Patient:innen mit assoziierten Fehlbildungen. Nichtsdestotrotz wird von Expert:innengremien empfohlen, die iNO-Therapie vorerst fortzuführen und - unter gradueller Dosisreduktion - die nächste Therapiestufe zu erreichen (ECMO-Therapie, Korrektur-Operation), um sogenannte „rebound“-Phänomene, insbesondere die „rebound“-Hypertension zu vermeiden.

Unsere Ergebnisse zeigten, dass ein Drittel der mit iNO behandelten Patient:innen adäquat auf die Therapie ansprachen. Dreiundvierzig dieser Responder:innen, etwa 10% der gesamten Kohorte, profitierten von der Anwendung und benötigten keine ECMO-Therapie.

Trotz des günstigen Nebenwirkungsprofils sollten Anstrengungen unternommen werden, um einen kritischeren Umgang mit der Anwendung von iNO bei Patient:innen mit Zwerchfellhernie zu erreichen. Das CDH EURO Consortium und andere Expert:innengremien empfehlen derzeit noch einen sehr liberalen Einsatz des Gases. Diese Richtlinien sollten gegebenenfalls überarbeitet werden, da ein relevantes Potential zur Reduktion der Anwendungshäufigkeit vorhanden zu sein scheint - vor allem bei Patient:innen, bei denen sich nach Therapiebeginn keine signifikante klinische Verbesserung einstellt. Insbesondere bei Patient:innen mit hoher Wahrscheinlichkeit für Sterblichkeit und Kontraindikationen für eine ECMO-Therapie (schwere assoziierte Fehlbildungen oder schwerst ausgeprägte pulmonale Hypoplasie mit P_{a-CO_2} -Werten $>100\text{mmHg}$) sowie mit echokardiographisch nachgewiesener linksführender kardialer Dysfunktion sollte von der Therapie mit iNO Abstand genommen werden.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Obwohl in den letzten Jahren durch die Einführung standardisierter Therapieprotokolle große Fortschritte in der perinatalen Versorgung von Neugeborenen mit CDH gemacht und die Behandlung in spezialisierten Kinderkliniken mit großer Erfahrung und Expertise zentralisiert wurden, bleiben Mortalität und insbesondere Morbidität der Erkrankung hoch. Trotz der scheinbaren Vielfalt an verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten stoßen Neonatolog:innen, pädiatrische Intensivmediziner:innen und Forscher:innen in einigen Bereichen der Therapie an ihre Grenzen. Eine besondere Herausforderung stellt die Behandlung der CDH-Patient:innen dar, die aufgrund schwerer, meist beidseitiger Lungenhypoplasie von einer ausgeprägten und häufig therapierefraktären pulmonalen Hypertension betroffen sind. Der überwiegende Anteil dieser Patient:innen scheint weder ausreichend von einer iNO-Therapie noch von der Behandlung mit anderen verfügbaren Pharmaka, insbesondere pulmonalen Vasodilatoren, zu profitieren. Die Tatsache, dass zur Therapie trotz teilweise begrenzter Evidenz häufig eine Kombination mehrerer verschiedener Vasodilatoren zum Einsatz kommt, spiegelt den lebensbedrohlichen und unnachgiebigen Charakter der CDH-PHT wider.

Die Ergebnisse aktueller Arbeiten legen nahe, dass die Anwendungshäufigkeit von iNO in ausgewählten Patient:innensubgruppen, insbesondere bei o.g. Non-Responder:innen, reduziert werden kann und sollte, um Ressourcen zu schonen und das Gesundheitssystem zu entlasten. Nichtsdestotrotz wird von den führenden Fachgesellschaften empfohlen, iNO immer als eine sichere und einfache Therapiemöglichkeit zur Stabilisierung von CDH-Patient:innen und als „bridging“ Methode bis zum Erreichen der nächsten Therapiestufe (ECMO-Therapie, Korrektur-Operation) in Betracht zu ziehen. Denn unsere Ergebnisse zeigen auch, dass die iNO-Anwendung die Zeit bis ECMO-Beginn verlängern, sowie die Notwendigkeit einer ECMO-Therapie und die Mortalität unter Responder:innen reduzieren kann.

Weiterreichende multizentrische - idealerweise randomisierte kontrollierte - Untersuchungen über die Anwendung und Wirksamkeit der vorhandenen Medikamente und Therapiealternativen sind notwendig, um die Mortalität und insbesondere Langzeitmorbidität von CDH-Patient:innen mit pulmonalarterieller Hypertension zu reduzieren. Eine vielversprechende Alternative stellt am ehesten die Therapie mit Sildenafil dar,

die Ergebnisse einiger multizentrischer Arbeiten stehen derzeit noch aus und bleiben abzuwarten.

