

Aus der Klinik für Geburtsmedizin,
Campus Virchow Klinikum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Langzeitverlauf von Kindern mit angeborenem Zwerchfelldefekt
und die Bedeutung einer pränatalen Diagnose

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Hendrik Feller

aus Münster

Gutachter/in: 1. Priv.-Doz. Dr. med. I. Fuchs
 2. Prof. Dr. med. K. D. Kalache
 3. Prof. Dr. med. C. Berg

Datum der Promotion: 30.11.2012

Inhaltsverzeichnis		Seite
1.	Einleitung	9
2.	Aufgabenstellung	13
3.	Material und Methoden	14
3.1	Studienaufbau	14
3.2	Ultraschalluntersuchung und Methoden der Datenerhebung	15
3.3	Validität des pränatalen Fehlbildungsscreening	16
3.4	Erhobene Parameter	16
3.4.1	Pränatalperiode	16
3.4.2	Perinatalperiode	17
3.4.3	Neonatalperiode	17
3.4.3.1	Präoperativer Status	17
3.4.3.2	Therapeutische Maßnahmen	17
3.4.3.3	Mortalität in der Neonatalperiode	18
3.4.3.4	Morbidität in der Neonatalperiode	18
3.4.4	Langzeitverlauf	18
3.5	Datenerfassung	19
4.	Ergebnisse	20
4.1	Untersuchte Population	20
4.1.1	Fallzahlentwicklung	20
4.1.2	Assoziierte Malformationen	21
4.1.3	Chromosomale Aberrationen und Fehlbildungssyndrome	23
4.1.4	Seitenlokalisierung des Zwerchfelldefekts	24
4.2	Diagnose des angeborenen Zwerchfelldefekts	25
4.2.1	Pränataldiagnoserate	25
4.2.2	Gestationsalter bei Erstdiagnose	25
4.2.3	Diagnoseführende sonographische Parameter	26
4.2.3.1	Fruchtwassermenge bei Diagnosestellung	26
4.2.3.2	Thorakale Organherniation	27
4.2.3.3	Herzlokalisierung	28
4.2.3.4	Lungenhypoplasie	28
4.2.3.5	Lungen-Kopf-Ratio (LHR)	28
4.2.4	Intrauterines Outcome	29
4.2.5	Postnataldiagnose CDH	31
4.3	Perinatalperiode	31
4.3.1	Perinatale Mortalität	31
4.3.2	Schwangerschaftsalter bei der Entbindung	32
4.3.3	Geburtsmodus	32
4.3.4	APGAR Wert	32
4.3.5	Geschlecht	33
4.3.6	Nabelarterien pH-Wert	33
4.3.7	Geburtsgewicht und Geburtsgröße	33
4.3.8	Schlechteste Blutgasanalyse am 1. Lebenstag	36
4.4	Neonatalperiode	37

4.4.1	Fallzahlentwicklung	37
4.4.2	Invasive und nicht-invasive Beatmung	38
4.4.3	Medikamente	38
4.4.4	Postnatale Komplikationen	39
4.4.5	Operation und postoperativer Verlauf	41
4.4.5.1	Operationsmodus	41
4.4.5.2	Komplikationen perioperativ	43
4.4.5.3	Postoperative Mortalität	43
4.4.6	Morbiditätsanalyse in der Neonatalperiode	44
4.4.6.1	Zwerchfeldefektrezidiv	44
4.4.6.2.	Gastroösophagealer Reflux	45
4.4.6.3	Re-Operationen	46
4.4.6.4	Ernährung	47
4.4.6.5	Neonatales Outcome und Entlassungsdaten	47
4.5	Langzeitverlauf	49
4.5.1	Mortalitätsanalyse im Langzeitverlauf	49
4.5.2	Morbiditätsanalyse im Langzeitverlauf	51
4.5.2.1	Gastrointestinale Begleiterkrankungen	53
4.5.2.2	Gedeihstörungen	55
4.5.2.3	Wirbelsäulen- und Brustwandanomalien	56
4.5.2.4	Pulmonale Begleiterkrankungen	57
4.5.2.5	Sensorineuraler Hörverlust	57
4.6	Validität der pränatalen Ultraschalluntersuchung	57
5.	Diskussion	60
5.1	Untersuchte Population	60
5.2	Mortalitätsanalyse	61
5.2.1	Pränataldiagnose eines angeborenen Zwerchfeldefekts	61
5.2.2	Sonographische Prognoseprädiktoren	63
5.2.3	Postnataldiagnose des angeborenen Zwerchfeldefekts	65
5.2.4	Perinatalperiode	66
5.2.5	Neonatalperiode	67
5.3	Morbiditätsanalyse	70
5.3.1	Gastroösophagealer Reflux	70
5.3.2	Gedeihstörungen	73
5.3.3	Operationsmodus: Patchverschluss versus Primärverschluss	74
5.3.4	Zwerchfeldefektrezidiv	76
5.3.5	Pulmonale Begleiterkrankungen	77
5.3.6	Muskuloskeletale Anomalien	77
5.3.7	Sensorineuraler Hörverlust	78
5.4	Validität des pränatalen Fehlbildungsscreenings	79
6.	Zusammenfassung	81
7.	Literaturverzeichnis	83
8.	Danksagung	92

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abb. 1 Fallzahlientwicklung in der Pränatal- und Postnataldiagnosegruppe	21
Abb. 2 Fallzahlientwicklung unter den lebendgeborenen Patienten mit CDH	37
Abb. 3 Fallzahlientwicklung der maximaltherapeutisch behandelten Patienten mit CDH und Definition des Untersuchungskollektivs für die Morbiditätsanalyse	49

Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Assoziierte Malformationen in der Pränatal- und Postnataldiagnosegruppe	22
Tab. 2 Fetaler Karyotyp und Outcome von Feten mit CDH und definiertem Fehlbildungssyndrom	23
Tab. 3 Lokalisation der CDH in der Pränatal- und Postnataldiagnosegruppe	24
Tab. 4 Vergleich der Seitenlokalisierung isolierter und komplexer CDH	25
Tab. 5 Einfluss assoziierter Fehlbildungen und Syndrome auf das Gestationsalter bei Erstdiagnose einer CDH	26
Tab. 6 Einfluss der Fruchtwassermenge bei Diagnosestellung auf das perinatale Outcome	26
Tab. 7 Magen- und Leberherniation in der Prä- und Postnataldiagnosegruppe	27
Tab. 8 Einfluss der Leberlage und Lungen-Kopf-Ratio auf das Überleben	29
Tab. 9 Einfluss assoziierter Malformationen und des Gestationsalters bei Erstdiagnose auf das intrauterine Outcome in der Pränataldiagnosegruppe	30

Tab. 10	Intrauterine Mortalität in der Pränataldiagnosegruppe	30
Tab. 11	Unterschied perinataler Charakteristika lebendgeborener Kinder mit CDH in der Pränatal- und Postnataldiagnosegruppe	34
Tab. 12	Einfluss perinataler Charakteristika lebendgeborener Kinder mit CDH auf das perinatale Outcome	35
Tab. 13	Einfluss der postnatal erhobenen Blutgasanalyse auf das Überleben	36
Tab. 14	Neonatales Management und postnatale Komplikationen unter den maximaltherapeutisch behandelten Patienten in der Prä- und Postnataldiagnosegruppe	40
Tab. 15	Einfluss des Operationsmodus auf die neonatale Mortalität	42
Tab. 16	Einflussfaktoren für das Auftreten eines Zwerchfelldefektrezidivs	45
Tab. 17	Analyse der Einflussfaktoren für das Auftreten einer GERD nach erfolgter Zwerchfelldefektoperation	46
Tab. 18	Patientencharakteristika bei Entlassung oder Verlegung aus dem primären Krankenhausaufenthalt	48
Tab. 19	Charakteristika der im Langzeitverlauf verstorbenen Patienten	50
Tab. 20	Analyse der Gesamtmortalität unter den maximaltherapeutisch behandelten Patienten mit CDH	51
Tab. 21	Charakteristika der nachbeobachteten Patienten mit CDH	52
Tab. 22	Analyse der Morbidität im Langzeitverlauf unter den Patienten mit CDH	53
Tab. 23	Einflussfaktoren für das Auftreten eines Zwerchfelldefektrezidivs	54

Tab. 24		
Einfluss des Operationsmodus auf die Morbiditäts- und Therapievariablen		55
Tab. 25		
Muskuloskeletale Anomalien unter Langzeitüberlebenden einer CDH		56
Tab. 26		
Vergleich pränatal erhobener Ultraschallbefunde mit der postnatal/ postmortal gestellten Diagnose		59

Abkürzungsverzeichnis

AC	Amniozentese
BE	Base excess
BGA	Blutgasanalyse
CDH	Zwerchfelldefekt (congenital diaphragmatic hernia)
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CVS	Chorionzottenbiopsie (chorionic villus sampling)
D	Tag (day)
E	Entlassung
ECMO	extracorporale Membranoxygenierung
ED	Erstdiagnose
EICS	primäre Sectio caesarea
EmCS	sekundäre Sectio caesarea
FB	Fetalblut
FETO	fetoskopische endoluminale Trachealokklusion
GA	Gestationsalter
GER	gastroösophagealer Reflux
GERD	gastroösophageale Refluxkrankheit
HFOV	Hochfrequenzoszillationsbeatmung
IUFT	intrauteriner Fruchttod
LHR	Lungen-Kopf-Ratio (lung-to-head-ratio)
LT	Lebenstag
Liver-down	intraabdominale Leberlage
Liver-up	Leberherniation in den Thorax
M	Median
Magen "down"	intraabdominale Lage des Magens
Magen "up"	intrathorakale Lage des Magens
MRT	Magnetresonanztomographie
iNO	Inhalation Stickstoffmonoxid
Tab.	Tabelle
P	Perzentile
pCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PPHN	persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen
PV	operativer Primärverschluss
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SIMV	Synchronized Intermittend Mandatory Ventilation
SSW	Schwangerschaftswoche
TOP	Beendigung der Schwangerschaft (termination of pregnancy)
VD	vaginale Entbindung
ZNS	Zentralnervensystem

1. EINLEITUNG

Dem angeborenen Zwerchfelldefekt (congenital diaphragmatic hernia; CDH) liegt ein Entwicklungsdefekt des Diaphragmas zugrunde. Durch den Defekt kommt es zu einer Verlagerung der Abdominalorgane in den Thorax, was sekundär zu einer Lungenhypoplasie führen kann. Zu 97% ist der Defekt unilateral lokalisiert, davon liegt der Großteil linksseitig (75% - 90%). Bilaterale Defekte sind rar (Barker et al 1993). Für gewöhnlich ist der Zwerchfelldefekt posterolateral (Bochdalek Hernie) gelegen. Anteriore (Morgagni Hernie) und zentrale Zwerchfelldefekte sind seltener. Die Ätiologie des Zwerchfelldefekts erweist sich als nicht geklärt, es wird eine multifaktorielle Genese angenommen. Mit einer Inzidenz von 1:2500 Lebendgeburten (Stege et al 2003, Cannon et al 1996) nimmt die CDH einen Anteil von 8% aller relevanten angeborenen Fehlbildungen ein (Langham et al 1996).

Ungefähr die Hälfte aller angeborenen Zwerchfelldefekte treten als isolierte Defekte in Erscheinung. Die anderen 50% sind mit weiteren Fehlbildungen assoziiert (komplexe CDH) und mit einer schlechteren Prognose behaftet (Dommergues et al 1996, Bollmann et al 1995). Die Fehlbildungen betreffen neben dem Zentralnervensystem (ZNS), dem Urogenitaltrakt, dem muskuloskeletalen System vorrangig das kardiovaskuläre System und den Magen-Darmtrakt. Sie werden häufiger bei bilateralen Zwerchfelldefekten und totgeborenen Feten beobachtet. Chromosomale Aberrationen werden in 10% bis 20% der Fälle identifiziert. Gehäuft finden sich Trisomien 21, 18 und 13 (Bollmann et al 1995). Assoziierte Malformationen lassen sich in ca. 10% aller Fälle eines angeborenen Zwerchfelldefekts einem definierten Fehlbildungssyndrom unterordnen (Witters et al 2000).

Der angeborene Zwerchfelldefekt kann sonographisch während der Schwangerschaft diagnostiziert werden. Die Darstellung der Verlagerung abdomineller Organe in den Thoraxraum gilt als direkte Leitstruktur, der Nachweis eines Polyhydramnions, die Mediastinalverschiebung mit Meso- und Dextrokardie sowie die fehlende Darstellbarkeit der Magenblase im oberen Abdomen als indirekte Leitstruktur für das Vorliegen einer CDH (Chinn et al 1983, Harrison et al 1994).

Differentialdiagnostisch muss der Zwerchfelldefekt von einer Relaxatio diaphragmatica abgegrenzt werden. Seltener können eine angeborene zystisch adenomatoide Malformation der Lunge, eine bronchopulmonale Sequestration oder eine Bronchialatresie ein ähnliches Bild abgeben. Die fetale Magnetresonanztomographie liefert hier einen diagnostischen Zugewinn. Bedingt durch den routinemäßigen Einsatz der Ultraschalldiagnostik in der Geburtsmedizin sowie durch hochauflösende Ultraschallgeräte und eine zunehmende Expertise der Untersucher konnte über die letzten Jahre ein Anstieg der pränatalen Detektionsrate einer CDH beobachtet werden. Das Vorliegen assoziierter Begleitfehlbildungen und/oder chromosomaler Aberrationen erhöht dabei die Wahrscheinlichkeit einer antenatalen Diagnosestellung. Jedoch bleiben 40% - 50% der Fälle pränatal unentdeckt (Garne et al 2002, Stege et al 2003). Kleine Zwerchfelldefekte und eine verzögerte Organverlagerung in den Thorax (≥ 3 . Trimester) sind die limitierenden Faktoren (Bronshtein et al 1995).

Zwerchfelldefekte, die pränatal diagnostiziert werden, sind zumeist große Defekte mit früher Herniation der Bauchorgane. Dies führt konsekutiv zur Entwicklung einer Lungenhypoplasie. Bei der Postnataldiagnose kommt es meist spät oder erst postnatal zu einer Verschiebung der Bauchorgane durch kleine Zwerchfelloffenungen, sodass diese Patienten seltener eine Lungenhypoplasie entwickeln; daher ist die Prognose wesentlich günstiger (Cohen-Katan et al 2009). Die Diskussion über die prognostische Aussagekraft sonographischer Parameter für den weiteren Verlauf wird kontrovers geführt. Von vielen Arbeitsgruppen wird insbesondere der Lage der Leber, dem Zeitpunkt der Pränataldiagnose (≤ 24 . SSW), der Lungen-Kopf-Ratio, sowie auch der Fruchtwassermenge bei Diagnosestellung und der Seitenlokalisation der Defekts eine prognostische Relevanz zugeschrieben (Graham et al 2005).

Der Grundgedanke hinter der intrauterinen Chirurgie ist die Verhinderung oder die Umkehrung der Lungenhypoplasie. Tierexperimentelle Studien zeigen, dass ein Verschluss der Trachea bei fetalen Lämmern den Abstrom von Amnionflüssigkeit und intrapulmonalem Sekret verhindert. Über Erhöhung des transpulmonalen Drucks und mechanischen Dehungsreizes führt dies zu einer Differenzierung pulmonaler Gefäße und Vergrößerung des Alveolarraums (Khan et al 2007). Deprest und Mitarbeiter ist es gelungen, minimal invasiv einen kleinen Ballon intratracheal zu implantieren, der die Trachea verschließt („fetoscopic endoluminal tracheal occlusion“, kurz FETO). Der Ballon wird,

nach entsprechendem Lungenwachstum über einen Zeitraum von 2 - 3 Wochen in der 34. SSW intrapartal wieder entfernt („ex utero intrapartum therapy“, kurz EXIT). Die Arbeitsgruppe um Deprest konnte mit diesem viel versprechenden Konzept das Überleben in einer Hochrisikogruppe auf 47% anheben (Deprest et al 2006). Bislang ist die FETO weltweit in wenigen spezialisierten Zentren und nur einem auserwählten Klientel mit einer besonders schlechten Prognose (Liver up, LHR < 1) zugänglich.

Die Anforderungen an die Pränataldiagnostik beziehen sich nicht mehr nur auf die Erkennung von Feten mit Fehlbildungen mit der möglichen Konsequenz einer vorzeitigen Schwangerschaftsbeendigung. Vielmehr kommt es darauf an, eine genaue Einschätzung der Prognose zu treffen und ein Risikokollektiv zu ermitteln, das möglicherweise von alternativen Therapieoptionen wie der intrauterinen Chirurgie, der ECMO etc. profitieren könnte (Heling et al 2003). Dabei liefert die Pränataldiagnose einer CDH den Vorteil, dass die Geburt an einem medizinischen Zentrum der Maximalversorgung geplant werden kann, wo die Möglichkeiten der lungenprotektiven Beatmung gegeben sind und kein Transport der Hochrisikopatienten in ein derartiges Zentrum postnatal stattfinden muss (Bohn et al 2002).

