

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

**Pro-BNP und Troponin-I als Prognosemarker
bei der angeborenen Zwerchfellhernie**

Inauguraldissertation

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

vorgelegt von
Sarah Kriegmair

aus
Heidelberg
2021

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Prof. Dr. med. T. Schaible

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis.....	VIII
1 Einleitung.....	1
1.1 Fragestellung der Arbeit.....	1
1.2 Grundlagen zur angeborenen Zwerchfellhernie	2
1.2.1 Epidemiologie.....	2
1.2.2 Formen und assoziierte Fehlbildungen	3
1.2.3 Embryonalentwicklung von Zwerchfell und Lunge	4
1.2.4 Ätiologie und Pathogenese	5
1.3 Therapie der angeborenen Zwerchfellhernie	7
1.3.1 Fetale Therapie	7
1.3.2 Postnatales Management.....	8
1.3.2.1 Therapie mit inhalativen Stickstoffmonoxid (iNO).....	9
1.3.2.2 Extrakorporale Membranoxigenierung.....	9
1.3.3 Chirurgische Therapie	10
1.4 Prognose der angeborenen Zwerchfellhernie	11
1.5 Prognoseparameter	12
1.5.1 Pränatale Prognoseparameter	12
1.5.1.1 Pränatale Sonographie.....	13
1.5.1.2 Fetale Magnetresonanztomographie	13
1.5.1.3 Der CDH-CPI-Score	15
1.5.2 Postnatale Prognoseparameter.....	16
1.5.2.1 Klinische Evaluierung	16
1.5.2.2 Postnatale Echokardiographie.....	17
1.5.2.3 Postnatale Ventilationsparameter	18
1.5.3 Laborchemische Prognoseparameter	19
1.5.3.1 Das Pro-BNP	19
1.5.3.2 Troponin-I	20

2	Material und Methoden	22
2.1	Patientenkollektiv	22
2.2	Ein- und Ausschlusskriterien	22
2.3	Datenerhebung	22
2.3.1	Klinische Parameter	23
2.3.1.1	LHR	23
2.3.2	Laborchemische Prognosemarker	24
2.3.2.1	Pro-BNP	24
2.3.2.2	Troponin-I	24
2.3.2.3	Blutgasanalysen	24
2.4	Klinische Endpunkte	25
2.4.1	Überleben	25
2.4.2	ECMO-Therapie	25
2.4.3	iNO-Therapie	26
2.4.4	Chronische Lungenerkrankung	26
2.5	Statistische Methoden	27
2.5.1	Statistik Programme	27
2.5.2	Deskriptive Statistik	27
2.5.3	Korrelationsanalysen	28
2.5.4	Cutoff-Festlegung und Berechnung	28
2.5.5	Regressionsmodelle und ROC-Analysen	28
3	Ergebnisse	29
3.1	Patientenkollektiv	29
3.2	Korrelation von Pro-BNP, Troponin-I und Blutgasen	31
3.3	Klinische Endpunkte	32
3.3.1	ECMO-Therapie	32
3.3.2	iNO-Therapie	34
3.3.3	Chronische Lungenerkrankung	35
3.3.4	Versterben	37
3.4	Prädiktoren für klinische Endpunkte	38
3.4.1	Grenzwertbestimmung	38
3.4.2	Prädiktoren für die ECMO-Therapie	39
3.4.3	Prädiktoren für die iNO-Therapie	41

3.4.4	Prädiktoren für eine chronische Lungenkrankheit Stadium III	41
3.4.5	Prädiktoren für das Versterben	42
3.5	Bedeutung des Pro-BNP-Anstiegs.....	43
4	Diskussion	44
5	Zusammenfassung.....	51
6	Literaturverzeichnis	53
7	Lebenslauf	68
8	Danksagung.....	69

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AOD	Aorta descendens
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
BSA	<i>Body Surface Area</i> /Körperoberfläche
CDH	<i>Congenital Diaphragmatic Hernia</i> /Angeborene Zwerchfellhernie
CDH-CPI	<i>Congenital Diaphragmatic Hernia Composite Prognostic Index</i>
CLD	<i>Chronic Lung Disease</i> /Chronische Lungenerkrankung
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
FETO	Fetoskopische endoluminale Tracheal-Okklusion
FLV	Fetales Lungenvolumen
HFOV	Hochfrequenzoszillationsventilation
LHR	<i>Lung to head Ratio</i> /Lungen-zu-Kopfumfang-Verhältnis
LPA	Linke Pulmonalarterie
LV	Linker Ventrikel
LiTR	<i>Liver to thorax ratio</i> /Leber-zu-Thoraxumfang-Verhältnis
MRT	Magnetresonanztomographie
iNO	Inhalatives Stickmonoxid
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
pCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PAI	<i>Pulmonary artery index</i>
PAP	<i>Pulmonal artery pressure</i>
PPF	Pleuroperitoneale Falte
PPLV	<i>Percent predicted lung volume</i>
Pro-BNP	<i>Pro Brain Natriuretic Peptid</i>
RPA	Rechte Pulmonalarterie
RV	Rechter Ventrikel
SAP	<i>Systemic artery pressure</i>
SSW	Schwangerschaftswoche
WHSR PF	<i>Wilfort Hall/Santa Rosa Prediction Formula</i>

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

	Seite
Abbildung 1: Klinische Prognoseparameter in Abhängigkeit der Leberposition	30
Abbildung 2: Prognosemarker und Blutgase in Abhängigkeit der Leberposition ...	31
Abbildung 3: Korrelation von Pro-BNP, Troponin-I und Blutgasen	31
Abbildung 4: Prognoseparameter und Blutgase in Abhängigkeit der ECMO- Notwendigkeit.....	33
Abbildung 5: Prognoseparameter und Blutgase in Abhängigkeit der iNO- Therapie	35
Abbildung 6: Prognoseparameter und Blutgase in Abhängigkeit des Stadiums der CLD.....	36
Abbildung 7: Prognoseparameter und Blutgase in Abhängigkeit des Überlebens.....	38
Abbildung 8: ROC-Analyse für die Vorhersage der ECMO-Notwendigkeit durch Troponin-I.....	40
Abbildung 9: ROC-Analyse für die Vorhersage des Versterbens durch Troponin-I und Pro-BNP.....	43
Abbildung 10: Klinische Endpunkte in Abhängigkeit des Pro-BNP-Anstieges.....	43

TABELLENVERZEICHNIS

	Seite
Tabelle 1: Diagnosekriterien und Einteilung der CLD	27
Tabelle 2: Patientencharakteristika	29
Tabelle 3: Klinische Endpunkte	32
Tabelle 4: Patientencharakteristika nach ECMO-Notwendigkeit	33
Tabelle 5: Patientencharakteristika nach iNO-Therapie	34
Tabelle 6: Patientencharakteristika nach chronischer Lungenerkrankung	36
Tabelle 7: Patientencharakteristika nach Überleben	37
Tabelle 8: Grenzwertbestimmung	39
Tabelle 9: Regressionsmodell Endpunkt ECMO	40
Tabelle 10: Regressionsmodell Endpunkt iNO-Therapie	41
Tabelle 11: Regressionsmodell Endpunkt Tod	42

1 EINLEITUNG

1.1 Fragestellung der Arbeit

Die angeborene Zwerchfellhernie (CDH) ist ein seltenes und komplexes Krankheitsbild, welches durch die fehlende Anlage des Zwerchfells in der embryonalen Entwicklung entsteht. Der meist auf der linken Seite liegende, fehlende Verschluss des Zwerchfells erlaubt das Durchtreten von abdominellen Organen in den Thorax, die eine Verschiebung des Mediastinums zur kontralateralen Seite bedingen. Die komprimierte gleichseitige Lunge entwickelt sich hypoplastisch und es können zusätzlich strukturelle Veränderungen im gesamten Lungengewebe, insbesondere auch im pulmonalen Gefäßsystem, nachgewiesen werden. Vor allem durch die pulmonale Hypertension kommt es zu einer enormen Belastung für das fetale Herzkreislaufsystem und für die Lungenfunktion. Gemeinsam mit den häufig assoziierten zusätzlichen Fehlbildungen resultiert dies in der beträchtlichen Mortalität und Morbidität der CDH. Die Ausprägung der Folgeerscheinungen kann von einer nur leichten Beeinträchtigung des Kindes bis hin zum Tode reichen (1).

Die Herausforderungen an die medizinische Betreuung der Zwerchfellhernienpatienten und ihrer Eltern sind groß. So gibt es mit der intrauterinen Trachealballonokklusion bereits pränatal eine Therapieoption für besonders schwere Fälle (2). Postnatal muss in der intensivmedizinischen Betreuung über den Einsatz moderner Therapiemöglichkeiten, wie der Gabe von inhalativen Stickmonoxid (iNO), der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) oder der Hochfrequenzoszillationsventilation (HFOV), individuell entschieden werden. Prä- sowie postnatale Prognoseparameter spielen hierbei eine große Rolle (3). Auf diese etablierten Parameter stützen sich wichtige Behandlungsentscheidungen. Zusätzlich erlauben sie eine Einschätzung über den möglichen Verlauf und die resultierende Morbidität, die bei der Beratung der Eltern wichtig ist. Einige bereits validierte Prognoseparameter, wie die *Lung to head Ratio* (LHR) oder die Leberhernierung, konnten die Betreuung der Zwerchfellhernienpatienten in spezialisierten Zentren in den vergangenen Jahren deutlich verbessern (4). Von weiteren richtungsweisenden Messwerten könnten die Entscheidungsprozesse zusätzlich profitieren.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einsatz der kardialen Laborparameter Pro-BNP und Troponin-I als postnatale Prognoseparameter der angeborenen Zwerchfellhernie zu validieren. Hierzu nutzen wir den großen Patientenstamm, den die

Kinderklinik der Universitätsmedizin Mannheim als ECMO-Zentrum in der Vergangenheit aufgebaut hat.

Es galt zu überprüfen, ob anhand der Marker die kardiale Belastung abgeschätzt und damit Rückschlüsse über die benötigten Therapien und die Prognose der Erkrankung gezogen werden können. Endpunkte, die mit der Höhe des postnatal erhobenen Pro-BNP- und Troponin-I-Wertes verglichen wurden, waren das Überleben, der Bedarf einer ECMO und der inhalativen Stickmonoxid-Therapie sowie der Grad der chronischen Lungenerkrankung (CLD). Letztere diente zur Einschätzung der Morbidität. Beide Blutwerte wurden venös bei der Erstversorgung in den ersten 4 Lebensstunden entnommen. In einer explorativen Subgruppe wurde auch der Pro-BNP-Anstieg im weiteren Verlauf untersucht. Zusätzlich wurden schon etablierte pränatale Prognoseparameter wie die LHR, die Leberhernierung sowie postnatal das Gestationsalter, das Geburtsgewicht und die Blutgase in den ersten Lebensstunden erfasst.

Die zentralen Fragestellungen der vorliegenden Doktorarbeit sind folglich:

- Welche Werte zeigen Pro-BNP oder Troponin-I bei Patienten mit CDH?
- Sind Pro-BNP oder Troponin-I als postnatale Prognoseparameter geeignet, eine Aussage über das Überleben, die ECMO-Wahrscheinlichkeit und die Entwicklung einer CLD zu machen und falls ja, was sind geeignete Grenzwerte?
- Welchen Stellenwert haben diese im Vergleich zu anderen postnatalen Parametern?

Zusätzliche Fragestellungen sind:

- Wie entwickelt sich der Pro-BNP-Spiegel im Verlauf der Erkrankung?
- Kann man daraus Schlüsse auf das Überleben und die weitere Therapie ziehen?

1.2 Grundlagen zur angeborenen Zwerchfellhernie

1.2.1 Epidemiologie

Obwohl Fälle der angeborenen Zwerchfellhernie schon seit vielen Jahren bekannt sind, galt sie zu Beginn als eine meist zum Tode führende Erkrankung (5) (6). Erst im 20. Jahrhundert ist es der neonatalen Chirurgie gelungen, ein Überleben nach der operativen Versorgung zu ermöglichen und somit die Chancen, auch bei schweren Ausprägungsformen der CDH, zu verbessern.

Die CDH ist mit einer Inzidenz von $< 1-5:10000$ Geburten eine seltene Erkrankung (7). Eine 2015 veröffentlichte, große populationsbasierte Studie, die die epidemiologischen Daten von 31 Zentren auswertete, errechnete eine Prävalenz der CDH von $2,3/10000$ Geburten (8). Männliche Neugeborene sind tendenziell häufiger betroffen als weibliche (9, 10). Die vor einigen Jahren zunächst berichtete, erstaunlich niedrige Mortalitätsrate täuschte anfänglich über die tatsächliche Schwere der Erkrankung hinweg (11). Erst als Abtreibungen, Fehlgeburten und prähospitale Todesfälle, die mit dem Vorliegen einer CDH in Verbindung standen, mit in die Statistik eingerechnet wurden, ließ sich eine gerechtfertigte Aussage treffen und der Begriff der „hidden mortality“ wurde geprägt (12). Zusätzlich sind die veröffentlichten Zahlen zur Überlebensrate stark vom betrachteten Patientenkollektiv abhängig. Institutionsbasierte, *single center* Studien erreichen Überlebensraten von 70–80 % (13), wohingegen populationsbasierte Studien lediglich auf 68 % kommen (14).

Obwohl die Mechanismen der Lungeninsuffizienz und der persistierenden pulmonalen Hypertension heute besser verstanden sind, ist die Mortalität mit knapp 50 % immer noch als sehr hoch einzuschätzen (15).

Die Morbidität ist aufgrund der größeren Anzahl überlebender Kinder mit schwerem Krankheitsverlauf in den letzten Jahren gestiegen. Zu den in Langzeituntersuchungen festgestellten Folgeerkrankungen gehören unter anderen Gedeihstörung, gastroösophagealer Reflux, verzögerte neurologische Entwicklung, eingeschränkte Zwerchfellfunktion, Hörverlust als Nebenwirkung der Antibiotikatherapie, Reherniation oder Thoraxdeformitäten (16-23). Auch pulmonal sind viele Patienten mit CDH langfristig eingeschränkt. Die durch die CDH bedingte Lungenhypoplasie und pulmonale Hypertonie bzw. Lungenschädigungen durch Operation oder Beatmung können später in einer erhöhten Infektanfälligkeit oder Ventilationsstörungen – obstruktiv wie auch restriktiv – resultieren (17, 18, 20).

1.2.2 Formen und assoziierte Fehlbildungen

Die CDH kann durch ihre anatomische Lage eingeteilt werden. Am häufigsten ist die posterolaterale Bochdalek-Hernie, die seitlich neben der Wirbelsäule im Bereich des Trigonum lumbocostale lokalisiert ist. Sie tritt zu 90–95 % auf. Weiter unterscheidet man ventrale Hernien, hier vor allem die para- oder retrosternale Morgagni-Hernie. Sie befindet sich im Bereich des Trigonum sternocostale und ist mit 2–5 % der Fälle sehr

viel seltener (1, 24, 25). Eine Rarität sind Zwerchfeldefekte an anderen Stellen, zum Beispiel im Zentrum des Zwerchfells oder aber auch mehrere Defekte an unterschiedlichen Lokalisationen (26) (27). Zu 80–85 % liegt die CDH linksseitig, in ca. 15 % der Fälle rechtsseitig und nur zu 1–2 % bilateral. Nur sehr selten kann es auch zum kompletten Fehlen des Zwerchfells kommen (28) (29).

Weiterhin kann man die Patienten bezüglich des Vorhandenseins von weiteren Fehlbildungen einteilen. In mehr als der Hälfte der Fälle tritt die angeborene Zwerchfellhernie isoliert auf und es kommt nur zu weiteren Pathologien, die direkt durch den Defekt im Zwerchfell sowie durch die Veränderungen des Lungenparenchyms bedingt sind. Beispiele hierfür sind die Verlagerung des Herzens zur kontralateralen Seite, ein persistierender Ductus arteriosus (PDA) und Foramen ovale (PFO), intestinale Malrotation durch die Hernierung der abdominalen Organe und diverse Thoraxdeformitäten (30).

Die CDH kann aber auch assoziiert mit anderen Malformationen oder als Teil eines angeborenen Syndroms diagnostiziert werden.

Bei den assoziierten Malformationen, die bei etwa 30–40 % auftreten, sind vor allem das Herz und die großen Gefäße betroffen. Es werden kardiovaskuläre Fehlbildungen wie Ventrikelseptumdefekt oder Transposition der großen Gefäße in der Literatur beschrieben. Weitere Fehlbildungen betreffen das urogenitale, das muskulo-skeletale und das gastrointestinale System. Bei intrauterin verstorbenen Patienten ist die Zahl der von diesen Fehlbildungen betroffenen Kinder deutlich höher. Hier stehen vor allem Defekte des neurologischen Systems im Vordergrund (31).

Ein Nachweis genetischer Veränderungen findet sich bei 10–30 % der erkrankten Kinder. Dazu zählen zum einen numerische chromosomale Abberationen wie Trisomie 13, 18, 21 oder Monosomie 45, X0, aber auch strukturelle chromosomale Aberrationen wie Deletionen oder Translokationen. Zum anderen kann die CDH auch im Rahmen einer polygenetischen syndromalen Erkrankung auftreten. Hier werden vor allem das Cornelia-De-Lange-Syndrom, das Wolf-Hirschhorn-Syndrom, das Fryns-Syndrom und das Pallister-Kilian-Syndrom in der Literatur genannt (32, 33).

1.2.3 Embryonalentwicklung von Zwerchfell und Lunge

Das Zwerchfell entwickelt sich zwischen der 4.-10. SSW (Schwangerschaftswoche) und ist stark mit der embryonalen Faltung und der Trennung der Körperhöhlen verbunden (34). Bei diesem komplexen Prozess entsteht die pyramidenförmige pleuro-

peritoneale Falte (PPF), die einer transienten Vorläuferstruktur des Zwerchfells entspricht. Sie erstreckt sich in zervikaler Höhe zum Mesenterium des Ösophagus und geht ventral in das häutige Septum transversum, das aus Mesoderm im Halsbereich entstanden ist, über. Durch die Abfaltung des Embryos um eine transversale Achse kommen Septum transversum und die PPF weiter kaudal in einer thorakalen Position zu liegen. Zunächst bestehen über die pleuroperitonealen Kanäle noch Verbindungen zum Peritonealraum, die sich jedoch später schließen. Der frühere zervikale Ursprung erklärt die spätere Innervation durch die Anteile der Spinalnerven C3–C5 (35). Die Muskulatur des Zwerchfells bildet sich durch Einwanderung von Myoblasten aus dem zervikalen Bereich.

Die Entwicklung der Lunge beginnt ebenfalls bereits während der frühen Embryogenese und dauert bis nach der Geburt an. In der 4. SSW kommt es zur Ausbildung der Lungenknospe aus den ventralen Teilen des Vorderdarms, womit die Lunge einen entodermalen Ursprung hat. Durch immer weitere Aufzweigungen der Lungenknospen entstehen nach und nach die Bronchien, Bronchiolen, Acini und Alveolen (36).

1.2.4 Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie der CDH ist noch nicht ausreichend geklärt. Obwohl das häufig sporadische Auftreten in eine andere Richtung weist, gibt es immer mehr Evidenzen, die der Genetik eine wichtige Rolle zusprechen. So geht man heute in vielen Fällen von einem multifaktoriellen Geschehen aus, beeinflusst durch eine genetische Prädisposition und teratogene Umweltfaktoren (37). Zu den schädlichen exogenen Einflüssen während der Schwangerschaft gehören konsumierte Noxen wie Alkohol und Rauchen, Medikamente, ionisierende Strahlung, Virusinfekte, Insektizide und andere toxische Substanzen (38-42).

Es wurden diverse strukturell veränderte Genloci bei Kindern mit CDH nachgewiesen. In Tiermodellen mit Mäusen konnte ein Zusammenhang zwischen einem Zwerchfelldefekt und Veränderungen in einzelnen Genen wie beispielsweise GATA4, FOG2, SLIT3, COUP-TFII oder WT1 gezeigt werden (43-47).

Weiter können Genloci syndromaler Erkrankungen, wie das Gen NIPBL, das mit dem Cornelia-De-Lange-Syndrom assoziiert wird, mit dem Auftreten eines Zwerchfelldefekts in Verbindung gebracht werden (48, 49). Die genetische Heterogenität lässt zunächst keinen Schluss auf ein einzelnes verantwortliches Gen zu. Vielmehr scheinen

unterschiedliche Gendefekte Einfluss auf die Entwicklung des Zwerchfells zu haben, was ein gemeinsames Wirken auf einen finalen Signalweg, beziehungsweise eine Interaktion auf Proteinebene nahelegt.

Große Fortschritte zum Verständnis der CDH trugen vor allem die Tierexperimente an Ratten bei. Hier wurde bei neugeborenen Ratten mithilfe des Herbizids Nitrofen ein ähnliches Krankheitsbild induziert. Das Nitrofen-Modell ließ Rückschlüsse auf einen Zusammenhang zwischen der angeborenen Zwerchfellhernie und einem Ungleichgewicht im Vitamin-A-Stoffwechsel zu (50). Viele der nachgewiesenen Genmutationen beeinflussen seine Signalwege und Mechanismen auf zellulärer Ebene. Tierversuche zeigten die Entstehung einer Zwerchfellhernie bei Ratten mit Vitamin-A-Mangel (51). Bei gleichzeitiger Gabe von Vitamin-A und Nitrofen verringerte sich die Inzidenz der Zwerchfellhernie bei den Nachkommen (52). *Knockout*-Mäuse für den Retinoidrezeptor brachten Nachwuchs mit angeborener Zwerchfellhernie hervor (53). Neben Nitrofen konnten auch weitere Substanzen wie Bisdiamine, BPCA und SB-210661 identifiziert werden, die den Vitamin-A-Stoffwechsel beeinflussen. Ihnen gemein ist die hemmende Wirkung auf die Retinal-Dehydrogenase-2 (RALDH2), ein Schlüsselenzym für die Produktion von Retinsäure im sich entwickelnden Embryo (50, 54, 55). Beursken et al. konnten 2010 ein weiteres Indiz für die Rolle des Vitamin-A-Stoffwechsels erbringen, indem nachgewiesen wurde, dass Kinder mit CDH einen um die Hälfte verringerten Blutwert für Retinol und das Retinolbindungsprotein aufwiesen. Diese Werte schienen unabhängig von den maternalen Werten, welche im Normalbereich lagen (56).

Auch im Bereich der Pathophysiologie halfen die Nitrofen-Modelle weiter. Es konnte gezeigt werden, dass sich die Lungenhypoplasie schon sehr früh in der Schwangerschaft und damit auch vor Schluss des Zwerchfells entwickelt (57). Es entstand die „Dual-Hit-Hypothese“, welche die Lungenhypoplasie als Resultat zweier schädigender Einflüsse beschreibt. Zum einen soll es durch das Einwirken von Nitrofen in der Schwangerschaft zu einer Beeinflussung der Entwicklung des Lungenparenchyms beidseitig kommen. Zum anderen wird die ipsilateral des Zwerchfelldefekts gelegene Lunge zum späteren Zeitpunkt durch das Hernieren der abdominalen Organe geschädigt. Weiter wurde gezeigt, dass die nitrofenexponierten Ratten eine eingeschränkte pulmonale Aufzweigungsmorphologie sowie eine abgeschwächte epitheliale Zelldifferenzierung und -proliferation aufzeigten (58).