Darüber hinaus sollten weitere Bemühungen unternommen werden, um den internationalen Austausch zwischen behandelnden Zentren zu fördern und somit die klinische Versorgung von Patient:innen mit Zwerchfellhernie zu standardisieren und zu verbessern.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Morini F, Lally PA, Lally KP, Bagolan P. The Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group Registry. *Eur J Pediatr Surg.* 2015;25(6):488-96.
2. Azarow K, Messineo A, Pearl R, Filler R, Barker G, Bohn D. Congenital diaphragmatic hernia--a tale of two cities: the Toronto experience. *J Pediatr Surg.* 1997;32(3):395-400.
3. Burgos CM, Frenckner B. Addressing the hidden mortality in CDH: A population-based study. *J Pediatr Surg.* 2017;52(4):522-5.
4. Wilson JM, Lund DP, Lillehei CW, Vacanti JP. Congenital diaphragmatic hernia--a tale of two cities: the Boston experience. *J Pediatr Surg.* 1997;32(3):401-5.
5. Harrison MR, Bjordal RI, Langmark F, Knutrud O. Congenital diaphragmatic hernia: the hidden mortality. *J Pediatr Surg.* 1978;13(3):227-30.
6. Brownlee EM, Howatson AG, Davis CF, Sabharwal AJ. The hidden mortality of congenital diaphragmatic hernia: a 20-year review. *J Pediatr Surg.* 2009;44(2):317-20.
7. Colvin J, Bower C, Dickinson JE, Sokol J. Outcomes of congenital diaphragmatic hernia: a population-based study in Western Australia. *Pediatrics.* 2005;116(3):e356-63.
8. Mah VK, Chiu P, Kim PC. Are we making a real difference? Update on 'hidden mortality' in the management of congenital diaphragmatic hernia. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29(1):40-5.
9. Boloker J, Bateman DA, Wung JT, Stolar CJ. Congenital diaphragmatic hernia in 120 infants treated consecutively with permissive hypercapnea/spontaneous respiration/elective repair. *J Pediatr Surg.* 2002;37(3):357-66.
10. Downard CD, Jaksic T, Garza JJ, Dzakovic A, Nemes L, Jennings RW, et al. Analysis of an improved survival rate for congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2003;38(5):729-32.
11. Doyle NM, Lally KP. The CDH Study Group and advances in the clinical care of the patient with congenital diaphragmatic hernia. *Semin Perinatol.* 2004;28(3):174-84.
12. Antonoff MB, Hustead VA, Groth SS, Schmeling DJ. Protocolized management of infants with congenital diaphragmatic hernia: effect on survival. *J Pediatr Surg.* 2011;46(1):39-46.
13. Lazar DA, Cass DL, Rodriguez MA, Hassan SF, Cassady CI, Johnson YR, et al. Impact of prenatal evaluation and protocol-based perinatal management on congenital diaphragmatic hernia outcomes. *J Pediatr Surg.* 2011;46(5):808-13.
14. Sadler TW, Drews U. *Medizinische Embryologie : die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen.* 10., korrigierte Aufl. ed. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2003.
15. (NINOS) TNINOSG. Inhaled nitric oxide and hypoxic respiratory failure in infants with congenital diaphragmatic hernia. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS). *Pediatrics.* 1997;99(6):838-45.
16. Ameis D, Khoshgoo N, Keijzer R. Abnormal lung development in congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg.* 2017;26(3):123-8.
17. Tovar JA. Congenital diaphragmatic hernia. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:1.
18. van Loenhout RB, Tibboel D, Post M, Keijzer R. Congenital diaphragmatic hernia: comparison of animal models and relevance to the human situation. *Neonatology.* 2009;96(3):137-49.

19. Chen MH, MacGowan A, Ward S, Bavik C, Greer JJ. The activation of the retinoic acid response element is inhibited in an animal model of congenital diaphragmatic hernia. *Biol Neonate*. 2003;83(3):157-61.
20. Mey J, Babiuk RP, Clugston R, Zhang W, Greer JJ. Retinal dehydrogenase-2 is inhibited by compounds that induce congenital diaphragmatic hernias in rodents. *Am J Pathol*. 2003;162(2):673-9.
21. Clugston RD, Zhang W, Alvarez S, de Lera AR, Greer JJ. Understanding abnormal retinoid signaling as a causative mechanism in congenital diaphragmatic hernia. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2010;42(3):276-85.
22. Holder AM, Klaassens M, Tibboel D, de Klein A, Lee B, Scott DA. Genetic factors in congenital diaphragmatic hernia. *Am J Hum Genet*. 2007;80(5):825-45.
23. Andersen DH. Effect of diet during pregnancy upon the incidence of congenital hereditary diaphragmatic hernia in the rat; failure to produce cystic fibrosis of the pancreas by maternal vitamin A deficiency. *Am J Pathol*. 1949;25(1):163-85.
24. Kaiser ME, Merrill RA, Stein AC, Breburda E, Clagett-Dame M. Vitamin A deficiency in the late gastrula stage rat embryo results in a one to two vertebral anteriorization that extends throughout the axial skeleton. *Dev Biol*. 2003;257(1):14-29.
25. Wilson JG, Roth CB, Warkany J. An analysis of the syndrome of malformations induced by maternal vitamin A deficiency. Effects of restoration of vitamin A at various times during gestation. *Am J Anat*. 1953;92(2):189-217.
26. Babiuk RP, Thebaud B, Greer JJ. Reductions in the incidence of nitrofen-induced diaphragmatic hernia by vitamin A and retinoic acid. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2004;286(5):L970-3.
27. Montedonico S, Nakazawa N, Puri P. Retinoic acid rescues lung hypoplasia in nitrofen-induced hypoplastic foetal rat lung explants. *Pediatr Surg Int*. 2006;22(1):2-8.
28. Thebaud B, Barlier-Mur AM, Chailley-Heu B, Henrion-Caude A, Tibboel D, Dinh-Xuan AT, et al. Restoring effects of vitamin A on surfactant synthesis in nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia in rats. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(6):1083-9.
29. Thebaud B, Tibboel D, Rambaud C, Mercier JC, Bourbon JR, Dinh-Xuan AT, et al. Vitamin A decreases the incidence and severity of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia in rats. *Am J Physiol*. 1999;277(2 Pt 1):L423-9.
30. Major D, Cadenas M, Fournier L, Leclerc S, Lefebvre M, Cloutier R. Retinol status of newborn infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int*. 1998;13(8):547-9.
31. Beurskens LW, Tibboel D, Lindemans J, Duvekot JJ, Cohen-Overbeek TE, Veenma DC, et al. Retinol status of newborn infants is associated with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics*. 2010;126(4):712-20.
32. Longoni M, High FA, Qi H, Joy MP, Hila R, Coletti CM, et al. Genome-wide enrichment of damaging de novo variants in patients with isolated and complex congenital diaphragmatic hernia. *Hum Genet*. 2017;136(6):679-91.
33. Wynn J, Yu L, Chung WK. Genetic causes of congenital diaphragmatic hernia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014;19(6):324-30.
34. Davies G, Reid L. Growth of the alveoli and pulmonary arteries in childhood. *Thorax*. 1970;25(6):669-81.
35. Dunnill MS. Quantitative methods in the study of pulmonary pathology. *Thorax*. 1962;17(4):320-28.
36. 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*. 1971;58(5):342-6.