Für den Neonatologen und Kinderchirurgen bleibt das neonatale Management der CDH eine Herausforderung, die Diskussion über die beste Behandlungsstrategie eine Kontroverse. Da bislang kein standardisiertes, international angewandtes Behandlungsprotokoll existiert, ist es weiterhin schwer, das Outcome der Neugeborenen akkurat einzuschätzen. Während bis in die 90er Jahre die operative Korrektur der CDH noch als Notfall galt, ist die elektive Operation eines kardiopulmonal stabilisierten Patienten mittlerweile allgemein anerkannt (Logan et al 2007a). Primär unterschieden wird der Verschluss der Zwerchfelllücke durch eine Primärnaht oder bei größeren Zwerchfelldefekten durch einen prothetischen Patchverschluss. Für die letztere Methode nimmt man eine höhere Mortalität und Morbidität an (Muratore et al 2001, Barrena et al 2008).

Das Konzept der lungenprotektiven, invasiven Beatmung („gentle ventilation“) mit Toleranz einer permissiven Hyperkapnie und Vermeidung hoher Beatmungsspitzendrücke wurde eingeführt, um die Oxygenierung der Patienten, ohne ein iatrogenes Barotrauma der Lungen hervorzurufen, zu verbessern (Chiu et al 2006, Logan et al 2007a). Die Behandlung mit inhalativem Stickstoffmonoxid (iNO) und die extrakorporale Membran-

oxygenierung (ECMO) werden zudem in spezialisierten Zentren eingesetzt. Die Hochfrequenzoszillationsbeatmung (HFOV) wird, obwohl kontrollierte Studien fehlen als eine sogenannte „rescue-Therapie“ bei insuffizienter Oxygenierung unter konventioneller Beatmung vor dem Einsatz einer ECMO eingesetzt. Die ECMO stellt eine Form des extrakorporalen Organersatzverfahrens dar, die einem Hochrisikokollektiv mit Versagen alternativer Therapieoptionen vorbehalten ist. Die überlebenden Patienten dieser Therapieform sind durch eine deutlich erhöhte pulmonale und extrapulmonale Morbidität gekennzeichnet (Cortes et al 2005). Zusammenfassend wird das Überleben der Kinder maßgeblich durch das Ausmaß der Lungenhypoplasie und der sekundär dazu auftretenden pulmonalen Hypertonie signifikant beeinflusst (Bollmann et al 1995, Buss et al 2006, Migliazza et al 2007).

Das Krankheitsbild des angeborenen Zwerchfeldefekts bleibt trotz erheblicher Fortschritte in der neonatalen Intensivmedizin weiterhin mit einer sehr ernsten Prognose behaftet. Die Überlebensraten schwanken zwischen 50% - 80% (Downard et al 2003, Moya et al 2005), abhängig von der klinischen Erfahrung der behandelnden Zentren und der Selektion des Patientenkollektivs. Der durch den prognostischen Vorteil isolierter und postnatal diagnostizierter CDH resultierende Selektionsbias nimmt einen entscheidenden Stellenwert in der Beschreibung der Mortalität einer CDH ein.

Während in der Vergangenheit primär die Mortalität der Patienten mit CDH analysiert wurde, stellten Arbeitsgruppen der letzten Jahre zunehmend die Frage nach der Morbidität der Kinder nach erfolgreicher Zwerchfelloperation. Studienergebnisse der letzten Jahre zeigen, dass die Überlebenden bereits innerhalb der ersten Lebensjahre unter einer signifikanten Morbidität leiden. Gedeihstörungen, gastrointestinale, pulmonale als auch neurologische Komplikationen zählen zu den am häufigsten beobachteten Komorbiditäten. 2008 wurde erstmals seitens der American Academy of Pediatrics ein strukturiertes, interdisziplinäres Follow-up Programm für die aus dem Krankenhaus entlassene Kinder mit CDH vorgestellt (Lally KP et al 2008). Langzeitbeobachtungen der Patienten bis in das Schulkindalter hinein und darüber hinaus sind rar. Die Ursachenforschung anhand perinataler Patientenparameter und durchgeführter Therapieoptionen ist Gegenstand aktueller Untersuchungen.

2. AUFGABENSTELLUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Einfluss der pränatalen Diagnose einer CDH über einen Zeitraum von 11 Jahren an der Charité – Universitätsmedizin Berlin auf den weiteren klinischen Verlauf zu untersuchen. Durch Gegenüberstellung einer Patientenpopulation mit postnatal diagnostizierter CDH soll der Stellenwert der Pränataldiagnose auf den weiteren Krankheitsverlauf herausgearbeitet werden. Dargestellt wird das breite Spektrum des kongenitalen Zwerchfelldefekts, einschließlich isolierter und komplexer CDH jeglicher Seitenlokalisation.

Anhand eines, verglichen mit anderen Studiengruppen, großen Patientenkollektivs wird die prognostische Wertigkeit sogenannter pränataler Prognoseprädiktoren überprüft und kritisch diskutiert. Gesondert soll die Validität des pränatalen Ultraschallscreenings zur Diagnosestellung einer CDH und zur Identifizierung pränataler Prognoseparameter untersucht werden.

Zentraler Aspekt der Analyse nimmt die prospektive Beobachtung der Patienten im Langzeitverlauf ein. Die Morbidität der Patienten wird bis zu einem medianen Lebensalter von 9,8 Jahren analysiert und dargestellt. Darüber hinaus soll der Einfluss des neonatalen Therapiemanagements auf den weiteren Verlauf untersucht werden.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1 Studienaufbau

Die vorliegende, monozentristische Studie untersucht retrospektiv die Fälle aller Neugeborenen mit angeborenem Zwerchfelldefekt, die im Zeitraum zwischen dem 01.01.1995 und dem 31.12.2005 an der Charité – Universitätsmedizin Berlin behandelt wurden. Die Untersuchung schließt alle in der Klinik für Geburtsmedizin (Campus Mitte und Campus Virchow Klinikum) pränatal diagnostizierten Fälle einer CDH, einschließlich aller Totgeburten, intrauterinen Fruchttode und Schwangerschaftsabbrüche mit vollständig dokumentiertem Ausgang mit ein (n = 74). Die Patientinnen kamen zum Screening-Ultraschall in der 22. – 24. SSW und wegen sonographischer Auffälligkeiten nach Überweisung durch niedergelassene Frauenärztinnen und -ärzte. Alle fortgeführten Schwangerschaften wurden in der Charité - Universitätsmedizin Berlin bis zur Geburt betreut. Patienten mit Relaxatio diaphragmatica wurden aus der Untersuchung ausgeschlossen. Fälle mit sonographisch falsch-positiven Befunden wurden ausschließlich für die Validitätsanalyse der Ultraschalluntersuchung herangezogen.

Für die Vergleichsgruppe wurden alle Kinder mit postnatal gestellter Diagnose einer CDH herangezogen, die während des Studienzeitraums in der Klinik für Neonatologie (Campus Mitte und Campus Virchow Klinikum) in Behandlung waren (n = 12). Aufgrund des angenommenen Prognoseunterschieds wurde das Studienkollektiv in isolierte CDH und mit weiteren Malformationen assoziierte (komplexe) CDH unterteilt. Anhand von Krankenakten wurde die Morbidität und Mortalität bis zum Ende der Neonatalperiode erfasst und ausgewertet.

Der weitere klinische Verlauf wurde prospektiv analysiert. Die Familien der überlebenden Kinder wurden telefonisch kontaktiert und ihnen ein strukturierter Fragebogen zugesandt. Die Langzeitanalyse erfolgte im Januar 2011, so dass mindestens ein Zeitraum von 5 Jahren und maximal von 15 Jahren untersucht wurde. Als primärer Endpunkt der Untersuchung wurde das Überleben der Patienten in der Perinatalperiode, in der Neonatalperiode und im Langzeitverlauf (bis zum Abschluss der Studienperiode) definiert. Sekundäre Endpunkte waren die Morbidität der überlebenden Patienten in der Neonatalperiode und im Langzeitverlauf sowie die Validität des pränatalen Ultraschallscreenings.

3.2 Ultraschalluntersuchung und Methoden der Datenerhebung

Neben der Diagnose kongenitaler Zwerchfellddefekt wurden alle Begleitfehlbildungen erfasst, die nicht als Sequenz der CDH gelten (Harrison et al 1981). Letztere beinhalten die Lungenhypoplasie, den offenen Ductus arteriosus, das Foramen ovale, die Linksherzhypoplasie und die Darmmalrotation. Die Aplasie der Nabelschnur wurde nicht als assoziierte Fehlbildung gewertet. Sonographisch wurde ein Polyhydramnion als solches definiert, wenn in der Vierquadrantenmessung der gemessene Fruchtwassersee größer als 200 ml betrug.

Die Ultraschalluntersuchung fand mit den Systemen HDI 5000 der Firma Philips ATL® und Elegra der Firma Siemens® statt. Zum Einsatz kamen Konvexschallköpfe mit Arbeitsfrequenzen von 3,75 MHz und 5 MHz.

Bei pränataler Diagnosestellung erfolgte in allen Fällen eine ausführliche Diagnostik zum Ausschluss assoziierter Anomalien einschließlich einer fetalen Echokardiographie. Die CDH kann mit Chromosomenstörungen einhergehen, insbesondere bei Vorliegen von assoziierter Fehlbildung (Witters et al 2001, Bollmann et al 1995). Den Patientinnen wurde in allen Fällen eine ergänzende zytogenetische Untersuchung angeboten. In Abhängigkeit des Schwangerschaftsalters erfolgte diese in Form einer Amniozentese, Cordozentese oder einer Fetalblutbestimmung.

Unter Einbeziehung der Neonatologen, Kinderchirurgen, Radiologen, Genetiker und Pathologen wurden die Befunde interdisziplinär besprochen und nach detaillierter Beratung der Eltern das weitere Procedere in Abhängigkeit des Schwangerschaftsalters festgelegt. Bei entsprechender Indikation erschienen die Patientinnen in dreiwöchigen Abständen zu einer gründlichen Ultraschalluntersuchung.

3.3 Validität des pränatalen Fehlbildungsscreening

Zur Beurteilbarkeit der Validität des pränatalen Fehlbildungsscreening wurden die erhobenen Ultraschallbefunde den postnatal und postmortem erhobenen Befunden gegenübergestellt. In dieser Analyse fanden alle Schwangerschaften Berücksichtigung, in denen pränatal ein Fehlbildungsscreening durchgeführt wurde und eine Evaluation der Befunde anhand von Operationsberichten und/oder von Sektionsprotokollen erhältlich war (n = 62). Eine Einteilung wurde nach folgenden Kategorien vorgenommen: Pränataldiagnose bestätigt/nicht bestätigt, korrigiert/nicht korrigiert, endgültige Postnataldiagnose und im Falle einer abgelehnten Obduktion keine postnatale Diagnose evaluierbar.

3.4 Erhobene Parameter

3.4.1 Pränatalperiode

Die Erhebung im Pränatalzeitraum bezog neben der sonographischen Diagnosestellung der CDH folgende Parameter mit ein: Defektlokalisierung (links, rechts, bilateral und zentral), fetales Geschlecht, Gestationsalter (GA) bei Erstdiagnose (≤ 24 . SSW oder > 24 . SSW), Jahr der Erstdiagnose, Herzlage, thorakal eventerierete Organe, Lungen-Kopf-Ratio, Fruchtwassermenge, Zeichen einer Lungenhypoplasie, Chromosomenanomalien und Begleitfehlbildungen. Letztere wurden neben einer detaillierten Beschreibung unterteilt in Fehlbildungen des Herzens, des Magen-Darmtrakts, des ZNS, des muskuloskeletalen Systems und des Urogenitaltrakts. Wenn möglich erfolgte die Zuordnung zu einem definierten Fehlbildungssyndrom. Für die Analyse der intrauterinen Mortalität erfolgte eine Dokumentation der elektiven Schwangerschaftsabbrüche (TOP) gesondert nach dem Gestationsalter (≤ 24 . SSW oder > 24 . SSW), der intrauterinen Fruchttode (IUFT) und der Totgeburten.

3.4.2 Perinatalperiode

Während des Perinatalzeitraums wurden folgende Variablen anhand von Patientenakten erfasst: der Geburtsmodus, das Schwangerschaftsalter bei Geburt, der APGAR-Score, der pH-Wert der Nabelarterien. Außerdem sind parametrische Daten des Körpergewichts und der Körpergröße mit den dazugehörigen Perzentilen erhoben worden. Entbindungen ≤ 37 . SSW wurden als Frühgeburten und ein Körpergewicht < 10 . Perzentile als Hypotrophie gewertet. Die perinatale Mortalität wurde definiert als die Sterblichkeit bis einschließlich dem 7. Lebenstag nach Geburt.

3.4.3 Neonatalperiode

3.4.3.1 Präoperativer Status

Eine Einteilung des Kollektivs lebendgeborener Kinder erfolgte hinsichtlich des mit den Eltern vereinbarten therapeutischen Vorgehens in zwei Gruppen: Maximaltherapie und Maximaltherapie nicht erwünscht. Der präoperative Zustand der maximaltherapeutisch behandelten Patienten wurde anhand folgender Parameter charakterisiert: schlechteste, postduktal gemessene Blutgasanalyse (BGA), Auftreten postnataler Komplikationen (Pneumothorax, persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPHN), Pneumonie, Sepsis). Die Notwendigkeit der invasiven und nicht-invasiven Beatmungsform, deren Dauer und Art (CPAP, SIMV, HFOV), sowie der Einsatz von Katecholaminen bei Kreislaufinstabilität und inhalativem NO (iNO) bei schwerer PPHN wurden analysiert.

3.4.3.2 Therapeutische Maßnahmen

Daten der Operation mit Operationsmodus unterschieden nach Primärverschluss (PV) und prothetischem Goretex-Patchverschluss (Patch), dem Zeitpunkt der ersten Intervention, der Notwendigkeit von Folgeeingriffen, der Art der Begleitoperationen und der perioperativen Komplikationsrate sind ausgewertet worden.

3.4.3.3 Mortalität in der Neonatalperiode

Die Sterblichkeitsrate wurde für die Perinatalperiode (bis einschließlich dem 7. Lebenstag) und die Neonatalperiode (8. bis 28. Lebenstag) dokumentiert und ausgewertet.

3.4.3.4 Morbidität in der Neonatalperiode

Zur Analyse der postoperativen Morbidität wurde das Auftreten eines gastroösophagealen Reflux (GER), eines Zwerchfeldefektrezidivs und eines Adhäsionsileus dokumentiert. Komplikationen beim oralen Kostaufbau sind anhand der Dauer einer parenteralen Ernährung und des Beginns der oralen Nahrungsaufnahme gemessen worden. Die stationäre Verweildauer wurde dokumentiert und der klinische Status bei Entlassung anhand einer notwendigen Sauerstoffapplikation und ergänzender Ernährungsunterstützung gemessen.

3.4.4 Langzeitverlauf

Zur Erfassung der Langzeitüberlebensrate und Komorbidität wurden die Eltern aller Patienten im Januar 2011 angeschrieben. Dem Anschreiben lagen ein detaillierter Fragebogen und ein frankierter Rückumschlag bei. Das Merkmal Überleben wurde definiert als das Überleben der Patienten bis einschließlich dem Ende des Beobachtungszeitraums. Die Morbidität im Langzeitverlauf definierte das Auftreten eines oder mehrerer Begleiterkrankungen. Dabei wurde die Rate der Patienten mit apparativ versorgter Hörminderung, mit interventionsbedürftigem Zwerchfeldefektrezidiv, pulmonalen Begleiterkrankungen, medikamentös oder chirurgisch zu behandelndem gastroösophagealem Reflux sowie mit Wirbelsäulen- und Brustwanddeformitäten (Trichterbrust, Kielbrust und Skoliose) erfasst. Das Körpergewicht und die Körpergröße bei Follow-up wurden dokumentiert. Der Z-Score (engl. standard deviation score), welcher das Körpergewicht und die Körpergröße der zu untersuchenden Patienten mit den durchschnittlichen Messwerten von Personen gleichen Geschlechts und gleicher Altersgruppe vergleicht, wurde errechnet. Zum Zeitpunkt der Befragung befanden sich die Patienten im Alter von 5 bis 15 Jahren.

3.5 Datenerfassung

Die Datenerfassung erfolgte mit den Datensicherungsprogrammen KIM und PIA anhand von Patientenakten bzw. Obduktionsberichten und durch Kontakt mit den Familien. Die Daten wurden tabellarisch mit Hilfe von Excel Version 2003 für Windows erstellt.

Die statistische Datenanalyse erfolgte mit SPSS Version 12.0 für Windows. Nominale Parameter wurden mit dem χ^2 -Test ausgewertet. Geeignete nicht-nominale Parameter wurden, wenn möglich, in Kategorien eingeteilt und mit dem χ^2 -Test geprüft. Für ordinal skalierte oder nicht normal verteilte Daten kam es zum Vergleich von Median und Range mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests. Der T-Test für unabhängige Stichproben wurde für metrisch skalierte Parameter in Normalverteilung eingesetzt. Für alle statistischen Analysen galt $p < 0,05$ als Signifikanzniveau. Sämtliche kontinuierliche Variablen wurden, wenn nicht anders gekennzeichnet, als Mittelwerte mit Standardabweichungen dargestellt.