1.3 Therapie der angeborenen Zwerchfellhernie

1.3.1 Fetale Therapie

Ist aufgrund der vor Geburt durchgeführten Untersuchungen von einem sehr schweren Verlauf der CDH auszugehen, besteht die Möglichkeit der pränatalen Intervention mittels Trachealballon. Indikation hierfür sind eine sehr stark ausgeprägte Lungenhypoplasie bzw. die starke Hernierung von Leberanteilen, welche postnatal nur geringe Überlebenschancen versprechen. Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass durch Dekompression der fetalen Lunge eine Umkehr der pathologischen Veränderungen erzielt werden kann (59, 60). Der Versuch, die gewonnenen Erkenntnisse auf den Menschen zu übertragen, blieben aufgrund der enormen Komplikationen jedoch erfolglos. Die offene pränatale Defektdeckung resultierte in einer gesteigerten Zahl der Frühgeburten sowie einer erhöhten maternalen Sterblichkeit. Zusätzlich zeigte sich, dass die fetale Defektdeckung einer optimalen postnatalen Versorgung nicht überlegen war (61). Ein erfolgreicherer Ansatz, die Lunge schon pränatal zu entlasten, stellt der temporäre Verschluss der Trachea da. Die so entstehende Ansammlung von Lungenflüssigkeit erhöht den intraalveolären Druck, welcher der Kompression der Lunge durch die hernierten Organe entgegengewirkt. Dies resultiert nicht nur in der gesteigerten Proliferation von Lungengewebe, sondern auch in der Umkehr der durch die CDH bedingten morphologischen Veränderungen des Lungenparenchyms (62-65). Zu Beginn erfolgte der tracheale Verschluss mit der sogenannten Fetendo-Technik, bei der nach Dissektion des fetalen Halses ein Metallclip eingesetzt wurde (66, 67). Obwohl sich auch diese Methode verkürzend auf die Schwangerschaftsdauer auswirken konnte und sich deshalb nicht durchsetzte, konnten die positiven Effekte des trachealen Verschlusses bestätigt werden (64). Methode der Wahl ist aktuell die vorübergehende fetoskopische endoluminale Tracheal-Okklusion (FETO), die von dem ständigen Fortschritt der minimalinvasiven Chirurgie profitieren konnte (2). Hierbei wird ein 3 mm-Fetoskop über die mütterliche Bauchdecke in die Gebärmutter, dort in den Mund des Fötus eingeführt und ein Ballon bis direkt über der Carina platziert. Der Fötus wird zuvor ultraschallgesteuert intramuskulär sediert und analgisiert. Der intraluminal sitzende Ballon blockiert die Trachea, ohne dabei ischämische oder mechanische Schäden zu riskieren (68, 69). In einer randomisierten Studie mit 24 Patienten, die Kinder mit FETO und Kinder mit alleiniger postnataler Therapie verglichen, fanden sich zunächst keine Unterschiede im Überleben oder der Morbidität. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass vor allem die Kinder mit schwerster Lungenhypoplasie von dem pränatalen Eingriff profitierten (70). Bei

einem größeren Kollektiv von 210 Patienten konnten Jani et al. bessere Überlebenschancen für pränatal fetoskopisch behandelte Kinder, bei links- als auch rechtsseitiger CDH, aufzeigen. Bei der FETO-Gruppe mit L-CDH überlebten 49 % im Vergleich zu 24 % der Gruppe ohne pränatale Therapie. Bei R-CDH ergab sich sogar eine Differenz von 35 % (71). Diese Ergebnisse konnten Ruano et al. bestätigen (72). Indiziert ist die FETO bei Patienten mit sehr schlechter Prognose. In diese Gruppe fallen vor allem Kinder mit einer LHR < 1 und einem „liver-up“-Status. Kontraindikationen sind genetische Auffälligkeiten und multiple Fehlbildungen (73) (74). Die Intervention sollte zwischen der 26.–28. SSW erfolgen. Auch ein Einsatz nach der 30. SSW ist möglich. Durch die kürzere Dauer des Verschlusses ist der Benefit zwar kleiner, es kann jedoch ein höheres Gestationsalter sicher erreicht werden (74) (75). Die elektive Entfernung des Ballons erfolgt möglichst spät in der Schwangerschaft, jedoch vor Geburtsbeginn. Bei vorzeitigen Wehen muss eine notfallmäßige Entfernung erfolgen (65). Zu den möglichen Komplikationen zählen unter anderen die Verletzungen des Fötus, das Auslösen eines Amnioninfektionssyndroms, die Entwicklung eines Polyhydramnions und ein zu früher Geburtsbeginn (70, 71).

1.3.2 Postnatales Management

Das CDH-EURO-Konsortium einigte sich 2010 nach Sichtung und Validierung der aktuellen Literatur und wissenschaftlicher Erfahrung aus Zentren mit mehr als 10 CDH-Fällen pro Jahr auf einen Konsens bezüglich eines standardisierten postnatalen Managements. Eine Aktualisierung erfolgte 2015 (76).

Pränatal sollen die absolute und die relative LHR sowie die Position der Leber bestimmt werden. Die vaginale Entbindung oder Sectio caesarea soll in einem tertiären Perinatalzentrum, möglichst nach der 39. SSW, geplant werden (76-78). Im Falle einer Frühgeburt vor der 34. SSW sollen der Schwangeren Steroide verabreicht werden (3, 76, 77, 79).

Bei der postnatalen Versorgung steht vor allem die Stabilisierung des pulmonalen Systems im Vordergrund.

- Durch primäre Intubation sollen die Atemwege gesichert und das Neugeborene vorsichtig beatmet werden (PIP 20–25 cmH₂O, PEEP 2–5 cmH₂O). Ziel sollte es sein, eine präduktale Sättigung von 80–95 % zu erreichen.

- Weiterhin sollte durch die Anlage einer naso- oder orogastralen Sonde der Magen entlastet werden.
- Für eine ausreichende Analgesie und Sedierung ist zu sorgen.
- Vom Einsatz von Surfactant ist abzusehen.
- Bei pulmonaler Hypertonie können vasoaktive Substanzen wie iNO eingesetzt werden.
- Bei kritischem Verlauf kann ggf. ECMO indiziert sein.
- Eine chirurgische Korrektur sollte erst nach kardiopulmonaler Stabilisierung erfolgen (3, 76-78, 80).

1.3.2.1 Therapie mit inhalativen Stickstoffmonoxid (iNO)

Viele Studien konnten nachweisen, dass eine iNO-Therapie bei Neugeborenen mit einer pulmonalen Hypertonie zu einer Senkung der Mortalität und des Bedarfs an ECMO führt (81, 82). Stickstoffmonoxid diffundiert rasch über die Alveolen in die glatte Muskulatur der pulmonalen Gefäße. Hier aktiviert es, wie das endogene NO, die lösliche Guanylatzyklase, die über die Umwandlung von Guanosin triphosphat zum cyclischen Guanosinmonophosphat zu einer Vasodilatation führt. Der Einsatz bei Patienten mit Zwerchfellhernie zeigte bisher unterschiedliche Ergebnisse und kann deshalb nicht generell empfohlen werden (83, 84). Eine Indikation zur Therapie der pulmonalen Hypertonie ist hier eine präduktale Sauerstoffsättigung unter 85 % und/oder Hinweise für eine Minderperfusion der Organe. Das EURO-Consortium empfiehlt bei einem Oxigenierungsindex von 20 oder höher und/oder einer Differenz der prä- und postduktalen Sättigung von 10 % oder mehr den Beginn einer iNO-Therapie für mindestens eine Stunde. Eine Wirkungssteigerung bei Erhöhung der Dosis konnte bisher nicht gezeigt werden, jedoch kam es in einer Studie zu einem gesteigerten Bedarf an ECMO nach iNO-Gabe (85). Deshalb sollte die Therapie bei fehlender Besserung abgebrochen werden, um alternative Behandlungen nicht zu verzögern (76).

1.3.2.2 Extrakorporale Membranoxigenierung

Die extrakorporale Membranoxigenierung (ECMO) ist ein Organersatzverfahren, das durch einen kardiopulmonalen Bypass über eine künstliche Lungenmembran und eine Pumpe den Gasaustausch und den systemischen Kreislauf aufrechterhält. So kann bei betroffenen Patienten die Oxigenierung gesichert werden, während sich die Lunge erholen kann und weitere Barotraumata durch die Beatmung verhindert werden

können. Zu den häufigsten Indikationen zur ECMO-Therapie bei Neugeborenen zählen Mekoniumaspiration, die angeborene Zwerchfellhernie und eine persistierende pulmonale Hypertonie (86, 87). Der Nutzen der ECMO-Therapie bei Kindern mit angeborener Zwerchfellhernie ist umstritten. Im ECLS-Report der *Extracorporeal Life Support Organization* wird eine Überlebensrate von 51 % der mit ECMO therapierten CDH-Patienten beschrieben. Sichere Prognoseparameter, welche Kinder von einer ECMO-Therapie profitieren, konnten nicht bestimmt werden (87). Ihren Einsatz findet sie deshalb bei Patienten, bei denen die konventionelle Therapie zu keiner Stabilisierung der kardiopulmonalen Situation geführt hat (76).

1.3.3 Chirurgische Therapie

Neben der intensivmedizinischen Betreuung stellt der chirurgische Verschluss des Zwerchfeldefekts und damit die Wiederherstellung der anatomischen Trennung von Thorax und Abdomen die zweite Säule der Therapie der CDH dar. Dabei hat es sich gezeigt, dass eine Operation zu einem späteren Zeitpunkt einer frühen Versorgung überlegen ist. In den meisten Fällen wird der Eingriff deshalb erst nach Stabilisierung des Patienten geplant (88). Ob es sich dabei um einige Tage oder sogar Wochen handelt, muss im Einzelfall entschieden werden. Als stabil kann ein Patient eingeschätzt werden, wenn sein mittlerer arterieller Blutdruck im Normalbereich seines Gestationsalters liegt, die prädunktale Sättigung zwischen 85 % und 95 % bei einer Sauerstoffgabe von unter 50 % liegt, der Laktatspiegel unter 3 mmol/l und eine Urinausscheidung von mehr als 2 ml/kg/h besteht (77). Bei diesen Patienten liegt die postoperative Überlebensrate zwischen 79 und 92 % (89, 90).

Die Verschlussart ist abhängig von der Defektgröße. Kleinere Defekte können mit einer Naht versorgt werden, bei größeren wird ein Patch, meist aus Goretex-Dualmesh, eingenäht (91). Durch Einsatz eines konischen Patches kann der abdominelle Raum vergrößert und damit die Spannung auf die Nähte und somit auch das Rezidivrisiko verringert werden (92). Insgesamt ist die Rezidivrate bei gepatchten Defektdeckungen höher als bei genähten (93, 94). Alternativ gibt es die Möglichkeit des Verschlusses durch einen Schwenklappen des Latissimus dorsi oder der abdominellen Muskulatur (95-97).

Komplikationen des chirurgischen Eingriffs sind – neben Blutungen und Infektionen – intestinale Verwachsungen, Pleuraerguss und Chylothorax. Zusätzlich kann es durch die Verschiebung der abdominellen Organe zurück in den zu kleinen Bauchraum zu

einer erhöhten Spannung der Haut und der Gefahr eines abdominellen Kompartmentsyndroms kommen. Ein vorübergehender Verschluss des Bauchschnitts mit einem weiteren Patch kann dann nötig sein (98, 99).

Es kann sowohl offen chirurgisch durch Laparo- oder Thorakotomie als auch minimal-invasiv durch Thorako- oder Laparoskopie interveniert werden. Die Wahl der Operationsmethode ist abhängig von unterschiedlichen Faktoren. Bei instabileren Verhältnissen nach ECMO-Therapie, unter Hochfrequenzbeatmung oder bei hernierter Leber ist der offene Zugang vorzuziehen (100-102). Vorteil, vor allem bei größeren Defekten, ist die bessere Übersicht des Operationsgebiets. Diese ermöglicht neben der optimalen Mobilisierung der Zwerchfellränder und der sicheren Verankerung des Patches auch das Erkennen von Rotationsanomalien des Darms. Die Laparotomie wird am häufigsten durchgeführt (103). Vorteile der minimal-invasiven Versorgung sind die deutlich kleineren Narben und die intra- sowie postoperative Stressreduktion (104). Zusätzlich kommt es seltener zu Thoraxdeformitäten, Narbenhernien, muskulo-skeletalen Störungen und Verwachsungen des Darmtraktes (103, 105, 106). Nachteil ist vor allem die höhere Rezidivrate (105, 107). Durch die CO₂-Insufflation kann es zusätzlich zur Hyperkapnie und Azidose kommen (107). Es muss individuell entschieden werden, welcher Patient sich für das endoskopische Verfahren eignet.

1.4 Prognose der angeborenen Zwerchfellhernie

Durch die fortwährende Weiterentwicklung der pränatalen Diagnostik, der intensivmedizinischen Betreuung und der chirurgischen Versorgung der CDH konnte die Mortalität immer weiter gesenkt werden. Durch die besseren Chancen für Kinder vor allem mit einem sehr großen Defekt stieg aber auch die Morbidität im Krankheitsverlauf.

Bei etwa 30 % bis 50 % der Patienten kommt es zu pulmonalen Komplikationen (108-112). Die hypoplastische und strukturell veränderte Lunge kann nach Geburt sehr leicht durch die mechanische Belastung und durch zu toxische Sauerstoffkonzentrationen der Beatmung geschädigt werden. Auch bei einer sanften Beatmung kann dies nicht ganz verhindert werden. Neben der Beatmung gehören auch ECMO-Therapie, Defektgröße und Patchdeckung zu prädisponierenden Faktoren (19). Diese können in bronchopulmonaler Dysplasie (BPD), auch als chronische Lungenerkrankung (CLD) bezeichnet, persistierender pulmonaler Hypertension, Bronchospasmen und einer erhöhten Infektanfälligkeit resultieren. Bis zu 33 % der Patienten mit CDH benötigen eine

längerfristige Sauerstofftherapie, auch nach der Entlassung (19, 113-115). Die Lungenfunktion selbst scheint nur sehr mild eingeschränkt zu sein und verbessert sich häufig noch nach den ersten 6 Monaten (116). Hier sind sowohl restriktive als auch obstruktive Ventilationsstörungen beschrieben (16, 19, 23, 117).

Weitere Langzeit-Komplikationen sind kardiovaskuläre und gastrointestinale Erkrankungen (der gastroösophageale Reflux), Entwicklungsstörungen, neurokognitive Störungen und muskulo-skeletale Veränderungen.

Um eine altersentsprechende Entwicklung des Kindes zu ermöglichen, scheinen regelmäßige Nachuntersuchungen sinnvoll. Mögliche Folgeerkrankungen der CDH sowie der langen intensivmedizinischen Versorgung können so rechtzeitig erkannt und behandelt werden. Ein einheitliches Nachsorgekonzept hat sich noch nicht durchgesetzt, ein solches zu erarbeiten sollte aber zukünftig ein Ziel sein.

1.5 Prognoseparameter

Prognoseparameter, die vor sowie nach der Geburt erhoben werden, erlauben eine Einschätzung des Schweregrades der CDH und der damit zusammenhängenden Konsequenzen für die Therapieplanung und das Outcome. Bei der CDH sind hauptsächlich der Grad der Lungenhypoplasie und die postnatale pulmonale Hypertension für den Verlauf der Erkrankung bestimmend. Sie können durch die Prognoseparameter abgeschätzt werden, um über ein bestmögliches Management, prä- wie auch postnatal, zu entscheiden.

1.5.1 Pränatale Prognoseparameter

Die Mehrzahl der Fälle einer Zwerchfellhernie wird schon pränatal erkannt. Dies ist bereits zwischen der 16. und 24. SSW möglich (118). Schon allein der Zeitpunkt der Diagnose gilt als unabhängiger Mortalitätsfaktor. Da größere Defekte früher im Ultraschall erkennbar sind, ist die Prognose umso schlechter, je früher eine Diagnose gestellt wird, insbesondere vor der 25. SSW (119, 120). Eine Abschätzung der Lungenhypoplasie sollte so früh wie möglich erfolgen. Um das Ausmaß des Krankheitsbildes möglichst komplett und akkurat eruieren zu können, kommen hochauflösender Ultraschall, fetales MRT, Echokardiografie und genetische Testungen zwischen der 20. und 24. SSW zum Einsatz. Die dabei gemessenen Ergebnisse helfen bei der Einschätzung des Schweregrades und der Prognose. Wichtig ist dies vor allem für das weitere

Monitoring während der Schwangerschaft, den Bedarf einer pränatalen Therapie, die Planung für Ort und Modus der Geburt sowie für den Anspruch an die postnatale Therapie. Hier haben sich schon einige Parameter international etabliert. Die ständige Güteprüfung und Testung ergänzender Werte sollte jedoch ein Ziel bleiben.

1.5.1.1 Pränatale Sonographie

Nicht nur bei der frühzeitigen Diagnose kommt der Sonographie ein hoher Stellenwert zu. Sie ermöglicht auch einen dreidimensionalen Eindruck der Begebenheiten in Thorax und Abdomen und erlaubt so eine Einschätzung der Lungenentwicklung, des Lungenvolumens und des Ausmaßes der Verlagerung von Mediastinum sowie der abdominalen Organe. Die Lage des Zwerchfelldefektes und die Hernierung – vor allem der Leber – in den Thorax können erfasst werden. Auch das Vorliegen weiterer Fehlbildungen und damit der Hinweis auf eine syndromale Erkrankung kann untersucht werden.

Zum Abschätzen der Lungenhypoplasie hat sich das zweidimensionale Ausmessen der Lung to head Ratio etabliert. Sie gilt als einer der wichtigsten Prognoseparameter bezüglich der Mortalität und der Morbidität (121, 122).

Auch die Hypoplasie des linken Ventrikels bei Kindern mit linksseitiger CDH wurde zu erfassen versucht, um das Ausmaß des Einflusses der Erkrankung auf das Herz-Kreislaufsystem zu beurteilen. Die LV/RV-Ratio beschreibt das Verhältnis des Durchmessers des linken Ventrikels (LV) zum rechten Ventrikel (RV), gemessen im 4-Kammerblick. Je geringer der Index, desto kleiner der linke Ventrikel und desto schlechter die Prognose (123). Diese Theorie ließ sich jedoch im Verlauf nur teilweise bestätigen. Es zeigte sich, dass mittel- bis leichtgradig hypoplastische linke Ventrikel nach chirurgischer Defektdeckung postnatal sich in ihrer Größe weitgehend an die von gesunden Kindern anpassten. Nur sehr starke Linksherzhypoplasien scheinen mit der Mortalität zu korrelieren (124).

Versuche, mithilfe der 3D-Sonographie einen genaueren direkten Messwert der ipsilateralen Lunge zu erhalten, waren bisher jedoch noch nicht erfolgreich. Die zweidimensionale Messung zeigt sich noch als überlegen (125).

1.5.1.2 Fetale Magnetresonanztomographie

Zusätzlich zur Sonographie kann die fetale MRT, vor allem bei komplexen Fehlbildungen wie der CDH, weitere wichtige Informationen zur Evaluierung des Krankheitsbildes

liefern. Vorteile gegenüber der Sonografie sind die Unabhängigkeit von einer möglichen ungünstigen Kindslage sowie dem Körperhabitus der Mutter, der die Bildqualität negativ beeinflussen kann (126). Die MRT findet nicht nur in der Diagnostik unklarer Fälle ihren Einsatz, sondern hat sich durch die Messung weiterer wichtiger Prognoseparameter dauerhaft etabliert. Zu diesen gehört das fetale Lungenvolumen (FLV), die Herniation der Leber und der McGoorn-Index.

Durch die hohe Bildqualität der MRT kann eine sehr präzise Messung des Lungenvolumens, ipsi- sowie kontralateral der Hernie, vorgenommen werden (127). Wie auch die LHR ist das FLV abhängig vom Gestationsalter. Mit folgender Formel kann das dem Gestationsalter entsprechende, erwartete FLV berechnet werden (128):

$$eFLV = 0,0033 g^{2,86}$$

Der gemessene Wert des Patienten und der Normalwert bilden das relative (observed/expected) FLV. Neben Neff et al. konnten auch weitere Studien den sehr guten Vorhersagewert des rFLV bezüglich der Überlebenschancen und dem ECMO-Bedarf zeigen (127, 129, 130). Weiter kann mithilfe des rFLV auch eine Aussage über die Entwicklung einer CLD gemacht werden (131).

Eine weitere Möglichkeit, das Lungenvolumen zu berechnen, stellt die 3D-Bildgebung dar. Hierbei wird zunächst das Volumen des gesamten Thorax und des Mediastinums vermessen, um dann durch Subtraktion der beiden Messwerte das Lungenvolumen zu erhalten. Setzt man das gemessene in Relation zum erwarteten Lungenvolumen, erhält man die „percent predicted lung volume“ (PPLV). Kinder mit einer PPLV < 15 % benötigten in einer Studie von Barnewolt et al. signifikant länger ECMO und hatten eine Überlebensrate von 40 % (129). Aufgrund der geringen Fallzahl von nur 14 Kindern muss die PPLV jedoch weiter evaluiert werden.

Bei isolierter linksseitiger CDH spielt die Herniation der Leber eine wichtige Rolle. Wenn diese in den Thorax verschoben ist („liver up“), kann das als negativer Prädiktor für das Überleben gewertet werden (132-134). Da hierbei nur zwischen „liver up“ oder „liver down“ unterschieden wird, gibt es mehrere Ansätze, das Ausmaß der Herniation mithilfe der MRT zu quantifizieren. Cannie et al. entwickelten die „liver to thorax ratio“ (LiTR). Sie nutzten den Processus xiphoideus sowie den korrespondierenden Wirbelkörper als gedachte Grenze des Thorax und berechneten das Lebervolumen oberhalb

davon. Vor allem in Kombination mit dem rFLV konnte die Überlebenswahrscheinlichkeit genauer vorhergesagt werden (130).

Zusätzlich zur Lungenhypoplasie ist die Veränderung des Lungenparenchyms und die sich hierdurch entwickelnde pulmonale Hypertension entscheidend für den Verlauf der Erkrankung. Postmortale Studien zeigten, dass es bei Kindern mit CDH neben der pulmonalen Hypoplasie auch zu einer verringerten alveolaren Austauschfläche, einer Unterentwicklung des pulmonalen Gefäßbettes und einer gesteigerten Muskularisierung der präaziniären Arterien kommt (135-138).

Um diesbezüglich pränatal eine zuverlässige Aussage zu machen, kann der sogenannte McGoon-Index (MGI) bestimmt werden. In ihn fließen Messwerte des Durchmessers der rechten und linken Pulmonalarterie sowie der Durchmesser der Aorta descendens auf Höhe des Zwerchfells ein (139, 140):

$$\text{McGoon Index} = (\text{Durchmesser RPA} + \text{LPA}) / \text{Durchmesser AOD}$$

Ein niedriger fetaler Wert ist ein Indikator für eine schlechtere Prognose. Vuletin et al. bestimmten die Durchmesser pränatal mithilfe der MRT und konnten zeigen, dass Werte unter 0,88 mit systemischen bis suprasystemischen pulmonalarteriellen Drücken postnatal assoziiert sind (141).

Weiterhin gibt es Versuche, mithilfe von diffusionsgewichteter MRT pathologisches von gesundem Lungengewebe zu unterscheiden. Die hierzu gemessenen Diffusionskoeffizienten zeigten vor allem auf der ipsilateralen Seite der CDH Unterschiede zu Werten bei gesunden Feten. Die abweichende Dynamik der Diffusionskoeffizienten im Verlauf der Lungenentwicklung könnte ein Hinweis auf das Ausmaß der strukturellen Veränderungen der hypoplastischen Lunge sein (130). Um eine genaue Aussage zu treffen, müssen jedoch weitere Untersuchungen erfolgen.

1.5.1.3 Der CDH-CPI-Score

Viele der zuvor genannten Prognoseparameter erfassen den Einfluss der CDH auf unterschiedliche Systeme unabhängig voneinander. LHR und FLV messen das Lungenvolumen, der McGoon-Index die Pulmonalarterien, der Statuts „liver up/down“ beschreibt die viszerale Herniation. Ebenfalls prognosebeeinflussend ist das Vorhandensein weiterer Fehlbildungen sowie die Assoziation im Rahmen einer syndromalen

Erkrankung. Um die vielfältigen Informationen aus all diesen Parametern zusammen zu führen, bildeten Le et al. 2012 den Congenital Diaphragmatic Hernia Composite Prognostic Index (CDH-CPI) für die linksseitige CDH (142). Der Score besteht aus folgenden zehn pränatalen Parametern: dem fetalen Karyotyp aus der Amniozentese, den Hinweisen auf ein syndromale Erkrankung aus der genetischen Beratung, dem Vorliegen eines angeborenen Herzfehlers in der fetalen Herzchografie, LV/RV-Disproportionen, McGoorn-Index, Vorhandensein eines Bruchsacks in der MRT, die Position der Leber, LHR, PPLV und FLV. Bei entsprechend prognostisch günstigen Werten erhält der Patient +1, bei ungünstigen Werten 0 bzw. -1 Punkt. In einer retrospektiven Studie mit 63 Kindern mit linksseitiger CDH konnte ein positiver Zusammenhang zwischen dem CDH-CPI und dem Überleben gezeigt werden. Patienten mit einem Score von 8 oder höher hatten eine Überlebensrate von 90 %. Insgesamt konnte eine stärkere Korrelation des zusammengesetzten Indexes im Vergleich zu den einzelnen Parametern nachgewiesen werden. Die Ergebnisse sollten jedoch in einer größeren prospektiven, multizentrischen Studie bestätigt werden.