37. Keller RL. Antenatal and postnatal lung and vascular anatomic and functional studies in congenital diaphragmatic hernia: implications for clinical management. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2007;145C(2):184-200.
38. Levin DL. Morphologic analysis of the pulmonary vascular bed in congenital left-sided diaphragmatic hernia. *J Pediatr.* 1978;92(5):805-9.
39. Acker SN, Seedorf GJ, Abman SH, Nozik-Grayck E, Partrick DA, Gien J. Pulmonary artery endothelial cell dysfunction and decreased populations of highly proliferative endothelial cells in experimental congenital diaphragmatic hernia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2013;305(12):L943-52.
40. Sluiter I, van der Horst I, van der Voorn P, Boerema-de Munck A, Buscop-van Kempen M, de Krijger R, et al. Premature differentiation of vascular smooth muscle cells in human congenital diaphragmatic hernia. *Exp Mol Pathol.* 2013;94(1):195-202.
41. Waag K-L. Zwerchfellhernie. In: von Schwenitz U, Ure B, editors. *Kinderchirurgie Viszerale und allgemeine Chirurgie des Kindesalters.* 1. Auflage. Berlin: Springer Verlag; 2009. p. p221-6.
42. 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.* 2000;156(4):1299-306.
43. Areechon W, Reid L. Hypoplasia of lung with congenital diaphragmatic hernia. *Br Med J.* 1963;1(5325):230-3.
44. Chandrasekharan PK, Rawat M, Madappa R, Rothstein DH, Lakshminrusimha S. Congenital Diaphragmatic hernia - a review. *Matern Health Neonatol Perinatol.* 2017;3:6.
45. Kays DW. Congenital diaphragmatic hernia and neonatal lung lesions. *Surg Clin North Am.* 2006;86(2):329-52, ix.
46. Rottier R, Tibboel D. Fetal lung and diaphragm development in congenital diaphragmatic hernia. *Semin Perinatol.* 2005;29(2):86-93.
47. Putnam LR, Tsao K, Morini F, Lally PA, Miller CC, Lally KP, et al. Evaluation of Variability in Inhaled Nitric Oxide Use and Pulmonary Hypertension in Patients With Congenital Diaphragmatic Hernia. *JAMA Pediatr.* 2016;170(12):1188-94.
48. Neville HL, Jaksic T, Wilson JM, Lally PA, Hardin WD, Jr., Hirschl RB, et al. Fryns syndrome in children with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2002;37(12):1685-7.
49. Pober BR. Genetic aspects of human congenital diaphragmatic hernia. *Clin Genet.* 2008;74(1):1-15.
50. Kaiser JR, Rosenfeld CR. A population-based study of congenital diaphragmatic hernia: impact of associated anomalies and preoperative blood gases on survival. *J Pediatr Surg.* 1999;34(8):1196-202.
51. Wright JC, Budd JL, Field DJ, Draper ES. Epidemiology and outcome of congenital diaphragmatic hernia: a 9-year experience. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2011;25(2):144-9.
52. Bojanic K, Pritisanac E, Luetic T, Vukovic J, Sprung J, Weingarten TN, et al. Malformations associated with congenital diaphragmatic hernia: Impact on survival. *J Pediatr Surg.* 2015;50(11):1817-22.
53. Galie N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2009;30(20):2493-537.