4. ERGEBNISSE

4.1 Untersuchte Population

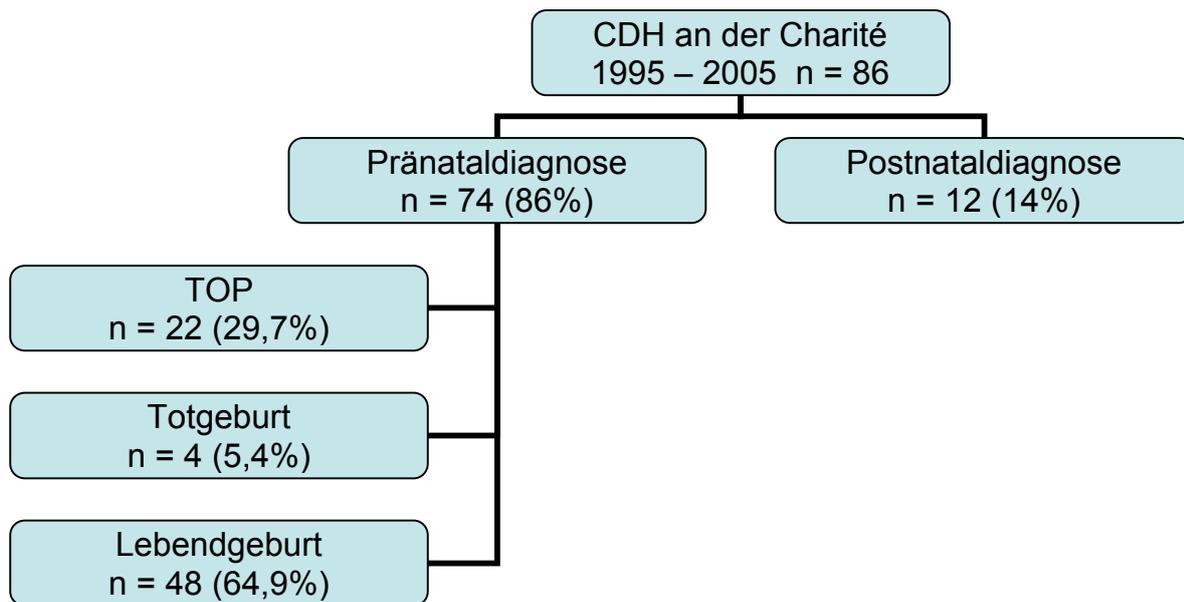
4.1.1 Fallzahlentwicklung

In der Klinik für Geburtsmedizin der Charité Universitätsmedizin Berlin - Campus Mitte und Campus Virchow Klinikum wurden zwischen 1995 und 2005 in 79 Fällen pränatal die Diagnose einer CDH gestellt. Postnatal bzw. postmortal konnte die Diagnose in 5 Fällen nicht bestätigt werden. Diese Fälle wurden für die nachfolgende Analyse aus dem Kollektiv ausgeschlossen und ausschließlich für die Validitätsanalyse der Ultraschalluntersuchung herangezogen.

In den Kliniken für Neonatologie der Charité Universitätsmedizin Berlin - Campus Mitte und Campus Virchow Klinikum sind im Untersuchungszeitraum 12 Patienten mit postnatal gestellter Diagnose einer CDH behandelt worden. Die Pränataldiagnosegruppe umfasst somit 74 Fälle (86,0%) und die Postnataldiagnosegruppe 12 Fälle (14,0%).

In der pränatalen Gruppe wurden 48 der 74 Feten lebend geboren (64,9%). Ein elektiver Schwangerschaftsabbruch wurde in 22 von 74 pränatalen Fällen (29,7%) durchgeführt. In 4 Fällen dieser Gruppe trat ein intrauteriner Fruchttod auf (5,4%). Abbildung 1 analysiert die Fallzahlentwicklung in der Pränatal- und der Postnataldiagnosegruppe

Abbildung 1: Fallzahlentwicklung in der Pränatal- und Postnataldiagnosegruppe



4.1.2 Assoziierte Malformationen

Das Vorliegen assoziierter Malformationen wurde untersucht. In der Pränataldiagnosegruppe wurden sonographisch in 27 Fällen (36,5%) assoziierte Fehlbildungen diagnostiziert (komplexe CDH). In 47 der Fälle (63,5%) lag ein isolierter Zwerchfelldefekt vor. Der Anteil komplexer CDH in der Postnataldiagnosegruppe lag bei 16,7% (n = 2). In beiden Fällen hatten die betroffenen Kinder eine Omphalozele, die pränatal diagnostiziert wurde. Der Zwerchfelldefekt wurde erst nach chirurgischer Versorgung der Omphalozele apparent (Überlebensrate: 100%). Nach Auswertung postnataler und histopathologischer Daten zeigte sich, dass in 10 Fällen assoziierte Fehlbildungen sonographisch nicht diagnostiziert wurden. In einem Fall einer isolierten CDH konnte ein pränatal geäußerter Verdacht auf eine partielle Wurmagenesie nicht bestätigt werden. Unter Hinzunahme der klinischen und postmortalen Daten zeigte sich, bezogen auf das Gesamtkollektiv in 44,2% der Fälle eine komplexe CDH (n = 38) und in 55,8% ein isolierter Defekt (n = 48). Die assoziierten Fehlbildungen beinhalteten kardiale Anomalien mit einem Anteil von 24,4% (n = 21), Anomalien des muskulo-skeletalen Systems mit 22,1% (n = 19), des Magen-Darmtraktes mit 11,6% (n = 10), des ZNS mit 5,8% (n = 5) sowie des Urogenitaltraktes mit 8,1% (n = 7; vgl. Tabelle 1). In der Pränataldiagnosegruppe machte der Anteil komplexer CDH mit 48,6% der Fälle (n = 36) einen höheren Anteil aus als in der Postnataldiagnosegruppe mit 16,7% (n = 2; p = 0,039).

Tabelle 1: Assoziierte Malformationen in der Pränatal- und Postnataldiagnosegruppe

	assoziierte Malformation: Kategorie	assoziierte Malformation: Detail	n (%)
Pränatal-diagnose	kardial	VSD	11 (12,8%)
		ASD	7 (8,1%)
		TAC	2 (2,3%)
		TGA	1 (1,2%)
		Fallot-Tetralogie	1 (1,2%)
		Aortenisthmusstenose	2 (2,3%)
		Hypoplasie Aortenbogen	1 (1,2%)
		AV-Kanal	2 (2,3%)
		gesamt	22 (25,6%)
	muskuloskeletal	Kranio-faziale Dysmorphie	5 (5,8%)
		Pes equino varus	1 (1,2%)
		Fußfehlbildung	1 (1,2%)
		Hexadaktylie	1 (1,2%)
		Handfehlbildung	1 (1,2%)
		Extremitätenfehlbildung	1 (1,2%)
		Skelettdeformität	7 (8,1%)
		gesamt	18 (20,9%)
	gastrointestinal	Omphalozele	5 (5,8%)
		Analatresie	2 (2,3%)
		gesamt	8 (9,3%)
	ZNS	Spina bifida	1 (1,2%)
		Wurmagenesie	1 (1,2%)
		Balkenhypoplasie	1 (1,2%)
		Holoprosencephalie	6 (7,0%)
		Dandy Walker Malformation	1 (1,2%)
		fehlende Anlage der Orbita	1 (1,2%)
		gesamt	5 (5,8%)
	urogenital	Ureterfehlbildung	4 (4,7%)
		Hufeisenniere	1 (1,2%)
		Doppelnierenanlage	2 (2,3%)
		Nierenagenesie	1 (1,2%)
		Nierenhyperplasie	1 (1,2%)
Polysplenie		1 (1,2%)	
Uterus bicornis		2 (2,3%)	
gesamt		8 (9,3%)	
Postnatal-diagnose	gastrointestinal	Omphalozele	2 (2,3%)
	gesamt		2 (2,3%)
gesamt			86 (100%)

4.1.3 Chromosomale Aberrationen und Fehlbildungssyndrome

Bei 56 von 74 Feten der Pränataldiagnosegruppe (75,7%) führte man zur Abklärung einer Chromosomenanomalie entweder eine Chorionzottenbiopsie (CVS) oder eine Amniozentese (AC) durch. Chromosomale Aberrationen ließen sich in 4 Fällen (7,1%) nachweisen. Diese wurden häufiger unter komplexen CDH (9,7%; n = 3) als unter isolierten CDH (4,0%; n = 1) beobachtet. Insgesamt lagen zwei Trisomien 18 (Edward Syndrom), eine Trisomie 7 und ein Mosaik (47,XY,+i(12)(p10)[14]/46,XX[8]) vor.

In 10 Fällen (11,6%) konnten den assoziierten Malformationen ein genetisch determiniertes Syndrom übergeordnet werden. Das Gestationsalter bei Erstdiagnose lag in 8 von 10 Fällen < 25. SSW (p = 0,077) vor. Tabelle 2 gibt den fetalen Karyotypus und das Outcome dieses Patientenkollektivs wieder.

Tabelle 2: Fetaler Karyotyp und Outcome von Feten mit CDH und Fehlbildungssyndrom

Syndrom	n	fetaler Karyotyp	Outcome
Cantrell'sche Pentalogie	1	46,XX	Lebendgeburt 33. SSW neonataler Tod 3. Lebenstag
Fryns Syndrom	1	46,XX	Totgeburt 41. SSW
Cornelia-de-Lange Syndrom	1	46,XY	Lebendgeburt 37. SSW überlebt
VACTERL Syndrom	1	46,XX	TOP < 24. SSW
Marfan Syndrom	1	46,XY	Lebendgeburt 37. SSW überlebt
Pallister-Kilian Syndrom	1	47,XY+i(12)(p10)[14]/46,XX[8]	TOP < 24. SSW
Edwards Syndrom	1	Trisomie 18	Totgeburt 38. SSW
Edwards Syndrom	1	Trisomie 18	TOP < 24. SSW
Trisomie 7	1	Trisomie 7	Lebendgeburt 35. SSW , neonataler Tod 1. Lebenstag
Conjoined Twins	1	46,XY	TOP < 24. SSW

TOP= Schwangerschaftsabbruch

4.1.4 Seitenlokalisierung des Zwerchfeldefekts

Die Seitenlokalisierung der CDH im Studienkollektiv wurde untersucht. Es fanden sich insgesamt 70 linksseitige Defekte (81,4%), 9 rechtsseitige (10,5%), 4 zentrale (4,7%) und drei bilaterale CDH (3,5%). Rechtsseitige CDH konnten in 100% der Fälle, linksseitige CDH in 87,1% der Fälle (n = 61) pränatal erkannt werden. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (p = 0,079). Tabelle 3 stellt diesen Sachverhalt dar.

Tabelle 3: Lokalisation der CDH in der Pränatal- und Postnataldiagnosegruppe

		Pränatal-Diagnose	Postnatal-diagnose	gesamt	p-Wert
CDH	links	61 (87,1%)	9 (12,9%)	70 (100%)	0,079
	rechts	9 (100%)	0 (0%)	9 (100%)	
	bilateral	2 (66,7%)	1 (33,3%)	3 (100%)	
	zentral	2 (50%)	2 (50%)	4 (100%)	
	gesamt	74 (86%)	12 (14%)	86 (100%)	

In Bezug auf den Anteil der assoziierten Anomalien ergab die Lokalisation der CDH einen nahezu statistisch signifikanten Unterschied (p = 0,058). Zentrale CDH zeigten in allen Fällen weitere Anomalien (n = 4). Isolierte CDH waren mit 65,7% linksseitig (n = 46; vgl. Tabelle 4; S.25).

Tabelle 4: Vergleich der Seitenlokalisierung isolierter und komplexer CDH

		isolierte CDH	komplexe CDH	gesamt	p-Wert
CDH	Links	40 (57,1%)	30 (42,9%)	70 (100%)	0,058
	rechts	7 (77,8%)	2 (22,2%)	9 (100%)	
	bilateral	1 (33,3%)	2 (66,7%)	3 (100%)	
	zentral	0 (0%)	4 (100%)	4 (100%)	
	gesamt	48 (55,8%)	38 (44,2%)	86 (100%)	

4.2 Diagnose des angeborenen Zwerchfeldefekts

4.2.1 Pränataldiagnoserate

Während der 11-jährigen Studienperiode wurde im Zeitraum von 2001 bis 2005 63,5% der Pränataldiagnosen einer CDH gestellt (n = 47). Die Diagnoserate isolierter und komplexer CDH unterschied sich statistisch signifikant (p = 0,009). Es zeigte sich ein Anstieg der Detektionsrate isolierter CDH mit 4,3% von 1995 bis 1997 und mit 19,1% von 1998 bis 2000 auf 76,6% für den Zeitraum von 2001 bis 2005. Die Gesamttletalitätsrate unterschied sich zwischen den Jahrgangsböcken nicht signifikant (p = 0,473).

4.2.2 Gestationsalter bei Erstdiagnose

In der Gruppe der pränatal diagnostizierten Zwerchfeldefekte lag das mediane Gestationsalter bei Diagnosestellung in der 23. Schwangerschaftswoche (range 14. – 38. SSW). In 40 Fällen konnte die Diagnose CDH vor oder innerhalb der 24. SSW (54,1%) gestellt werden. In 34 Fällen wurde der Defekt nach der 24. SSW (45,9%) diagnostiziert. Unter den Feten mit einer komplexen CDH wurden in 70,4% der Fälle (n = 19) die Diagnose ≤ 24. SSW gestellt (p = 0,033). Bei 8 von 10 Feten mit einem definierten Fehlbildungssyndrom wurde die Diagnose ≤ 24. SSW gestellt (p = 0,077, vgl. Tabelle 5; S.26). Einen statistisch signifikanten Einfluss auf das neonatale Outcome hatte der Zeitpunkt der pränatalen Erstdiagnose nicht (p = 0,753).

Tabelle 5: Einfluss assoziierter Fehlbildungen und Syndrome auf das Gestationsalter bei Erstdiagnose einer CDH

		GA bei ED ≤ 24. SSW	GA bei ED > 24. SSW	gesamt	p-Wert
isolierte CDH		21 (44,7%)	26 (55,3%)	47 (100%)	0,033
komplexe CDH		19 (70,4%)	8 (29,6%)	27 (100%)	
Fehlbildungs- syndrom	ja	8 (80,0%)	2 (20,0%)	10 (100%)	0,077
	nein	32 (50,0%)	32 (50,0%)	64 (100%)	

GA = Gestationsalter
ED = Erstdiagnose

4.2.3 Diagnoseführende sonographische Parameter

4.2.3.1 Fruchtwassermenge bei Diagnosestellung

Bezogen auf das Gesamtkollektiv stellte man bei 62 Patientinnen (72,1%) eine normale Fruchtwassermenge fest. 24 Patientinnen hatten ein Polyhydramnion (27,9%). Von diesen diagnostizierte man in 91,7% der Fälle die CDH pränatal (n = 22) und in 8,3% postnatal (n = 2; p = 0,349). Nach intrauterinem Tod von 6 Feten (4 intrauterine Fruchttode (IUFT), 2 Abruptiones) wurden in diesem Kollektiv 18 Kinder lebend geboren. Einen signifikanten Einfluss der pränatalen Fruchtwasserbestimmung auf das neonatale Outcome konnte nicht gefunden werden (p = 0,550; vgl. Tabelle 6).

Tabelle 6: Einfluss der Fruchtwassermenge bei Diagnosestellung auf das perinatale Outcome

		Outcome: überlebt	Outcome: verstorben	gesamt	p-Wert
Polyhydramnion	ja	11 (61,1%)	7 (38,9%)	18 (100%)	0,550
	nein	29 (69,0%)	13 (31,0%)	42 (100%)	

4.2.3.2 Thorakale Organherniation

Der sonographische Nachweis abdomineller Organe im Thorax gilt als direktes Zeichen für die Diagnose eines Zwerchfeldefekts. Unter den Feten mit pränatal gestellter Diagnose einer CDH konnte in 94,6% der Fälle (n = 70) sonographisch eine intrathorakale Organeventeration beobachtet werden. Unter den verbliebenen 4 Feten mit Pränataldiagnose CDH waren in jeweils zwei Fällen ein Polyhydramnion und eine atypische Herzlage diagnoseweisend.

Bezogen auf das Gesamtkollektiv war der Darm mit 66,3% das am häufigsten in den Thorax hernierte Organ (n = 57), gefolgt von einer Eventeration des Magens mit 59,3% (n = 51), der Leber in 43,0% (n = 37) und der Milz in 23,3% der Fälle (n = 20). In drei Fällen wurde pränatal eine Leberherniation übersehen und in einem Fall fälschlicherweise die Lage des Magens als intrathorakal beschrieben. Verglichen mit der Postnataldiagnosegruppe lag der Anteil eventerierter Organe (Leber und Magen) erwartungsgemäß niedriger. Statistische Signifikanz erreichte dieser Unterschied nicht ($p = 0,062$; $p = 0,082$). Tabelle 7 analysiert die Lage der Leber und des Magens in der Pränatal- und Postnataldiagnosegruppe.