1.5.2 Postnatale Prognoseparameter

Auch postnatal bleibt das Vorhersagen schwerer Krankheitsverläufe ein wichtiges Ziel. Nur die rechtzeitige Erkennung von Hochrisiko-Patienten erlaubt die optimale Planung von Behandlungsstrategien und damit eine bestmögliche Therapie zur Einschränkung von Morbidität und Mortalität.

Allein bestimmte Grundvoraussetzungen konnten mit einer schlechteren Prognose assoziiert werden. Dazu gehören ein geringes Gestationsalter, ein niedriges Geburtsgewicht, die Lokalisation der Hernie, niedrige APGAR-Werte sowie zusätzliche Fehlbildungen (143-145). Durch technische Untersuchungen und die Bestimmung von Laborwerten erhofft man sich, weitere Aussagen über den Verlauf der Erkrankung treffen zu können.

1.5.2.1 Klinische Evaluierung

Mithilfe von in den ersten Lebensminuten erhobenen Parametern kann eine Einschätzung des Patienten erfolgen und das weitere Therapieregime angepasst werden. Zu nachweislich aussagekräftigen Faktoren gehören zum einen ein APGAR-Score < 5 sowie ein niedriges Geburtsgewicht. Die Auswertung der Daten von 71 Institutionen

konnte die stärkste Vorhersagewahrscheinlichkeit bei der gemeinsamen Betrachtung beider Parameter erzielen (144).

Brindle et al. errechneten einen klinischen Score, der neben APGAR und Geburtsgewicht noch weitere Faktoren mit einbezieht:

$$\begin{aligned} &1x \text{ (niedriges Geburtsgewicht)} + 1x \text{ (niedriger APGAR)} + 2x \text{ (fehlender APGAR)} \\ &+ 2x \text{ (schwere pulmonale Hypertension)} + 2x \text{ (schwere kardiale Anomalien)} \\ &+ 1x \text{ (chromosomale Anomalien)} = \text{CDH Score} \end{aligned}$$

Der so berechnete Score soll helfen, die Patienten in Risikogruppen einzuteilen. Bei einem Ergebnis von 0 besteht ein niedriges, bei 1–2 ein mittleres und bei Werten > 3 ein hohes Sterblichkeitsrisiko (146).

1.5.2.2 Postnatale Echokardiographie

Der schon erwähnte, pränatal messbare McGoon-Index findet auch postnatal seinen Einsatz. Mit ihm können die Schwere der pulmonalen Hypertension und die damit verbundene Mortalität eingeschätzt werden. Ist die Summe der Durchmesser von LPA und RPA kleiner als der Durchmesser der Aorta descendens, kann von einem erhöhten Widerstand in den Lungengefäßen ausgegangen werden. Bei einem Mc-Goon-Index von ≥ 2 sind normale Druckverhältnisse in den pulmonalen Gefäßen zu erwarten. Suda et al. beschrieben in einem retrospektiven Studiendesign mit 44 Patienten einen Grenzwert von 1,3 (140).

Zusätzlich zum Mc-Goon-Index kann mithilfe der Echokardiographie auch der PAI („pulmonary artery index“) bestimmt werden. Er setzt die Fläche der Pulmonalgefäße mit der Körperoberfläche (BSA) ins Verhältnis:

$$\text{PAI} = (\text{Fläche RPA} + \text{Fläche LPA})/\text{BSA}$$

Beide postnatal gemessenen Indices stehen in Zusammenhang mit der Mortalität (143, 147, 148). Takahashi et al. versuchten, zusätzlich den Schweregrad der Erkrankung bei überlebenden Patienten mit ihrer Hilfe vorherzusagen. Hierbei zeigte der PAI eine stärkere Aussagekraft (148).

Eine weitere Möglichkeit, die pulmonale Hypertension zu erfassen, bietet die Messung des Pulmonalarteriendrucks (PAP) mittels Doppler-Echokardiographie. Die Trikuspidalinsuffizienzmessung erlaubt indirekt die Abschätzung des PAP, welcher dann im Vergleich zum systemischen Druck (SAP) beurteilt werden kann. Die PAP/SAP-Ratio erlaubt eine Aussage über das Überleben der CDH-Patienten. Dillon et al. zeigten, dass Werte $< 0,5$ mit 100 %, jedoch Werte zwischen 0,5 bis 0,9 nur noch mit 75 % Überlebenswahrscheinlichkeit einhergingen. Bei einer Ratio von > 1 , also einem systemischen bzw. suprasystemischen Druck im pulmonalarteriellen System, verstarben alle Kinder der Stichprobe (149).

Der anhaltende pulmonale Hypertonus bedingt auch messbare hämodynamische Konsequenzen für das rechte Herz in Form von rechtsventrikulären Dysfunktionen und einer Dilatation aufgrund der gestiegenen Nachlast. Diese funktionellen und morphologischen Veränderungen können mithilfe der Gewebsdopplerechokardiographie gemessen werden. In einer aktuellen Studie konnte ein Zusammenhang mit der frühen diastolischen Funktion des RV und der Schwere der Erkrankung nachgewiesen werden (150). Die weitere Evaluierung der rechtsventrikulären Funktion und deren Einschränkungen könnten in Zukunft prognostisch hilfreich sein, unter anderem auch bei der Bestimmung des optimalen Operationszeitpunktes.

1.5.2.3 Postnatale Ventilationsparameter

Aufgrund der funktionellen Einschränkungen des pulmonalen Systems sind der Gasaustausch und die Sättigung des Blutes mit Sauerstoff nicht mehr ausreichend möglich. Eine niedrige postduktale Sauerstoffsättigung (pO_2) und eine hohe postduktale Kohlenstoffdioxidsättigung (pCO_2) sind Zeichen einer insuffizienten Ventilation. Mit den höchsten postduktalen Blutgaswerten in den ersten 24 Lebensstunden lässt sich die *Wilfort Hall/Santa Rosa Prediction Formula* (WHSR PF) berechnen (151):

$$\text{WHSR PF} = pO_2 (\text{max}) - pCO_2 (\text{max})$$

Den Cutoff-Wert legten Schultz et al. bei 0 fest. Kinder mit einem Wert von ≥ 0 hatten eine größere Überlebenschance. Park et al. prüften die WHSR-Formel und konnten für einen Grenzwert von -15,61 bei initial erhobenen Werten eine bessere Vorhersagekraft zeigen. Die Mortalität lag bei Kindern mit Werten darunter bei 72,7 %, im Vergleich zu einer Mortalität von 55,3 % bei einem Cutoff-Wert von 0. Auch bei der

Vorhersage des ECMO-Bedarfs scheint der Score eine Aussage zu erlauben (152). Bei Patienten, die eine ECMO-Therapie erhalten, ermöglicht das pCO₂ eine Aussage über die Prognose. In einer Studie von Hofmann et al., die 62 CDH-Patienten mit ECMO-Therapie untersuchte, überlebte kein Kind, dessen niedrigstes CO₂ vor ECMO-Beginn nicht unter 70 mmHg lag (153).

1.5.3 Laborchemische Prognoseparameter

1.5.3.1 Das Pro-BNP

Pro-BNP ist schon seit Längerem ein etablierter Labormarker vor allem im Bereich der Kardiologie (154-156). Seine Produktion ist insbesondere bei Herzinsuffizienz, aber auch bei Herzinfarkt hochreguliert. Erstmals konnte es im Hirn von Schweinen, später auch im menschlichen Hirn nachgewiesen werden und kam so zu dem Namen „brain natriuretic peptid“ (157). Hauptsächlich wird das natriuretische Peptid jedoch von den Kardiocyten des Herzens, vor allem der Ventrikel, in Form der inaktiven Vorstufen Pro-BNP produziert. Noch intrazellulär wird das 108 Aminosäuren lange Peptid in die aktive Form BNP und den inaktiven n-terminalen Rest (nt-Pro-BNP) gespalten und beides freigesetzt (158). Stimuli für die Freisetzung sind eine gesteigerte Druckbelastung, die Dehnung durch eine erhöhte Vorlast und die dadurch entstehende Belastung der Kardiocyten. Zuletzt konnte nachgewiesen werden, dass BNP auch von anderen kardialen Zellen, wie den Fibroblasten produziert wird. Hier geht man von einer neurohormonellen Regulation aus.

Das wirksame BNP ist 32 Aminosäuren lang und bindet an den A-Rezeptor, der dann über den Guanylatzyklase-Signalweg eine intrazelluläre cGMP-Erhöhung bewirkt (159). An den Gefäßen führt es über eine Muskelrelaxation zur Vasodilatation und es kommt zu einer Senkung der Vor- und Nachlast. Zusätzlich kann auch eine diuretische Wirkung von BNP in der Niere nachgewiesen werden. Hier resultiert eine gesteigerte Harn- und Natriumausscheidung in einer weiteren Entlastung des Herz-Kreislaufsystems. Ein zusätzlicher Effekt ist die Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und das Wachstum der Myozyten (159).

In der klinischen Diagnostik hat sich das Pro-BNP aufgrund seiner längeren Halbwertszeit im Vergleich zum BNP als Laborwert etabliert (160).

Seit einigen Jahren findet Pro-BNP auch einen Einsatz in der pädiatrischen Medizin (155, 161). Hier ist von höheren Normwerten als bei Erwachsenen auszugehen (162).

Nir et al. (2007) zeigten an 78 Kindern mit angeborenen Herzerkrankungen deutlich erhöhte Pro-BNP-Werte im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (163). Auch bei der pulmonalen Hypertension, primär sowie sekundär, konnten sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern signifikant höhere Werte gemessen und eine Korrelation mit einer erhöhten Sterblichkeit nachgewiesen werden (164-166).

Auf dieser Grundlage versuchten Baptista et al. einen Zusammenhang zwischen Pro-BNP und der Überlebenswahrscheinlichkeit bei Kindern mit CDH herzustellen. In einer Fall-Kontroll-Studie mit 28 Kindern zeigte sich eine positive Korrelation zwischen den zwei Faktoren für Pro-BNP-Werte $> 11,500$ pg/ml, gemessen am 1. Lebenstag (167).

Eine weitere Studie mit 27 Kindern kam zu dem Ergebnis, dass der am 1. Lebenstag gemessene Wert nicht nur bezüglich des Überlebens, sondern auch der respiratorischen Stabilität eine Aussage erlaubt. Weiterhin ergaben sich ansteigende Pro-BNP-Werte nach 1 Woche, unabhängig vom Outcome (168). Eine 2015 publizierte, retrospektive Studie mit einer Kohorte von 132 Patienten bestätigte diese Ergebnisse zum Teil. Die hier gemessenen Pro-BNP-Werte korrelierten mit dem Vorhandensein einer pulmonalen Hypertension und dem Bedarf einer ECMO-Therapie, konnten aber keine quantitative Aussage über den Schweregrad der Erkrankung machen (169). Eine größere prospektive, multizentrische Studie 2018, die im Verlauf der vorliegenden Arbeit erschien, konnte diese Ergebnisse jedoch nicht bestätigen (170).

1.5.3.2 Troponin-I

Troponin ist ein Proteinkomplex der Myofilamente der quergestreiften Herz- und Skelettmuskulatur, das in Troponin-I, -T und -Z unterteilt werden kann. Es ist über die Bindung von intrazellulärem Calcium sowie der Interaktion mit Aktin und Myosin maßgeblich an der Muskelkontraktion beteiligt. Das kardiale Troponin-I und -T unterscheiden sich strukturell von dem der Skelettmuskulatur und können deshalb als spezifische Biomarker für den Untergang von Kardiomyozyten genutzt werden (171, 172). Eine Troponin-T-Erhöhung wurde in vereinzelt Fällen, jedoch auch bei bestimmten Myopathien und bei akutem Nierenversagen dokumentiert, weshalb Troponin-I den zuverlässigeren Marker für einen kardialen Schaden darstellt (173). Das kardiale Troponin-I findet sich sowohl in der Vorhof-, als auch in der Ventrikelmuskulatur und kann nach Zelluntergang durch einen monoklonalen Antikörper im Blut gebunden werden. Nach

der Geburt sind die Troponin-I-Werte auch beim gesunden Kind erhöht und sinken graduell im Verlauf des ersten Lebensjahrs ab.

Bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie waren erhöhte Troponin-T-Level ein Marker für eine schlechtere Prognose (174). Snoek et al. versuchten, dieses Ergebnis auf Patienten mit CDH zu übertragen. Sie konnten signifikant höhere Troponin-T-Werte am 1. Lebenstag bei Kindern nachweisen, die verstarben und die im Verlauf ECMO benötigten. Nach multipler Testung waren die Ergebnisse jedoch nicht mehr signifikant (170).

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Patientenkollektiv

Basis der Dissertation war die retrospektive Analyse von Patienten mit angeborener Zwerchfellhernie, die im Universitätsklinikum Mannheim zwischen 2007 und 2012 geboren und deren Daten in einer prospektiven Datenbank erfasst wurden. Die Datenerhebung und Analyse erfolgte mit positivem Votum (MA-2021-848) der Ethik-Kommission II der Universität Heidelberg medizinische Fakultät Mannheim.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Um sicher zu stellen, dass die Neugeborenen nach einheitlichem Standard erstversorgt wurden, werden in dieser Arbeit nur Patienten berücksichtigt, die in der Frauenklinik des Universitätsklinikums Mannheim geboren (inborn) und somit nach den Empfehlungen des CDH-EURO-Konsortiums behandelt wurden. Voraussetzung für den Einschluss in diese Studien war die erfolgte Bestimmung und die Verfügbarkeit eines Pro-BNP-Wertes innerhalb der ersten 4 Lebensstunden. Weiterhin wurden nur Patienten eingeschlossen, welche die 34+0 SSW erreicht hatten. Früher geborene Kinder wurden aufgrund zusätzlicher Komplikationen nicht berücksichtigt.

Aufgrund von unbekanntem Einflussfaktoren wurden Patienten, die erst nach der Geburt an das Universitätsklinikum Mannheim verlegt wurden, ausgeschlossen. Patienten mit rechtsseitigem Zwerchfeldefekt wurden nicht in die Studie aufgenommen, da dieser eine nicht vergleichbare hämodynamische Situation bedingt. Zusätzlich waren multiple Fehlbildungen sowie der Verdacht einer syndromalen Erkrankung ein Ausschlussgrund.

2.3 Datenerhebung

Die Daten des Patientenkollektivs wurden in einer interdisziplinären Datenbank ermittelt. Es wurden aus digitalen und konventionellen Patientenakten Arztbriefe, klinische Befunde, Operationsberichte sowie klinikinterne Laborwerte herangezogen und ausgewertet. Die Erhebung der Basisdaten erfolgte prospektiv. Die für die Fragestellung dieser Arbeit relevanten zusätzlichen Prognoseparameter wurden retrospektiv erfasst.

2.3.1 Klinische Parameter

Als relevante klinische Einflussgrößen wurden insbesondere folgende Parameter erhoben: Geburtstermin in Schwangerschaftswochen, Geburtsgewicht in g, Leberhernie-rung präpartal und pränatale Versorgung mit einem Trachealballon.

2.3.1.1 LHR

Die Erhebung der LHR erfolgte mittels Sonographie. Diese wurde im Rahmen der pränatalen Versorgung von erfahrenen Untersuchern der DEGUM-Stufe II an der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der Universitätsmedizin Mannheim zu verschiedenen Zeitpunkten (< 28., 28.–32., 32.–36., > 36. SSW) durchgeführt. Es standen zwei Sonographiegeräte zur Verfügung: „Voluson 730 Expert“ (GE Medical Systems, Solingen, Deutschland) und Hitachi „EUB-5500“ (Hitachi Medical Systems GmbH, Wiesbaden, Deutschland). In dieser Arbeit wurden die gemessenen Werte zwischen der 28.–32. SSW berücksichtigt. Standen in diesem Zeitraum keine Messwerte zur Verfügung, wurde die nächstspätere Messung gewählt.

Zur Bestimmung der LHR wurde die Methode der längsten Achse (longest-diameter-method) verwendet. Im 4-Kammerblick erfolgte die Vermessung der zum Defekt kontralateral liegenden Lunge. Der größte Querdurchmesser und der dazu orthogonale, größte Längsdurchmesser der Lunge in mm wurden multipliziert und anschließend durch den Kopfumfang des Kindes geteilt (119).

$$LHR = \frac{\text{Lungefläche mm}^2}{\text{Kopfumfang mm}}$$

Da das embryonale Wachstum von Kopf und Lunge nicht proportional verläuft, ist der erhobene Wert stark abhängig vom Gestationsalter des Kindes. Um eine Vergleichbarkeit zu schaffen, hat sich die Berechnung der relativen oder expected-to-observed LHR etabliert. Hierfür wird der Quotient aus der LHR des Patienten und der zu erwartenden LHR eines gesunden Kindes der gleichen Gestationswoche gebildet. In Mannheim wurde Letztere mit folgender Formel nach Peralta und Kollegen berechnet (175):

$$\text{Expected LHR rechts} = -2,2418 + 0,2712 \times g - 0,0033 \times g^2$$

$$\text{Expected LHR links} = -1,4815 + 0,1824 \times g - 0,0023 \times g^2$$

g = Gestationsalter in Wochen

2.3.2 Laborchemische Prognosemarker

2.3.2.1 Pro-BNP

Die Bestimmung des N-terminalen Pro-BNP-Wertes erfolgte im venösen Blut innerhalb der ersten 4 Lebensstunden. Je nach Verfügbarkeit wurden weitere im Verlauf erhobene Pro-BNP-Werte in der Auswertung berücksichtigt. Der Assay wurde auf dem klinisch-chemischen Analysegerät Vista Dimension 1500 (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) durchgeführt. Der Hersteller gibt für diesen Chemilumineszenz-Assay einen linearen Messbereich von 15–20.000 pg/mL und ein Quantifizierungslimit von 15 pg/mL sowie einen mittleren Variationskoeffizienten von 4,4 % an.

2.3.2.2 Troponin-I

Sofern angefordert, erfolgte die Bestimmung des cardialen Troponin-Is in der mit dem Pro-BNP-Wert korrespondierenden Blutentnahme. Troponin-I wurden mittels des cardialen Troponin-I Assays der Firma Siemens Healthineers (Erlangen, Germany) auf einem Vista Dimension 1500-Analysegerät durchgeführt. Der Hersteller gibt für diesen Test einen analytischen Messbereich von 0,015–40 ng/mL an. Werte oberhalb des Messbereiches können durch automatisierte Verdünnungen ermittelt werden. Die 99. Perzentile gesunder Probanden wird für die Methode mit 0,00–0,045 ng/mL angegeben. Das Testverfahren basiert auf einem Sandwich-Chemilumineszenz-Immunoassay mit Streptavidin-*beads*.

2.3.2.3 Blutgasanalysen

Zur Beurteilung der respiratorischen Komponenten des Säure-Basenhaushaltes wurde der Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck an einem Blutgasanalysegerät zur patientennahen Testung bestimmt (ABL 800 Flex, Radiometer, Krefeld). Die Proben wurden wie vom Hersteller vorgegeben luftblasenfrei gewonnen und in weniger als 15 min gemessen.

pO₂ Messung:

Das Messverfahren basiert auf einem optischen System, welches ein 128-Wellenlängen-Spektrophotometer mit einem Messbereich von 478–672 nm verwendet. Dieses ist mithilfe einer Faseroptik mit einer kombinierten Hämolytator- und Messkammer verbunden. Die Methode, die in dem optischen System des Analysators angewandt wird,

ist die Absorptionsspektroskopie im sichtbaren Spektralbereich. Das Gerät kann Sauerstoffpartialdrücke im Bereich von 0–800 mmHg bestimmen.

pCO₂-Messung:

Der pCO₂-Sensor des Blutgasanalysegerätes bestimmt die Kohlenstoffdioxidpartialdrücke mittels der Potentiometrie. Hierbei wird das Potential einer Elektrodenkette mittels eines Voltmeters gemessen und lässt somit einen Rückschluss auf die Konzentration zu. Die naturwissenschaftliche Grundlage des Messverfahrens wird durch die Nernst-Gleichung beschrieben.

Das Gerät kann Kohlendioxidpartialdrücke im Bereich von 5–250 mmHg bestimmen.

2.4 Klinische Endpunkte

2.4.1 Überleben

Das Überleben bzw. das Versterben der Patienten bis zur Entlassung wurde als einer der klinischen Endpunkte definiert.

2.4.2 ECMO-Therapie

Bei Versagen der Kombination aus medikamentöser Therapie und konventioneller Beatmungstherapie, kann eine extrakorporale Membranoxygenierung erwogen werden. Die Indikation zur ECMO-Therapie wird streng gestellt und beruht in der Regel auf beatmungs- und kreislauftechnischen Parametern (176). An der Universitätsmedizin Mannheim basieren die Entscheidungen zur ECMO-Therapie auf den Empfehlungen des CDH-EURO Konsortiums. In einem 2015 zuletzt aktualisiertem Konsensus-Papier wurden folgende Kriterien zur Initiierung einer ECMO-Therapie bei Neugeborenen mit angeborener Zwerchfellhernie festgelegt (76).

- Unfähigkeit, eine präduktale Sättigung von > 85 % oder eine postduktale Sättigung > 70 % aufrechtzuerhalten.
- Erhöhter PaCO₂-Wert und Azidose der Atemwege mit pH < 7,15 (unter Optimierung der Beatmung)
- Ein maximaler Inspirationsdruck > 28 cm H₂O oder ein mittlerer Atemwegsdruck > 17 cm H₂O zur Aufrechterhaltung einer Sauerstoffsättigung von > 85 %.
- Unzureichende Sauerstoffzufuhr bei metabolischer Azidose mit Laktat ≥ 5 mmol/l und pH < 7,15

- Hypotonie und Urinausscheidung $< 0,5$ ml/kg/h für mindestens 12–24 h (resistent gegen Flüssigkeitsgabe und inotroper Therapie)
- Ein Sauerstoffindex ≥ 40 über mindestens 3 Stunden

2.4.3 iNO-Therapie

Die angeborene Zwerchfellhernie geht in einem relevanten Teil mit einer pulmonalen Hypertonie des Neugeborenen einher. Diese ist behandlungswürdig, wenn die präduktale Sättigung unter 85 % fällt oder sich eine schlechte Organperfusion abzeichnet (76). Die Therapie der ersten Wahl ist dabei die inhalative Therapie mit Stickstoffmonoxid (iNO-Therapie). Ziel ist es, die Oxygenierung zu verbessern und so eine ECMO-Therapie zu vermeiden (82).

Die iNO-Therapie der in dieser Studie eingeschlossenen Patienten erfolgte gemäß der Empfehlung des CDH-EURO-Konsortiums. Nach Indikationsstellung erfolgte die iNO-Therapie über mindestens 1 Stunde. Bei Ausbleiben einer Besserung wurde diese frühzeitig beendet (76).

2.4.4 Chronische Lungenerkrankung

Die chronische Lungenerkrankung (CLD) oder auch bronchopulmonale Dysplasie wurde erstmals 1967 bei Frühgeborenen mit der postnatalen Notwendigkeit der Atemunterstützung (nicht-invasiv/invasiv) beschrieben. Die Einteilung der chronischen Lungenerkrankung (CLD) in dieser Arbeit erfolgte in drei Schweregrade gemäß der Definition von Jobe in Bancalari aus dem Jahr 2001 (177). Als Diagnosekriterium gilt hier ein Sauerstoffbedarf von ≥ 21 % am 28. Lebenstag. Zur Festlegung des Schweregrades wird der Status am 56. Lebenstag beziehungsweise am Tag der Entlassung erhoben. Eine milde CLD (Stadium I) liegt vor, sofern der Patient keinen zusätzlichen Sauerstoff mehr benötigt. Eine moderate CLD (Stadium II) wird diagnostiziert, wenn eine zusätzliche Sauerstoffgabe von < 30 % erforderlich ist. Bei Stadium III bzw. einer schweren CLD besteht ein Sauerstoffbedarf von > 30 %. Alle Patienten in unserer Studie wurden entsprechend dieser Klassifikation eingeteilt. Als Endpunkte wurden keine und eine milde CLD sowie eine moderate und eine schwere CLD zusammengefasst.

Tabelle 1: Diagnosekriterien und Einteilung der CLD

Diagnosekriterium CLD		
Therapie mit Sauerstoff > 21 % über mind. 28 Tage nach der Geburt		
Einteilung CLD (56. Tag nach der Geburt bzw. Tag der Entlassung)		
Stadium	Schweregrad	Diagnosekriterium
I	Milde	Patient atmet Raumluft
II	Moderat	Sauerstoffgabe > 21, < 30 %
III	Schwer	Sauerstoffgabe > 30 % oder invasive/nicht-invasive Beatmung

2.5 Statistische Methoden

2.5.1 Statistik Programme

Die Erstellung, Aufbereitung und Pflege der Datenbank erfolgte mit MS Excel 2016® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA). Die statistischen Analysen erfolgten mit JMP 14® (SAS Institute Inc., Cary, INC, USA) sowie mit Graph Pad Prism (Graphpad Software Inc. San Diego, CA, USA). Abbildungen wurden mit Graph Pad Prism erstellt.