54. Mohseni-Bod H, Bohn D. Pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg.* 2007;16(2):126-33.
55. Cochius-den Otter S, Schaible T, Greenough A, van Heijst A, Patel N, Allegaert K, et al. The CoDiNOS trial protocol: an international randomised controlled trial of intravenous sildenafil versus inhaled nitric oxide for the treatment of pulmonary hypertension in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *BMJ Open.* 2019;9(11):e032122.
56. Fuloria M, Aschner JL. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22(4):220-6.
57. Sharma V, Berkelhamer S, Lakshminrusimha S. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Matern Health Neonatol Perinatol.* 2015;1:14.
58. Clark RH, Huckaby JL, Kueser TJ, Walker MW, Southgate WM, Perez JA, et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension: 1-year follow-up. *J Perinatol.* 2003;23(4):300-3.
59. Go L, Budinger GR, Kwasny MJ, Peng J, Forel JM, Papazian L, et al. Failure to Improve the Oxygenation Index Is a Useful Predictor of Therapy Failure in Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials. *Crit Care Med.* 2016;44(1):e40-4.
60. Schaible T. Erworbene Atemstörungen beim reifen Neugeborenen: Diagnostik und Therapie einschließlich extrakorporaler Membranoxygenierung. *Intensivmedizin und Notfallmedizin.* 2008;45(3):111-20.
61. Flemmer A. Chronische Lungenerkrankung nach Frühgeburt - bronchopulmonale Dysplasie. In: Reinhardt D, editor. *Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter.* 8. Auflage ed. Heidelberg: Springer; 2008. p. 939.
62. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1723-9.
63. Lyon A. Chronic lung disease of prematurity. The role of intra-uterine infection. *Eur J Pediatr.* 2000;159(11):798-802.
64. Speer CP. Inflammatory mechanisms in neonatal chronic lung disease. *Eur J Pediatr.* 1999;158 Suppl 1:S18-22.
65. Logan JW, Cotten CM, Goldberg RN, Clark RH. Mechanical ventilation strategies in the management of congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg.* 2007;16(2):115-25.
66. Herrera-Rivero M, Zhang R, Heilmann-Heimbach S, Mueller A, Bagci S, Dresbach T, et al. Circulating microRNAs are associated with Pulmonary Hypertension and Development of Chronic Lung Disease in Congenital Diaphragmatic Hernia. *Sci Rep.* 2018;8(1):10735.
67. Bos AP, Hussain SM, Hazebroek FW, Tibboel D, Meradji M, Molenaar JC. Radiographic evidence of bronchopulmonary dysplasia in high-risk congenital diaphragmatic hernia survivors. *Pediatr Pulmonol.* 1993;15(4):231-4.
68. Vanamo K, Rintala R, Sovijarvi A, Jaaskelainen J, Turpeinen M, Lindahl H, et al. Long-term pulmonary sequelae in survivors of congenital diaphragmatic defects. *J Pediatr Surg.* 1996;31(8):1096-9; discussion 9-100.
69. Zavala A, Campos JM, Riutort C, Skorin I, Godoy L, Faunes M, et al. Chylothorax in congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int.* 2010;26(9):919-22.
70. Bellini C, Ergaz Z, Radicioni M, Forner-Cordero I, Witte M, Perotti G, et al. Congenital fetal and neonatal visceral chylous effusions: neonatal chylothorax and chylous ascites revisited. A multicenter retrospective study. *Lymphology.* 2012;45(3):91-102.
71. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987;84(24):9265-9.

72. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*. 1987;327(6122):524-6.
73. Ichinose F, Roberts JD, Jr., Zapol WM. Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator: current uses and therapeutic potential. *Circulation*. 2004;109(25):3106-11.
74. Wennmalm A, Benthin G, Edlund A, Jungersten L, Kieler-Jensen N, Lundin S, et al. Metabolism and excretion of nitric oxide in humans. An experimental and clinical study. *Circ Res*. 1993;73(6):1121-7.
75. Weisse AB, Regan TJ. The current status of nitrites in the treatment of coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 1969;12(1):72-82.
76. Muller O, Rorvik K. Haemodynamic consequences of coronary heart disease with observations during anginal pain and on the effect of nitroglycerine. *Br Heart J*. 1958;20(3):302-10.
77. Mason DT, Braunwald E. The effects of nitroglycerin and amyl nitrite on arteriolar and venous tone in the human forearm. *Circulation*. 1965;32(5):755-66.
78. Thadani U, Rodgers T. Side effects of using nitrates to treat angina. *Expert Opin Drug Saf*. 2006;5(5):667-74.
79. Tarkin JM, Kaski JC. Vasodilator Therapy: Nitrates and Nicorandil. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016;30(4):367-78.
80. Sheridan RL, Zapol WM, Ritz RH, Tompkins RG. Low-dose inhaled nitric oxide in acutely burned children with profound respiratory failure. *Surgery*. 1999;126(5):856-62.
81. Kinsella JP, Ivy DD, Abman SH. Ontogeny of NO activity and response to inhaled NO in the developing ovine pulmonary circulation. *Am J Physiol*. 1994;267(5 Pt 2):H1955-61.
82. Kinsella JP, McQueston JA, Rosenberg AA, Abman SH. Hemodynamic effects of exogenous nitric oxide in ovine transitional pulmonary circulation. *Am J Physiol*. 1992;263(3 Pt 2):H875-80.
83. Kinsella JP, Parker TA, Galan H, Sheridan BC, Halbower AC, Abman SH. Effects of inhaled nitric oxide on pulmonary edema and lung neutrophil accumulation in severe experimental hyaline membrane disease. *Pediatr Res*. 1997;41(4 Pt 1):457-63.
84. Roberts JD, Jr., Chiche JD, Weimann J, Steudel W, Zapol WM, Bloch KD. Nitric oxide inhalation decreases pulmonary artery remodeling in the injured lungs of rat pups. *Circ Res*. 2000;87(2):140-5.
85. Dupuy PM, Shore SA, Drazen JM, Frostell C, Hill WA, Zapol WM. Bronchodilator action of inhaled nitric oxide in guinea pigs. *J Clin Invest*. 1992;90(2):421-8.
86. Kacmarek RM, Ripple R, Cockrill BA, Bloch KJ, Zapol WM, Johnson DC. Inhaled nitric oxide. A bronchodilator in mild asthmatics with methacholine-induced bronchospasm. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(1):128-35.
87. Bialkowski A, Moenkemeyer F, Patel N. Intravenous sildenafil in the management of pulmonary hypertension associated with congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr Surg*. 2015;25(2):171-6.
88. Filan PM, McDougall PN, Shekerdemian LS. Combination pharmacotherapy for severe neonatal pulmonary hypertension. *J Paediatr Child Health*. 2006;42(4):219-20.
89. Noori S, Friedlich P, Wong P, Garingo A, Seri I. Cardiovascular effects of sildenafil in neonates and infants with congenital diaphragmatic hernia and pulmonary hypertension. *Neonatology*. 2007;91(2):92-100.