Tabelle 7: Magen- und Leberherniation in der Prä- und Postnataldiagnosegruppe

Diagnose		Pränatal- diagnose CDH	Postnatal- diagnose CDH	gesamt	p-Wert
Leber- position	„up“	40 (54,1%)	3 (25,0%)	43 (50%)	0,062
	„down“	34 (45,9%)	9 (75,0%)	43 (50%)	
Magen- position	„up“	50 (67,6%)	5 (41,7%)	55 (64%)	0,083
	„down“	24 (32,4%)	7 (58,3%)	31 (36%)	

4.2.3.3. Herzlokalisierung

Im Untersuchungskollektiv kam es zur Auswertung der Herzlokalisierung. Bei 53 Feten befand sich das Herz in Dextroposition (71,6%), bei 10 Feten in Linkslage. In einem Fall zeigte sich eine Ectopia cordis (1,4%). Die Herzlage wurde in 13,5% der Fälle als normal angegeben (n = 10).

Erwartungsgemäß war die Position des Herzens abhängig von der Defektlokalisierung. Bei 100% der Feten mit Dextrokardie war die CDH linksseitig, bei 80% der Feten mit Linksseitenlage des Herzens fand sich eine rechtsseitige CDH. Die Ectopia cordis konnte bei einem Fetus mit bilateraler CDH beobachtet werden (p = 0,000). Einen Einfluss der Herzlage auf das neonatale Outcome ließ sich nicht feststellen (p = 0,446).

4.2.3.4 Lungenhypoplasie

Eine Lungenhypoplasie wurde sonographisch beschrieben, wenn der gemessene Wert unterhalb der doppelten Standardabweichung der entsprechenden Normwertkurve lag. In 18 Fällen (24,3%) wurde pränatal eine Lungenhypoplasie beschreiben. 14 dieser Kinder (77,8%) kamen lebend zur Welt. Unter den 20 im Untersuchungszeitraum beobachteten Todesfällen (27,0%) lag in 95% der Fälle nach klinischen und pathologischen Gesichtspunkten eine schwere Lungenhypoplasie zugrunde (n = 19; p = 0,000).

4.2.3.5 Lungen-Kopf-Ratio (LHR)

Die Lungen-Kopf-Ratio (LHR) beschreibt das Verhältnis von Querdurchmesser der kontralateral zur CDH liegenden Lunge im Vierkammerschnitt zum maximalen, biparietalen Kopfumfang (Metkus et al 1996). In 15 Fällen einer pränatal diagnostizierten CDH wurde die LHR bestimmt (20,3%). Tabelle 8 (S.29) beschreibt das Outcome der Feten/Patienten in Abhängigkeit von der Leberposition und der LHR.

Tabelle 8: Einfluss der Leberlage und Lungen-Kopf-Ratio auf das Überleben

	LHR	Outcome: berlebt	ü- Outcome: verstorben	p-Wert
„Liver-down“	< 1	0 (0%)	1 (100%)	0,171
	≥ 1	3 (75,0%)	1 (25,0%)	
„Liver-up“	< 1	0 (0%)	3 (100%)	0,091
	≥ 1	4 (57,1%)	3 (42,9%)	

LHR = Lungen-Kopf-Ratio

4.2.4 Intrauterines Outcome

Die intrauterine Letalitätsrate unter den Feten mit pränatal diagnostizierter CDH lag bei 35,11% (n = 26). Die Schwangerschaft wurde bei 22 Patientinnen (29,7%) elektiv zwischen der 14. und der 27. SSW beendet. In 72,7% dieser Fälle (n = 16), waren assoziierte Malformationen oder chromosomale Aberrationen präsent. In der Gruppe der pränatal diagnostizierten, komplexen CDH wurde in 44,4% der Fälle ein Schwangerschaftsabbruch durchgeführt (n = 16), versus in 15,8% bei Vorliegen einer isolierten CDH (n = 6). Dieser Unterschied war statistisch hochsignifikant (p = 0,007). Die Schwangerschaftsbeendigungen erfolgten in 72,7% der Fälle vor der 25. SSW (n = 16). Unter den verbliebenen 6 Fällen (27,3%), bei denen eine Abruptio nach der 24. SSW durchgeführt wurde, lag die Rate assoziierter Fehlbildungen bei 100% (p = 0,079; vgl. Tabelle 10; S.30). Zusammenfassend wurde das intrauterine Outcome sowohl durch das Vorliegen assoziierter Fehlbildungen (p = 0,009) als auch durch eine frühzeitige Diagnosestellung (≤ 24. SSW; p = 0,001) negativ beeinflusst (vgl. Tabelle 9; S.30).

Tabelle 9: Einfluss assoziierter Malformationen und des Gestationsalters bei Erstdiagnose auf das intrauterine Outcome in der Pränataldiagnosegruppe

		Outcome: intrauterin verstorben	Outcome: Lebendgeburt	gesamt	p-Wert
CDH	Isoliert	8 (21,1%)	30 (78,9%)	38 (100%)	0,009
	komplex	18 (50,0%)	18 (50,0%)	36 (100%)	
GA bei ED	≤ 24. SSW	21 (52,5%)	19 (47,5%)	40 (100%)	0,001
	≥ 24. SSW	5 (14,7%)	29 (85,3%)	34 (100%)	
Gesamt		26 (35,1%)	48 (64,9%)	74 (100%)	

GA= Gestationsalter
 ED= Erstdiagnose
 SSW= Schwangerschaftswoche

In 4 Fällen (5,4%) wurde ein intrauteriner Fruchttod (IUFT) beobachtet. Unter diesen lagen neben zwei isolierten Defekten mit jeweils massivem Polyhydramnion ein Fryns-Syndrom und ein Fetus mit einer Trisomie 18 vor. Die Lokalisation der CDH hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das intrauterine Outcome (IUFT: $p = 0,751$; Abruption: $p = 0,932$; vgl. Tabelle 10).

Tabelle 10: Intrauterine Mortalität in der Pränataldiagnosegruppe

		isolierte CDH	komplexe CDH	gesamt	p-Wert
Abbruch	≤ 24. SSW	6 (37,5%)	10 (62,5%)	16 (100%)	0,079
	> 24. SSW	0 (0%)	6 (100%)	6 (100%)	
IUFT	Ja	2 (50%)	2 (50%)	4 (100%)	0,588
	Nein	36 (51,4%)	34 (48,6%)	70 (100%)	
gesamt		38 (51,4%)	36 (48,6%)	74 (100%)	

IUFT= intrauteriner Fruchttod

4.2.5 Postnataldiagnose CDH

Die postnatale Diagnose einer CDH erfolgte im Median am 1. Lebenstag (range 1. bis 83. Lebenstag). Zu den diagnoseführenden Symptomen zählten bei 66,7% der postnatal diagnostizierten CDH (n = 8) eine progrediente Dyspnoe, das Vorliegen einer Zyanose, eine Verlagerung der Herztöne sowie in 16,7% eine Schocksymptomatik mit Apnoe (n = 2). In zwei Fällen (16,7%) lag eine pränatal diagnostizierte Fehlbildung (Omphalozele) vor. Die CDH wurde 8 bzw. 81 Tage nach operativer Rückverlegung der Zele durch gastroösophagealen Reflux und Erbrechen symptomatisch und röntgenologisch diagnostiziert. In beiden Fällen handelte es sich um einen zentralen Zwerchfeldefekt. Alle weiteren 10 postnatal diagnostizierten CDH erwiesen sich als isolierte Defekte (83,3%).

4.3 Perinatalperiode

Bei 86 Schwangerschaften mit 74 pränatal- und 12 postnatal diagnostizierten CDH wurden nach intrauterinem Tod von 26 Feten 60 Kinder lebend geboren (69,8%).

4.3.1 Perinatale Mortalität

Die perinatale Sterblichkeitsrate lag mit 17 beobachteten Todesfällen bis einschließlich dem 7. Lebenstag bei 28,3%. Die verstorbenen Patienten lassen sich wie folgt charakterisieren: Bei allen Neugeborenen wurde die CDH pränatal diagnostiziert, in 13 Fällen lag ein „Liver-up“ vor (76,5%), in 8 Fällen eine komplexer CDH (47,1%) und in 14 Fällen handelte es sich um eine linksseitige CDH (82,4%). In zwei Fällen nahm man auf Wunsch der Eltern von maximaltherapeutischen Maßnahmen Abstand. 9 Patienten (52,9%) konnten aufgrund hämodynamischer und respiratorischer Insuffizienz postnatal nicht stabilisiert werden und verstarben vor einer möglichen chirurgischen Intervention (15,5%). 6 der perinatal verstorbenen Kinder wurden operiert, in 5 Fällen mittels eines Gore-tex-Patch (83,3%).

4.3.2 Schwangerschaftsalter bei der Entbindung

Der Median des Gestationsalters bei Entbindung lag mit der 37. SSW in der Pränataldiagnosegruppe (Mittel 36,62. SSW; range 29. – 41. SSW) niedriger als mit der 39. SSW in der Postnataldiagnosegruppe (Mittel 38,25. SSW; range 27. – 41. SSW; $p = 0,071$). Die Anzahl früh geborener Kinder (≤ 37 . SSW) unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,690$; vgl. Tabelle 11; S.34). Das Gestationsalter bei Entbindung zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen neonatal verstorbenen und überlebenden Kindern ($p = 0,293$; vgl. Tabelle 12; S.35).

4.3.3 Geburtsmodus

Die Geburt erfolgte in 31,7% der Fälle durch eine vaginale Entbindung ($n = 19$), in 48,3% durch eine primäre Sectio caesarea ($n = 29$) und bei 20% durch einen Not-Kaiserschnitt ($n = 12$). In der Pränataldiagnosegruppe wurden signifikant mehr Schnittentbindungen durchgeführt als in der Postnataldiagnosegruppe ($p = 0,036$; vgl. Tabelle 11; S. 34). Hinsichtlich des Merkmals Überleben in der Perinatalperiode zeigte der Geburtsmodus keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,460$; vgl. Tabelle 12; S. 35).

4.3.4 APGAR-Score

Unter den 60 Neugeborenen wiesen 33 Kinder einen 5 Minuten APGAR-Score (55%) und 40 einen 10 Minuten APGAR-Score von 7 – 10 (66,7%) auf. Bei 27 Neugeborenen (45%) stellte man als Zeichen für einen fetalen Distress einen APGAR-Score < 7 in der 5. Minute fest. Ein APGAR-Score von ≥ 7 in der 1., 5. und 10. Minute zeigte einen signifikanten Einfluss auf das Merkmal neonatales Überleben (vgl. Tabelle 12, S.35).

4.3.5 Geschlecht

Das Geschlechterverhältnis gliederte sich wie folgt: 23 weibliche (38,3%) und 37 männliche Neugeborene (61,7%). Die Geschlechterverteilung zeigte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p = 0,682$).

4.3.6 Nabelarterien pH-Wert

In 7 Fällen (11,7%) wurde unter den Neugeborenen postnatal ein Nabelarterien pH-Wert unter 7,2 gemessen. Ein signifikanter Unterschied bezüglich des neonatalen Überlebens zeigte sich nicht ($p = 0,789$).

4.3.7 Geburtsgewicht und Geburtsgröße

Im Median betrug das Geburtsgewicht $2820 \text{ g} \pm 598,1 \text{ g}$ (range 1085 g – 3950 g). 11 Neugeborene wiesen ein Geburtsgewicht zwischen der 3. und 10. Perzentile auf (18,3%). Bei 5 Neugeborenen (8,3%) lag das Geburtsgewicht unterhalb der 3. Perzentile. Das Geburtsgewicht der überlebenden und verstorbenen Kinder unterschied sich nicht signifikant ($p = 0,967$). Im Mittel lag die Geburtsgröße bei $48,83 \text{ cm} \pm 4,16 \text{ cm}$ (range 33 – 56 cm). Die Geburtsgröße verstorbener und überlebender Kinder unterschied sich nicht statistisch signifikant ($p = 0,453$; vgl. Tabelle 12; S.35).

Tabelle 11: Unterschied perinataler Charakteristika lebendgeborener Kinder mit CDH in der Pränatal- und Postnataldiagnosegruppe

		Pränatal- diagnose	Postnatal- diagnose	p-Wert
Geburtsmodus	VD	12 (25,0%)	7 (58,3%)	0,036
	EICS	27 (56,2%)	2 (16,7%)	
	EmCS	9 (18,8%)	3 (25,0%)	
GA bei Geburt	> 37. SSW	29 (60,4%)	8 (66,7%)	0,690
	≤ 37. SSW	19 (39,6%)	4 (33,3%)	
Geburtsgröße in cm (M + SD)		48,6 ± 0,6	49 ± 1,5	0,753
Geburtsgewicht in g (M + SD)		2677 ± 82	2940 ± 220	0,193
Hypotrophie (<10. P)	Ja	15 (31,2%)	1 (8,3%)	0,108
	nein	33 (68,8%)	11 (91,7%)	
APGAR-Score (1 min)	7-10	10 (20,8%)	5 (41,7%)	0,136
	0-6	38 (79,2%)	7(58,3%)	
APGAR-Score (5 min)	7-10	24 (58,5%)	7 (58,3%)	0,990
	0-6	17 (41,5%)	5 (41,7%)	
APGAR-Score (10 min)	7-10	22 (62,9%)	11 (91,7%)	0,060
	0-6	13 (37,1%)	1 (8,3%)	

VD = Vaginalgeburt

P = Perzentile

GA = Gestationsalter

EICS = primäre Sectio caesarea

EmCS = sekundäre Sectio caesarea

Tabelle 12: Einfluss perinataler Charakteristika lebendgeborener Kinder mit CDH auf das perinatale Outcome

		Outcome: überlebt	Outcome: perinatal verstorben	p-Wert
Geburtsmodus	VD	15 (78,9%)	4 (21,1%)	0,460
	EICS	18 (72,4%)	8 (27,6%)	
	EmCS	6 (50,0%)	6 (50,0%)	
GA bei Geburt	> 37. SSW	28 (75,7%)	9 (24,3%)	0,382
	≤ 37. SSW	15 (65,2%)	8 (34,8%)	
Geburtsgröße in cm (M + SD)		49 ± 4	48 ± 5	0,493
Geburtsgewicht in g (M + SD)		2764 ± 601	2645 ± 600	0,532
Hypotrophie (<10. P)	ja	12 (75,0%)	4 (25,0%)	0,730
	nein	31 (70,5%)	13 (29,5%)	
APGAR-Score (1 min)	7-10	14 (93,3%)	1 (6,7%)	0,032
	0-6	29 (64,4%)	16 (35,6%)	
APGAR-Score (5 min)	7-10	30 (90,9%)	3 (9,1%)	0,000
	0-6	13 (48,1%)	14 (51,9%)	
APGAR-Score (10 min)	7-10	33 (82,5%)	7 (17,5%)	0,008
	0-6	10 (50,0%)	10 (50,0%)	

VD = Vaginalgeburt

P = Perzentile

GA = Gestationsalter

EICS = primäre Sectio caesarea

EmCS = sekundäre Sectio caesarea

4.3.8 Schlechteste Blutgasanalyse am 1. Lebenstag

Der Einfluss des Zeitpunktes bei Diagnosestellung, pränatal versus postnatal, auf die schlechteste, am ersten Lebenstag gemessene BGA. Neugeborene mit postnatal diagnostizierter CDH zeichneten sich durch signifikant bessere, postnatal gemessene pH-Werte aus als Patienten mit pränataler Diagnosestellung. In 83,3% der Fälle wurde ein pH-Wert > 7,2 gemessen werden, wohingegen dies nur bei 30,8% der Kinder aus der Pränataldiagnosegruppe der Fall war (7 fehlende Werte, p = 0,013). Der pH-Wert, die pO₂- und pCO₂-Werte zeigten einen signifikanten Einfluss auf das perinatale Überleben (vgl. Tabelle 13).