2.5.2 Deskriptive Statistik

Quantitative Variablen wurden als Median und Spannweite angegeben, qualitative Variablen als relative und absolute Häufigkeiten. Zur Überprüfung von Unterschieden in Subgruppen des Patientenkollektivs wurden Pearson's Chi-Quadrat-Test (Verteilungstest zur Überprüfung auf Normalverteilung) und t-Test eingesetzt, um die Mediane bzw. Mittelwerte zweier Gruppen zu vergleichen. Der Fisher's Exakt-Test (bei kleinen Stichproben) und der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test kamen bei Parametern, für die keine Normalverteilung angenommen werden kann, zum Einsatz. Für alle Analysen wurde eine statistische Signifikanz bei einem p-Wert von < 0,05 angenommen.

2.5.3 Korrelationsanalysen

Korrelationsanalysen erfolgten mittels Berechnung des Spearman's Rho mit Angabe des jeweiligen Signifikanzniveaus. Zur graphischen Darstellung wurden die Einzelwerte in einem XY-Diagramm aufgetragen und die Kurve einer einfachen, linearen Regression gezeichnet.

2.5.4 Cutoff-Festlegung und Berechnung

Die Festlegung von Grenzwerten zur Analyse von ordinal oder nominal skalierten Faktoren als bi-variate Parameter im Rahmen der Regressionsmodelle erfolgte für etablierte klinische Variablen anhand des Medians. Für die Prognoseparameter Pro-BNP und Troponin-I erfolgten zusätzlich Partitionstests zur Bestimmung idealer Grenzwerte in Bezug auf die untersuchten Endpunkte. Die so bestimmten Grenzwerte wurden als klinisch relevant bezeichnet, falls sie mindestens 20 % der Patientenkohorte identifizieren. Im Falle klinisch nicht sinnvoller Grenzwerte im Partitionstest wurde der Median oder der 1. bzw. 3. Quartil verwendet.

2.5.5 Regressionsmodelle und ROC-Analysen

Uni- und multivariable logistische Regressionsmodelle wurden generiert, um die Vorhersagekraft der untersuchten Parameter auf die klinischen Endpunkte zu analysieren. Für die in den multivariablen Regressionsmodellen als signifikant identifizierten Marker erfolgten ROC-Analysen zur Bestimmung der prädiktiven Effizienz.

3 ERGEBNISSE

3.1 Patientenkollektiv

Im untersuchten Zeitraum wurden insgesamt 335 Patienten mit CDH am Universitätsklinikum Mannheim behandelt. Nach Berücksichtigung der Einschluss- und Ausschlusskriterien konnten insgesamt 119 Patienten in die Auswertungen eingeschlossen werden. **Tabelle 2** zeigt die Patientencharakteristika der untersuchten Kohorte. Mehr als die Hälfte der Patienten waren männlich (62,1 %, n = 74). Im Median kamen die Patienten in der 37,4 SSW (34,0–39,7) mit einem medianen Geburtsgewicht von 2990 g (1750–4050) zur Welt. Es zeigten sich keine geschlechterspezifischen Unterschiede im Geburtstermin oder Geburtsgewicht. Männliche Patienten hatte jedoch mit 34,2 (21,2–63,7) eine niedrigere LHR im Vergleich zu den weiblichen Patienten mit 38,5 (18,9–65,3) ($p = 0,03$).

Tabelle 2: *Patientencharakteristika, Werte gegeben als % (n) oder Median (Range)*

Charakteristika der Kohorte	
Gesamt	119
Männlich	62,1 (74)
Geburtswoche	37,4 (34–39,7)
Geburtsgewicht, g	2990 (1750–4050)
LHR Ratio	34,8 (18,9–65,3)
Hernierung der Leber	57,1 (68)
Trachealballon	10,1 (12)
Zeit bis zur Operation, d	5 (1–20)
Pro-BNP, pg/ml	1137 (315–13053)
Troponin-I, ng/ml	0,041 (0,01–0,476) ^a
pCO ₂ , mmHg	26,5 (17,3–87) ^b
pO ₂ , mmHg	343,5 (30,4–651) ^c

^a Verfügbare Werte: 66

^b Verfügbare Werte: 87

^c Verfügbare Werte: 68

Insgesamt wiesen 57,1 % (n = 68) der Patienten eine Hernierung der Leber auf. Die Einlage eines Trachealballons war bei 12 Patienten (10,15) notwendig. Die Zeit bis zur operativen Versorgung der Zwerchfellhernie betrug im Median 5 (1–20) Tage.

Postnatale Pro-BNP-Werte waren bei allen eingeschlossenen Patienten verfügbar. Der mediane Wert betrug dabei 1137 pg/ml (315–13053). Troponin-I-Werte waren bei 66 (55,5 %) Patienten verfügbar. Der mediane Troponin-I-Wert betrug hierbei 0,041 ng/ml (0,01–0,476). Die Blutgaswerte pCO₂ und pO₂ standen bei 87 (73 %) beziehungsweise bei 68 (57 %) Patienten zur Verfügung und lagen zwischen 26,5 mmHg (17,3–87) und 343,5 mmHg (30,4–651). Es konnten keine geschlechterspezifischen Unterschiede in den untersuchten Prognosemarkern beobachtet werden.

Patienten mit Leberhernierung hatten einen früheren Geburtstermin, ein niedrigeres Geburtsgewicht sowie eine niedrigere LHR (**Abbildung 1**). Bezüglich der Prognosemarker zeigten sich bei Patienten mit abdomineller Leberposition keine signifikant unterschiedlichen Pro-BNP-Werte, jedoch erhöhte Troponin-I-Werte: 0,05 (0,01–0,48) vs. 0,03 (0,015–0,17), p = 0,007. Zusätzlich wiesen Patienten mit Leberhernierung signifikant höhere pCO₂-und niedrigere pO₂-Werte auf (**Abbildung 2**).

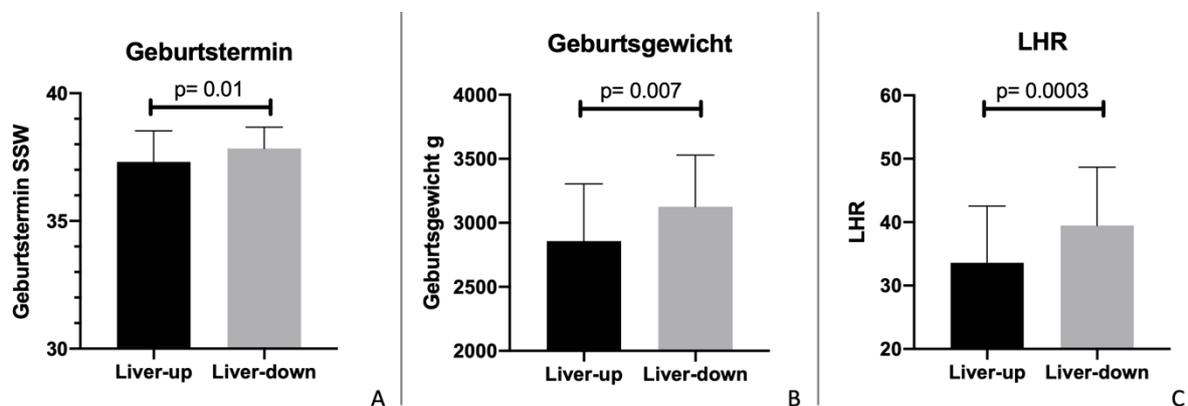


Abbildung 1: Klinische Prognoseparameter in Abhängigkeit der Leberposition

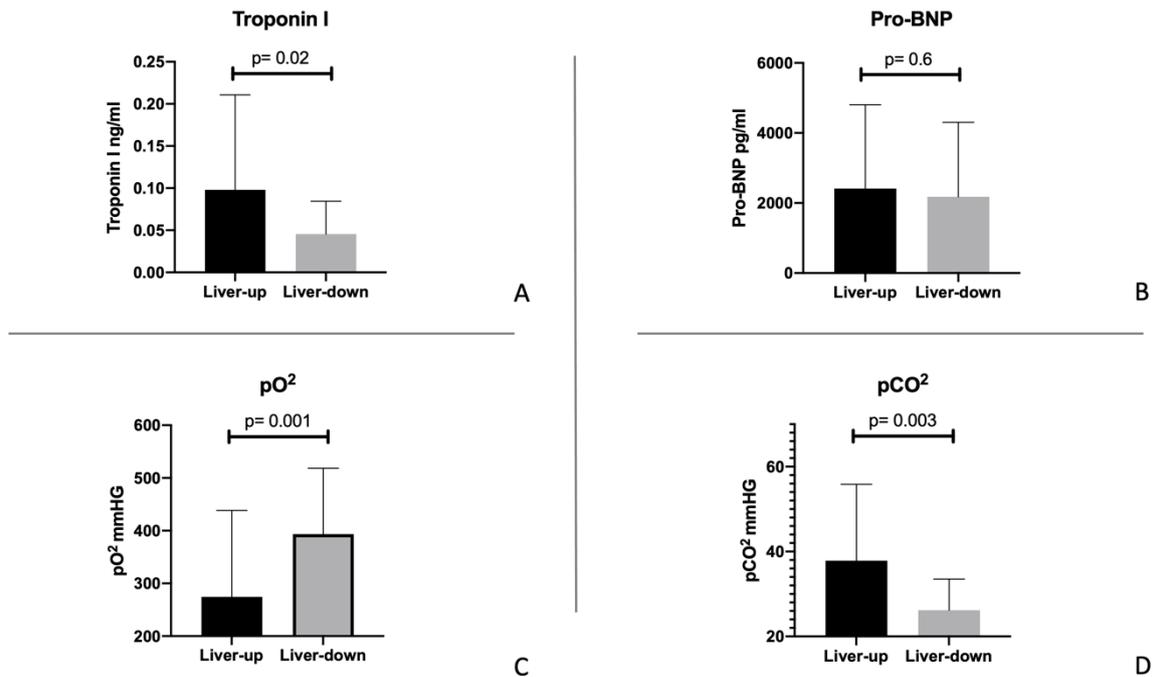


Abbildung 2 Prognosemarker und Blutgase in Abhängigkeit der Leberposition

3.2 Korrelation von Pro-BNP, Troponin-I und Blutgasen

Die Korrelationsanalysen der untersuchenden Prognosemarker sind in **Abbildung 3** dargestellt. Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen Pro-BNP und Troponin-I ($r = 0,16$, $p = 0,17$). Ebenso lagen keine signifikanten Korrelationen zwischen den erhobenen Pro-BNP-Werten und den gemessenen Werten für pCO_2 und pO_2 vor. Eine Korrelationsanalyse zwischen Troponin-I-Werten und pCO_2 - beziehungsweise niedrigen pO_2 -Werten war aufgrund geringer gemeinsam verfügbarer Daten nicht möglich.

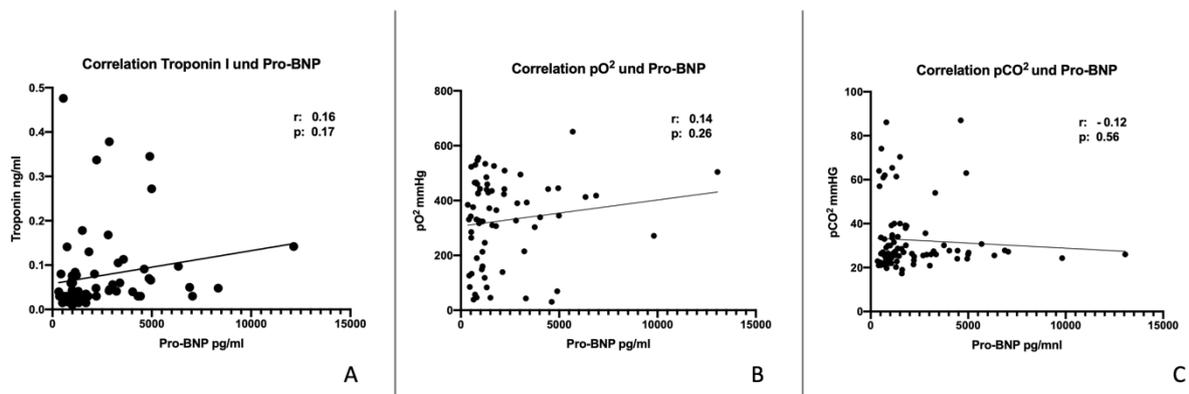


Abbildung 3: Korrelation von Pro-BNP, Troponin-I und Blutgasen

3.3 Klinische Endpunkte

Insgesamt benötigten 35,2 % (n = 42) der Patienten im Verlauf der Behandlung eine ECMO-Therapie. Die mediane Zeit bis zur Initiierung der ECMO-Therapie war 7 d (1,75–261). Eine iNO-Therapie wurde bei 53,8 % (n = 64) aller Patienten durchgeführt. Im Verlauf wurde bei 32,7 % (n = 39) aller Patienten eine CLD Stadium II und bei 10,1 % (n = 12) eine CLD Stadium III diagnostiziert. Insgesamt verstarben 10,1 % (n = 12) der Patienten. Die Gruppe der verstorbenen Patienten entsprach der Gruppe der Patienten mit CLD Stadium III. Die klinischen Endpunkte der Studie sind in **Tabelle 3** zusammengefasst.

Tabelle 3: *Klinische Endpunkte, Werte gegeben als % (n) oder Median (Range).*

Endpunkte	
ECMO	35,2 (42)
Zeit bis ECMO, d	7 (1,75–261)
iNO-Therapie	53,8 (64)
Chronische Lungenerkrankung	
Stadium 1	57,1 (68)
Stadium 2	32,7 (39)
Stadium 3	10,1 (12)
Tod	10,1 (12)

3.3.1 ECMO-Therapie

Von den 42 Patienten, die eine ECMO-Therapie benötigten, waren 31 (73,8 %) männlich und 11 (26,2 %) weiblich. Damit zeigte sich keine signifikant unterschiedliche Geschlechterverteilung im Vergleich zu Gruppe ohne ECMO-Therapie ($p = 0,07$). **Tabelle 4** zeigt, dass Patienten mit ECMO-Therapie einen früheren Geburtstermin (37,3 vs. 38,0 SSW, $p < 0,001$), ein niedrigeres Geburtsgewicht (2257 vs. 3110 g, $p < 0,001$) und eine niedrigere LHR (30,6 vs. 39,0, $p < 0,001$) aufwiesen. Eine Hernierung der Leber konnte bei 90,5 % (n = 38) aller Patienten mit ECMO-Bedarf festgestellt werden, im Gegensatz zu nur 39,0 % (n = 30) der Patienten ohne ECMO-Bedarf. Die operative Korrektur der Zwerchfellhernie erfolgte bei Patienten mit ECMO-Bedarf im Median 9 Tage später (13 vs. 4d, $p < 0,001$).

Tabelle 4: Patientencharakteristika nach ECMO-Notwendigkeit, Werte gegeben als % (n) oder Median (IQR).

Parameter	ECMO	Keine ECMO	P
Anzahl	35,2 (42)	65,8 (77)	-
Männlich	73,8 (31)	55,8 (43)	0,074
Geburtswoche	37,3 (34,0–38,9)	38,0 (34,0–39,7)	< 0,001
Geburtsgewicht, g	2257 (1950–3915)	3110 (1750–4050)	< 0,001
LHR	30,6 (18,9–50,9)	37,9 (23,1–65,3)	< 0,001
Hernierung der Leber	90,5 (38)	39,0 (30)	< 0,001
Trachealballon	26,2 (11)	1,3 (1)	< 0,001
Zeit bis zur Operation, d	13 (3–20)	4 (1–13)	< 0,001

Während die gemessenen Pro-BNP-Werte sich zwischen den Patienten mit und ohne ECMO-Bedarf nicht signifikant unterschieden ($p < 0,27$), wiesen Patienten mit ECMO-Bedarf höhere Troponin-I-Werte auf (0,108 vs. 0,052 ng/ml, $p = 0,01$) (**Abbildung 4**). Hinsichtlich der gemessenen Blutgase wurden höhere $p\text{CO}_2$ -Werte (45,9 vs. 26,1 mmHG, $p < 0,001$) und niedrigere $p\text{O}_2$ -Werte (170,8 vs. 396,9 mmHG, $p < 0,001$) in der Gruppe mit ECMO-Therapie als in der Gruppe ohne beobachtet.

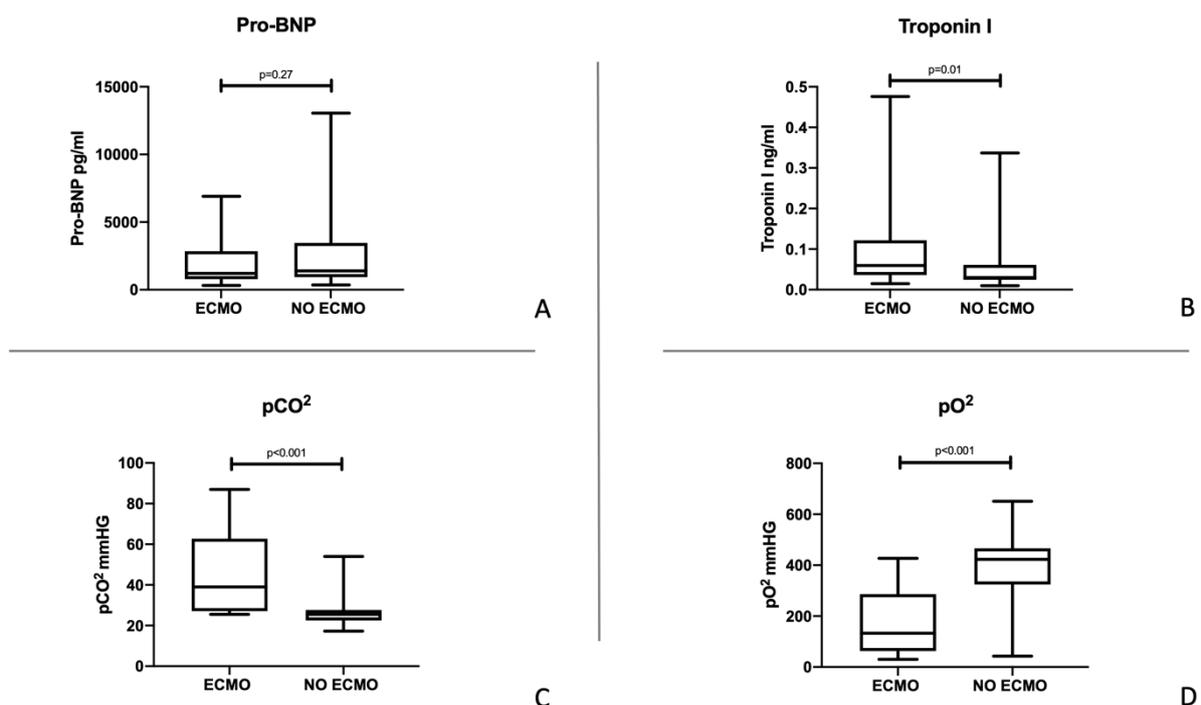


Abbildung 4: Prognoseparameter und Blutgase in Abhängigkeit der ECMO-Notwendigkeit

3.3.2 iNO-Therapie

Insgesamt benötigen 53,8 % (n = 64) aller Patienten eine iNO-Therapie. **Tabelle 5** zeigt den Unterschied der klinischen Parameter zwischen Patienten mit und ohne iNO-Therapie. Während sich keine Unterschiede in der Geschlechterverteilung erkennen ließen, wiesen Patienten mit iNO-Therapie im Verlauf ein niedrigeres Geburtsgewicht (2890 vs. 3060 g, $p < 0,04$), einen früheren Geburtstermin (37,7 vs. 38,0 SSW, $p = 0,01$) sowie eine niedrigere LHR (33 vs. 37,9, $p < 0,001$) auf. Patienten mit iNO-Therapie hatten signifikant häufiger eine Hernierung der Leber (82,8 vs. 27,3 %, $p = 0,012$) oder eine präoperative Therapie mit einem Trachealballon (17,2 vs. 1,8 %, $p = 0,006$) und wurden später einer operativen Versorgung der Hernie zugeführt (10 vs. 4 d, $p > 0,001$).

Tabelle 5: *Patientencharakteristika nach iNO-Therapie, Werte gegeben als % (n) oder Median (Range).*

Parameter	iNO-Therapie	Keine iNO-Therapie	P
Anzahl	53,8 (64)	46,2 (55)	-
Männlich	67,2 (43)	60,7 (65)	0,25
Geburtswoche	37,7 (34–38,9)	38 (34–39,7)	0,01
Geburtsgewicht, g	2890 (1950–3915)	3060 (1750–4050)	0,04
LHR Ratio	33 (18,9–51,3)	37,9 (24,1–65,3)	< 0,001
Hernierung der Leber	82,8 (53)	27,3 (15)	0,012
Trachealballon	17,2 (11)	1,8 (1)	0,006
Zeit bis zur Operation, d	10 (3–20)	4 (1–10)	< 0,001

Abbildung 5 zeigt die Verteilung der untersuchten Prognosemarker zwischen Patienten mit und ohne iNO-Therapie. Während sich keine Unterschiede in den gemessenen Pro-BNP-Werten zwischen Patienten mit und ohne iNO-Therapie erkennen ließen ($p = 0,8$), so war der erhobene Troponin-I-Wert signifikant höher bei Patienten, die im Verlauf einer iNO-Therapie zugeführt wurden (0,095 vs. 0,046 ng/ml, $p = 0,03$). Entsprechend den Beobachtungen bei der ECMO-Therapie hatten Patienten mit iNO-Therapie höhere pCO_2 -Werte (40,2 vs. 24,9 mmHG, $p < 0,001$) und niedrigere pO_2 -Werte

(232,9 vs. 410,8 mmHG, $p < 0,001$) im Vergleich zu Patienten, die dieser Therapie nicht zugeführt werden mussten.

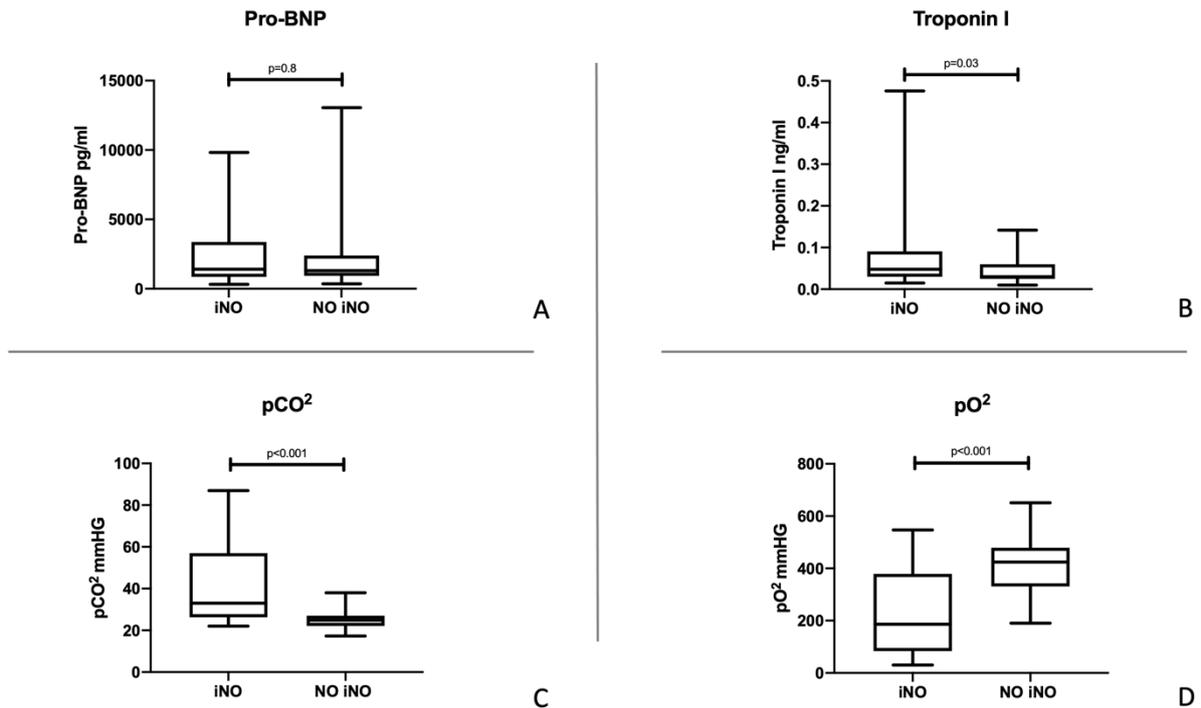


Abbildung 5: Prognoseparameter und Blutgase in Abhängigkeit der iNO-Therapie

3.3.3 Chronische Lungenerkrankung

Im Folgenden wurden Patienten, bei denen eine chronische Lungenerkrankung Stadium 2–3 diagnostiziert wurde, mit Patienten im Stadium I der Erkrankung verglichen. **Tabelle 6** fasst die entsprechenden Ergebnisse zusammen. Das Geburtsgewicht zeigte sich als einziger untersuchter klinischer Parameter unterschiedlich zwischen den Gruppen und war mit 2800 g niedriger in der Gruppe mit chronischer Lungenerkrankung Stadium \geq II im Vergleich zu den Patienten im Stadium I, deren Geburtsgewicht im Median bei 3042 g lag ($p = 0,021$). Hinsichtlich der operativen Parameter waren Patienten mit einer chronischen Lungenerkrankung Stadium 2–3 zuvor häufiger mit einem Trachealballon (21,6 vs. 1,5 %, $p < 0,001$) versorgt und wurden später einer operativen Versorgung der Hernie zugeführt (6d vs. 4d, $p = 0,049$).