90. Mourani PM, Sontag MK, Ivy DD, Abman SH. Effects of long-term sildenafil treatment for pulmonary hypertension in infants with chronic lung disease. *J Pediatr*. 2009;154(3):379-84, 84 e1-2.
91. Kipfmueller F, Schroeder L, Berg C, Heindel K, Bartmann P, Mueller A. Continuous intravenous sildenafil as an early treatment in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(4):452-60.
92. Luong C, Rey-Perra J, Vadivel A, Gilmour G, Sauve Y, Koonen D, et al. Antenatal sildenafil treatment attenuates pulmonary hypertension in experimental congenital diaphragmatic hernia. *Circulation*. 2011;123(19):2120-31.
93. Mous DS, Kool HM, Buscop-van Kempen MJ, Koning AH, Dzyubachyk O, Wijnen RM, et al. Clinically relevant timing of antenatal sildenafil treatment reduces pulmonary vascular remodeling in congenital diaphragmatic hernia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2016;311(4):L734-L42.
94. Lemus-Varela Mde L, Soliz A, Gomez-Meda BC, Zamora-Perez AL, Ornelas-Aguirre JM, Melnikov V, et al. Antenatal use of bosentan and/or sildenafil attenuates pulmonary features in rats with congenital diaphragmatic hernia. *World J Pediatr*. 2014;10(4):354-9.
95. Burgos CM, Pearson EG, Davey M, Riley J, Jia H, Laje P, et al. Improved pulmonary function in the nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia following prenatal maternal dexamethasone and/or sildenafil. *Pediatr Res*. 2016;80(4):577-85.
96. Kashyap AJ, Dekoninck PLJ, Rodgers KA, Thio M, McGillick EV, Amberg BJ, et al. Antenatal sildenafil treatment improves neonatal pulmonary hemodynamics and gas exchange in lambs with diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;54(4):506-16.
97. Russo FM, De Bie F, Hodges R, Flake A, Deprest J. Sildenafil for Antenatal Treatment of Congenital Diaphragmatic Hernia: From Bench to Bedside. *Curr Pharm Des*. 2019;25(5):601-8.
98. Russo FM, Benachi A, Van Mieghem T, De Hoon J, Van Calsteren K, Annaert P, et al. Antenatal sildenafil administration to prevent pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia (SToP-PH): study protocol for a phase I/IIb placenta transfer and safety study. *Trials*. 2018;19(1):524.
99. Mous DS, Buscop-van Kempen MJ, Wijnen RMH, Tibboel D, Rottier RJ. Changes in vasoactive pathways in congenital diaphragmatic hernia associated pulmonary hypertension explain unresponsiveness to pharmacotherapy. *Respir Res*. 2017;18(1):187.
100. Bischoff AR, Giesinger RE, Neary E, Weisz DE, Belik J, McNamara PJ. Clinical and echocardiography predictors of response to inhaled nitric oxide in hypoxemic term and near-term neonates. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(5):982-91.
101. Bland RD, Ling CY, Albertine KH, Carlton DP, MacRitchie AJ, Day RW, et al. Pulmonary vascular dysfunction in preterm lambs with chronic lung disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2003;285(1):L76-85.
102. Gien J, Kinsella JP. Management of pulmonary hypertension in infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Perinatol*. 2016;36 Suppl 2:S28-31.
103. Lakshminrusimha S, Keszler M. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Neoreviews*. 2015;16(12):e680-e92.
104. Steinhorn RH, Fineman J, Kusic-Pajic A, Cornelisse P, Gehin M, Nowbakht P, et al. Bosentan as Adjunctive Therapy for Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: Results of the Randomized Multicenter Placebo-Controlled Exploratory Trial. *J Pediatr*. 2016;177:90-6 e3.