Tabelle 13: Einfluss der postnatal erhobenen Blutgasanalyse auf das Überleben

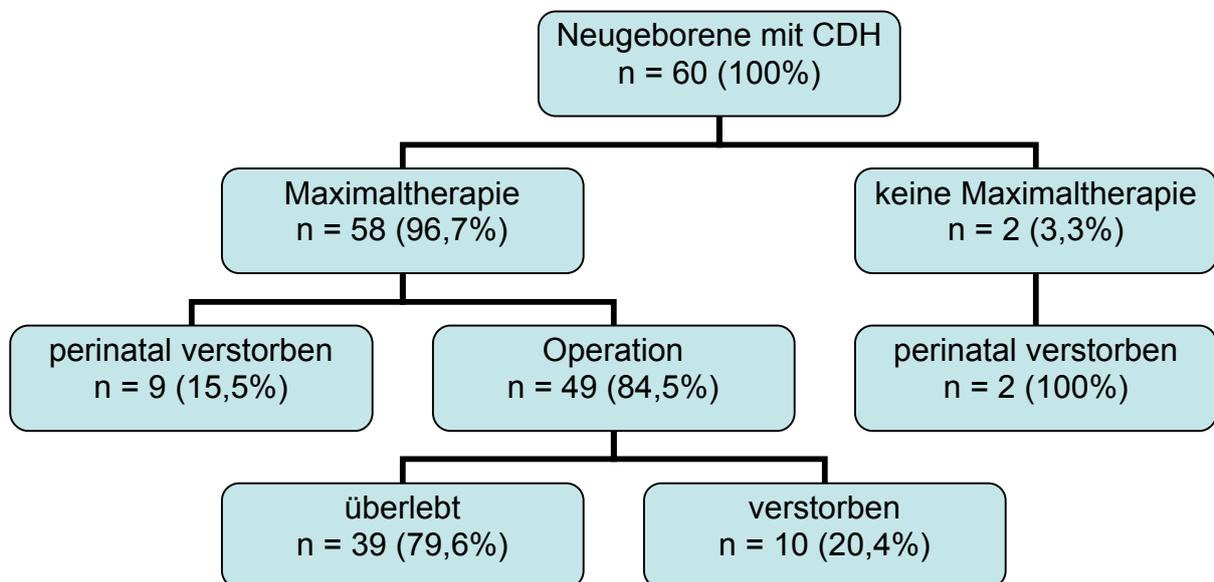
		Outcome: berlebt	ü-	Outcome: perinatal verstorben	p-Wert
pH	< 7,0	2 (25,0%)		6 (75,0%)	0,002
	7,0 bis 7,09	7 (63,6%)		4 (36,4%)	
	7,1 bis 7,19	6 (60%)		4 (40%)	
	> 7,19	21 (95,5%)		1 (4,5%)	
pCO₂ (mmHg)	< 45	14 (100%)		0 (0%)	0,000
	45 bis 59	10 (90,9%)		1 (9,1%)	
	60 bis 80	8 (80,0%)		2 (20,0%)	
	> 80	4 (25,0%)		12 (75,0%)	
pO₂ (mmHg)	< 16	0 (0%)		1 (100%)	0,003
	16 bis 35	5 (38,5%)		8 (61,5%)	
	> 35	31 (83,8%)		6 (16,2%)	
BE	> -5	17 (73,9%)		6 (26,1%)	0,266
	-5 bis -10	10 (83,3%)		2 (16,7%)	
	< -10	9 (56,3%)		7 (43,8%)	

4.4 Neonatalperiode

4.4.1 Fallzahlentwicklung

Unter den 58 maximaltherapeutisch behandelten Neugeborenen mit CDH verstarben 9 (15,5%) vor einer möglichen chirurgischen Intervention an nicht beherrschbaren respiratorischen Insuffizienz. 49 Kinder (84,5%) konnten nach postnataler Stabilisierung operiert werden. Von diesem Patientenkollektiv überlebten 39 Kinder bis einschließlich Ende des ersten Lebensjahres (79,6%). Unter den maximaltherapeutisch behandelten Patienten mit CDH lag die Gesamtmortalitätsrate somit bei 32,8% (n = 19; vgl. Abbildung 2). Alle Todesfälle lagen innerhalb des ersten Lebensjahres. Außerhalb dieses Zeitraums lag die Überlebensrate bis zum Ende des Beobachtungszeitraums in unserem Patientenkollektiv bei 100%. Unter den Patienten mit Postnataldiagnose einer CDH wurde während des gesamten Studienzeitraums kein Todesfall beobachtet (p = 0,044).

Abbildung 2: Fallzahlentwicklung unter den lebendgeborenen Patienten mit CDH



4.4.2 Invasive und nicht-invasive Beatmung

56 der maximaltherapeutisch behandelten Kinder ($n = 58$) wurden postnatal primär intubiert und maschinell beatmet (96,6%). In 2 weiteren Fällen wurde die CDH erst nach elektiver, operativer Rückverlegung einer angeborenen Omphalozele symptomatisch. Nach Diagnosestellung erfolgte die endotracheale Intubation und maschinelle Beatmung der Patienten. 47 von 58 Patienten (81,0%; 3 fehlende Werte) wurden mittels SIMV (Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation) beatmet. Bei unzureichender Oxygenierung wurde in 8 Fällen auf eine Hochfrequenzoszillation (HFOV) umgestellt (13,8%). HFOV-pflichtige Patienten verstarben signifikant häufiger im Perinatalzeitraum als Patienten, die mit einer SIMV beatmet werden konnten (62,5%; $n = 5$ versus 20,0%; $n = 10$; $p = 0,011$). Die HFOV musste im untersuchten Kollektiv ausschließlich bei Patienten der Pränataldiagnosegruppe eingesetzt werden ($p = 0,120$). Nach erfolgreicher Extubation wurden 32 Patienten (55,2%) mittels CPAP-Maskenbeatmung vom Respirator entwöhnt. In der Postnataldiagnosegruppe konnte die CPAP-Maskenbeatmung im Median früher beendet werden als in der Pränataldiagnosegruppe (Median 2 Tage (d); Mittelwert 8,14 d versus Median 5; Mittelwert 15,04 d; 4 fehlende Werte; $p = 0,466$). Patienten aus der Postnataldiagnosegruppe waren insgesamt kürzer beatmungspflichtig als Patienten der Pränataldiagnosegruppe (Median 4 d; Mittelwert 16,75 d versus Median 8,5 d; Mittelwert 14,02 d; $p = 0,003$; vgl. Tabelle 14, S.40).

4.4.3 Medikamente

Bei 74,1% der Neugeborenen mussten zur Kreislaufunterstützung Katecholamine eingesetzt werden ($n = 43$). Von diesen überlebten 60,5% ($n = 26$) bis zum Ende der Neonatalperiode versus 100% der postnatal kreislaufstabilen Patienten ($n = 15$; $p = 0,004$). In der Pränataldiagnosegruppe wurden 88,4% der Patienten katecholaminpflichtig ($n = 38$) versus 11,6% der Patienten der Postnataldiagnosegruppe ($n = 5$; $p = 0,004$). 25 Patienten (54,3%) bedurften einer Therapie mit inhalativem Stickstoffmonoxid (iNO). In dieser Gruppe überlebten 53,8% der Patienten ($n = 14$) versus 84,4% der Patienten, die nicht mit iNO behandelt werden mussten ($n = 27$; $p = 0,011$). iNO wurde signifikant häufiger in der Pränataldiagnosegruppe als in der Postnataldiagnosegruppe eingesetzt ($n = 25$; 96,2% versus $n = 1$; 3,8%; $p = 0,004$; vgl. Tabelle 14, S.40).

4.4.4 Postnatale Komplikationen

Während der präoperativen Stabilisierung traten in 41,4% der Fälle folgende Komplikationen auf: Pneumothorax (n = 8; 17,4%), Pneumonie (n = 2; 3,4%), persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPHN; n = 19; 32,8%), Blutungskomplikation der Lunge und/oder des Zentralnervensystems (ZNS; n = 4; 7,8%). Von diesen zeigte nur der präoperativ aufgetretene Pneumothorax und die PPHN eine signifikante Korrelation mit der perinatalen Sterblichkeit ($p = 0,000$; $p = 0,035$). Patienten mit PPHN wurden länger invasiv beatmet ($p = 0,094$) als Patienten ohne.

Die Pränatal- und Postnataldiagnosegruppe unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich postnatal aufgetretener Komplikationen ($p = 0,196$). Es zeigte sich jedoch der Trend, dass Kinder mit postnatal diagnostizierter CDH weniger postnatal aufgetretene Komplikationen aufwiesen als Patienten der Pränataldiagnosegruppe (25,0% versus 45,7%). In der Pränataldiagnosegruppe wurde häufiger Diagnose eines Pneumothorax (n = 8, 17,4%) und einer PPHN (n = 17; 37,0%) gestellt als unter Patienten mit Postnataldiagnose einer CDH. Statistische Signifikanz erreichte dieser Unterschied nicht ($p = 0,120$; $p = 0,182$). Der präoperative Pneumothorax trat ausschließlich bei Patienten mit antenatal gestellter Diagnose auf (n = 8).

Unter den 7 im Perinatalzeitraum präoperativ verstorbenen Patienten wurde eine schwere Lungenhypoplasie beschrieben. Tabelle 14 fasst die Unterschiede des neonatalen Managements und der postnatal aufgetretenen Komplikationen in der Pränatal- und Postnataldiagnosegruppe vergleichend zusammen.

Tabelle 14: Neonatales Management und postnatale Komplikationen unter den maximaltherapeutisch behandelten Patienten in der Prä- und Postnataldiagnosegruppe

		Pränatal- diagnose	Postnatal- diagnose	p-Wert
Überleben aller lebendgeborener Patienten mit CDH (n = 60)		28 (60,9%)	12 (100%)	0,009
Überleben bis zur chirurgischen Intervention		37 (80,4%)	12 (100%)	0,096
schlechteste BGA postnatal: pH*	< 7,0	7 (17,9%)	1 (8,3%)	0,013
	7,0 bis 7,09	10 (25,6%)	1 (8,3%)	
	7,1 bis 7,19	10 (25,6%)	0 (0%)	
	≥ 7,2	12 (30,8%)	10 (83,3%)	
Einsatz HFOV		8 (17,4%)	0 (0%)	0,120
invasive Beatmung: Dauer in d: M ± SD (Median)		11,7 ± 13,2 (8)	5,1 ± 3,5 (4)	0,003
nicht-invasive Beatmung: Dauer in d: M ± SD (Median)		8,8 ± 18,2 (2,5)	7,4 ± 11,7 (0,5)	0,466
Einsatz von iNO		25 (54,3%)	1 (8,3%)	0,004
Einsatz von Katecholaminen		38 (82,6%)	5 (41,7%)	0,004
komplexe CDH		13 (27,1%)	3 (25,0%)	0,884
Pneumothorax präoperativ		8 (17,4%)	0 (0%)	0,120
PPHN präoperativ		17 (37,0%)	2 (16,7%)	0,182

HFOV = Hochfrequenzoszillationsbeatmung

iNO = inhalatives Stickstoffmonoxid

PPHN = persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen

4.4.5 Operation und postoperativer Verlauf

Unter den 49 operativ versorgten Patienten lebten nach Erreichen des ersten Lebensjahres (79,6%) noch 39 Kinder. Patienten mit isolierter und komplexer CDH zeigten hinsichtlich des Merkmals Überleben keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,105$). Isolierte CDH ($n = 33$) wiesen mit 87,9% ($n = 29$) jedoch einen Trend zu einer höheren Überlebenschance gegenüber Kindern mit komplexer CDH auf ($n = 11$, 68,8%). In der Pränataldiagnosegruppe überlebten 28 von 37 operierten Patienten (75,7%) versus 100% der postnatal diagnostizierten CDH ($n = 12$; $p = 0,059$).

4.4.5.1 Operationsmodus

In 31 Fällen (63,3%) konnte der Zwerchfelldefekt primär (PV), also ohne Verwendung von Fremdmaterial verschlossen werden. Bei 18 weiteren Kindern (36,7%) musste aufgrund der Defektgröße ein Gore-Tex-Patch verwendet werden. Es zeigte sich, dass unter den Patienten mit Postnataldiagnose CDH der Defekt in 91,7% der Fälle primär verschlossen werden konnte ($n = 11$), im Gegensatz zu 54,1% der Patienten der Pränataldiagnosegruppe ($n = 20$; $p = 0,019$). In einem Fall wurde nach bereits erfolgter Rückverlegung einer assoziierten Omphalozele ein Gore-Tex-Patch verwendet.

Insgesamt war die Notwendigkeit der Verwendung eines Patchinterponats mit einer signifikant höheren Letalitätsrate assoziiert (88,9%; $n = 8$), versus der eines Primärverschlusses (11,1%; $n = 1$; $p = 0,000$; vgl. Tabelle 15). Es erwies sich, dass Patienten, deren Zwerchfelldefekt primär verschlossen werden konnte, früher aus dem stationären Aufenthalt entlassen werden konnten als Kinder nach Patchverschluss (Mittelwert $30,4 \pm 15,4$ d versus $106,6 \pm 90,8$ d; $p = 0,000$).

Tabelle 15: Einfluss des Operationsmodus auf die neonatale Mortalität

		Outcome: überlebt	Outcome: neonatal verstorben	gesamt	p-Wert
Operationsmodus	PV	30 (96,8%)	1 (3,2%)	31 (100%)	0,000
	Patch	10 (55,6%)	8 (44,4%)	18 (100%)	
	gesamt	40 (81,6%)	9 (18,4%)	49 (100%)	
isolierte CDH	PV	24 (100%)	0 (0%)	24 (100%)	0,000
	Patch	5 (55,6%)	4 (44,4%)	9 (100%)	
	gesamt	29 (87,9%)	4 (12,1%)	33 (100%)	
komplexe CDH	PV	6 (85,7%)	1 (14,3%)	7 (100%)	0,197
	Patch	5 (55,6%)	4 (44,4%)	9 (100%)	
	gesamt	11 (68,8%)	5 (31,2%)	16 (100%)	
Pränataldiagnose	PV	19 (95,0%)	1 (5,0%)	20 (100%)	0,003
	Patch	9 (52,9%)	8 (41,1%)	17 (100%)	
	gesamt	28 (75,5%)	9 (24,3%)	37 (100%)	
Postnataldiagnose	PV	11 (100%)	0 (0%)	11 (100%)	-
	Patch	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	
	gesamt	12 (100%)	0 (0%)	12 (100%)	

PV = Primärverschluss

4.4.5.2 Komplikationen perioperativ

Bei 6 der operierten Kinder traten perioperativ Komplikationen auf (12,2%). In 4 Fällen kam es zu einer Lungenblutung (8,2%), in einem Fall zu einem interventionsbedürftigen Pneumothorax (2,0%). Insgesamt 5 Kinder wurden reanimationspflichtig (10,2%). Die perioperative Mortalitätsrate lag mit einem Todesfall bei 2,0%. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Pränatal- und Postnataaldiagnosegruppe ergab sich nicht ($p = 0,136$).

4.4.5.3 Postoperative Mortalität

Im postoperativen Verlauf verstarben bis zum Erreichen des ersten Lebensjahrs insgesamt 10 Kinder, davon 6 innerhalb der Perinatalperiode. Die Mortalitätsrate nach erfolgreicher Primäroperation lag damit bei 20,4%. Assoziierte Anomalien lagen in diesem Patientenkollektiv in 37,5% der Fälle vor. Im Gegensatz dazu lag die Rate der begleitenden Fehlbildungen unter den Patienten, die den Untersuchungszeitraum überlebten bei 12,1% ($p = 0,039$). Unter allen beobachteten Todesfällen wurde die Diagnose CDH pränatal gestellt und es lag eine Leberherniation vor. Histopathologisch zeigte sich bei den verstorbenen Patienten jeweils eine ausgeprägte Lungenhypoplasie.

Auch der Operationsmodus (PV versus Patch) unterschied sich signifikant in Hinblick auf das Merkmal Überleben. 96,8% der Patienten, deren Defekt durch eine Primärnaht verschlossen werden konnte, überlebten versus 72,2% der Patienten, die mit einem Patch behandelt werden mussten ($p = 0,011$).

4.4.6 Morbiditätsanalyse in der Neonatalperiode

Postoperativ wurden bei 19 Patienten (38,8%) Komplikationen diagnostiziert. Die CDH diagnostizierte man bei 14 dieser Patienten pränatal (73,7%; $p = 0,813$). Am häufigsten waren nach operativem Eingriff ein gastroösophagealer Reflux ($n = 10$; 20,4%) und ein Rezidiv der CDH ($n = 8$; 16,3%) zu beobachten. In jeweils 4 weiteren Fällen kam es zu einem Bridenileus (8,2%) und je einem Fall zu einem Pneumothorax (2,0%) und einem Volvulus (2,0%).

4.4.6.1 Zwerchfelldefektrezidiv

In 16,3% der Fälle kam es zu einem Rezidiv der CDH. Weder der Operationsmodus (PV versus Patch) noch der Zeitpunkt der Diagnosestellung (Pränatal- versus Postnataldiagnose) zeigte einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines Rezidives ($p = 0,395$, $p = 0,350$). Patienten mit einem Rezidiv mussten länger invasiv beatmet ($p = 0,049$) und länger parenteral ernährt werden ($p = 0,021$) als Kinder ohne Rezidiv (vgl. Tabelle 16).