Tabelle 6: Patientencharakteristika nach chronischer Lungenerkrankung, Werte gegeben als n (%) oder Median (IQR).

Parameter	CLD Stadium 1	CLD Stadium > 1	P
Anzahl	57,1 (68)	42,9 (51)	-
Männlich	61,8 (42)	62,8 (32)	0,98
Geburtswoche	37,9 (34,0–39,7)	37,7 (34,0–39,1)	0,47
Geburtsgewicht, g	3042 (1750–4050)	2800 (1950–3900)	0,021
LHR Ratio	25,3 (22,9–65,3)	33,4 (18,9–54,5)	0,11
Hernierung der Leber	51,5 (35)	64,7 (33)	0,19
Trachealballon	1,5 (1)	21,6 (11)	< 0,001
Zeit bis zur Operation, d	4 (1–19)	6 (2–20)	0,049

Abbildung 6 illustriert, dass keine signifikanten Unterschiede in den untersuchten Prognoseparametern und den gemessenen Blutgasen zwischen den Patienten mit unterschiedlichen Stadien der chronischen Lungenerkrankung festgestellt werden konnten.

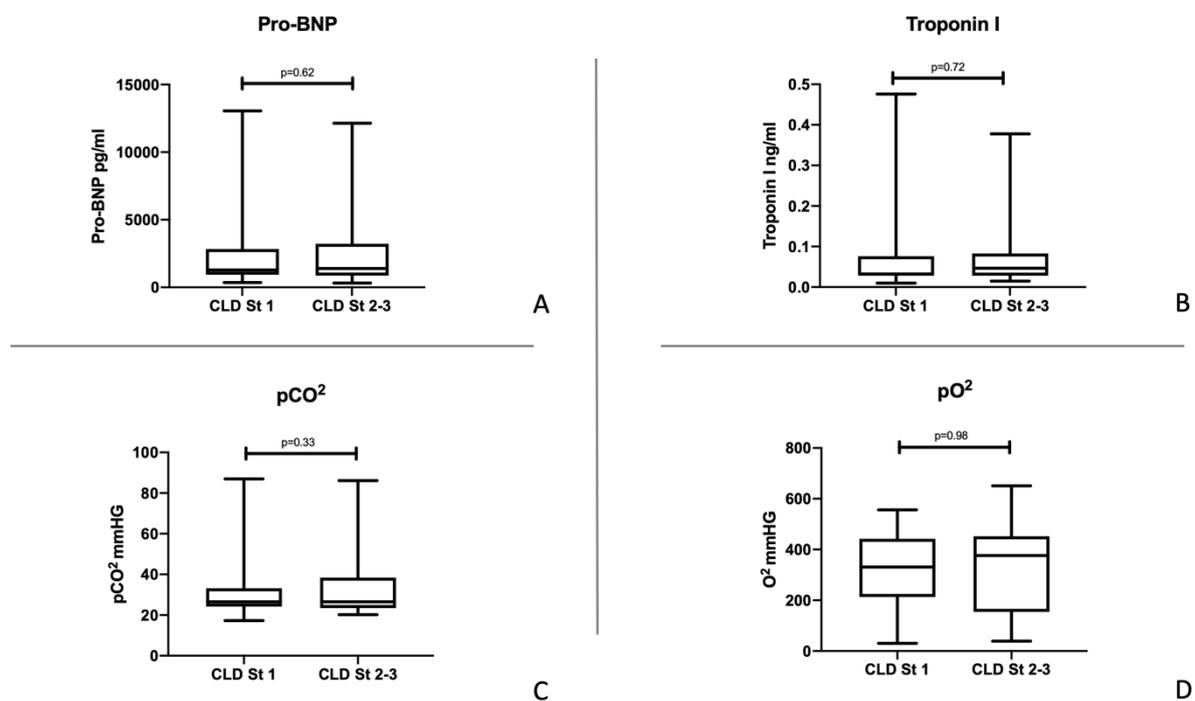


Abbildung 6: Prognoseparameter und Blutgase in Abhängigkeit des Stadiums der CLD

3.3.4 Versterben

Insgesamt verstarben 10 % (n = 12) der Patienten. Darunter waren 9 männliche und 3 weibliche Patienten (p = 0,32). Alle verstorbenen Patienten hatten eine chronische Lungenerkrankung im Stadium III. **Tabelle 7** zeigt die klinischen und operativen Parameter der verstorbenen Patienten im Vergleich zu den Patienten, die überlebten. Verstorbene Patienten hatten einen früheren Geburtstermin (36,8 vs. 38,0 SSW, p = 0,004), ein niedrigeres Geburtsgewicht (2693 vs. 3030 g, p = 0,022), eine niedrigere LHR (27,8 vs. 35,2, p = 0,004) sowie signifikant häufiger eine Hernierung der Leber (91,7 vs. 53,3 %, p = 0,012).

Tabelle 7: *Patientencharakteristika nach Überleben, Werte gegeben als n (%) oder Median (IQR).*

Parameter	Überleben	Verstorben	P
Anzahl	89,9 (107)	10,0 (12)	-
Männlich	60,7 (65)	75 (9)	0,32
Geburtswoche	38 (34,0–39,7)	36,8 (34,0–38,7)	0,004
Geburtsgewicht, g	3030 (1750–4050)	2693 (1950–3430)	0,022
LHR Ratio	35,2 (18,9–65,3)	27,8 (21,1–40,6)	0,004
Hernierung der Leber	53,3 (57)	91,7 (11)	0,012
Trachealballon	6,5 (7)	41,7 (5)	< 0,001
Zeit bis zur Operation, d	4 (1–15)	9 (4–20)	0,11

Abbildung 7 stellt dar, dass während bei verstorbenen Patienten signifikant höhere Troponin-I-Werte festgestellt wurden (0,15 vs 0,06 ng/ml p = 0,003), sich kein Unterschied in den bestimmten Pro-BNP-Leveln (p = 0,22) zeigte. Darüber hinaus hatten verstorbene Patienten grenzwertig signifikant höhere pCO₂-Werte (43,4 vs. 31,5 mmHG, p = 0,05) und niedrigere pO₂-Werte (202,6 vs. 341,1 mmHG, p < 0,002).

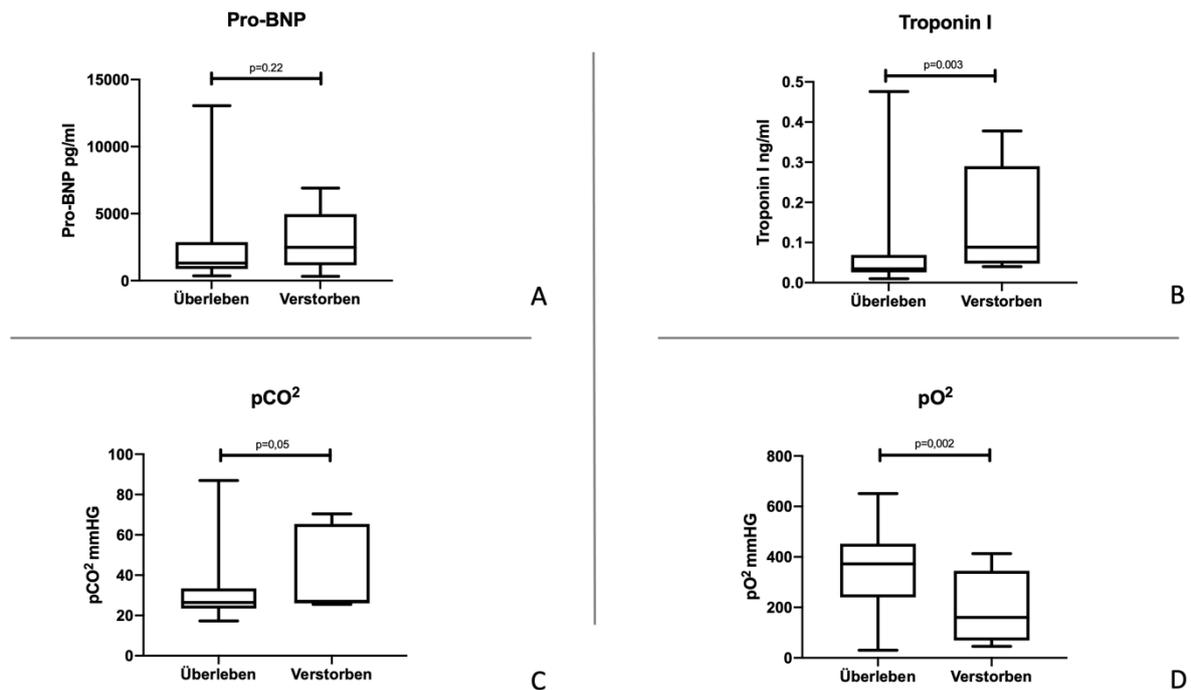


Abbildung 7: Prognoseparameter und Blutgase in Abhängigkeit des Überlebens

3.4 Prädiktoren für klinische Endpunkte

3.4.1 Grenzwertbestimmung

Die Grenzwertbestimmung für die untersuchten Marker erfolgte mittels Partitionstest. Für die Endpunkte Versterben und chronische Lungenerkrankung zeigte sich der Grenzwert von 1104 ng/ml für das Pro-BNP und 0,04 ng/ml für das Troponin-I als statistisch ideal. Für die ECMO-Therapie identifizierte der Partitionstest einen Grenzwert von 7052 ng/ml. Allerdings zeigten < 4 % aller Patienten einen Pro-BNP-Wert von > 7052 ng/ml, so dass dieser klinisch nicht sinnvoll ist. **Tabelle 8** fasst die Ergebnisse der Partitionstests für die jeweiligen Marker und Endpunkte zusammen.

Tabelle 8: Grenzwertbestimmung, Pro-BNP-Werte gegeben in pg/ml, Troponin-I-Werte gegeben in ng/ml

Endpunkt	Marker	Grenzwert
Tod*	Pro-BNP	1104
CLD \geq 3*	Pro-BNP	1104
CLD \geq 2	Pro-BNP	4858
ECMO	Pro-BNP	7052 [#]
iNO-Therapie	Pro-BNP	2409
Tod*	Troponin-I	0,04
CLD \geq 3*	Troponin-I	0,04
CLD \geq 2	Troponin-I	0,04
ECMO	Troponin-I	0,034
iNO-Therapie	Troponin-I	0,17 ["]

* Tod und CLD \geq 3 identische Patienten, n = 12

[#] Identifiziert < 4 % aller Patienten, klinisch kein sinnvoller Grenzwert

["] Identifiziert < 7 % aller Patienten, klinisch kein sinnvoller Grenzwert

3.4.2 Prädiktoren für die ECMO-Therapie

In der univariaten Analyse zeigten sich die klinischen Parameter Leberhernierung, niedrige LHR sowie niedriges Geburtsgewicht mit der Notwendigkeit einer ECMO-Therapie im Verlauf assoziiert (**Tabelle 9**). Der mittels Partitionstest bestimmte Grenzwert des Pro-BNP wurde wegen seiner fehlenden klinischen Relevanz nicht in das Modell aufgenommen. Die untersuchten Grenzwerte 1104 und 3088 stellten sich in der univariaten Testung als nicht signifikant dar ($p = 0,9$ und $p = 0,3$). Troponin-I mit dem Cutoff von 0,04 pg/ml zeigte sich in der univariaten Analyse als Prädiktor für die Notwendigkeit einer ECMO-Therapie ($OR = 14,8$, $p < 0,001$). In der multivariaten Analyse wurden die Hernierung der Leber ($OR = 10,4$, $p < 0,001$), die LHR ($OR=3,6$, $p=0,006$) sowie ein hoher Troponin-I-Wert ($OR = 3,0$, $p = 0,02$) als unabhängige Prädiktoren für den untersuchten Endpunkt identifiziert. Die ROC-Analyse erbrachte eine AUC für Troponin-I zur Vorhersage einer ECMO-Therapie von 0,72 (**Abbildung 8**).

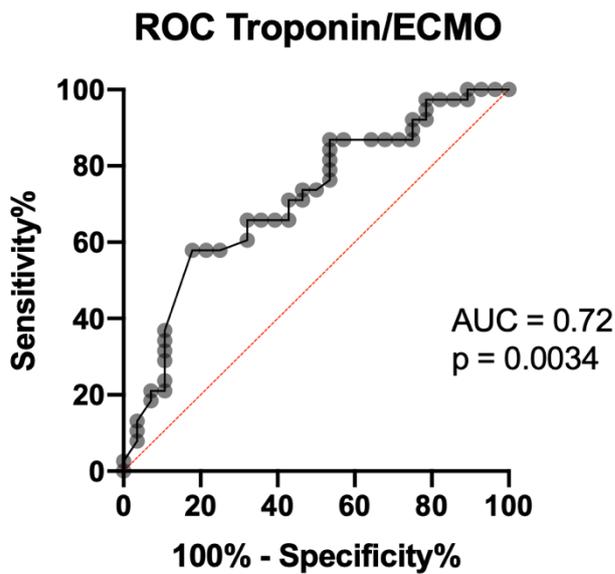


Abbildung 8: ROC-Analyse für die Vorhersage der ECMO-Notwendigkeit durch Troponin-I

Tabelle 9: Regressionsmodell Endpunkt ECMO

Parameter	Univariate			Multivariat		
	OR	CI	p	OR	CI	P
Leberhernie (ja vs. nein)	14,9	4,8–45,9	0,001	10,4	3,2–33,6	< 0,001
Sex (m vs. w)	2,2	0,9–5,1	0,06			
LHR (< 35 vs. ≥ 35)	5,2	2,3–12–4	0,001	3,6	1,4–9,3	0,006
Gewicht (< 2990 g vs. ≥ 2990g)	2,9	1,4–6,5	0,006	1,6	0,6–4,2	0,3
Geburtstermin (< 37,9 vs > 37,9 SSW)	4,0	0,5–34,5	0,2			
Pro-BNP (< 1104 vs. ≥ 1104) #	0,9	0,4–2,1	0,9			
Pro-BNP (< 3088 vs. ≥ 3088) +	1,7	0,7–4,2	0,3			
* Troponin-I (< 0,04 vs. ≥ 0,04)	3,8	1,7–8,7	0,002	3,0	1,1–8,1	0,02

* Gesondertes Model Troponin-I statt Pro-BNP, n = 65, Endpunkte = 10, keine abweichenden Signifikanzen für klinische Parameter

Cutoff Endpunkt Tod

+ Cutoff 75 % Percentile

3.4.3 Prädiktoren für die iNO-Therapie

In der **Tabelle 10** sind die univariaten und multivariaten Analysen für den Endpunkt der Notwendigkeit einer iNO-Therapie angegeben. Die Hernierung der Leber (OR = 12,8, $p = 0,001$) und die LHR (OR = 3,1, $p = 0,003$) waren in der univariaten Analyse als signifikante Einflussfaktoren bestimmt worden. Ein Pro-BNP-Wert mit dem Grenzwert von 2409 pg/ml zeigte eine OR von 2,0 bei einem p -Wert von 0,07. Ein Troponin-I-Wert mit dem Grenzwert 0,04 ergab eine OR von 2,7 bei einem p -Wert von 0,017. In der multivariaten Analyse verblieb lediglich die Hernierung der Leber als signifikanter Faktor bestehen (OR = 11,3, $p < 0,001$).

Tabelle 10: Regressionsmodell Endpunkt iNO-Therapie

Parameter	Univariate			Multivariat		
	OR	CI	p	OR	CI	P
Leberhernie (ja vs. nein)	12,8	5,3–31,0	0,001	11,3	4,5–28,2	< 0,001
Sex (m vs. w)	1,6	0,75–3,4	0,22			
LHR (< 35 vs. \geq 35)	3,1	1,4–6,6	0,003	1,7	0,7–4,3	0,2
Gewicht (< 2990 g vs. \geq 2990g)	1,8	0,9–3,7	0,12			
Geburtsstermin (< 37,9 vs > 37,9 SSW)	1,2	0,2–4,9	0,82			
Pro-BNP (< 2409 vs. \geq 2409)	2,0	0,9–4,6	0,07	2,0	0,7–5,3	0,2
* Troponin-I (< 0,04 vs. \geq 0,04)	2,7	1,2–6,2	0,017	2,0	0,7–5,4	0,16

* Gesondertes Model Troponin-I statt Pro-BNP, $n = 65$, Endpunkte = 10, keine abweichenden Signifikanzen für klinische Parameter

3.4.4 Prädiktoren für eine chronische Lungenkrankheit Stadium III

Die Patienten mit CLD Stadium III entsprechen den Patienten der Studienkohorte, die verstarben. Die Ergebnisse der Regressionsanalysen, sind demnach mit denen aus Punkt 3.4.5 gleichzusetzen.

3.4.5 Prädiktoren für das Versterben

Tabelle 11 zeigt die univariate und multivariate Analyse zur Bestimmung von Prädiktoren für ein Versterben des Patienten. In der univariaten Analyse zeigten sich eine Hernierung der Leber (OR = 9,6, $p = 0,005$) und eine niedrige LHR (OR = 5,4, $p = 0,01$) mit einem Tod des Patienten im Verlauf assoziiert. Ein Pro-BNP-Level über dem Grenzwert von 1104 ng/ml zeigte sich grenzwertig signifikant (OR = 7,9, $p = 0,05$) und ein Troponin-I-Wert von $\geq 0,04$ ng/ml als hoch signifikant (OR = 14,8, $p < 0,001$). Die multivariate Analyse identifizierte lediglich ein erhöhtes Troponin-I als unabhängigen Prädiktor für den Tod des Patienten im Verlauf. Die bestimmte OR liegt dabei bei 11,9 ($p = 0,003$). Pro-BNP als Marker verfehlte das Signifikanzniveau ($p = 0,06$). Die ROC-Analyse erbrachte eine AUC für Troponin-I zur Vorhersage des Versterbens von 0,80 und für Pro-BNP von 0,65 (**Abbildung 9**).

Tabelle 11: Regressionsmodell Endpunkt Tod

Parameter	Univariate			Multivariat		
	OR	CI	p	OR	CI	P
Leberhernie (ja vs. nein)	9,6	1,2–77,4	0,005	6,6	0,8–56,2	0,1
Sex (m vs. w)	1,9	0,5–7,6	0,3			
LHR (< 35 vs. ≥ 35)	5,4	1,1–26,2	0,01	3,4	0,7–17,2	0,08
Gewicht (< 2990 g vs. ≥ 2990 g)	3,4	0,8–13,3	0,08			
Geburtstermin (< 37,9 vs > 37,9 SSW)	1,2	0,1–11,6	0,8			
Pro-BNP (< 1104 vs. ≥ 1104)	7,9	0,9–64,1	0,05	7,1	0,8–56,2	0,06
* Troponin-I (< 0,04 vs. $\geq 0,04$)	14,8	3,1–71,9	< 0,001	11,9	2,3–61,3	0,003

* Gesondertes Model Troponin-I statt Pro-BNP, n = 65, Endpunkte = 10, keine abweichenden Signifikanzen für klinische Parameter

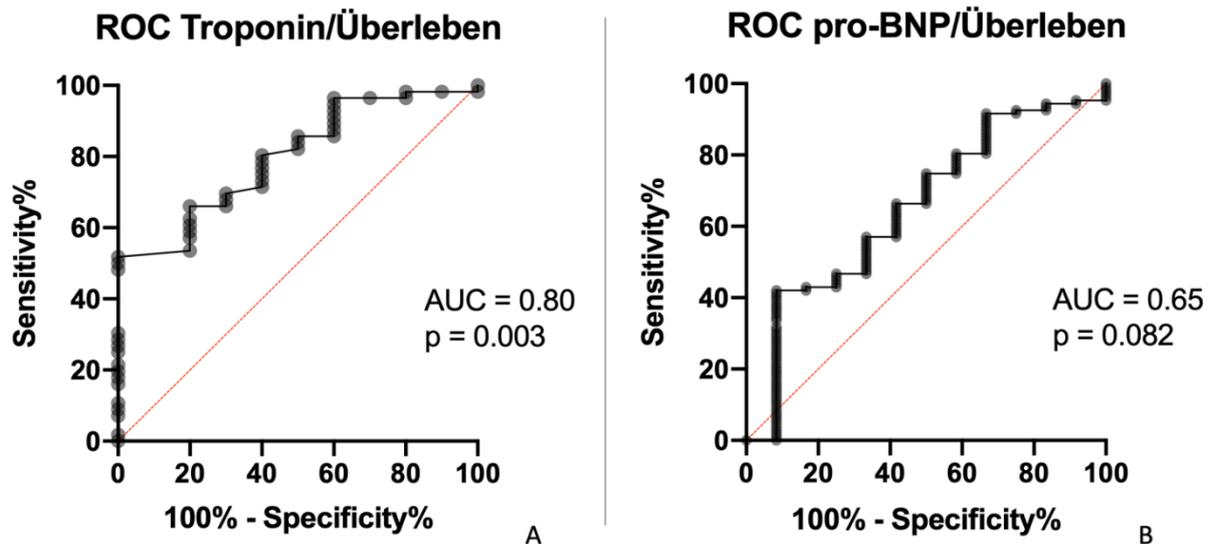


Abbildung 9: ROC-Analyse für die Vorhersage des Versterbens durch Troponin-I und Pro-BNP

3.5 Bedeutung des Pro-BNP-Anstiegs

Für insgesamt 29 Patienten lagen mehrere Pro-BNP-Messungen vor. Es erfolgte die Bestimmung der Differenz (Δ Pro-BNP) der gemessenen Pro-BNP-Werte. Dieser lag im Median bei 4721 pg/ml bei einer IQR von 1707–20252 pg/ml. Nach Teilung der Subgruppe nach dem Median wurde die Wahrscheinlichkeit des Erreichens der Endpunkte in den Subgruppen verglichen. Die Ergebnisse sind in **Abbildung 10** illustriert. In der Gruppe der Patienten mit hohem Δ Pro-BNP war die Wahrscheinlichkeit für eine ECMO-Therapie bei 66,7 % und signifikant höher als die 14,3 % in der Gruppe mit niedrigem Δ Pro-BNP ($p = 0,008$). Ein grenzwertig nicht-signifikanter Unterschied wurde für den Endpunkt der iNO-Therapie beobachtet (42,9 % vs. 80,0 %, $p = 0,06$), während sich die Gruppen im Endpunkt Tod nicht unterschieden.