105. Kumar VHS, Dadiz R, Koumoundouros J, Guilford S, Lakshminrusimha S. Response to pulmonary vasodilators in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int.* 2018;34(7):735-42.
106. Kumar VH, Swartz DD, Rashid N, Lakshminrusimha S, Ma C, Ryan RM, et al. Prostacyclin and milrinone by aerosolization improve pulmonary hemodynamics in newborn lambs with experimental pulmonary hypertension. *J Appl Physiol* (1985). 2010;109(3):677-84.
107. Lakshminrusimha S, Porta NF, Farrow KN, Chen B, Gugino SF, Kumar VH, et al. Milrinone enhances relaxation to prostacyclin and iloprost in pulmonary arteries isolated from lambs with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Crit Care Med.* 2009;10(1):106-12.
108. Bassler D, Choong K, McNamara P, Kirpalani H. Neonatal persistent pulmonary hypertension treated with milrinone: four case reports. *Biol Neonate.* 2006;89(1):1-5.
109. McNamara PJ, Laique F, Muang-In S, Whyte HE. Milrinone improves oxygenation in neonates with severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Crit Care.* 2006;21(2):217-22.
110. Patel N. Use of milrinone to treat cardiac dysfunction in infants with pulmonary hypertension secondary to congenital diaphragmatic hernia: a review of six patients. *Neonatology.* 2012;102(2):130-6.
111. Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T, Altit G. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1:CD000399.
112. Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, Southgate WM, Huckaby JL, Perez JA, et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group. N Engl J Med.* 2000;342(7):469-74.
113. Pediatrics AAO. American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Use of inhaled nitric oxide. *Pediatrics.* 2000;106(2 Pt 1):344-5.
114. Lawrence KM, Monos S, Adams S, Herkert L, Peranteau WH, Munson DA, et al. Inhaled Nitric Oxide Is Associated with Improved Oxygenation in a Subpopulation of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia and Pulmonary Hypertension. *J Pediatr.* 2019.
115. Shiyanagi S, Okazaki T, Shoji H, Shimizu T, Tanaka T, Takeda S, et al. Management of pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia: nitric oxide with prostaglandin-E1 versus nitric oxide alone. *Pediatr Surg Int.* 2008;24(10):1101-4.
116. Macrae DJ, Field D, Mercier JC, Moller J, Stiris T, Biban P, et al. Inhaled nitric oxide therapy in neonates and children: reaching a European consensus. *Intensive Care Med.* 2004;30(3):372-80.
117. Snoek KG, Reiss IK, Greenough A, Capolupo I, Urlesberger B, Wessel L, et al. Standardized Postnatal Management of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus - 2015 Update. *Neonatology.* 2016;110(1):66-74.
118. Torfs CP, Curry CJ, Bateson TF, Honore LH. A population-based study of congenital diaphragmatic hernia. *Teratology.* 1992;46(6):555-65.
119. Yang W, Carmichael SL, Harris JA, Shaw GM. Epidemiologic characteristics of congenital diaphragmatic hernia among 2.5 million California births, 1989-1997. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2006;76(3):170-4.
120. Putnam LR, Harting MT, Tsao K, Morini F, Yoder BA, Luco M, et al. Congenital Diaphragmatic Hernia Defect Size and Infant Morbidity at Discharge. *Pediatrics.* 2016;138(5).

121. Snoek KG, Greenough A, van Rosmalen J, Capolupo I, Schaible T, Ali K, et al. Congenital Diaphragmatic Hernia: 10-Year Evaluation of Survival, Extracorporeal Membrane Oxygenation, and Foetoscopic Endotracheal Occlusion in Four High-Volume Centres. *Neonatology*. 2017;113(1):63-8.
122. Campbell BT, Herbst KW, Briden KE, Neff S, Ruscher KA, Hagadorn JI. Inhaled nitric oxide use in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics*. 2014;134(2):e420-6.
123. Clark RH, Hardin WD, Jr., Hirschl RB, Jaksic T, Lally KP, Langham MR, Jr., et al. Current surgical management of congenital diaphragmatic hernia: a report from the Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. *J Pediatr Surg*. 1998;33(7):1004-9.
124. Keijzer R, Puri P. Congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg*. 2010;19(3):180-5.
125. Burgos CM, Frenckner B, Luco M, Harting MT, Lally PA, Lally KP, et al. Right versus left congenital diaphragmatic hernia - What's the difference? *J Pediatr Surg*. 2017.
126. Congenital Diaphragmatic Hernia Study G, Morini F, Valfre L, Capolupo I, Lally KP, Lally PA, et al. Congenital diaphragmatic hernia: defect size correlates with developmental defect. *J Pediatr Surg*. 2013;48(6):1177-82.
127. Hunter CE, Saenz ZM, Nunez D, Timsina L, Gray BW. Inter- and Intra-rater Reliability of A Grading System for Congenital Diaphragmatic Hernia Defect Size. *J Surg Res*. 2019;233:82-7.
128. Albanese CT, Lopoo J, Goldstein RB, Filly RA, Feldstein VA, Calen PW, et al. Fetal liver position and perinatal outcome for congenital diaphragmatic hernia. *Prenat Diagn*. 1998;18(11):1138-42.
129. Mullassery D, Ba'ath ME, Jesudason EC, Losty PD. Value of liver herniation in prediction of outcome in fetal congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;35(5):609-14.
130. Deprest J, Jani J, Van Schoubroeck D, Cannie M, Gallot D, Dymarkowski S, et al. Current consequences of prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 2006;41(2):423-30.
131. Bedoyan JK, Blackwell SC, Treadwell MC, Johnson A, Klein MD. Congenital diaphragmatic hernia: associated anomalies and antenatal diagnosis. Outcome-related variables at two Detroit hospitals. *Pediatr Surg Int*. 2004;20(3):170-6.
132. Guibaud L, Filiatrault D, Garel L, Grignon A, Dubois J, Miron MC, et al. Fetal congenital diaphragmatic hernia: accuracy of sonography in the diagnosis and prediction of the outcome after birth. *AJR Am J Roentgenol*. 1996;166(5):1195-202.
133. Harrison MR, Adzick NS, Bullard KM, Farrell JA, Howell LJ, Rosen MA, et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero VII: a prospective trial. *J Pediatr Surg*. 1997;32(11):1637-42.
134. Harrison MR, Mychaliska GB, Albanese CT, Jennings RW, Farrell JA, Hawgood S, et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero IX: fetuses with poor prognosis (liver herniation and low lung-to-head ratio) can be saved by fetoscopic temporary tracheal occlusion. *J Pediatr Surg*. 1998;33(7):1017-22; discussion 22-3.
135. Sweed Y, Puri P. Congenital diaphragmatic hernia: influence of associated malformations on survival. *Arch Dis Child*. 1993;69(1 Spec No):68-70.
136. Migliazza L, Otten C, Xia H, Rodriguez JI, Diez-Pardo JA, Tovar JA. Cardiovascular malformations in congenital diaphragmatic hernia: human and experimental studies. *J Pediatr Surg*. 1999;34(9):1352-8.