Tabelle 16: Einflussfaktoren für das Auftreten eines Zwerchfeldefektrezidivs

		Patienten mit Zwerchfeldefektrezidiv	Patienten ohne Zwerchfeldefektrezidiv	p-Wert
Pränataldiagnose CDH	ja	5 (62,5%)	32 (78,0%)	0,350
	nein	3 (37,5%)	9 (22,0%)	
Operationsmodus	PV	4 (50,0%)	27 (65,9%)	0,395
	Patch	4 (50,0%)	14 (34,1%)	
stationäre Behandlung in d: M ± SD (Median)		99 ± 116,3 (38)	49 ± 57,2 (32,5)	0,201
invasive Beatmung in d: M ± SD (Median)		35,8 ± 49,8 (13)	13,6 ± 20,5 (8)	0,049
parenterale Ernährung in d: M ± SD (Median)		39 ± 39,2 (26)	16,2 ± 21,9 (14)	0,021

PV = Primärverschluss

4.4.6.2 Gastroösophagealer Reflux

Ein gastroösophagealer Reflux (GER) wurde in 20,4% der Fälle beobachtet (n = 10). Weder der Zeitpunkt der Erstdiagnose (Pränatal- versus Postnataldiagnose) noch der Operationsmodus (PV versus Patch) zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf das Auftreten eines GER ($p = 0,711$, $p = 0,733$). Es konnte gezeigt werden, dass sowohl das Auftreten eines Zwerchfeldefektrezidivs ($p = 0,023$) als auch die Dauer der invasiven Beatmung ($p = 0,038$) positiv mit der Prävalenz einer gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) korrelierte. Patienten mit GERD mussten signifikant länger parenteral ernährt werden als Patienten ohne Refluxsymptomatik ($p = 0,018$). Tabelle 17 analysiert diesen Sachverhalt. In 6 Fällen wurde operativ eine Fundoplicatio nach Nissen durchgeführt. Bei der Hälfte dieser Patienten (50%) wurde die CDH postnatal mit einem Patch verschlossen.

Tabelle 17: Analyse der Einflussfaktoren für das Auftreten einer GERD nach erfolgter Zwerchfelldefektoperation

		Patienten mit GERD	Patienten ohne GERD	p-Wert
Pränataldiagnose CDH	ja	8 (80,0%)	29 (74,4%)	0,711
	nein	2 (20,0%)	10 (25,6%)	
Operationsmodus	PV	6 (60,0%)	25 (65,8%)	0,733
	Patch	4 (40,0%)	13 (34,2%)	
Zwerchfelldefekt-rezidiv	ja	4 (40,0%)	4 (10,3%)	0,023
	nein	6 (60,0%)	35 (89,7%)	
Invasive Beatmung in d: M ± SD (Median)		18,7 ± 15 (15)	16,9 ± 30,9 (8)	0,038
parenterale Ernährung in d: M ± SD (Median)		26 ± 17,5 (23)	18,8 ± 28,6 (12)	0,018

GERD = gastroösophageale Refluxkrankheit

4.4.6.3 Re-Operationen

Insgesamt war bei 14 Patienten (28,6%) eine erneute chirurgische Intervention erforderlich. Es zeigte sich, dass Kinder mit pränatal diagnostizierter CDH prozentual häufiger eine Reintervention benötigten als Kinder der Postnataldiagnosegruppe. Statistische Signifikanz erreichte dieser Unterschied aber nicht ($p = 0,753$). 12 Patienten (24,5%) mussten im Rahmen genannter OP-assoziiierter Komplikationen erneut operiert werden (Patchimplantation bei Defektrezidiv $n = 8$, Fundoplikatio nach Nissen bei Reflux $n = 2$, Adhäsionolyse bei Ileus $n = 2$). In zwei weiteren Fällen musste eine Aortenbogen- und PDA-Rekonstruktion sowie eine partielle Pulmektomie durchgeführt werden.

Der Unterschied im gewählten Operationsmodus (PV versus Patch) zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten postoperativer Komplikationen ($p = 0,703$) wie auch auf die Notwendigkeit einer erneuten chirurgischen Intervention ($p = 0,308$).

4.4.6.4 Ernährung

Patienten der Pränataldiagnosegruppe wurden im Trend länger parenteral ernährt als Patienten mit einer postnatal diagnostizierten CDH ($p = 0,180$). Es zeigte sich, dass Kinder, bei denen die Diagnose eines GER gestellt wurde, signifikant länger parenteral ernährt wurden als Kinder ohne Refluxsymptomatik ($p = 0,018$).

4.4.6.5 Neonatales Outcome und Entlassungsdaten

Unter den maximaltherapeutisch behandelten Patienten mit CDH überlebten 43 Kinder bis zum Ende der Neonatalperiode. Somit lag die neonatale Überlebensrate in diesem Patientenkollektiv bei 74,1%. 35 Kinder (81,4%) wurden ins häusliche Umfeld entlassen und 8 (18,6%) in eine andere Klinik verlegt. Das Alter bei Entlassung oder Verlegung lag im Median bei 36 Lebenstagen (Mittelwert 59,35 d; range 12 – 333 d). Das mediane Körpergewicht betrug 3390 g (Mittelwert 3442,9 g; range 1450 – 5830 g), die mediane Körpergröße 52 cm (Mittelwert 51,62 cm; range 35 cm – 67 cm; 11 Werte fehlend). Bei Entlassung oder Verlegung war in 60,3% der Fälle ($n = 35$) der orale Kostaufbau abgeschlossen und die Patienten zeigten eine suffiziente Eigenatmung. 13,5% der Kinder ($n = 8$) benötigten sowohl eine Ernährungsunterstützung (nasogastrale Ernährungssonde, parenterale Ernährung) als auch eine Atemunterstützung (Sauerstoffsonde, CPAP-Maskenbeatmung). Dieses Patientenkollektiv unterschied sich nicht signifikant zwischen der Pränatal- und Postnataldiagnosegruppe ($p = 0,282$; vgl. Tabelle 18; S.48).

Tabelle 18: Patientencharakteristika bei Entlassung oder Verlegung aus dem primären Krankenhausaufenthalt

		Anzahl	Pränatal- diagnose	Postnatal- diagnose	p-Wert
Lebensalter bei E in d (M + SD)		-	58,6 ± 66,1	52,0 ± 89,5	0,079
Körpergewicht bei E in g (M + SD)		-	3413,2 ± 612,5	3282 ± 1233,4	0,815
Körpergröße bei E in cm (M + SD)		-	51 ± 5,6	53,3 ± 7,5	0,789
E nach Hause		36 (83,7%)	25 (80,6%)	11 (91,7%)	0,380
Sauerstoffbedarf bei E	ja	8 (18,6%)	7 (22,6%)	1 (8,3%)	0,282
	nein	35 (81,4%)	24 (68,6%)	11 (91,7%)	
komplikationslo- ser Kostaufbau bei E	ja	35 (81,4%)	24 (68,6%)	11 (91,7%)	0,282
	nein	8 (18,6%)	7 (22,6%)	1 (8,3%)	

M = Median

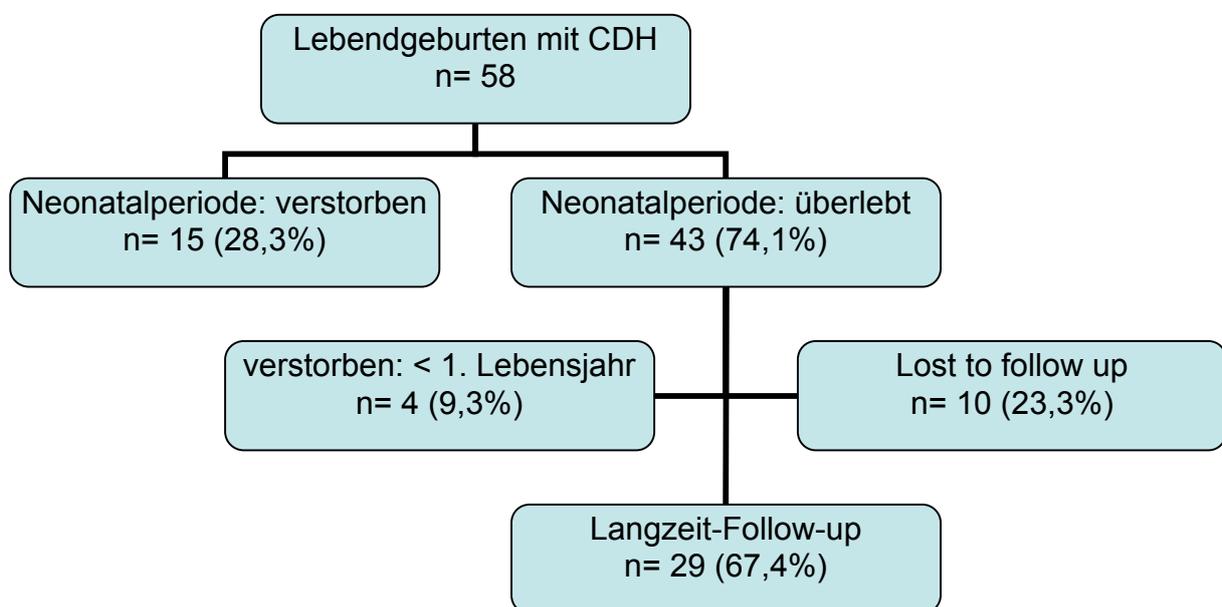
SD = Standardabweichung

E = Entlassung

4.5 Langzeitverlauf

Der Langzeitverlauf der aus stationärer Behandlung entlassenen Patienten wurde hinsichtlich der Mortalität und Morbidität ausgewertet. Abbildung 3 analysiert die Fallzahlentwicklung in dem Studienkollektiv.

Abbildung 3: Fallzahlentwicklung der maximaltherapeutisch behandelten Patienten mit CDH und Definition des Untersuchungskollektivs für die Morbiditätsanalyse



4.5.1. Mortalitätsanalyse im Langzeitverlauf

10 Patienten, deren Aufenthaltsort nicht ermittelt werden konnte, wurden aus der Analyse ausgeschlossen (25,6%). Im Untersuchungszeitraum starben 4 der 33 aus primärer Krankenhausbehandlung entlassenen Patienten (15,2%). Ursächlich war jeweils eine respiratorische Insuffizienz bei ausgeprägter Lungenhypoplasie. Alle Patienten verstarben innerhalb des ersten Lebensjahres (Median 5. Lebensmonat, range 3. – 10. Lebensmonat). Die Rate assoziierter Malformationen lag bei 50%. In allen Fällen handelte es sich um eine pränatal diagnostizierte CDH mit Leberherniation, die operativ mit einem Patch versorgt wurde (vgl. Tabelle 19; S.50).

Tabelle 19: Charakteristika der im Langzeitverlauf verstorbenen Patienten

Fall Nr.	Diagnose	Zeitpunkt bei ED	Liver-up	OP-Modus	Sauerstoffbedarf bei E	Outcome (Alter)
1	isolierte CDH	Pränatal > 24. SSW	ja	Patch	ja	verstorben (10. Monat)
2	isolierte CDH	pränatal > 24. SSW	ja	Patch	ja	verstorben (6. Monat)
3	komplexe CDH	pränatal ≤ 24. SSW	ja	Patch	ja	verstorben (3. Monat)
4	komplexe CDH	pränatal > 24. SSW	ja	Patch	ja	verstorben (4. Monat)

ED= Erstdiagnose

E= Entlassung

Liver-up= Leberherniation in den Thorax

SSW= Schwangerschaftswoche

Bezogen auf alle maximaltherapeutisch behandelten Patienten mit CDH lag die Gesamtmortalitätsrate bei 36,2% (n = 19). Bei allen verstorbenen Patienten wurde die Diagnose CDH pränatal gestellt (p = 0,07). In 16 Fällen lag ein „Liver-up“ vor (84,2%, p = 0,002). Das Vorliegen assoziierter Malformationen (p = 0,203), die Seitenlokalisierung der CDH (p = 0,33) und das Gestationsalter bei Erstdiagnose (p = 0,612) zeigten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Merkmal Überleben (vgl. Tabelle 20).

Tabelle 20: Analyse der Gesamtmortalität unter den maximaltherapeutisch behandelten Patienten mit CDH

		Outcome: überlebt	Outcome: ver- storben	gesamt	p-Wert
Diagnose	pränatal	27 (58,7%)	19 (41,3%)	46 (100%)	0,07
	postnatal	12 (100%)	0 (0,0%)	12 (100%)	
Leber- position	„up“	16 (50,0%)	16 (50,0%)	32 (100%)	0,002
	„down“	23 (88,5%)	3 (11,5%)	26 (100%)	
CDH	isoliert	29 (72,5%)	11 (27,5%)	40 (100%)	0,203
	komplex	10 (55,6%)	8 (44,4%)	18 (100%)	
OP-Modus	PV	24 (96,0%)	1 (4,0%)	25 (100%)	0,004
	Patch	15 (62,5%)	9 (37,5%)	24 (100%)	

PV= Primärverschluss
Patch= Patchverschluss

4.5.2 Morbiditätsanalyse im Langzeitverlauf

In die Morbiditätsanalyse konnten 29 Patienten eingeschlossen werden, die über einen Zeitraum von mindestens 5 Jahren und maximal von 15 Jahren nachbeobachtet wurden. Das mediane Lebensalter der Patienten bei Follow-up lag bei 9,8 Jahren (range 5,3 – 15,4 Jahre). Tabelle 21 (S. 52) charakterisiert das Kollektiv der nachbeobachteten Patienten.

Tabelle 21: Charakteristika der nachbeobachteten Patienten mit CDH

gesamt: n	29
Alter in Lebensjahren: Median (range)	9,8 (5,3 – 15,4)
Geschlecht: männlich	17 (58,6%)
Pränataldiagnose CDH	21 (72,4%)
komplexe CDH	7 (24,1%)
Zwerchfeldefektlokalisation linksseitig	24 (82,8%)
Leberherniation	10 (34,5%)
OP-Modus Patchverschluss	11 (37,9%)

Unter den 29 nachbeobachteten Patienten wiesen 72% (n = 21) eine oder mehrere Komorbiditäten auf. Es zeigten sich bei jeweils 10 Kindern gastrointestinale und orthopädische Begleiterkrankungen (34,5%). In 8 Fällen (27,6%) traten respiratorische Komorbiditäten auf, bei 5 Kindern (17,2%) wurde ein sensorineuraler Hörverlust diagnostiziert und 44,8% der Kinder (n = 13) lagen mit ihrem Körpergewicht, 31% (n = 9) mit ihrer Körpergröße unterhalb der 25. Perzentile. Tabelle 22 (S.53) analysiert die Morbidität der Patienten mit CDH im Langzeitverlauf. Für weitere Analysen der somatischen Entwicklung wurde für die Körpergröße und das Körpergewicht der Z-Score errechnet (vgl. Tabelle 23, S.54).

Tabelle 22: Analyse der Morbidität im Langzeitverlauf unter den Patienten mit CDH

Morbidität	Detail	n	%
gastrointestinal	Reflux	4	13,8%
	Zwerchfeldefektrezidiv	4	13,8%
	Ileus	1	3,4%
	gesamt	10	34,5%
Gedeihstörung	Körpergewicht < 25. Perzentile	13	44,8%
	Körpergröße < 25. Perzentile	9	31,0%
	gesamt	14	48,3%
pulmonal	Asthma	4	13,8%
	rez. Infekte der oberen Luftwege	4	13,8%
	gesamt	8	27,6%
muskuloskeletal	Pectus excavatum	5	17,2%
	Pectus carinatum	3	10,3%
	Skoliose	1	3,4%
	Thoraxwandasymmetrie	2	6,9%
	gesamt	10	34,5%
otologisch	sensorineuraler Hörverlust	5	17,2%

4.5.2.1 Gastrointestinale Begleiterkrankungen

Ein Zwerchfeldefektrezidiv ließ sich im mittleren Lebensalter von 0,9 Jahren (range 0,4 - 1,8 Jahre) bei insgesamt 4 Patienten beobachten. Das Diaphragma wurde jeweils erneut operativ mit einem Patch verschlossen. Bei einem Patienten mit pränatal diagnostizierter CDH kam es nach erstmaligem Zwerchfeldefektrezidiv im Alter von 2 Monaten und nachfolgendem Patchverschluss zu einem erneuten Rezidiv im Alter von 1,8 Jahren. Unter den 49 operierten Patienten mit CDH lag die Rate eines Zwerchfeldefektrezidivs somit bei 20,4% (n = 12). Es ergab sich der Trend, dass die Rezidivrate bei Patienten, bei denen das Diaphragma mit einem Patch (n = 6) verschlossen wurde,

Patienten, bei denen das Diaphragma mit einem Patch (n = 6) verschlossen wurde, höher lag als in der Gruppe, die einen Primärverschluss erhielten (n = 4, p = 0,087). Bei keinem der nachbeobachteten Patienten war nach dem 2. Lebensjahr ein Zwerchfelldefektrezidiv zu diagnostizieren (vgl. Tabelle 23)

Tabelle 23: Einflussfaktoren für das Auftreten eines Zwerchfelldefektrezidivs

		Patienten mit Zwerchfelldefektrezidiv	Patienten ohne Zwerchfelldefektrezidiv	p-Wert
Pränataldiagnose CDH		11 (91,7%)	10 (58,8%)	0,051
Postnataldiagnose CDH		1 (8,3%)	7 (41,2%)	
Körpergewicht bei Follow-up: * Z-Score (M ± SD)		-1,23 ± 1,4	-0,39 ± 1,5	0,046
Körpergröße bei Follow-up: * Z-Score (M ± SD)		1,65 ± 6,3	0,12 ± 1,2	0,859
OP-Modus	PV	6 (25,0%)	18 (75,0%)	0,073
	Patch	8 (53,3%)	7 (46,7%)	
GERD	ja	5 (50,0%)	5 (50,0%)	0,281
	nein	9 (31,0%)	20 (69,0%)	
invasive Beatmung in d: M ± SD (Median)		16,6 ± 11,5 (13)	15,6 ± 31,2 (8)	0,014
parenterale Ernährung in d: M ± SD (Median)		26,5 ± 16,5 (21,5)	19,4 ± 27,5 (13)	0,008

GERD = gastroösophageale Refluxkrankheit

* n = 29 (10 Patienten lost to follow up)

Bei 4 Kindern wurde nach Erreichen des ersten Lebensjahres, im Median von 2,3 Jahren (range 1,2 - 3,1 Jahre), ein gastroösophagealer Reflux diagnostiziert und medikamentös behandelt. Bei einem Patient wurde im Alter von einem Jahr operativ eine Funduplicatio nach Nissen durchgeführt. Bei 5 weiteren Patienten bestand bei refluxverdächtiger Symptomatik (rezidivierendes Erbrechen, Regurgitation, Gedeihstörungen, nächtlicher Husten) der Verdacht auf Vorliegen einer GERD. Unter Berücksichtigung der postoperativ diagnostizierten Fälle lag die Gesamtprävalenz einer GERD unter den 29 aus stationärer Behandlung entlassenen und nachbeobachteten Patienten bei 48,3% (n = 14).