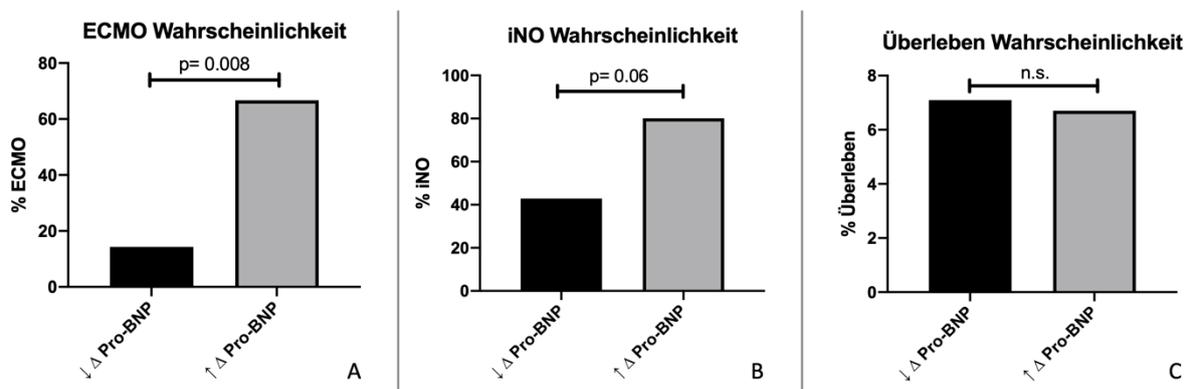


Abbildung 10: Klinische Endpunkte in Abhängigkeit des Pro-BNP-Anstieges

4 DISKUSSION

Die vorliegende Studie untersuchte den Einfluss der unmittelbar postnatal gemessenen Pro-BNP- und Troponin-I-Werte auf relevante Endpunkte in der postnatalen Versorgung der Patienten mit CDH. Dabei konnte Troponin-I als relevanter und unabhängiger Prädiktor für die Notwendigkeit einer ECMO-Therapie sowie für das Versterben des Patienten im Verlauf identifiziert werden. Der postnatal gemessene Pro-BNP-Wert zeigte keinen Einfluss auf die Notwendigkeit einer ECMO- oder iNO-Therapie. In den Regressionsanalysen verfehlte Pro-BNP grenzwertig das Signifikanzniveau zur Prädiktion des Versterbens. Eine explorative Untersuchung an einer Subgruppe der Patientenkohorte lässt jedoch einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Anstieg des Pro-BNP und der Notwendigkeit einer ECMO- oder iNO-Therapie vermuten.

Bei der CDH handelt es sich um eine schwere angeborene Erkrankung mit, je nach Ausmaß des Defektes und der pulmonalen Hypertonie, eingeschränkter Prognose trotz Versorgung im Schwerpunktzentrum. Die Überlebensrate in dieser Kohorte lag bei 90 %. Die Mortalitätsrate ist damit vergleichbar mit anderen Zentren mit entsprechend hoher Expertise und Erfahrung und höher als die von Zentren mit niedrigeren Fallzahlen. Insgesamt wird die Überlebensrate für Patienten mit CDH jedoch mit etwa 70 % angegeben (178). Ein sinnvolles und verlässliches Abschätzen der Prognose einer Erkrankung zu einem möglichst frühen Zeitpunkt ist generell wünschenswert. Bei der CDH kann es die Beratung und Führung der Eltern sowie die Planung des notwendigen Therapiekonzeptes erleichtern. Letztlich dienen entsprechende Prognoseparameter auch dazu, Patientenpopulationen zu vergleichen und die Auswirkung von Therapiekonzepten zu überprüfen (179).

Wesentlicher Punkt bei der Behandlung der CDH ist das Abschätzen der Notwendigkeit einer ECMO-Therapie im Verlauf der Behandlung. In der vorliegenden Studie benötigten 35 % der Patienten ECMO (179). Daten eines Kollektivs der Universität Bonn geben eine ECMO-Rate von knapp 41 % in einem vergleichbaren Kollektiv von 44 Patienten (180) an. Eine größere multizentrische Kohorte unter Einschluss von Patienten der Universitätsmedizin Mannheim zeigte einen ECMO-Einsatz von 33,5 % in entsprechenden ECMO-Zentren (170). Generell ist die Rate an ECMO-Einsätzen in den letzten Jahren rückläufig, jedoch auch stark abhängig von der Verfügbarkeit in den einzelnen Einrichtungen (76). Es liegen keine prospektiven Daten vor, die einen Benefit der

ECMO-Therapie klar unterstreichen. Auch Überlebensraten im Vergleich von Zentren mit und ohne ECMO-Möglichkeit zeigten sich beispielsweise in der VICI-Studie nicht unterschiedlich (181). Dennoch kann ein Einsatz von ECMO unter bestimmten Einschränkungen der respiratorischen oder zirkulatorischen Funktion (wie etwa einer therapieresistenten Hypotonie) unter anderem zur Stabilisierung vor operativer Versorgung des Defektes nötig und hilfreich sein (76). Aus diesem Grund sind verlässliche Prädiktoren für den erfolgreichen Einsatz einer ECMO wünschenswert. So kann bei hohem Risiko für eine ECMO-Therapie die Verlegung in ein entsprechendes Zentrum frühzeitig geplant werden.

Zum Abschätzen der Mortalität stehen pränatale und postnatale Parameter zur Verfügung. Als gut validierte pränatale Parameter gelten die LHR und die Hernierung der Leber. Zusätzlich konnte die Volumetrie der fetalen Lunge als Prädiktor des Überlebens identifiziert werden. In der vorliegenden Studie unterschied sich die LHR und die Hernierung der Leber ebenfalls signifikant zwischen verstorbenen und nicht-verstorbenen Patienten. In der univariaten Analyse konnten sie als Prädiktoren für das Überleben identifiziert werden. Des Weiteren waren in der vorliegenden Studie sowohl die LHR als auch eine Leberhernierung unabhängige Prädiktoren für eine ECMO-Therapie im Verlauf.

Zur Bestimmung weiterer Prognoseparameter für das Überleben und die zu planende Therapie kommt die Echokardiographie zum Einsatz. Der Vorteil ist vor allem die recht zuverlässige Vorhersage einer pulmonalen Hypertonie. Jedoch scheint die Echokardiographie nicht dafür geeignet zu sein, die ECMO-Notwendigkeit abzuschätzen. Zudem ist sie als bildgebendes Verfahren mit entsprechendem Aufwand verbunden, unterliegt einer untersucherabhängigen Unschärfe und damit einer eingeschränkten Vergleichbarkeit (170, 182). Dies unterstreicht die Notwendigkeit einfacher, schnell verfügbarer und objektiver postnataler Prognoseparameter.

In diesem Zusammenhang sind Pro-BNP und Troponin-I in den Fokus der Wissenschaft gerückt (170). Initial ließen die Ergebnisse mehrerer kleinerer Studien einen prognostischen Wert des Pro-BNP vermuten. So konnten Steurer et al an 27 Kindern mit CDH zeigen, dass die gemessenen Pro-BNP-Level bei Kindern mit schlechtem Verlauf höher waren. Dieser wurde als Tod oder die Notwendigkeit einer Beatmung über Tag 56 hinaus definiert. Anders als in der hier vorliegenden Studie wurden Pro-BNP-Messungen über den gesamten ersten Lebenstag berücksichtigt, im Median 9

Stunden nach Geburt. Eine zweite Pro-BNP-Bestimmung erfolgte im Schnitt nach 7 Tagen mit jedoch sehr großer Range (6–10 Tage). Die Pro-BNP-Werte unterschieden sich nur zum ersten Zeitpunkt signifikant zwischen Patienten mit gutem und mit schlechtem Verlauf. Die Analysen ergaben eine AUC von 0,91 für die Prädiktion eines schlechten Verlaufs (168). In unserer Studie zeigte sich der Pro-BNP-Wert als nicht signifikant erhöht bei Patienten, die verstarben. Im Regressionsmodell erreichte er knapp nicht das Signifikanzniveau. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die unterschiedliche Wahl der Endpunkte. Während in unserer Studie der Endpunkt Tod bei nur 12 % der Kohorte auftrat, kam es in der Studie von Steurer et al. bei 50 % der Patienten zum definierten Endpunkt des schlechten Verlaufs, was einen möglichen Unterschied der Ergebnisse zumindest teilweise erklärt.

Eine weitere retrospektive Studie aus den USA untersuchte die Pro-BNP-Level von 132 Patienten mit CDH. Die Kollegen um William Peranteau konnten signifikant erhöhte Pro-BNP-Level bei den Patienten mit pulmonaler Hypertonie im Vergleich zu den Patienten ohne pulmonale Hypertonie beobachten. Interessanterweise glichen sich die Werte beider Gruppen nach der chirurgischen Versorgung des Defektes weitestgehend an. Zusätzlich wurde die Subgruppe der Patienten mit ECMO-Therapie untersucht, die mit 24 % der Gesamtkohorte geringer ausfiel als in der vorliegenden Arbeit. Vergleichbar mit der hier vorliegenden Studie zeigte sich bei den ECMO-Patienten ein deutlich höherer Anteil an Patienten mit Leberhernierung und eine niedrigere LHR. Die Pro-BNP-Werte waren in der ECMO-Gruppe jedoch nicht erhöht, was ebenfalls zu den aktuellen Daten passt (169). In Zusammenschau dieser retrospektiven Daten mit den Analysen der vorliegenden Doktorarbeit scheint der postnatal bestimmte Pro-BNP-Wert eine mögliche Voraussagekraft für den klinischen Verlauf, insbesondere für das Überleben haben zu können. Die Notwendigkeit einer ECMO-Therapie scheint durch den postnatalen Pro-BNP-Wert jedoch nicht vorhersehbar.

Während der Auswertung der Daten dieser Studie wurde 2016 eine Analyse kardialer Marker (inklusive Pro-BNP) bei CDH-Kindern, die in die „*Ventilation in Infants with Congenital diaphragmatic hernia: an International randomized clinical trial*“-Studie eingeschlossen wurden, publiziert. Hier fanden sich konträr zu oben genannten Erkenntnissen jedoch keine Unterschiede in den Pro-BNP-Leveln bezogen auf das Überleben. Wie auch in unserer Arbeit konnte kein Zusammenhang zur ECMO-Notwendigkeit oder zum Auftreten einer CLD nachgewiesen werden. Neben der großen Kohorte

von 212 Patienten ist die standardisierte und prospektive Messung der Marker zu insgesamt 4 postnatalen Erhebungszeitpunkten (Tag 1,3,7 und 14) eine wesentliche Stärke dieser Arbeit (170). Die bisherigen Erkenntnisse aus retrospektiven Arbeiten wie dieser Doktorarbeit müssen durch die Ergebnisse von Snoek et al. hinterfragt und letztlich aufgehoben werden. Nichtsdestotrotz bleibt anzumerken, dass auch die Analysen der prospektiven Arbeit von Kitty Snoek nur als explorativ angesehen werden können, da sie auf Patientendaten einer randomisierten prospektiven Studie basieren, die zum Vergleich der konventionellen Beatmung und der Hochfrequenzbeatmung ausgelegt war (170).

Bisherige Studien untersuchten Differenzen der Pro-BNP-Level zu festen postnatalen Zeitpunkten, ohne die Dynamik des Markerverlaufs zu berücksichtigen. In einer explorativen Subgruppenanalyse dieser Doktorarbeit wurde die Veränderung des Pro-BNP-Wertes in Bezug zu den klinischen Endpunkten untersucht. Patienten mit hohem Anstieg des Pro-BNP-Wertes hatten eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für eine ECMO-Therapie im Verlauf. Dies lässt vermuten, dass nicht der unmittelbar gemessene postnatale Pro-BNP-Wert, sondern der Markerverlauf insbesondere während der ersten Lebenstage möglicherweise eine spätere ECMO-Therapie vorhersagen kann. Diese Hypothese wird durch eine aktuelle Arbeit unterstützt. 2020 veröffentlichte eine Arbeitsgruppe der Universität Bonn eine prospektive Studie zum zeitlichen Verlauf von Pro-BNP-Werten Neugeborener mit CDH (180). An einer Kohorte von 44 Kindern mit CDH wurden das Pro-BNP 6,12, 24 und 48 Stunden nach Geburt erhoben. Als primärer Endpunkt in der Gesamtkohorte wurde das Versterben oder eine ECMO-Therapie innerhalb der ersten 48 Lebensstunden gewertet. Dieser Endpunkt trat bei 45 % der Patienten ein, wobei 18,2 % verstarben. Unmittelbar postnatal unterschieden sich die Pro-BNP-Werte nicht zwischen Patienten mit oder ohne erreichtem Endpunkt. Jedoch beobachteten Heindel et al. höhere Pro-BNP-Werte bei Patienten mit ECMO oder Versterben nach 6, 12 und 24 Stunden, wobei der größte Unterschied 24 Stunden nach Geburt erhoben wurde. Nach 48 Stunden glichen sich die Werte wieder ohne signifikanten Unterschied an (180). Der in der Bonner Kohorte als relevant festgestellte Zeitraum wurde in der prospektiven multizentrischen Studie von Snoek et al. nicht erfasst, da hier nur Werte an Tag 1, 3 und zu späteren Zeitpunkten analysiert wurden (170). Möglicherweise scheint also die Dynamik der Pro-BNP-Veränderung während der ersten zwei Tage eine Aussage über den weiteren klinischen Verlauf zu erlauben. Diese

auf rein explorativen Analysen basierende Hypothese muss in weiteren größeren und prospektiven Studien untersucht werden.

Als weiterer Prognoseparameter wurde in dieser Doktorarbeit das Troponin-I untersucht. Troponin-I zeigte sich als unabhängiger Prognosefaktor für das Überleben und für die Notwendigkeit einer ECMO- sowie einer iNO-Therapie. Die prognostische Effizienz war mit einem AUC-Wert von 0,8 insbesondere für das Überleben gut.

Insgesamt ist die Anzahl an Studien, die Troponin im Zusammenhang mit der CDH untersuchen, beschränkt. Troponin wird im Rahmen der Schädigung von Herzmuskelgewebe freigesetzt (183). In diesem Zusammenhang konnte gezeigt werden, dass Troponin-T bei erwachsenen Patienten mit pulmonaler Hypertonie als Marker für den Krankheitsverlauf geeignet ist. Die prädiktive Effizienz für das Versterben und die Einschränkung der Herzfunktion war in einer Studie mit 55 Patienten mit pulmonaler Hypertonie besser als die der in dieser Fragestellung etablierten Marker wie dem Pro-BNP (174). Da die Prognose der CDH vor allem vom Ausmaß der pulmonalen Hypertonie abhängt, scheint eine Aussagekraft des Troponins auch bei der CDH möglich. Generell wird vermutet, dass die erhöhte Wandspannung des rechten Ventrikels bei Patienten mit CDH zu einer Minderperfusion zumindest der rechten Koronararterien führen kann. Die daraus resultierende Ischämie bedingt einen Herzmuskelschaden und die Freisetzung von Troponin (170, 183). In diesem Zusammenhang passt die Beobachtung erhöhter Troponin-Level bei Patienten mit Asphyxie (184). Die Sauerstoffunterversorgung bedingt eine Herzmuskelschädigung. Bei frühgeborenen Kindern (< 1500g) konnte eine Arbeitsgruppe aus Dublin 2008 feststellen, dass 12 Stunden nach Geburt bestimmte Troponin-T-Werte signifikant mit relevanten echokardiographischen Parametern, wie dem Schlagvolumen, korrelieren (185). Astoria et al. untersuchten retrospektiv 46 Neugeborenen mit ECMO-Therapie aufgrund nicht kardialer Indikationen. Davon hatten 38 % (n = 18) der Patienten eine CDH. Analysiert wurde die Bedeutung des postnatalen Troponin-I-Spitzenwertes mit einem Grenzwert von 2,1 ng/ml. In der multivariaten Analyse zeigte sich dieser Wert als unabhängiger Prädiktor für das Überleben. Der in unserer Studie als ideal festgelegte Grenzwert war mit 0,04 ng/ml deutlich geringer. Ursache ist neben den unterschiedlichen Messmethoden sicherlich die Tatsache, dass in der Kohorte von Astoria et al. mit 100 % ECMO-Rate insgesamt deutlich höhere Troponin-I-Werte gemessen wurden (185). In der bereits oben diskutierten prospektiven Studie von Snoek et al. wurde Troponin erstmals bei

einer Kohorte mit ausschließlich CDH-Patienten untersucht. Vergleichbar mit den Ergebnissen dieser Doktorarbeit wurden hier erhöhte Troponinspiegel an Tag 1 bei Patienten gemessen, die eine ECMO-Therapie benötigten oder verstarben. In der multivariablen Testung der Studie von Snoek et al. wurde – vergleichbar wie in der hier vorliegenden Analyse – für die Leberposition und die LHR kontrolliert. Da – anders als in dieser Doktorarbeit – auch Patienten mit rechtseitigem Defekt eingeschlossen wurden, wurde die Seite des Defektes ebenfalls im Regressionsmodell geprüft. Der Troponinspiegel an Tag 1 wurde in beiden Arbeiten in den multivariaten Regressionsanalysen als unabhängiger Risikofaktor für die Notwendigkeit einer ECMO-Therapie identifiziert. In unserer Analyse war Troponin-I zudem ein unabhängiger Prädiktor für das Versterben. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass das Regressionsmodell mit 66 Patienten und 8 erreichten Endpunkten eine möglicherweise nicht ausreichende statistische Aussagekraft aufweist. Nichtsdestotrotz zeigen beide Arbeiten, dass frühpostnatale Troponin-Werte die Notwendigkeit einer ECMO-Therapie möglicherweise vorher-sagen können. Dies passt zu der vermuteten pathophysiologischen Erklärung des Asphyxie-bedingten Troponin-Anstiegs (170). In der Arbeit von Snoek et al. war der Effekt des Troponins im multivariaten Regressionsmodell signifikant. Die Signifikanz wurde jedoch durch multiple Testung aufgehoben. Inwiefern dieses statistische Vorgehen, das letztlich die negative Gesamtaussage der Studie von Snoek et al. hinsichtlich der Bedeutung des Troponins bei der CDH bedingt, sinnvoll war, bleibt fraglich. Multiples Testen zusätzlich zu einer multivariaten Analyse – die den unabhängigen Effekt des Troponins in der Studie von Snoek et al. bestätigte – kann durchaus als zu konservative und in vergleichbaren klinischen Studien ungewöhnliche statistische Maßnahme betrachtet werden (186). Letztendlich lassen deshalb beide Studien durchaus einen Effekt des Troponins auf die ECMO-Notwendigkeit und die Prognose der CDH vermuten, was in größeren, bestenfalls prospektiven Studien verifiziert werden muss.

Neben der Abschätzung des Risikos einer ECMO-Therapie per se sind auch Prädiktoren ihrer Dauer von klinischem Wert. Generell steigen ECMO-bedingte Komplikationen wie Infektionen oder Blutungen sowie das Mortalitätsrisiko der Grunderkrankung im Verlauf (187). Daten des ELSO-Registers identifizierten die chirurgische Versorgung des Defekts unter laufender ECMO sowie eine Therapie mit Tromethamin als unabhängige Risikofaktoren für eine lange ECMO-Dauer (187). Zukünftige Untersuchungen könnten den Mehrwert eines postnatal bestimmten Troponin-I- oder Pro-

BNP-Wertes – beziehungsweise dessen Dynamik – als weitere mögliche und früher verfügbare Prädiktoren untersuchen.

Zusammenfassend ist die Bedeutung des Pro-BNP-Wertes zur Vorhersage der Therapie – insbesondere der ECMO – und des Krankheitsverlaufes weiterhin unklar. Es deutet sich an, dass das postnatale Pro-BNP in dieser Fragestellung eine eher eingeschränkte Vorhersagekraft hat. Der Fokus zukünftiger Arbeiten sollte auf der Analyse des Pro-BNP-Verlaufs beziehungsweise Pro-BNP-Anstiegs liegen. Bezüglich des Troponin-I konnten wir vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich der Vorhersage der ECMO-Notwendigkeit erheben. Diese sind jedoch Angesichts vorliegender prospektiver Studien mit Vorsicht zu genießen. Ziel weiterer Studien sollte sein zu prüfen, inwiefern mithilfe des postnatalen Troponin-I-Wertes der Krankheitsverlauf und die ECMO-Notwendigkeit abgeschätzt werden kann. Weitere Arbeiten sind zudem nötig, um diese Ergebnisse zu bestätigen und sinnvolle Grenzwerte zu etablieren.

Die vorliegende Arbeit hat mehrere Limitationen. Dazu gehört insbesondere das retrospektive Design der Arbeit. Zudem limitiert die Anzahl der Patienten und Events die statistische Aussagekraft der Analysen, insbesondere der Regressionsmodelle. Nichtsdestotrotz ist die Kohorte mit 119 Patienten im Vergleich zu anderen Arbeiten zur CDH groß. Die Tatsache des unizentrischen Studiendesigns limitiert die Aussagekraft und Übertragbarkeit auf anderen Zentren, verringert jedoch einen möglichen Zentrums-Bias auf Endpunkte wie die ECMO-Therapie. Eine weitere Limitation ist der fehlende Einschluss echokardiographischer oder magnetresonanztomographischer Parameter sowie des Ausmaßes der pulmonalen Hypertonie.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Pro-BNP und Troponin-I als Prognosemarker bei der angeborenen Zwerchfellhernie

Autor: Sarah Kriegmair
Klinik: Klinik für Neonatologie der Medizinischen Fakultät Mannheim
Doktorvater: Prof. Dr. med. T. Schaible

Bei der angeborenen Zwerchfellhernie (CDH) handelt es sich um eine schwere Erkrankung, die mit einer Inzidenz von 1:2000–1:5000 auftritt. Die Prognose wird maßgeblich vom Ausmaß des Defektes und der pulmonalen Hypertonie bestimmt. Trotz Versorgung in Schwerpunktzentren werden Mortalitätsraten von bis zu 30 % angegeben. Eine wesentliche Säule der Behandlung ist, neben der chirurgischen Versorgung, die Therapie der pulmonalen Hypertonie. Je nach respiratorischer und zirkulatorischer Einschränkung kann eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) notwendig sein. Etablierte pränatale klinische Prognoseparameter wie die Position der Leber oder das Lungen-zu-Kopf-Verhältnis (LHR) helfen, den klinischen Verlauf und die Notwendigkeit einer invasiven Therapie abzuschätzen. Nichtsdestotrotz fehlen insbesondere leicht zu erhebende und objektiv zu bewertende postnatale Prognoseparameter. In diesem Zusammenhang sind die kardialen Marker Pro-BNP und Troponin in den Fokus der Wissenschaft gerückt. Kleinere retrospektive Studien sowie eine prospektive Arbeit lassen einen potenziell prädiktiven Wert dieser Proteine bei Patienten mit CDH vermuten. Ziel dieser Arbeit war es folglich, die Bedeutung postnatal gemessener Pro-BNP- und Troponin-I-Werte an einer großen Kohorte eines ausgewiesenen CDH-Zentrums zu untersuchen.

Dazu wurden Patienten mit CDH, die zwischen 2007 und 2012 an der Universitätsmedizin Mannheim behandelt wurden, retrospektiv ausgewertet. Die Erfassung der klinischen Basisparameter erfolgte in einer prospektiven Datenbank. Eingeschlossen wurden Patienten mit linksseitigem Zwerchfelldefekt, die in der Frauenklinik des Universitätsklinikums Mannheim geboren wurden („inborn“) und die 34+0 SSW erreicht hatten. Ausgeschlossen wurden Patienten ohne verfügbaren Pro-BNP-Wert innerhalb der ersten 4 Lebensstunden. Als Endpunkte wurden das Versterben, die Notwendigkeit einer

ECMO-Therapie, einer iNO-Therapie sowie das Auftreten einer chronischen Lungenerkrankung (CLD) Stadium II-III festgelegt. Es erfolgten Analysen zu Gruppenvergleichen in Bezug zu klinischen Prognoseparametern und Endpunkten sowie Korrelationsanalysen. Pro-BNP und Troponin-I wurden durch univariante und multivariate Regressionsmodelle als Prädiktoren für die Endpunkte geprüft. Für unabhängige Prädiktoren wurden zusätzlich ROC-Analysen durchgeführt.

Im untersuchten Zeitraum wurden insgesamt 335 Patienten mit CDH am Universitätsklinikum Mannheim behandelt, von denen insgesamt 119 Patienten in die Auswertung eingeschlossen wurden. 62,1 % der Patienten waren männlich und kamen im Median in der 37,4 SSW (34,0–39,7) mit einem medianen Geburtsgewicht von 2990 g (1750–4050) zur Welt. Insgesamt wiesen 57,1 % (n = 68) der Patienten eine Hernierung der Leber auf. Patienten mit Leberhernierung hatten keine signifikant unterschiedlichen Pro-BNP-Werte, jedoch erhöhte Troponin-I-Werte ($p = 0,007$). Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen Pro-BNP und Troponin-I ($r = 0,16$, $p = 0,17$). Insgesamt verstarben 10,1 % (n = 12) der Patienten. Eine ECMO-Therapie wurde bei 35,2 % (n = 42) der Patienten initiiert. Verstorbene Patienten und Patienten mit ECMO-Bedarf wiesen signifikant höhere Troponin-I-Werte auf ($p = 0,003$ und $p = 0,01$), wobei sich kein Unterschied in den bestimmten Pro-BNP-Leveln zeigte ($p = 0,27$ und $p = 0,22$). In der multivariaten Regression wurde Troponin-I mit einem Grenzwert von 0,04 ng/ml als unabhängiger Prädiktor für das Versterben (OR = 14,8, $p < 0,001$) und für die ECMO-Notwendigkeit (OR = 3,0, $p = 0,02$) identifiziert. Ein Einfluss auf die iNO-Therapie wurde nicht beobachtet ($p = 0,16$). Das Pro-BNP zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mit den Endpunkten. Die ROC-Analysen brachten eine AUC für das Troponin-I zur Vorhersage des Überlebens von 0,8 und der ECMO-Notwendigkeit von 0,72. Eine explorative Subgruppenanalyse zeigte, dass bei Patienten mit hohem Pro-BNP-Anstieg im Verlauf die Wahrscheinlichkeit der ECMO-Notwendigkeit signifikant höher war ($p = 0,008$).