137. Bollmann R, Kalache K, Mau H, Chaoui R, Tennstedt C. Associated malformations and chromosomal defects in congenital diaphragmatic hernia. *Fetal Diagn Ther.* 1995;10(1):52-9.
138. Akinkuotu AC, Cruz SM, Cass DL, Lee TC, Cassady CI, Mehollin-Ray AR, et al. An evaluation of the role of concomitant anomalies on the outcomes of fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2016;51(5):714-7.
139. Shanmugam H, Brunelli L, Botto LD, Krikov S, Feldkamp ML. Epidemiology and Prognosis of Congenital Diaphragmatic Hernia: A Population-Based Cohort Study in Utah. *Birth Defects Res.* 2017;109(18):1451-9.
140. Zaiss I, Kehl S, Link K, Neff W, Schaible T, Sutterlin M, et al. Associated malformations in congenital diaphragmatic hernia. *Am J Perinatol.* 2011;28(3):211-8.
141. Lin AE, Pober BR, Adatia I. Congenital diaphragmatic hernia and associated cardiovascular malformations: type, frequency, and impact on management. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2007;145C(2):201-16.
142. Badillo A, Gingalewski C. Congenital diaphragmatic hernia: treatment and outcomes. *Semin Perinatol.* 2014;38(2):92-6.
143. Lally KP. Congenital diaphragmatic hernia - the past 25 (or so) years. *J Pediatr Surg.* 2016;51(5):695-8.
144. van den Hout L, Reiss I, Felix JF, Hop WC, Lally PA, Lally KP, et al. Risk factors for chronic lung disease and mortality in newborns with congenital diaphragmatic hernia. *Neonatology.* 2010;98(4):370-80.
145. Walleyo A, Debus A, Kehl S, Weiss C, Schonberg SO, Schaible T, et al. Periodic MRI lung volume assessment in fetuses with congenital diaphragmatic hernia: prediction of survival, need for ECMO, and development of chronic lung disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;201(2):419-26.
146. Losty PD. Congenital diaphragmatic hernia: where and what is the evidence? *Semin Pediatr Surg.* 2014;23(5):278-82.
147. Wynn J, Krishnan U, Aspelund G, Zhang Y, Duong J, Stolar CJ, et al. Outcomes of congenital diaphragmatic hernia in the modern era of management. *J Pediatr.* 2013;163(1):114-9 e1.
148. Alfaraj MA, Shah PS, Bohn D, Pantazi S, O'Brien K, Chiu PP, et al. Congenital diaphragmatic hernia: lung-to-head ratio and lung volume for prediction of outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(1):43 e1-8.
149. Skari H, Bjornland K, Haugen G, Egeland T, Emblem R. Congenital diaphragmatic hernia: a meta-analysis of mortality factors. *J Pediatr Surg.* 2000;35(8):1187-97.
150. Black SM, Heidersbach RS, McMullan DM, Bekker JM, Johengen MJ, Fineman JR. Inhaled nitric oxide inhibits NOS activity in lambs: potential mechanism for rebound pulmonary hypertension. *Am J Physiol.* 1999;277(5):H1849-56.
151. Aly H, Sahni R, Wung JT. Weaning strategy with inhaled nitric oxide treatment in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997;76(2):F118-22.
152. Farrow KN, Groh BS, Schumacker PT, Lakshminrusimha S, Czech L, Gugino SF, et al. Hyperoxia increases phosphodiesterase 5 expression and activity in ovine fetal pulmonary artery smooth muscle cells. *Circ Res.* 2008;102(2):226-33.
153. Patel N, Massolo AC, Kipfmuller F. Congenital diaphragmatic hernia-associated cardiac dysfunction. *Semin Perinatol.* 2020;44(1):151168.
154. Kinsella JP, Parker TA, Ivy DD, Abman SH. Noninvasive delivery of inhaled nitric oxide therapy for late pulmonary hypertension in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr.* 2003;142(4):397-401.