4.5.2.2 Gedeihstörungen

Unter den 29 nachbeobachteten Patienten lagen 44,8% (n = 13) mit ihrem Körpergewicht unterhalb der 25. Perzentile. Diese Patientengruppe wurde zudem signifikant länger invasiv beatmet (p = 0,002). Es zeigte sich, dass Patienten mit nachgewiesenem GERD ein signifikant niedrigeres Körpergewicht bei Follow-up hatten als Patienten ohne GERD (Z-Score: -1,2 versus -0,4; p = 0,046). Das Längenwachstum war von diesem Unterschied nicht betroffen (p = 0,859). Der gewählte Operationsmodus zeigte keinen Einfluss auf die beobachteten Gedeihstörungen (vgl. Tabelle 24).

Tabelle 24: Einfluss des Operationsmodus auf die Morbiditäts- und Therapievariablen

		OP-Modus PV	OP-Modus Patch	p-Wert
Körpergewicht bei Follow-up:	Z-Score (M ± SD)	- 0,5 ± 1,5	- 1,11 ± 1,5	0,345
Körpergröße bei Follow-up:	Z-Score (M ± SD)	1,0 ± 1,5	0,23 ± 1,4	0,719
invasive Beatmung in d: M ± SD		8,2 ± 6,3	27,9 ± 42,6	0,008
Parenterale Ernährung in d: M ± SD		16,0 ± 11,6	30,7 ± 35,4	0,344

PV= Primärverschluss

Patch= Patchverschluss

4.5.2.3 Wirbelsäulen- und Brustwandanomalien

34,5% der nachbeobachteten Patienten (n = 10) wiesen Brustwand- und Wirbelsäulendeformitäten auf. Bei Entlassung in das häusliche Umfeld benötigten diese Patienten signifikant häufiger eine apparative Sauerstoffzufuhr (p = 0,043) und wiesen im Gegensatz zu Patienten ohne Brustwand- und Wirbelsäulendeformitäten häufiger eine Leberherniation vor (p = 0,036). Es zeigte sich der Trend, dass bei diesen Patienten seltener der Zwerchfeldefekt primär verschlossen werden konnte (p = 0,076; vgl. Tabelle 25).

Tabelle 25: Muskuloskeletale Anomalien unter Langzeitüberlebenden einer CDH

		Patienten mit muskuloskeletalen Anomalien	Patienten ohne muskuloskeletale Anomalien	p-Wert
OP-Modus	PV	4 (22,2%)	14 (77,8%)	0,076
	Patch	6 (54,5%)	5 (45,5%)	
„Liver-up“	ja	6 (60%)	4 (40%)	0,036
	nein	4 (21,1%)	15 (78,9%)	
Sauerstoffbedarf bei E	ja	2 (100%)	0	0,043
	nein	8 (29,6%)	19 (70,4%)	
Pränataldiagnose CDH	ja	8 (38,1%)	13 (61,9%)	0,507
	nein	2 (25,0%)	6 (75,0%)	
gesamt		10 (34,5%)	19 (65,5%)	

E= Entlassung

4.5.2.4 Pulmonale Begleiterkrankungen

27,6% der Patienten wiesen bei Follow-up pulmonale Beeinträchtigungen und Begleiterkrankungen auf. In 4 Fällen zeigte sich ein Asthma bronchiale und 4 weitere Kinder hatten rezidivierende Infektionen der oberen Atemwege (> 5 pro Jahr). Die Rate der Patienten mit pränatal diagnostizierter CDH lag in diesem Kollektiv bei 87,5% (n = 7). Alle betroffenen Patienten nahmen aktiv am Schulsport teil.

4.5.2.5 Sensorineuraler Hörverlust

Ein sensorineuraler, jeweils amplifikationspflichtiger Hörverlust wurde bei 5 Patienten diagnostiziert (17,2%). Ein Patient musste mit einem beidseitigen Cochlear-Implantat versorgt werden. In dieser Patientengruppe lag die Rate komplexer CDH bei 40% (n = 2). In allen Fällen war die CDH pränatal diagnostiziert worden.

4.6 Validität der pränatalen Ultraschalluntersuchung

Die Validität der pränatalen Ultraschalluntersuchung konnte anhand von Operations- und Sektionsberichten ausgewertet werden. Zur Berücksichtigung kamen alle Schwangerschaften, in denen ein Fehlbildungsscreening erfolgte (n = 81). Eine Evaluierung der pränatal erhobenen Befunde fand in 62 von 81 Fällen (75,9%) statt. In 19 Fällen (24,1%) stand nach intrauterinem oder neonatalem Tod und nicht durchgeführter Operation oder abgelehnter Obduktion eine Diagnosesicherung nicht zur Verfügung.

In 55 der 62 Fälle (88,7%) war der Zwerchfelldefekt als solcher pränatal korrekt diagnostiziert worden. In 79% der Fälle (n = 49) konnte zwischen einer isolierten CDH und einer komplexen CDH richtig differenziert werden. Unter diesen konnten die komplexen CDH in 81,8% der Fälle (n = 18) und die isolierten CDH in 77,5% der Fälle (n = 31) pränatal korrekt beschrieben werden.

Die Pränataldiagnose der CDH bestätigte sich neonatal/postmortal in 91,7% der Fälle (n = 55) und musste in 5 Fällen (8,1%) korrigiert werden. Intraoperativ lag bei zwei Patienten mit intaktem Zwerchfell eine Relaxatio diaphragmatica vor. Bei drei weiteren Patienten zeigte das Zwerchfell nach elektiver Schwangerschaftsbeendigung im Rahmen multipler Fehlbildungen in der Obduktion keine Pathologika. Eine CDH wurde in zwei Fällen

im Fehlbildungsscreening übersehen und erst postnatal nach Operation einer assoziierten Omphalozele symptomatisch und diagnostiziert.

Die Seitenlokalisierung der CDH war antenatal in 98,2% der Fälle zutreffend beschreibbar. Zu einer Lungenhypoplasie konnte sonographisch in 57,2% der Fälle korrekt Stellung bezogen. Die Lokalisation der Leber erwies sich sonographisch in 78,9% der Fälle postnatal als richtig, die Position des Magens in 91,2% der Fälle. Tabelle 26 (S. 59) stellt die pränatal erhobenen Befunde den postnatal/postmortal gestellten Diagnosen gegenüber.

Tabelle 26: Vergleich pränatal erhobener Ultraschallbefunde mit der postnatal/postmortal gestellten Diagnose

Diagnoseparameter		Pränatal-diagnose	Pränatal-diagnose bestätigt	Pränatal-diagnose korrigiert	Endgültige Diagnose
CDH	ja	60 (96,8%)	55 (91,7%)	5 (8,3%)	57 (91,9%)
	nein	2 (3,2%)	0 (0%)	2 (100%)	5 (8,1%)
	gesamt	62 (100%)	55 (88,7%)	7 (11,3%)	62 (100%)
CDH	isoliert	40 (64,5%)	31 (77,5%)	9 (22,5%)	35 (56,5%)
	komplex	22 (35,5%)	18 (81,8%)	4 (18,2%)	27 (43,5%)
	gesamt	62 (100%)	49 (79,0%)	13 (21,0%)	62 (100%)
Defekt-lokalisierung	links	46 (83,6%)	45 (97,8%)	1 (2,2%)	45 (81,8%)
	rechts	6 (10,9%)	6 (100%)	0 (0%)	6 (10,9%)
	bilateral	2 (3,6%)	2 (100%)	0 (0%)	2 (3,6%)
	zentral	1 (1,8%)	1 (100%)	0 (0%)	2 (3,6%)
	gesamt	55 (100%)	54 (98,2%)	1 (1,8%)	55 (100%)
Leber-position	„up“	31 (54,4%)	28 (90,3%)	3 (9,7%)	37 (64,9%)
	„down“	26 (45,6%)	17 (65,4%)	9 (34,6%)	20 (35,1%)
	gesamt	57 (100%)	35 (78,9%)	12 (21,1%)	57 (100%)
Magen-position	„up“	39 (68,4%)	37 (94,9%)	2 (5,1%)	40 (70,2%)
	„down“	18 (31,6%)	15 (83,3%)	3 (16,7%)	17 (29,8%)
	gesamt	57 (100%)	52 (91,2%)	5 (8,8%)	57 (100%)
Lungenhypoplasie	ja	13 (21,0%)	12 (92,3%)	1 (7,7%)	36 (58,1%)
	nein	49 (79,0%)	25 (51,0%)	24 (49,0%)	26 (41,9%)
	gesamt	62 (100%)	37 (59,7%)	25 (40,3%)	62 (100%)

5. DISKUSSION

5.1 Untersuchte Population

In der vorliegenden, monozentrischen Arbeit wurden Patientendaten retrospektiv bis zur Entlassung erhoben und der weitere Krankheitsverlauf prospektiv untersucht. Der Einfluss geburtsmedizinischer Parameter und sonographischer Prognoseprädiktoren auf das Überleben gingen in die Analyse mit ein. Untersucht wurden 74 Patienten mit pränataler und 12 Patienten mit postnataler Diagnosestellung einer CDH, die in den Jahren 1995 bis 2005 an der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte und Campus Virchow Klinikum behandelt wurden. Mit 81,4% linksseitigen, 10,5% rechtsseitigen, 4,7% zentralen und 3,5% bilateralen CDH weist die vorliegende Studie ein mit anderen, quantitativ großen Publikationen der letzten Jahre vergleichbares Patientenkollektiv auf (Brown et al 2007, Robinson et al 2007, Slavotinek et al 2007, Zaupa et al 2007).

Der Anteil assoziierter Fehlbildungen wird in der Literatur mit 25% bis 75% angegeben (Puri et al 1984, Skari et al 2000, Witters et al 2001) und lag in unserem Patientenkollektiv mit 44,3% (n = 38) in diesem Bereich. Die Rate chromosomaler Anomalien wird in der Literatur mit 10% - 20% angegeben (Crane et al 1979). Witters und Mitarbeiter untersuchten 42 Feten mit pränataler Diagnose einer CDH hinsichtlich des Vorliegens assoziierter Fehlbildungen und Chromosomenanomalien. In 27% wurden unter den komplexen CDH chromosomale Anomalien identifiziert. Isolierte CDH zeigten in allen Fällen einen normalen Karyotypus. In unserem Kollektiv wurde in 56 Fällen (65,1%) eine invasive Untersuchung durchgeführt. Die Rate chromosomaler Anomalien lag mit 7,1% (n = 4) vergleichsweise niedrig und machte unter denen mit komplexer CDH einen Anteil von 12,0% aus. Eine Trisomie 7 konnte bei einem isoliertem Zwerchfelldefekt diagnostiziert werden (Outcome: verstorben am 1. Lebenstag). Chromosomale Aberrationen sind insgesamt selten und kommen auch bei isolierten Defekten vor. Eine Chromosomenanalyse sollte nach Diagnosestellung einer CDH dementsprechend ungeachtet dem Vorliegen von Begleitfehlbildungen angeboten werden.

5.2 Mortalitätsanalyse

5.2.1 Pränataldiagnose eines angeborenen Zwerchfelldefekts

Eine Vielzahl von Publikationen beschreibt den Einfluss der Pränataldiagnose einer CDH auf das Outcome (Bronstein et al 1995, Metkus et al 1996, Gallot et al 2006). Auf der einen Seite lässt sich sowohl bei isolierter als auch komplexer CDH eine signifikant höhere Rate an Schwangerschaftsabbrüchen beobachten. Auf der anderen Seite wird das Outcome durch geplante Geburten an Zentren der Maximalversorgung, die ein optimales perinatales Management gewährleisten, positiv beeinflusst (Bohn et al 2002).

Die vorliegende Arbeit bestätigt mit einer Gesamtmortalitätsrate von 54,7% die Ergebnisse großer multizentrischer Analysen der letzten Jahre (Colvin et al 2005, Gallot et al 2005). Unter den Verstorbenen lag die Rate elektiver Schwangerschaftsabbrüche mit 47,8% (n = 22) sehr hoch und beeinflusste signifikant die Gesamtmortalitätsrate in unserem Kollektiv. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Arbeiten anderer Autoren (Colvin et al 2005, Stege G 2003).

Viele Studiengruppen der letzten Jahre haben die pränatale Detektionsrate eines kongenitalen Zwerchfelldefekts untersucht. Garne und Mitarbeiter beschrieben 2002 in einer europäischen Multicenterstudie unter 187 Fällen eine pränatale Detektionsrate von 59%. Die Autoren beobachteten bei Vorliegen von Begleitfehlbildungen einen signifikanten Anstieg der antenatalen Diagnoserate gegenüber isolierten Defekten (72% versus 51%). Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen Gallot und Mitarbeiter in einer französischen Studie von 2006 (68% versus 46%). Bestätigend zu diesen Daten konnte in der vorliegenden Untersuchung eine signifikant höhere pränatale Detektionsrate komplexer CDH versus isolierter CDH aufgezeigt werden (94,7% versus 79,2%, p = 0,039). Anzumerken ist, dass in unserem Studienkollektiv in den beiden einzigen Fällen einer postnatal diagnostizierten, komplexen CDH, die jeweilig assoziierten Malformationen sonographisch bereits pränatal erkannt wurden. In einem Fall eines zentralen Zwerchfelldefekts führte erst die operative Versorgung einer Omphalozele zum Prolaps der Organe in den Thorax. Es zeigt sich, dass das Vorliegen assoziierter Anomalien die pränatale Diagnosestellung wahrscheinlich macht.

Erwartungsgemäß lag in unserem Untersuchungskollektiv die Überlebensrate von Patienten mit isolierter versus komplexer CDH signifikant höher ($p = 0,004$). Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit relevanten Studien der letzten Jahre (Garne et al 2002, Colvin et al 2005).

Von verschiedenen Autoren wurde eine ansteigende pränatale Diagnoserate über die letzten Jahre insbesondere für isolierte CDH beschrieben (Dillon et al 2000, Garne et al 2002, Gallot et al 2006). Diese Ergebnisse können wir mit unserer Untersuchung bestätigen. In den Jahren 1995 – 1999 wurden mit 19 von 74 Fällen nur 25,7% aller Pränataldiagnosen gestellt. Es zeigte sich außerdem, dass im Zeitraum 2001 – 2005 signifikant mehr isolierte CDH pränatal erkannt wurden. Ursächlich hierfür scheint neben einem technischen Fortschritt in der pränatalen Ultraschalldiagnostik eine zunehmende Expertise der Untersucher zu sein.

Ein niedriges Gestationsalter bei Erstdiagnose (≤ 24 . SSW) war in unserer Analyse mit einem signifikant höheren Anteil an komplexen CDH ($p = 0,033$) und damit einer schlechteren Prognose auf das intrauterine Outcome gekennzeichnet ($p = 0,001$). Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen Colvin und Mitarbeiter, die 2005 in einer australischen, populationsbasierten Studie den Einfluss der Pränataldiagnose auf das Outcome von 116 Feten analysierten. Ein signifikanter Einfluss des Gestationsalter bei Erstdiagnose auf das Überleben der Patienten mit komplexer versus isolierter CDH konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht gefunden werden ($p = 0,364$). Ursächlich hierfür scheint die höhere intrauterine Mortalitätsrate bei frühzeitiger Erstdiagnose der CDH (≤ 24 . SSW) zu sein. Dieses Kollektiv ist durch eine signifikant höhere Rate an komplexen CDH und konsekutiv einer höheren Rate an Schwangerschaftsabbrüchen gekennzeichnet ($p = 0,007$). Insbesondere das Vorliegen assoziierter Malformationen beeinflusste signifikant die intrauterine Mortalitätsrate ($p = 0,009$). Die Rate elektiver Schwangerschaftsabbrüche wird in der Literatur mit einer Rate von 14% bis 44% angegeben (Witters et al 2001, Geary et al 1998) und lag in unserem Kollektiv mit 29,7% in diesem Bereich.