Die Daten der vorliegenden Arbeit bekräftigen die insgesamt wenigen, meist retrospektiven Arbeiten zur eingeschränkten Bedeutung des Pro-BNP als Prognoseparameter bei der CDH. Die Dynamik der Pro-BNP-Veränderung kann die ECMO-Notwendigkeit möglicherweise vorhersagen, was in weiteren Arbeiten geprüft werden sollte. Troponin-I kann als postnataler, einfacher und ubiquitär verfügbarer Marker den Krankheitsverlauf und die ECMO-Notwendigkeit möglicherweise vorhersagen. Dies muss in weiteren Arbeiten bestätigt werden, um sinnvolle Grenzwerte zu etablieren.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Pober BR, Russell MK, Ackerman KG: Congenital Diaphragmatic Hernia Overview. In: *GeneReviews(R)*. edited by Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al., Seattle WA, University of Washington, Seattle, 1993,
2. 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. *Journal of pediatric surgery*, 33: 1017-1022; discussion 1022-1013, 1998
3. Logan JW, Rice HE, Goldberg RN, Cotten CM: Congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and summary of best-evidence practice strategies. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, 27: 535-549, 2007 10.1038/sj.jp.7211794
4. Jani JC, Benachi A, Nicolaidis KH, Allegaert K, Gratacos E, Mazkereth R, et al.: Prenatal prediction of neonatal morbidity in survivors with congenital diaphragmatic hernia: a multicenter study. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 33: 64-69, 2009 10.1002/uog.6141
5. Irish MS, Holm BA, Glick PL: Congenital diaphragmatic hernia. A historical review. *Clinics in perinatology*, 23: 625-653, 1996
6. Golombek SG: The history of congenital diaphragmatic hernia from 1850s to the present. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, 22: 242-246, 2002 10.1038/sj.jp.7210701
7. Gallot D, Boda C, Ughetto S, Perthus I, Robert-Gnansia E, Francannet C, et al.: Prenatal detection and outcome of congenital diaphragmatic hernia: a French registry-based study. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 29: 276-283, 2007 10.1002/uog.3863
8. McGivern MR, Best KE, Rankin J, Wellesley D, Greenlees R, Addor MC, et al.: Epidemiology of congenital diaphragmatic hernia in Europe: a register-based study. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*, 100: F137-144, 2015 10.1136/archdischild-2014-306174
9. Torfs CP, Curry CJ, Bateson TF, Honore LH: A population-based study of congenital diaphragmatic hernia. *Teratology*, 46: 555-565, 1992 10.1002/tera.1420460605
10. Yang W, Carmichael SL, Harris JA, Shaw GM: Epidemiologic characteristics of congenital diaphragmatic hernia among 2.5 million California births, 1989-1997. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology*, 76: 170-174, 2006 10.1002/bdra.20230
11. McNamara JJ, Eraklis AJ, Gross RE: Congenital posterolateral diaphragmatic hernia in the newborn. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 55: 55-59, 1968
12. Harrison MR, Bjordal RI, Langmark F, Knutrud O: Congenital diaphragmatic hernia: the hidden mortality. *Journal of pediatric surgery*, 13: 227-230, 1978

13. Seetharamaiah R, Younger JG, Bartlett RH, Hirschl RB, Congenital Diaphragmatic Hernia Study G: Factors associated with survival in infants with congenital diaphragmatic hernia requiring extracorporeal membrane oxygenation: a report from the Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. *Journal of pediatric surgery*, 44: 1315-1321, 2009 10.1016/j.jpedsurg.2008.12.021
14. Colvin J, Bower C, Dickinson JE, Sokol J: Outcomes of congenital diaphragmatic hernia: a population-based study in Western Australia. *Pediatrics*, 116: e356-363, 2005 10.1542/peds.2004-2845
15. Stege G, Fenton A, Jaffray B: Nihilism in the 1990s: the true mortality of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics*, 112: 532-535, 2003
16. Peetsold MG, Heij HA, Kneepkens CM, Nagelkerke AF, Huisman J, Gemke RJ: The long-term follow-up of patients with a congenital diaphragmatic hernia: a broad spectrum of morbidity. *Pediatric surgery international*, 25: 1-17, 2009 10.1007/s00383-008-2257-y
17. D'Agostino JA, Bernbaum JC, Gerdes M, Schwartz IP, Coburn CE, Hirschl RB, et al.: Outcome for infants with congenital diaphragmatic hernia requiring extracorporeal membrane oxygenation: the first year. *Journal of pediatric surgery*, 30: 10-15, 1995
18. Jaillard SM, Pierrat V, Dubois A, Truffert P, Lequien P, Wurtz AJ, et al.: Outcome at 2 years of infants with congenital diaphragmatic hernia: a population-based study. *Ann Thorac Surg*, 75: 250-256, 2003
19. Muratore CS, Kharasch V, Lund DP, Sheils C, Friedman S, Brown C, et al.: Pulmonary morbidity in 100 survivors of congenital diaphragmatic hernia monitored in a multidisciplinary clinic. *Journal of pediatric surgery*, 36: 133-140, 2001 10.1053/jpsu.2001.20031
20. Cortes RA, Keller RL, Townsend T, Harrison MR, Farmer DL, Lee H, et al.: Survival of severe congenital diaphragmatic hernia has morbid consequences. *Journal of pediatric surgery*, 40: 36-45; discussion 45-36, 2005 10.1016/j.jpedsurg.2004.09.037
21. Crankson SJ, Al Jadaan SA, Namshan MA, Al-Rabeeah AA, Oda O: The immediate and long-term outcomes of newborns with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatric surgery international*, 22: 335-340, 2006 10.1007/s00383-006-1643-6
22. Dimitriou G, Greenough A, Kavvadia V, Davenport M, Nicolaidis KH, Moxham J, et al.: Diaphragmatic function in infants with surgically corrected anomalies. *Pediatric research*, 54: 502-508, 2003 10.1203/01.PDR.0000081299.22005.F0
23. Vanamo K, Rintala R, Sovijarvi A, Jaaskelainen J, Turpeinen M, Lindahl H, et al.: Long-term pulmonary sequelae in survivors of congenital diaphragmatic defects. *Journal of pediatric surgery*, 31: 1096-1099; discussion 1099-1100, 1996
24. Clugston RD, Greer JJ: Diaphragm development and congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in pediatric surgery*, 16: 94-100, 2007 10.1053/j.sempedsurg.2007.01.004
25. Minneci PC, Deans KJ, Kim P, Mathisen DJ: Foramen of Morgagni hernia: changes in diagnosis and treatment. *Ann Thorac Surg*, 77: 1956-1959, 2004 10.1016/j.athoracsurg.2003.12.028

26. Pober BR: Overview of epidemiology, genetics, birth defects, and chromosome abnormalities associated with CDH. *American journal of medical genetics Part C, Seminars in medical genetics*, 145C: 158-171, 2007 10.1002/ajmg.c.30126
27. Akel S, Nasr W: Multiple ipsilateral congenital diaphragmatic pathologies: rarities to consider. *European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie*, 11: 200-203, 2001 10.1055/s-2001-15492
28. Neville HL, Jaksic T, Wilson JM, Lally PA, Hardin WD, Jr., Hirschl RB, et al.: Bilateral congenital diaphragmatic hernia. *Journal of pediatric surgery*, 38: 522-524, 2003 10.1053/jpsu.2003.50092
29. Langham MR, Jr., Kays DW, Ledbetter DJ, Frentzen B, Sanford LL, Richards DS: Congenital diaphragmatic hernia. Epidemiology and outcome. *Clinics in perinatology*, 23: 671-688, 1996
30. Fauza DO, Wilson JM: Congenital diaphragmatic hernia and associated anomalies: their incidence, identification, and impact on prognosis. *Journal of pediatric surgery*, 29: 1113-1117, 1994
31. Puri P, Gorman F: Lethal nonpulmonary anomalies associated with congenital diaphragmatic hernia: implications for early intrauterine surgery. *Journal of pediatric surgery*, 19: 29-32, 1984
32. Witters I, Legius E, Moerman P, Deprest J, Van Schoubroeck D, Timmerman D, et al.: Associated malformations and chromosomal anomalies in 42 cases of prenatally diagnosed diaphragmatic hernia. *American journal of medical genetics*, 103: 278-282, 2001
33. Veenma DC, de Klein A, Tibboel D: Developmental and genetic aspects of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatric pulmonology*, 47: 534-545, 2012 10.1002/ppul.22553
34. Mayer S, Metzger R, Kluth D: The embryology of the diaphragm. *Seminars in pediatric surgery*, 20: 161-169, 2011 10.1053/j.sempedsurg.2011.03.006
35. Greer JJ, Cote D, Allan DW, Zhang W, Babiuk RP, Ly L, et al.: Structure of the primordial diaphragm and defects associated with nitrofen-induced CDH. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*, 89: 2123-2129, 2000
36. Ten Have-Opbroek AA: The development of the lung in mammals: an analysis of concepts and findings. *Am J Anat*, 162: 201-219, 1981 10.1002/aja.1001620303
37. Bielinska M, Jay PY, Erlich JM, Mannisto S, Urban Z, Heikinheimo M, et al.: Molecular genetics of congenital diaphragmatic defects. *Annals of medicine*, 39: 261-274, 2007 10.1080/07853890701326883
38. Caspers KM, Oltean C, Romitti PA, Sun L, Pober BR, Rasmussen SA, et al.: Maternal periconceptional exposure to cigarette smoking and alcohol consumption and congenital diaphragmatic hernia. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology*, 88: 1040-1049, 2010 10.1002/bdra.20716
39. Felix JF, van Dooren MF, Klaassens M, Hop WC, Torfs CP, Tibboel D: Environmental factors in the etiology of esophageal atresia and congenital diaphragmatic hernia: results of a case-control study. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology*, 82: 98-105, 2008 10.1002/bdra.20423

40. Parisi MA, Zayed H, Slavotinek AM, Rutledge JC: Congenital diaphragmatic hernia and microtia in a newborn with mycophenolate mofetil (MMF) exposure: phenocopy for Fryns syndrome or broad spectrum of teratogenic effects? *American journal of medical genetics Part A*, 149A: 1237-1240, 2009 10.1002/ajmg.a.32684
41. Chinoy MR: Pulmonary hypoplasia and congenital diaphragmatic hernia: advances in the pathogenetics and regulation of lung development. *J Surg Res*, 106: 209-223, 2002
42. Kling DE, Schnitzer JJ: Vitamin A deficiency (VAD), teratogenic, and surgical models of congenital diaphragmatic hernia (CDH). *American journal of medical genetics Part C, Seminars in medical genetics*, 145C: 139-157, 2007 10.1002/ajmg.c.30129
43. Jay PY, Bielinska M, Erlich JM, Mannisto S, Pu WT, Heikinheimo M, et al.: Impaired mesenchymal cell function in Gata4 mutant mice leads to diaphragmatic hernias and primary lung defects. *Dev Biol*, 301: 602-614, 2007 10.1016/j.ydbio.2006.09.050
44. Ackerman KG, Herron BJ, Vargas SO, Huang H, Tevosian SG, Kochilas L, et al.: Fog2 is required for normal diaphragm and lung development in mice and humans. *PLoS genetics*, 1: 58-65, 2005 10.1371/journal.pgen.0010010
45. Liu J, Zhang L, Wang D, Shen H, Jiang M, Mei P, et al.: Congenital diaphragmatic hernia, kidney agenesis and cardiac defects associated with Slit3-deficiency in mice. *Mechanisms of development*, 120: 1059-1070, 2003
46. You LR, Takamoto N, Yu CT, Tanaka T, Kodama T, Demayo FJ, et al.: Mouse lacking COUP-TFII as an animal model of Bochdalek-type congenital diaphragmatic hernia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102: 16351-16356, 2005 10.1073/pnas.0507832102
47. Kreidberg JA, Sariola H, Loring JM, Maeda M, Pelletier J, Housman D, et al.: WT-1 is required for early kidney development. *Cell*, 74: 679-691, 1993
48. Cunniff C, Curry CJ, Carey JC, Graham JM, Jr., Williams CA, Stengel-Rutkowski S, et al.: Congenital diaphragmatic hernia in the Brachmann-de Lange syndrome. *American journal of medical genetics*, 47: 1018-1021, 1993 10.1002/ajmg.1320470716
49. Marino T, Wheeler PG, Simpson LL, Craigo SD, Bianchi DW: Fetal diaphragmatic hernia and upper limb anomalies suggest Brachmann-de Lange syndrome. *Prenatal diagnosis*, 22: 144-147, 2002
50. Noble BR, Babiuk RP, Clugston RD, Underhill TM, Sun H, Kawaguchi R, et al.: Mechanisms of action of the congenital diaphragmatic hernia-inducing teratogen nitrofen. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology*, 293: L1079-1087, 2007 10.1152/ajplung.00286.2007
51. Greer JJ, Babiuk RP, Thebaud B: Etiology of congenital diaphragmatic hernia: the retinoid hypothesis. *Pediatric research*, 53: 726-730, 2003 10.1203/01.pdr.0000062660.12769.e6
52. 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. *The American journal of physiology*, 277: L423-429, 1999

53. Mendelsohn C, Lohnes D, Decimo D, Lufkin T, LeMeur M, Chambon P, et al.: Function of the retinoic acid receptors (RARs) during development (II). Multiple abnormalities at various stages of organogenesis in RAR double mutants. *Development (Cambridge, England)*, 120: 2749-2771, 1994
54. Clugston RD, Zhang W, Alvarez S, de Lera AR, Greer JJ: Understanding abnormal retinoid signaling as a causative mechanism in congenital diaphragmatic hernia. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 42: 276-285, 2010 10.1165/rcmb.2009-0076OC
55. Clugston RD, Zhang W, Greer JJ: Early development of the primordial mammalian diaphragm and cellular mechanisms of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology*, 88: 15-24, 2010 10.1002/bdra.20613
56. 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*, 126: 712-720, 2010 10.1542/peds.2010-0521
57. Mortell A, Montedonico S, Puri P: Animal models in pediatric surgery. *Pediatric surgery international*, 22: 111-128, 2006 10.1007/s00383-005-1593-4
58. Keijzer R, Liu J, Deimling J, Tibboel D, Post M: Dual-hit hypothesis explains pulmonary hypoplasia in the nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia. *The American journal of pathology*, 156: 1299-1306, 2000 10.1016/S0002-9440(10)65000-6
59. Harrison MR, Bressack MA, Churg AM, de Lorimier AA: Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. II. Simulated correction permits fetal lung growth with survival at birth. *Surgery*, 88: 260-268, 1980
60. Adzick NS, Outwater KM, Harrison MR, Davies P, Glick PL, deLorimier AA, et al.: Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. IV. An early gestational fetal lamb model for pulmonary vascular morphometric analysis. *Journal of pediatric surgery*, 20: 673-680, 1985
61. 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. *Journal of pediatric surgery*, 32: 1637-1642, 1997
62. DiFiore JW, Fauza DO, Slavin R, Peters CA, Fackler JC, Wilson JM: Experimental fetal tracheal ligation reverses the structural and physiological effects of pulmonary hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. *Journal of pediatric surgery*, 29: 248-256; discussion 256-247, 1994
63. Hedrick MH, Estes JM, Sullivan KM, Bealer JF, Kitterman JA, Flake AW, et al.: Plug the lung until it grows (PLUG): a new method to treat congenital diaphragmatic hernia in utero. *Journal of pediatric surgery*, 29: 612-617, 1994
64. Harrison MR, Adzick NS, Flake AW, VanderWall KJ, Bealer JF, Howell LJ, et al.: Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero VIII: Response of the hypoplastic lung to tracheal occlusion. *Journal of pediatric surgery*, 31: 1339-1348, 1996

65. Deprest J, Nicolaides K, Done E, Lewi P, Barki G, Largen E, et al.: Technical aspects of fetal endoscopic tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia. *Journal of pediatric surgery*, 46: 22-32, 2011 10.1016/j.jpedsurg.2010.10.008
66. VanderWall KJ, Bruch SW, Meuli M, Kohl T, Szabo Z, Adzick NS, et al.: Fetal endoscopic ('Fetendo') tracheal clip. *Journal of pediatric surgery*, 31: 1101-1103; discussion 1103-1104, 1996
67. VanderWall KJ, Skarsgard ED, Filly RA, Eckert J, Harrison MR: Fetendo-clip: a fetal endoscopic tracheal clip procedure in a human fetus. *Journal of pediatric surgery*, 32: 970-972, 1997
68. Chiba T, Albanese CT, Farmer DL, Dowd CF, Filly RA, Machin GA, et al.: Balloon tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia: experimental studies. *Journal of pediatric surgery*, 35: 1566-1570, 2000
69. Harrison MR: Tracheal occlusion works. *Fetal diagnosis and therapy*, 29: 78-79, 2011 10.1159/000314618
70. Harrison MR, Keller RL, Hawgood SB, Kitterman JA, Sandberg PL, Farmer DL, et al.: A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia. *The New England journal of medicine*, 349: 1916-1924, 2003 10.1056/NEJMoa035005
71. Jani JC, Nicolaides KH, Gratacos E, Valencia CM, Done E, Martinez JM, et al.: Severe diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 34: 304-310, 2009 10.1002/uog.6450
72. Ruano R, Yoshisaki CT, da Silva MM, Ceccon ME, Grasi MS, Tannuri U, et al.: A randomized controlled trial of fetal endoscopic tracheal occlusion versus postnatal management of severe isolated congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 39: 20-27, 2012 10.1002/uog.10142
73. Deprest J, Gratacos E, Nicolaides KH, Group FT: Fetoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe congenital diaphragmatic hernia: evolution of a technique and preliminary results. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 24: 121-126, 2004 10.1002/uog.1711
74. Kohl T, Gembruch U, Tchatcheva K, Schaible T: Current consequences of prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia by Deprest et al (J Ped Surg 2006;41:423-30). *Journal of pediatric surgery*, 41: 1344-1345; author reply 1345-1346, 2006 10.1016/j.jpedsurg.2006.04.001
75. Cannie MM, Jani JC, De Keyzer F, Allegaert K, Dymarkowski S, Deprest J: Evidence and patterns in lung response after fetal tracheal occlusion: clinical controlled study. *Radiology*, 252: 526-533, 2009 10.1148/radiol.2522081955
76. 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*, 110: 66-74, 2016 10.1159/000444210

77. Reiss I, Schaible T, van den Hout L, Capolupo I, Allegaert K, van Heijst A, et al.: Standardized postnatal management of infants with congenital diaphragmatic hernia in Europe: the CDH EURO Consortium consensus. *Neonatology*, 98: 354-364, 2010 10.1159/000320622
78. Conforti AF, Losty PD: Perinatal management of congenital diaphragmatic hernia. *Early Hum Dev*, 82: 283-287, 2006 10.1016/j.earlhumdev.2006.02.008
79. Downard CD, Wilson JM: Current therapy of infants with congenital diaphragmatic hernia. *Semin Neonatol*, 8: 215-221, 2003 10.1016/S1084-2756(03)00028-9
80. AWMF: Zwerchfellhernie bzw. Zwerchfelldefekt (Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie). *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft*, 2010
81. Barrington KJ, Finer NN: Inhaled nitric oxide for preterm infants: a systematic review. *Pediatrics*, 120: 1088-1099, 2007 10.1542/peds.2007-0726
82. Sadiq HF, Mantych G, Benawra RS, Devaskar UP, Hocker JR: Inhaled nitric oxide in the treatment of moderate persistent pulmonary hypertension of the newborn: a randomized controlled, multicenter trial. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, 23: 98-103, 2003 10.1038/sj.jp.7210878
83. Inhaled nitric oxide and hypoxic respiratory failure in infants with congenital diaphragmatic hernia. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS). *Pediatrics*, 99: 838-845, 1997 10.1542/peds.99.6.838
84. 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. *The New England journal of medicine*, 342: 469-474, 2000 10.1056/nejm200002173420704
85. Wood KS, McCaffrey MJ, Donovan JC, Stiles AD, Bose CL: Effect of initial nitric oxide concentration on outcome in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Biology of the neonate*, 75: 215-224, 1999 10.1159/000014098
86. Rothenbach P, Lange P, Powell D: The use of extracorporeal membrane oxygenation in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in perinatology*, 29: 40-44, 2005 10.1053/j.semperi.2005.02.006
87. Paden ML, Conrad SA, Rycus PT, Thiagarajan RR, Registry E: Extracorporeal Life Support Organization Registry Report 2012. *ASAIO J*, 59: 202-210, 2013 10.1097/MAT.0b013e3182904a52
88. Harting MT, Lally KP: Surgical management of neonates with congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in pediatric surgery*, 16: 109-114, 2007 10.1053/j.sempedsurg.2007.01.007
89. Frenckner B, Ehren H, Granholm T, Linden V, Palmer K: Improved results in patients who have congenital diaphragmatic hernia using preoperative stabilization, extracorporeal membrane oxygenation, and delayed surgery. *Journal of pediatric surgery*, 32: 1185-1189, 1997
90. Kays DW, Langham MR, Jr., Ledbetter DJ, Talbert JL: Detrimental effects of standard medical therapy in congenital diaphragmatic hernia. *Annals of surgery*, 230: 340-348; discussion 348-351, 1999

91. Grethel EJ, Cortes RA, Wagner AJ, Clifton MS, Lee H, Farmer DL, et al.: Prosthetic patches for congenital diaphragmatic hernia repair: Surgisis vs Gore-Tex. *Journal of pediatric surgery*, 41: 29-33; discussion 29-33, 2006 10.1016/j.jpedsurg.2005.10.005
92. Loff S, Wirth H, Jester I, Hosie S, Wollmann C, Schaible T, et al.: Implantation of a cone-shaped double-fixed patch increases abdominal space and prevents recurrence of large defects in congenital diaphragmatic hernia. *Journal of pediatric surgery*, 40: 1701-1705, 2005 10.1016/j.jpedsurg.2005.07.007
93. Laituri CA, Garey CL, Valusek PA, Fike FB, Kaye AJ, Ostlie DJ, et al.: Outcome of congenital diaphragmatic hernia repair depending on patch type. *European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie*, 20: 363-365, 2010 10.1055/s-0030-1261939
94. Moss RL, Chen CM, Harrison MR: Prosthetic patch durability in congenital diaphragmatic hernia: a long-term follow-up study. *Journal of pediatric surgery*, 36: 152-154, 2001
95. Joshi SB, Sen S, Chacko J, Thomas G, Karl S: Abdominal muscle flap repair for large defects of the diaphragm. *Pediatric surgery international*, 21: 677-680, 2005 10.1007/s00383-005-1438-1
96. Sydorak RM, Hoffman W, Lee H, Yingling CD, Longaker M, Chang J, et al.: Reversed latissimus dorsi muscle flap for repair of recurrent congenital diaphragmatic hernia. *Journal of pediatric surgery*, 38: 296-300; discussion 296-300, 2003 10.1053/jpsu.2003.50097
97. Scaife ER, Johnson DG, Meyers RL, Johnson SM, Matlak ME: The split abdominal wall muscle flap--a simple, mesh-free approach to repair large diaphragmatic hernia. *Journal of pediatric surgery*, 38: 1748-1751, 2003
98. Hasegawa T, Yoshioka Y, Sasaki T, Iwasaki Y, Tazuke Y, Sumimura J, et al.: Abdominal wall plasty for a premature infant with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatric surgery international*, 13: 48-51, 1998 10.1007/s003830050242
99. Kyzer S, Sirota L, Chaimoff C: Abdominal wall closure with a silastic patch after repair of congenital diaphragmatic hernia. *Archives of surgery*, 139: 296-298, 2004 10.1001/archsurg.139.3.296
100. Hall NJ, Eaton S, Pierro A: The evidence base for neonatal surgery. *Early Hum Dev*, 85: 713-718, 2009 10.1016/j.earlhumdev.2009.08.058
101. Losty PD: Congenital diaphragmatic hernia: where and what is the evidence? *Seminars in pediatric surgery*, 23: 278-282, 2014 10.1053/j.sempedsurg.2014.09.008
102. Tsao K, Lally PA, Lally KP, Congenital Diaphragmatic Hernia Study G: Minimally invasive repair of congenital diaphragmatic hernia. *Journal of pediatric surgery*, 46: 1158-1164, 2011 10.1016/j.jpedsurg.2011.03.050
103. Tsao K, Lally KP: Surgical management of the newborn with congenital diaphragmatic hernia. *Fetal diagnosis and therapy*, 29: 46-54, 2011 10.1159/000320244