155. Ahmed MS, Giesinger RE, Ibrahim M, Baczynski M, Louis D, McNamara KP, et al. Clinical and echocardiography predictors of response to inhaled nitric oxide in hypoxic preterm neonates. *J Paediatr Child Health*. 2019;55(7):753-61.
156. Johnston PW, Liberman R, Gangitano E, Vogt J. Ventilation parameters and arterial blood gases as a prediction of hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 1990;25(5):496-9.
157. Patel N, Kipfmüller F. Cardiac dysfunction in congenital diaphragmatic hernia: Pathophysiology, clinical assessment, and management. *Semin Pediatr Surg*. 2017;26(3):154-8.
158. Kettle R, Subhedar NV, European iNOR. Nitric Oxide in Pulmonary Hypoplasia: Results from the European iNO Registry. *Neonatology*. 2019;116(4):341-6.
159. Hamon I, Gauthier-Moulinier H, Grelet-Dessioux E, Storme L, Fresson J, Hascoet JM. Methaemoglobinaemia risk factors with inhaled nitric oxide therapy in newborn infants. *Acta Paediatr*. 2010;99(10):1467-73.
160. Weinberger B, Laskin DL, Heck DE, Laskin JD. The toxicology of inhaled nitric oxide. *Toxicol Sci*. 2001;59(1):5-16.
161. Hermon MM, Burda G, Golej J, Boigner H, Stoll E, Kitzmüller E, et al. Methemoglobin formation in children with congenital heart disease treated with inhaled nitric oxide after cardiac surgery. *Intensive Care Med*. 2003;29(3):447-52.
162. Müller B, Schafer H, Barth P, von Wichert P. Lung surfactant components in bronchoalveolar lavage after inhalation of NO₂ as markers of altered surfactant metabolism. *Lung*. 1994;172(2):61-72.
163. Petit PC, Fine DH, Vasquez GB, Gamero L, Slaughter MS, Dasse KA. The Pathophysiology of Nitrogen Dioxide During Inhaled Nitric Oxide Therapy. *ASAIO J*. 2017;63(1):7-13.
164. Star RA. Nitric oxide. *Am J Med Sci*. 1993;306(5):348-58.
165. Gresele P, Momi S, Guglielmini G. Nitric oxide-enhancing or -releasing agents as antithrombotic drugs. *Biochem Pharmacol*. 2019;166:300-12.
166. Cheng DR, Peart S, Tan K, Sehgal A. Nitric therapy in preterm infants: rationalised approach based on functional neonatal echocardiography. *Acta Paediatr*. 2016;105(2):165-71.
167. Karamanoukian HL, Glick PL, Wilcox DT, O'Toole SJ, Rossman JE, Azizkhan RG. Pathophysiology of congenital diaphragmatic hernia. XI: Anatomic and biochemical characterization of the heart in the fetal lamb CDH model. *J Pediatr Surg*. 1995;30(7):925-8; discussion 9.
168. Schwartz SM, Vermilion RP, Hirschl RB. Evaluation of left ventricular mass in children with left-sided congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr*. 1994;125(3):447-51.
169. Hoyle ES, Slee SL, Subhedar NV. Variation in the definition of pulmonary hypertension and clinical indications for the use of nitric oxide in neonatal clinical trials. *Acta Paediatr*. 2020;109(5):930-4.
170. Kinsella JP, Steinhorn RH, Mullen MP, Hopper RK, Keller RL, Ivy DD, et al. The Left Ventricle in Congenital Diaphragmatic Hernia: Implications for the Management of Pulmonary Hypertension. *J Pediatr*. 2018;197:17-22.
171. Nair J, Lakshminrusimha S. Update on PPHN: mechanisms and treatment. *Semin Perinatol*. 2014;38(2):78-91.
172. Mears M, Yang M, Yoder BA. Is Milrinone Effective for Infants with Mild-to-Moderate Congenital Diaphragmatic Hernia? *Am J Perinatol*. 2020;37(3):258-63.

173. Keller RL, Tacy TA, Hendricks-Munoz K, Xu J, Moon-Grady AJ, Neuhaus J, et al. Congenital diaphragmatic hernia: endothelin-1, pulmonary hypertension, and disease severity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(4):555-61.

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden im November 2019 in der Fachzeitschrift *Klinische Pädiatrie* veröffentlicht.

Herich K, Schaible T, Reinhard J, Rafat N, Otto C, Schleef R, Büttner S, Lange B. iNO Therapy in Patients with Congenital Diaphragmatic Hernia - Discrepancy between Widespread Use and Therapeutic Effects. *Klin Padiatr.* 2019 Nov;231(6):320-325.

7 LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name	Kira Herich
Geburtsdatum	13.06.1992
Geburtsort	Essen, Nordrhein-Westfalen

Schulische Ausbildung

1998-2002	Grundschule an der Von-Einem-Straße, Essen
2002-2011	Burggymnasium, Essen
30.06.2011	Abitur

Universitärer Werdegang

2012-2019	Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
11.09.2014	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)
12.10.2017	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)
19.06.2019	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M3)

Beruflicher Werdegang

2020-2022	Assistenzärztin in der Klinik für Anästhesie, Operative und Allgemeine Intensivmedizin, Notfallmedizin am Klinikum Links der Weser, Bremen
seit 07/2022	Assistenzärztin in der Klinik für Anästhesiologie und Schmerztherapie am Klinikum Bremen Mitte, Bremen

8 DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. Thomas Schaible danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichneten Möglichkeiten, es zu bearbeiten. Du warst nicht nur ein ausgezeichneter Doktorvater, sondern auch ein Mentor und mein größter Unterstützer. Vielen Dank für deine Anregungen, Kritik und vor allem deine Geduld.

Besonderen Dank schulde ich Frau Sylvia Büttner vom Institut für Biomathematik und Statistik der Universität Heidelberg, die mir bei der Verarbeitung meiner großen Datenmenge stets mit Rat und Tat zur Seite stand, und ohne deren kompetente Unterstützung auch meine Publikation nicht möglich gewesen wäre.

Ebenso danke ich dir, Moritz, für deine Hartnäckigkeit und Motivation, sowie dir, Pauline, für die Durchsicht meiner Arbeit und die vielen Hinweise, die zur Vollendung derselben geführt haben.

Mein Dank gilt außerdem dem „Dorf“, meiner Gruppe von Freund:innen, sowie Tine, Jonas, Pauline, Celi und Johannes, die meine Zeit in Mannheim unvergesslich gemacht haben und ohne die ich nicht der Mensch wäre, der ich heute bin.

Und nicht zuletzt danke ich meiner Mama und meinen Geschwistern: ohne eure bedingungslose Unterstützung in all den Jahren hätte ich weder das Medizinstudium noch die Fertigstellung dieser Arbeit meistern können.