



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

2-Jahres-Überleben und -Morbidity bei Patienten mit angeborener Zwerchfellhernie in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung

Autor: Helena Thieme
Institut / Klinik: Klinik für Neonatologie
Doktorvater: Prof. Dr. T. Schaible

Die Universitätsmedizin Mannheim zählt seit über 25 Jahren zu den Top ECMO-Zentren in Deutschland mit einem standardisierten diagnostischen und therapeutischen Management für angeborene Zwerchfellhernien (*congenital diaphragmatic hernia, CDH*). Aus diesem Grund kommen viele betroffene Eltern zur weiteren pränatalen Beratung nach Mannheim. Die prognostischen Einschätzungen beziehen sich hierbei überwiegend auf Durchschnittswerte, die kaum mit der Schwere der Erkrankung ihrer Kinder korrelieren. Das Ziel dieser Studie war daher die Eltern zukünftig durch präzisere Prognosen konkreter auf den postnatalen Krankheitsverlauf ihrer Kinder vorzubereiten. Die CDH wurde hierfür durch das relative fetale Lungenvolumen und die Leberposition gruppiert und hinsichtlich des Überlebens und der Morbidity analysiert. Die Morbidity bestand dabei aus dem Bedarf an ECMO (*Extrakorporale Membranoxygenierung*), der Schwere der chronischen Lungenerkrankung und der neurologische Entwicklung mit ein und zwei Jahren.

Die retrospektive Datenanalyse beinhaltete 417 CDH-Patienten, die im Zeitraum vom 1.10.2001 bis zum 31.03.2016 an der Universitätsmedizin Mannheim geboren und behandelt wurden. Mit Hilfe des relativen fetalen Lungenvolumens wurden die Hernien in mild ($\geq 35\%$), moderat ($> 25\% - < 35\%$), schwer ($\geq 15\% - \leq 25\%$) und extrem ($< 15\%$) eingeteilt. Eine chronische Lungenerkrankung hatten alle Kinder, die am 28. Tag $> 21\%$ sauerstoffbedürftig waren. Der 56. Tag bestimmte dann den Schweregrad. Die neurologische Auswertung erfolgte durch neurologische Tests oder eine definierte subjektive Einschätzung anhand des ET 6-6 Grenzsteinposters in der Motorik, Sprache und Kognition.

Das 2-Jahres-Überleben betrug bei einer milden Hernie 92,9 %, bei einer moderaten 83,6 %, bei einer schweren 61,1 % und bei einer extremen 31,0 %. Dabei war in allen Gruppen die Nachsterblichkeit gering (1-3 %) im Vergleich zum Zeitpunkt der Entlassung. Ein weiteres Versterben nach der Entlassung war zwar aufgrund z.B. hoher pulmonaler Morbidity oder weiteren operativen Eingriffen möglich, das Risiko jedoch gering und an einem ECMO-Zentrum nicht von der Schwere der Erkrankung abhängig. Einen ECMO-Bedarf hatten 20,7 % der milden, 32,0 % der moderaten, 55,9 % der schweren und 65,5 % der extremen Hernien. Dies verdeutlichte, wie bedeutsam und lebensrettend diese Therapie für alle CDH-Patienten sein kann. Prognosen über das Überleben oder die ECMO-Therapie sind dabei am präzisesten, wenn die Messung der Lungenvolumina aus den MRT-Bildern im 2. Trimester und vor der 32. Schwangerschaftswoche erfolgen. Bei Aussagen bezüglich einer ECMO-Therapie ist zu beachten, dass sie auf das Zentrum Mannheim limitiert und nicht auf kleinere Zentren übertragbar sind. Hinsichtlich der pulmonalen Morbidity entwickelten die milden Hernien zu 35,1 %, die moderaten zu 58,2 % und die schweren zu 78,2 % eine chronische Lungenerkrankung. Die extremen Hernien entwickelten alle eine chronische Lungenerkrankung. Im Hinblick auf die Leberposition war das 2-Jahres-Überleben bei Patienten mit einer intrathorakalen Lage (68,0 %) geringer als bei einer intraabdominellen Hernie (92,9 %). Sie hatten ebenso ein höheres Risiko für eine ECMO (49,3 % vs. 15,7 %) und ausgeprägtere pulmonale Defizite (71,8 % vs. 31,1 %). Es wird dennoch auch intraabdominellen Hernien die Geburt an einem ECMO-Zentrum empfohlen. Der Zusammenhang zwischen dem Überleben, dem ECMO-Bedarf und dem Schweregrad der chronischen Lungenerkrankung war, sowohl in Bezug auf das relative fetale Lungenvolumen als auch der Leberposition, statistisch hoch signifikant ($p < 0,0001$).

Nach zwei Jahren waren die Kinder, unabhängig von der Schwere der Hernie, am häufigsten (nahezu 50 %) in der Motorik retardiert. Die motorischen Entwicklungsverzögerungen zeigten dabei nach einem Jahr einen signifikanten Trend zu häufigerem Auftreten bei einem geringeren Lungenvolumen. Ein Aufholen dieser Defizite war jedoch nach zwei Jahren möglich. Dies ließ sich vermutlich durch längere Krankenhausaufenthalte und die damit verbundene Immobilität erklären. Entwicklungsverzögerungen hinsichtlich der Sprache und der Kognition traten zwar zu ca. 30 % auf, korrelierten jedoch nicht mit der

Schwere der Erkrankung. Die Entwicklungsverzögerungen hängen an einem ECMO-Zentrum also nicht allein von den invasiven Maßnahmen oder der ECMO-Therapie ab, sondern eher allein schon von der intensivmedizinischen Betreuung. Dabei stellt vor allem die Dauer der Intensivbehandlung einen bedeutsamen Faktor dar.

Die Ergebnisse der Arbeit bestätigen das relative fetale Lungenvolumen und die Leberposition als signifikante Prognoseparameter für das Überleben und die Option damit den Bedarf an ECMO und den Schweregrad der chronischen Lungenerkrankung abzuschätzen. Die Auswertungen ermöglichen vor allem durch die Gruppierung der Schwere der Erkrankung sowohl dem ärztlichen Fachpersonal als auch den Eltern eine bessere Einschätzung des postnatalen Verlaufs der Erkrankten. In Zukunft muss sich nun zeigen, ob sich daraus folgenreichere Entscheidungen, wie eine pränatale Therapie oder sogar eine späte Beendigung der Schwangerschaft ergeben. Die Ergebnisse machen allerdings erstmal Mut, da selbst schwer erkrankte CDH-Patienten eine aussichtsvolle neurologische Entwicklung haben können.

Nachteilig in dieser Studie war, dass die Datensammlung durch ein retrospektives Vorgehen begrenzt war. Die Stärke bestand jedoch in der Größe der Studienpopulation. Durch ein standardisiertes CDH-Programm war außerdem ein einheitliches Vorgehen und ein hohes Maß an Erfahrung gewährleistet. In zukünftigen Studien wird empfohlen, die pulmonale und neurologische Morbidität anhand des relativen fetalen Lungenvolumens und der Leberposition bis ins frühe Erwachsenenalter prospektiv zu analysieren. Dadurch könnte beobachtet werden, ob Defizite wieder aufholbar sind oder eine frühzeitige Förderung der Kinder notwendig ist. Zudem wäre es sinnvoll, diese Ergebnisse mit der Entwicklung von Patienten zu vergleichen, die generell auf der Neonatologie intensivmedizinisch behandelt wurden.