104. Gourlay DM, Cassidy LD, Sato TT, Lal DR, Arca MJ: Beyond feasibility: a comparison of newborns undergoing thoracoscopic and open repair of congenital diaphragmatic hernias. *Journal of pediatric surgery*, 44: 1702-1707, 2009
10.1016/j.jpedsurg.2008.11.030
105. Gander JW, Fisher JC, Gross ER, Reichstein AR, Cowles RA, Aspelund G, et al.: Early recurrence of congenital diaphragmatic hernia is higher after thoracoscopic than open repair: a single institutional study. *Journal of pediatric surgery*, 46: 1303-1308, 2011 10.1016/j.jpedsurg.2010.11.048
106. Lao OB, Crouthamel MR, Goldin AB, Sawin RS, Waldhausen JH, Kim SS: Thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia in infancy. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques Part A*, 20: 271-276, 2010
10.1089/lap.2009.0150
107. McHoney M, Giacomello L, Nah SA, De Coppi P, Kiely EM, Curry JI, et al.: Thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia: intraoperative ventilation and recurrence. *Journal of pediatric surgery*, 45: 355-359, 2010
10.1016/j.jpedsurg.2009.10.072
108. Bagolan P, Morini F: Long-term follow up of infants with congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in pediatric surgery*, 16: 134-144, 2007
10.1053/j.sempedsurg.2007.01.009
109. Ijsselstijn H, Tibboel D, Hop WJ, Molenaar JC, de Jongste JC: Long-term pulmonary sequelae in children with congenital diaphragmatic hernia. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 155: 174-180, 1997
10.1164/ajrccm.155.1.9001308
110. American Academy of Pediatrics Section on S, American Academy of Pediatrics Committee on F, Newborn, Lally KP, Engle W: Postdischarge follow-up of infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics*, 121: 627-632, 2008 10.1542/peds.2007-3282
111. Trachsel D, Selvadurai H, Bohn D, Langer JC, Coates AL: Long-term pulmonary morbidity in survivors of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatric pulmonology*, 39: 433-439, 2005 10.1002/ppul.20193
112. Dotta A, Palamides S, Braguglia A, Crescenzi F, Ronchetti MP, Calzolari F, et al.: Lung volumes and distribution of ventilation in survivors to congenital diaphragmatic hernia (CDH) during infancy. *Pediatric pulmonology*, 42: 600-604, 2007
10.1002/ppul.20609
113. Kinsella JP, Greenough A, Abman SH: Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet*, 367: 1421-1431, 2006 10.1016/S0140-6736(06)68615-7
114. Bos AP, Hussain SM, Hazebroek FW, Tibboel D, Meradji M, Molenaar JC: Radiographic evidence of bronchopulmonary dysplasia in high-risk congenital diaphragmatic hernia survivors. *Pediatric pulmonology*, 15: 231-234, 1993
115. Downard CD, Jaksic T, Garza JJ, Dzakovic A, Nemes L, Jennings RW, et al.: Analysis of an improved survival rate for congenital diaphragmatic hernia. *Journal of pediatric surgery*, 38: 729-732, 2003 10.1016/j.psu.2003.50194

116. Koumbourlis AC, Wung JT, Stolar CJ: Lung function in infants after repair of congenital diaphragmatic hernia. *Journal of pediatric surgery*, 41: 1716-1721, 2006 10.1016/j.jpedsurg.2006.05.044
117. Nakayama DK, Motoyama EK, Mutich RL, Koumbourlis AC: Pulmonary function in newborns after repair of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatric pulmonology*, 11: 49-55, 1991
118. Bohn D: Congenital diaphragmatic hernia. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 166: 911-915, 2002 10.1164/rccm.200204-304CC
119. Metkus AP, Filly RA, Stringer MD, Harrison MR, Adzick NS: Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia. *Journal of pediatric surgery*, 31: 148-151; discussion 151-142, 1996
120. Skari H, Rognerud H, Haugen G, Emblem R: Prenatal ultrasound diagnosis of congenital diaphragmatic hernia and meningomyelocele: a case report with literature review. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 79: 800-802, 2000
121. Jani J, Nicolaides KH, Keller RL, Benachi A, Peralta CF, Favre R, et al.: Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 30: 67-71, 2007 10.1002/uog.4052
122. Jani JC, Benachi A, Nicolaides KH, Allegaert K, Gratacos E, Mazkereth R, et al.: Prenatal prediction of neonatal morbidity in survivors with congenital diaphragmatic hernia: a multicenter study. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 33: 64-69, 2009 10.1002/uog.6141
123. Thebaud B, Azancot A, de Lagausie P, Vuillard E, Ferkadji L, Benali K, et al.: Congenital diaphragmatic hernia: antenatal prognostic factors. Does cardiac ventricular disproportion in utero predict outcome and pulmonary hypoplasia? *Intensive Care Med*, 23: 10062-10069, 1997
124. Vogel M, McElhinney DB, Marcus E, Morash D, Jennings RW, Tworetzky W: Significance and outcome of left heart hypoplasia in fetal congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 35: 310-317, 2010 10.1002/uog.7497
125. Jani JC, Cannie M, Peralta CF, Deprest JA, Nicolaides KH, Dymarkowski S: Lung volumes in fetuses with congenital diaphragmatic hernia: comparison of 3D US and MR imaging assessments. *Radiology*, 244: 575-582, 2007 10.1148/radiol.2442061158
126. Kilian AK, Schaible T, Hofmann V, Brade J, Neff KW, Busing KA: Congenital diaphragmatic hernia: predictive value of MRI relative lung-to-head ratio compared with MRI fetal lung volume and sonographic lung-to-head ratio. *AJR American journal of roentgenology*, 192: 153-158, 2009 10.2214/ajr.08.1082

127. Neff KW, Kilian AK, Schaible T, Schutz EM, Busing KA: Prediction of mortality and need for neonatal extracorporeal membrane oxygenation in fetuses with congenital diaphragmatic hernia: logistic regression analysis based on MRI fetal lung volume measurements. *AJR American journal of roentgenology*, 189: 1307-1311, 2007 10.2214/AJR.07.2434
128. Rypens F, Metens T, Rocourt N, Sonigo P, Brunelle F, Quere MP, et al.: Fetal lung volume: estimation at MR imaging-initial results. *Radiology*, 219: 236-241, 2001 10.1148/radiology.219.1.r01ap18236
129. Barnewolt CE, Kunisaki SM, Fauza DO, Nemes LP, Estroff JA, Jennings RW: Percent predicted lung volumes as measured on fetal magnetic resonance imaging: a useful biometric parameter for risk stratification in congenital diaphragmatic hernia. *Journal of pediatric surgery*, 42: 193-197, 2007 10.1016/j.jpedsurg.2006.09.018
130. Cannie M, Jani J, Chaffiotte C, Vaast P, Deruelle P, Houfflin-Debauge V, et al.: Quantification of intrathoracic liver herniation by magnetic resonance imaging and prediction of postnatal survival in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 32: 627-632, 2008 10.1002/uog.6146
131. Schaible T, Busing KA, Felix JF, Hop WC, Zahn K, Wessel L, et al.: Prediction of chronic lung disease, survival and need for ECMO therapy in infants with congenital diaphragmatic hernia: additional value of fetal MRI measurements? *Eur J Radiol*, 81: 1076-1082, 2012 10.1016/j.ejrad.2011.02.060
132. Jani J, Cannie M, Sonigo P, Robert Y, Moreno O, Benachi A, et al.: Value of prenatal magnetic resonance imaging in the prediction of postnatal outcome in fetuses with diaphragmatic hernia. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 32: 793-799, 2008 10.1002/uog.6234
133. Hedrick HL, Danzer E, Merchant A, Bebbington MW, Zhao H, Flake AW, et al.: Liver position and lung-to-head ratio for prediction of extracorporeal membrane oxygenation and survival in isolated left congenital diaphragmatic hernia. *American journal of obstetrics and gynecology*, 197: 422.e421-424, 2007 10.1016/j.ajog.2007.07.001
134. 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 in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 35: 609-614, 2010 10.1002/uog.7586
135. Kitagawa M, Hislop A, Boyden EA, Reid L: Lung hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. A quantitative study of airway, artery, and alveolar development. *Br J Surg*, 58: 342-346, 1971
136. Levin DL: Morphologic analysis of the pulmonary vascular bed in congenital left-sided diaphragmatic hernia. *The Journal of pediatrics*, 92: 805-809, 1978
137. Geggel RL, Murphy JD, Langleben D, Crone RK, Vacanti JP, Reid LM: Congenital diaphragmatic hernia: arterial structural changes and persistent pulmonary hypertension after surgical repair. *The Journal of pediatrics*, 107: 457-464, 1985

138. Bohn D, Tamura M, Perrin D, Barker G, Rabinovitch M: Ventilatory predictors of pulmonary hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia, confirmed by morphologic assessment. *The Journal of pediatrics*, 111: 423-431, 1987
139. Nakata S, Imai Y, Takanashi Y, Kurosawa H, Tezuka K, Nakazawa M, et al.: A new method for the quantitative standardization of cross-sectional areas of the pulmonary arteries in congenital heart diseases with decreased pulmonary blood flow. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 88: 610-619, 1984
140. Suda K, Bigras JL, Bohn D, Hornberger LK, McCrindle BW: Echocardiographic predictors of outcome in newborns with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics*, 105: 1106-1109, 2000
141. Vuletin JF, Lim FY, Cnota J, Kline-Fath B, Salisbury S, Haberman B, et al.: Prenatal pulmonary hypertension index: novel prenatal predictor of severe postnatal pulmonary artery hypertension in antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *Journal of pediatric surgery*, 45: 703-708, 2010
10.1016/j.jpedsurg.2009.11.013
142. Le LD, Keswani SG, Biesiada J, Lim FY, Kingma PS, Haberman BE, et al.: The congenital diaphragmatic hernia composite prognostic index correlates with survival in left-sided congenital diaphragmatic hernia. *Journal of pediatric surgery*, 47: 57-62, 2012 10.1016/j.jpedsurg.2011.10.020
143. Casaccia G, Crescenzi F, Dotta A, Capolupo I, Braguglia A, Danhaive O, et al.: Birth weight and McGoon Index predict mortality in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia. *Journal of pediatric surgery*, 41: 25-28; discussion 25-28, 2006
10.1016/j.jpedsurg.2005.10.002
144. Congenital Diaphragmatic Hernia Study G: Estimating disease severity of congenital diaphragmatic hernia in the first 5 minutes of life. *Journal of pediatric surgery*, 36: 141-145, 2001
145. Sreenan C, Etches P, Osiovič H: The western Canadian experience with congenital diaphragmatic hernia: perinatal factors predictive of extracorporeal membrane oxygenation and death. *Pediatric surgery international*, 17: 196-200, 2001
146. Brindle ME, Cook EF, Tibboel D, Lally PA, Lally KP, Congenital Diaphragmatic Hernia Study G: A clinical prediction rule for the severity of congenital diaphragmatic hernias in newborns. *Pediatrics*, 134: e413-419, 2014 10.1542/peds.2013-3367
147. Yao CT, Wang JN, Lin CH, Yeh CN, Tai YT, Wu MH, et al.: Prediction of outcome in infants with congenital diaphragmatic hernia or severe diaphragmatic eventration. *Acta Paediatr Taiwan*, 45: 131-135, 2004
148. Takahashi S, Oishi Y, Ito N, Nanba Y, Tsukamoto K, Nakamura T, et al.: Evaluating mortality and disease severity in congenital diaphragmatic hernia using the McGoon and pulmonary artery indices. *Journal of pediatric surgery*, 44: 2101-2106, 2009
10.1016/j.jpedsurg.2009.05.012
149. Dillon PW, Cilley RE, Mauger D, Zachary C, Meier A: The relationship of pulmonary artery pressure and survival in congenital diaphragmatic hernia. *Journal of pediatric surgery*, 39: 307-312; discussion 307-312, 2004

150. Moenkemeyer F, Patel N: Right ventricular diastolic function measured by tissue Doppler imaging predicts early outcome in congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Crit Care Med*, 15: 49-55, 2014 10.1097/PCC.0b013e31829b1e7a
151. Schultz CM, DiGeronimo RJ, Yoder BA, Congenital Diaphragmatic Hernia Study G: Congenital diaphragmatic hernia: a simplified postnatal predictor of outcome. *Journal of pediatric surgery*, 42: 510-516, 2007 10.1016/j.jpedsurg.2006.10.043
152. Park HW, Lee BS, Lim G, Choi YS, Kim EA, Kim KS: A simplified formula using early blood gas analysis can predict survival outcomes and the requirements for extracorporeal membrane oxygenation in congenital diaphragmatic hernia. *Journal of Korean medical science*, 28: 924-928, 2013 10.3346/jkms.2013.28.6.924
153. Hoffman SB, Massaro AN, Gingalewski C, Short BL: Predictors of survival in congenital diaphragmatic hernia patients requiring extracorporeal membrane oxygenation: CNMC 15-year experience. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, 30: 546-552, 2010 10.1038/jp.2009.193
154. Abassi Z, Karram T, Ellaham S, Winaver J, Hoffman A: Implications of the natriuretic peptide system in the pathogenesis of heart failure: diagnostic and therapeutic importance. *Pharmacology & therapeutics*, 102: 223-241, 2004 10.1016/j.pharmthera.2004.04.004
155. Kjaer A, Hesse B: Heart failure and neuroendocrine activation: diagnostic, prognostic and therapeutic perspectives. *Clin Physiol*, 21: 661-672, 2001
156. Matsuo H: Discovery of a natriuretic peptide family and their clinical application. *Can J Physiol Pharmacol*, 79: 736-740, 2001
157. Mukoyama M, Nakao K, Saito Y, Ogawa Y, Hosoda K, Suga S, et al.: Human brain natriuretic peptide, a novel cardiac hormone. *Lancet*, 335: 801-802, 1990
158. Rouille Y, Duguay SJ, Lund K, Furuta M, Gong Q, Lipkind G, et al.: Proteolytic processing mechanisms in the biosynthesis of neuroendocrine peptides: the subtilisin-like proprotein convertases. *Front Neuroendocrinol*, 16: 322-361, 1995 10.1006/frne.1995.1012
159. Kuhn M: Molecular physiology of natriuretic peptide signalling. *Basic Res Cardiol*, 99: 76-82, 2004 10.1007/s00395-004-0460-0
160. Curiati MN, Silvestre OM, Pires LJ, Mangini S, Pires PV, Gaiotto FA, et al.: Agreement of BNP and NT-proBNP and the influence of clinical and laboratory variables. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*, 11: 273-277, 2013
161. Cantinotti M, Law Y, Vittorini S, Crocetti M, Marco M, Murzi B, et al.: The potential and limitations of plasma BNP measurement in the diagnosis, prognosis, and management of children with heart failure due to congenital cardiac disease: an update. *Heart failure reviews*, 2014 10.1007/s10741-014-9422-2
162. Koerbin G, Abhayaratna WP, Potter JM, Apostoloska S, Telford RD, Hickman PE: NTproBNP concentrations in healthy children. *Clinical biochemistry*, 45: 1158-1160, 2012 10.1016/j.clinbiochem.2012.05.008

163. Nir A, Bar-Oz B, Perles Z, Brooks R, Korach A, Rein AJ: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: reference plasma levels from birth to adolescence. Elevated levels at birth and in infants and children with heart diseases. *Acta Paediatr*, 93: 603-607, 2004
164. Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, Neurohr C, Vogeser M, Behr J: Characterization of brain natriuretic peptide in long-term follow-up of pulmonary arterial hypertension. *Chest*, 128: 2368-2374, 2005 10.1378/chest.128.4.2368
165. Leuchte HH, Neurohr C, Baumgartner R, Holzapfel M, Giehl W, Vogeser M, et al.: Brain natriuretic peptide and exercise capacity in lung fibrosis and pulmonary hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 170: 360-365, 2004 10.1164/rccm.200308-1142OC
166. Lammers AE, Hislop AA, Haworth SG: Prognostic value of B-type natriuretic peptide in children with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*, 135: 21-26, 2009 10.1016/j.ijcard.2008.03.009
167. Baptista MJ, Rocha G, Clemente F, Azevedo LF, Tibboel D, Leite-Moreira AF, et al.: N-terminal-pro-B type natriuretic peptide as a useful tool to evaluate pulmonary hypertension and cardiac function in CDH infants. *Neonatology*, 94: 22-30, 2008 10.1159/000112641
168. Steurer MA, Moon-Grady AJ, Fineman JR, Sun CE, Lusk LA, Wai KC, et al.: B-type natriuretic peptide: prognostic marker in congenital diaphragmatic hernia. *Pediatric research*, 76: 549-554, 2014 10.1038/pr.2014.136
169. Partridge EA, Hanna BD, Rintoul NE, Herkert L, Flake AW, Adzick NS, et al.: Brain-type natriuretic peptide levels correlate with pulmonary hypertension and requirement for extracorporeal membrane oxygenation in congenital diaphragmatic hernia. *Journal of pediatric surgery*, 50: 263-266, 2015 10.1016/j.jpedsurg.2014.11.009
170. Snoek KG, Kraemer US, Ten Kate CA, Greenough A, van Heijst A, Capolupo I, et al.: High-Sensitivity Troponin T and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Prediction of Outcome in Congenital Diaphragmatic Hernia: Results from a Multicenter, Randomized Controlled Trial. *The Journal of pediatrics*, 173: 245-249 e244, 2016 10.1016/j.jpeds.2016.03.026
171. Siaplaouras J, Thul J, Will JC, Bauer J, Kreuder J, Valeske K, et al.: [Cardiac troponin I after heart surgery corrective operation in infancy and childhood]. *Z Kardiol*, 90: 408-413, 2001 10.1007/s003920170150
172. Katrukha IA: Human cardiac troponin complex. Structure and functions. *Biochemistry (Mosc)*, 78: 1447-1465, 2013 10.1134/s0006297913130063
173. Bhayana V, Gougoulas T, Cohoe S, Henderson AR: Discordance between results for serum troponin T and troponin I in renal disease. *Clin Chem*, 41: 312-317, 1995
174. Filusch A, Giannitsis E, Katus HA, Meyer FJ: High-sensitive troponin T: a novel biomarker for prognosis and disease severity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Sci (Lond)*, 119: 207-213, 2010 10.1042/CS20100014
175. Peralta CF, Cavoretto P, Csapo B, Vandecruys H, Nicolaides KH: Assessment of lung area in normal fetuses at 12-32 weeks. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 26: 718-724, 2005 10.1002/uog.2651

176. Rafat N, Schaible T: Extracorporeal Membrane Oxygenation in Congenital Diaphragmatic Hernia. *Front Pediatr*, 7: 336, 2019 10.3389/fped.2019.00336
177. Jobe AH, Bancalari E: Bronchopulmonary dysplasia. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 163: 1723-1729, 2001 10.1164/ajrccm.163.7.2011060
178. Grover TR, Rintoul NE, Hedrick HL: Extracorporeal membrane oxygenation in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in perinatology*, 42: 96-103, 2018 10.1053/j.semperi.2017.12.005
179. Jancelewicz T, Brindle ME, Harting MT, Tolley EA, Langham MR, Jr., Lally PA, et al.: Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) Risk Stratification in Newborns with Congenital Diaphragmatic Hernia (CDH). *Journal of pediatric surgery*, 53: 1890-1895, 2018 10.1016/j.jpedsurg.2018.04.014
180. Heindel K, Holdenrieder S, Patel N, Bartmann P, Schroeder L, Berg C, et al.: Early postnatal changes of circulating N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *Early Hum Dev*, 146: 105049, 2020 10.1016/j.earlhumdev.2020.105049
181. Snoek KG, Capolupo I, van Rosmalen J, Hout Lde J, Vijfhuize S, Greenough A, et al.: Conventional Mechanical Ventilation Versus High-frequency Oscillatory Ventilation for Congenital Diaphragmatic Hernia: A Randomized Clinical Trial (The VICI-trial). *Annals of surgery*, 263: 867-874, 2016 10.1097/SLA.0000000000001533
182. Gien J, Kinsella JP: Management of pulmonary hypertension in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, 36 Suppl 2: S28-31, 2016 10.1038/jp.2016.46
183. Ryan JJ, Archer SL: The right ventricle in pulmonary arterial hypertension: disorders of metabolism, angiogenesis and adrenergic signaling in right ventricular failure. *Circ Res*, 115: 176-188, 2014 10.1161/CIRCRESAHA.113.301129
184. Moller JC, Thielsen B, Schaible TF, Reiss I, Kohl M, Welp T, et al.: Value of myocardial hypoxia markers (creatine kinase and its MB-fraction, troponin-T, QT-intervals) and serum creatinine for the retrospective diagnosis of perinatal asphyxia. *Biology of the neonate*, 73: 367-374, 1998 10.1159/000013999
185. El-Khuffash A, Davis PG, Walsh K, Molloy EJ: Cardiac troponin T and N-terminal-pro-B type natriuretic peptide reflect myocardial function in preterm infants. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, 28: 482-486, 2008 10.1038/jp.2008.21
186. Bender R, Lange S: Adjusting for multiple testing--when and how? *J Clin Epidemiol*, 54: 343-349, 2001 10.1016/s0895-4356(00)00314-0
187. Delaplain PT, Yu PT, Ehwerhemuepha L, Nguyen DV, Jancelewicz T, Stein J, et al.: Predictors of long ECMO runs for congenital diaphragmatic hernia. *Journal of pediatric surgery*, 55: 993-997, 2020 10.1016/j.jpedsurg.2020.02.043

7 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Sarah Kriegmair, geb. Wolf
Geburtsdatum: 20.11.1987
Geburtsort: Heidelberg
Familienstand: Verheiratet, 2 Kinder
Vater: Dr. med. dent. Wilfried Albert Wolf
Mutter: Karin Angelika Wolf

SCHULISCHER WERDEGANG

1994–1998 Johann-Michael-Zeyher-Grundschule Schwetzingen
1998–2007 Hebel-Gymnasium Schwetzingen
22.06.2007 Allgemeine Hochschulreife

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS 2008/09 Beginn des Studiums der Medizin
an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg,
Medizinische Fakultät Mannheim
15.09.2010 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)
2010–2013 Hauptstudium
2013/2014 Praktisches Jahr
14.11.2014 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)

8 DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Herr Professor Dr. med. Thomas Schaible für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Ausarbeitung. Vielen Dank für die vielen wertvollen und lehrreichen Einblicke in die komplexe Welt der Kinderintensivmedizin und den interessanten fachlichen Austausch, auch über das Thema dieser Arbeit hinaus. Trotz seiner vielen Verpflichtungen und seines vollen Terminkalenders standen mir seine Türen stets offen und alle meine Anliegen wurden immer geduldig beantwortet.

Weiterhin möchte mich bei Herr Professor Dr. Dr. med. Neysan Rafat für seine organisatorische Hilfe bedanken. Auch bei Frau Dr. med. Verena Varnholt möchte ich mich für die Hilfe bei der Datenerhebung bedanken. Dem gesamten Team der Kinderintensivstation gilt mein Dank für die freundliche Unterstützung und das angenehme Arbeitsumfeld.

Ganz lieben Dank möchte ich auch meiner Familie, der Familie meines Mannes und meinen Freunden aussprechen. Ihre Unterstützung und Inspirationen haben mich immer wieder aufs Neue motiviert und sie haben maßgeblich dazu beigetragen, dass ich diese Arbeit fertig stellen konnte.

Zuletzt gilt mein Dank meiner wunderbaren kleinen Familie: Meinem Mann Max und meinen Söhnen Henri und Anton. Ihre Liebe treibt alles an, was ich tue. Danke für den bedingungslose Rückhalt und die liebevolle Unterstützung.