In der vorliegenden Arbeit konnte, übereinstimmend mit relevanten, quantitativ großen Studien der letzten Jahre (Gallot et al 2006, Skari et al 2000, Colvin et al 2005, Stege et al 2003, Bohn et al 2002, Cohen-Katan et al 2009), eine signifikant höhere Mortalität un-

ter Neugeborenen mit Pränataldiagnose verglichen mit postnatal diagnostizierter CDH nachgewiesen werden ($p = 0,007$). Unter Patienten mit postnatal diagnostizierter CDH kommt es meist spät in der Gestation oder erst postnatal zu einer Verschiebung der Bauchorgane durch kleinere Zwerchfelllücken. Diese Patienten entwickeln seltener eine Lungenhypoplasie, daher ist die Prognose wesentlich günstiger.

5.2.2 Sonographische Prognoseprädiktoren

Die Diskussion über prognostisch relevante Parameter für das neonatale Outcome wird in der Literatur kontrovers geführt. So weisen verschiedene Arbeitsgruppen der thorakalen Leberherniation (Harmath et al 2006, Kitano et al 2005, Witters et al 2001, Jani et al 2008), der intrathorakalen Magenlokalisation (Harmath et al 2006, Dommergues et al 1996, Geary et al 1998), dem Auftreten eines Polyhydramnions bei Diagnosestellung (Heling et al 2003, Witters et al 2001, Dommergues et al 1996, Adzick et al 1985), der rechtsseitigen CDH (Witters et al 2001, Azarow et al 1997, Pflieger et al 1995) und der frühzeitigen Diagnosestellung ≤ 24 . SSW (Witters et al 2001, Graham et al 2005) eine negative prognostische Aussagekraft zu.

Dommergues und Mitarbeiter beschrieben 1996 in einer Multicenter-Kohortenstudie unter 135 Patienten mit CDH für das Polyhydramnion, der Leberherniation und der Mediastinalverschiebung einen negativen Einfluss auf das Outcome. Witters und Mitarbeiter untersuchten 2001 unter 46 Feten mit CDH retrospektiv den Stellenwert verschiedener Variablen. Sie wiesen der rechtsseitigen CDH, dem „Liver-up“, einer Mediastinalverlagerung und einer erhöhten Fruchtwassermenge eine negativ prognostische Aussagekraft zu. Die Patienten, deren Zwerchfellddefekt frühzeitig diagnostiziert werden konnte (< 25 . SSW), zeigten einen Trend zu einer höheren neonatalen Sterblichkeit ($p = 0,063$). Skari und Mitarbeiter fanden 2000 in einer großen Metaanalyse der Literatur einen signifikanten Prognosevorteil linksseitiger gegenüber rechtsseitiger CDH. Dabei wurden elektive Schwangerschaftsabbrüche nicht erfasst. Harmath und Mitarbeiter untersuchten 104 Patienten mit prä- und postnatal diagnostizierter CDH u.a. hinsichtlich prognostischer Faktoren und fanden, dass sowohl die Herniation der Leber, die des Magens als auch die frühzeitige Diagnosestellung durch eine signifikante Mortalität gekennzeichnet sind. Albanese und Mitarbeiter untersuchten 1998 die Leberlokalisation bei 48 Feten mit CDH und frühzeitiger Diagnosestellung (≤ 24 . SSW). Die Autoren konnten zeigen, dass Feten mit intrathorakal gelegener Leber häufiger eine ECMO-

Therapie bedurften und von einer signifikant höheren Mortalität gekennzeichnet waren als Feten mit intraabdomineller Leberlage. Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen Kitano und Mitarbeiter, die 2005 retrospektiv das Outcome 26 Kinder mit CDH hinsichtlich der Leberposition untersuchten. 93% der Patienten mit intraabdomineller Leberlage überlebten (ohne erforderliche ECMO-Therapie). Dem entgegengesetzt betrug die Überlebensrate unter den 12 Patienten mit einem „Liver-up“, darunter 5 ECMO Patienten, nur 33%.

Für jeden der genannten Prognoseparameter gibt es allerdings auch Arbeitsgruppen, die gegenteilige Aussagen postulieren. Colvin und Mitarbeiter fanden 2005 unter 61 Feten keinen signifikanten negativen Zusammenhang mit dem Outcome beim Vorliegen eines Polyhydramnions, der intrathorakal gelegenen Leber und Magen sowie einer frühzeitigen pränatalen Diagnosestellung. Wilson und Mitarbeiter führten 1997 in einer großen institutionsbasierten Studie eine Risikofaktorenanalyse unter 285 Fällen mit diagnostizierter CDH durch. Ein prognostischer Vorteil bezüglich der Seitenlokalisation der CDH und des Diagnosezeitraums (pränatal versus postnatal) ergab sich nicht. Auch in der vorliegenden Arbeit konnte weder für die Lokalisation der CDH, der Magenherniation noch für ein niedriges Gestationsalter bei Diagnosestellung (≤ 24 . SSW) ein prognostischer Vorteil hinsichtlich des neonatalen Überlebens nachgewiesen werden.

Das Vorhandensein eines Polyhydramnions in Schwangerschaften mit pränatal diagnostizierter CDH wird in der Literatur mit 29% - 76% angegeben (Harrison et al 1998). Es wird angenommen, dass es durch thorakal herniierte Viszera zu einer ösophagealen Kompression und in Folge dessen zu einem Anstieg der Amnionflüssigkeit kommt. Verschiedene Arbeitsgruppen konnten bei Vorliegen eines Polyhydramnions keine signifikant erhöhte neonatale Sterblichkeit beobachten (Graham et al 2005, Thebaud et al 1997, Thorpe-Beeston et al 1989, Huddy et al 1999). Auch in der vorliegenden Arbeit konnte einem Polyhydramnion keine prognostische Aussagekraft für das neonatale Outcome zugewiesen werden. Es erscheint offensichtlich, dass das Vorliegen einer erhöhten Fruchtwassermenge bei Diagnosestellung nicht als ein negativ prognostischer Parameter gewertet werden kann.

Wie bereits erwähnt ist der Schweregrad des konnatalen Zwerchfelldefekts maßgeblich durch das Ausmaß der Lungenhypoplasie gekennzeichnet (Beaudoin et al 1998). Dabei

wird vor allem der Leberherniation eine besondere Schwere der Kompression des Alveolarparenchyms und distaler Lungengefäße zugeschrieben (Bargy et al 2006).

Nach unseren Ergebnissen ist die intrathorakale Leberlage ebenfalls mit einer signifikant schlechten Prognose verbunden. Von 32 Patienten mit einem „Liver-up“ überlebten in unserem Beobachtungskollektiv nur 16 (50,0%). Die Einjahresüberlebensrate der 26 Kinder mit intraabdomineller Leberposition lag hingegen bei 88,5% ($p = 0,002$). Unsere Resultate stützen damit die Ergebnisse großer Studien, die übereinstimmend eine Überlebensrate von 75% der Patienten mit einem „Liver-down“ und dem entgegen von 47% der Patienten mit einem „Liver-up“ belegten (Geary et al. 1998, Metkus et al 1996, Albanese et al 1998, Kitano et al 2005, Sinha et al 2009).

5.2.3 Postnataldiagnose des angeborenen Zwerchfeldefekts

Neugeborene, bei denen der Zwerchfeldefekt pränatal unerkannt blieb, präsentieren sich postnatal für gewöhnlich mit ausgeprägtem respiratorischem Distress, wodurch die Diagnosestellung vereinfacht wird. Eine diagnostische Herausforderung stellt in erster Linie die so genannte „milde Form“ der CDH dar, welche oft erst nach der Neonatalperiode mit unspezifischen, rezidivierenden, respiratorischen oder gastrointestinalen Beschwerden einhergeht und diagnostiziert wird (Cigdem et al 2007, Berman et al 1988). Die Prognose für die spät symptomatische CDH wird in der Literatur als günstig angegeben (Baglaj et al 2004, Kitano et al 2005). Dieses können wir mit der vorliegenden Arbeit bestätigen. In unserem Kollektiv wurde in zwei Fällen die Diagnose CDH nach elektiver Operation einer Omphalozele gestellt. Das Lebensalter bei Diagnosestellung lag am 9. und 81. Lebenstag. Diagnoseführendes Symptom war in beiden Fällen ein gastroösophagealer Reflux und eine respiratorische Insuffizienz. Die späte Organeventeration ist in erster Linie auf einem Anstieg des intraabdominellen Drucks nach operativer Rückverlegung der in die Zele herniierten abdominalen Viszera zurückzuführen. Beide Kinder überlebten bis zum Ende der Studienperiode. Dieser relevante Prognosevorteil ist auf die späte Herniation der abdominalen Organe und somit auf eine allenfalls geringgradig ausgeprägte Lungenhypoplasie zurückzuführen. Alle in unserem Untersuchungskollektiv eingeschlossenen Patienten mit postnatal diagnostizierter CDH überlebten den gesamten Beobachtungszeitraum.

5.2.4 Perinatalperiode

Neben weiteren Autoren konnten wir zeigen, dass der APGAR-Score (Azarow et al 1997, Skari et al 2002, Levison et al 2006), die schlechteste BGA am ersten Lebenstag (Cohen-Katan et al 2009) und der präoperative Pneumothorax (Levison et al 2006) signifikant mit der neonatal zu beobachtenden Mortalität korrelierten. Patienten mit Pränataldiagnose der CDH waren dabei durch signifikant niedrigere, postnatal erhobene pH-Werte gekennzeichnet ($p = 0,013$). Sie waren länger invasiv beatmungspflichtig ($p = 0,003$) und hatten mit 7 Patienten eine höhere Rate an präoperativen Pneumothoraces als Kinder mit postnatal erkannter CDH (100% versus 0%, $p = 0,120$).

Besonders der präoperative Pneumothorax war mit einer frühen perinatalen Sterblichkeit assoziiert (87,5%, $n = 7$, $p = 0,000$) und trat ausschließlich bei Patienten mit antenatal gestellter Diagnose auf. Sakurai und Mitarbeiter zeigten 1999 in einer Analyse histopathologischer Befunde von 68 verstorbenen Patienten mit CDH, dass der barotraumainduzierte Lungenschaden, insbesondere bei Vorliegen einer schweren Lungenhypoplasie, einen signifikant negativen Einfluss auf die Mortalitätsrate hat. Boloker und Mitarbeiter untersuchten 2002 neben anderen Parametern das Auftreten eines Pneumothorax unter lungenprotektiver Beatmung. Der Gebrauch hoher Beatmungsdrücke erhöht das Risiko eines iatrogenen Pneumothorax der bereits vulnerablen Lungen und ist mit einer höheren Morbidität und Mortalität assoziiert. Die Autoren postulieren, dass das Auftreten eines Pneumothorax unter lungenprotektiver Beatmung (in ihrem Kollektiv 9,2%, $n = 11$) auf das Vorliegen einer besonders ausgeprägten Hypoplasie der Lungen zurückzuführen ist. Die Mortalität in dieser Gruppe lag bei 100%. Bestätigend zu diesen Ergebnissen beobachteten wir unter 8 Patienten mit interventionspflichtigem Pneumothorax (17,4%) eine Letalitätsrate von 87,5%. Unter diesen verstorbenen Patienten wurde in allen Fällen eine schwere Lungenhypoplasie beschrieben.

Im Gegensatz zu anderen Studiengruppen, welche ein niedriges Körpergewicht (Davis et al 2004, Dott et al 2003) und geringes Gestationsalter bei Geburt (Cannon et al 1996, Skari et al 2002) als negative Prognosefaktoren für eine erhöhte neonatale Sterblichkeit beschrieben, unterschieden sich diese Parameter in unserer Untersuchung nicht signifikant.

Die Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group beschrieb 2007 unter 548 Neugeborenen mit CDH einen Überlebensvorteil der Patienten, die durch eine elektive Sectio cesarea entbunden wurden (Frenckner et al 2007). Dieser Unterschied erreichte keine statistische Signifikanz. Nicht erfasst in dieser Studie wurden Frühgeburten (< 36. SSW) und Patienten mit assoziierten kardialen Anomalien. In unserer Untersuchung zeigten sich im Einklang mit weiteren Autoren (Safavi et al 2010, Hentschel et al 1994) keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Geburtsmodus (VD versus Sectio caesarea) und dem Outcome. Bislang gibt es keine Beweise, dass der gewählte Geburtsmodus das Outcome der Patienten signifikant beeinflusst (Safavi et al 2010, Skari et al 2002).

5.2.5 Neonatalperiode

Die Überlebensrate von Patienten mit pränatal diagnostizierter CDH wird mit 53% - 78% angegeben (Azarow et al 1997, Wilson et al 1997, Kays et al 1999, CDH Study Group 1999) und lag in der vorliegenden Untersuchung mit 68,3% in diesem Bereich.

Wir konnten zeigen, dass Patienten mit antenatal diagnostizierter CDH signifikant schlechtere, postnatal gemessene arterielle Blutgase aufwiesen als Neugeborene mit postnatal diagnostizierter CDH. Die Patienten der Pränataldiagnosegruppe mussten länger invasiv beatmet werden ($p = 0,003$), bedurften häufiger einer inhalativen Stickstoffmonoxidtherapie (iNO; $p = 0,004$) und waren bei instabilen Kreislaufverhältnissen häufiger katecholaminpflichtig ($p = 0,004$) als Neugeborene mit postnatal diagnostizierter CDH. Gemessen an den genannten klinisch-therapeutischen Parametern hatten Kinder mit postnatal gestellter Erstdiagnose einen signifikanten Überlebensvorteil. Ursächlich für diese Diskrepanz scheint neben der pulmonalen Hypertonie (O'Tool et al 1996, Buss et al 2006) die Hypoplasie der Lungen zu sein (Adzick et al 2000, Cortes et al 2005, Migliazza et al 2007). Diese wird als die primär das neonatale Outcome bestimmende Kondition angesehen. Eine frühzeitige intrauterine Organeventeration in den Thorax behindert maßgeblich die Entwicklung der vaskulären, bronchialen und alveolären Strukturen sowohl der ipsilateralen als auch der kontralateralen Lunge (Geggel et al 1985, Greenough et al 2000). Bargy und Mitarbeiter führten 2006 unter 134 Feten mit CDH eine anatomisch - histologische Analyse der Ausprägung der pulmonalen Hypoplasie im Verlauf der Gestation durch und kamen zu dem Ergebnis, dass die Lungenhypoplasie während der Schwangerschaft, besonders jenseits der 30. SSW, an Schwere

zunimmt. Die persistierende, pulmonale Hypertonie der Neugeborenen (PPHN) ist Folge der Lungenhypoplasie. Deren effektive Behandlung für das neonatale Therapiemanagement einen der zentralen Aspekte darstellt.

Der Einsatz des iNO zur Behandlung der PPHN wird in der Literatur seit dessen Einführung in der neonatalen Intensivmedizin Ende der 90er Jahre kontrovers diskutiert. Einige Studiengruppen konnten eine Reduktion des ECMO-Bedarfes und der neonatalen Mortalität durch die Gabe von iNO bei Neugeborenen mit CDH und PPHN zeigen (Finer et al 1998, Kinsella et al 1997, Roberts et al 1992). Konträr zu diesen Ergebnissen konnte 1997 die NINOSG (The Neonatal Inhaled NO Study Group) neben weiteren Autoren (Karamanoukianin et al 1994) in einer randomisierten Multicenterstudie keine signifikante Verbesserung des Outcome der mit iNO behandelten Patienten nachweisen. In unserer Untersuchung überlebten unter den mit iNO behandelten Patienten (n = 14) nur 53,4%. Dem gegenübergestellt überlebten 84,4% der Patienten, die keiner Therapie mit iNO bedurften ($p = 0,011$). Ursächlich hierfür ist zum einen die Tatsache, dass iNO nach unserem Therapiemanagement ausschließlich in einem Patientenkollektiv mit unzureichender Oxygenierung unter konventioneller Beatmung eingesetzt wurde, was einer Negativselektion entsprach. Zum anderen stützt das schlechte Ansprechen unserer Patienten auf eine Therapie mit iNO die Überlegungen von Dahlheim und Mitarbeiter (2003), dass für die PPH bei Neugeborenen mit CDH in erster Linie die Lungenhypoplasie und ggf. eine Mediahyperplasie der Pulmonalgefäße ursächlich ist, weniger eine Hyperreagibilität der Pulmonalarterien.

Das Barotrauma der Lungen wurde bereits als eine signifikante Ursache neonataler Mortalität und Morbidität der CDH identifiziert (Smith et al 2005). Der lungenprotektiven Beatmung (sog. „gentle ventilation“) und nach diesem Konzept der permissiven Hyperkapnie, der Vermeidung hoher Beatmungsdrücke und der Stimulierung der spontanen Atmung wird eine verringerte ventilationsbedingte Schädigung der Lungen (VILI, engl. ventilation-induced lung injury) zugeschrieben (Logan et al 2007). Viele Publikationen der letzten Jahre zeigten unter Patienten mit antenatal diagnostizierter CDH, dass das Konzept der sogenannten „gentle ventilation“ das Outcome positiv beeinflusst (Migliazza et al 2007, Boloker et al 2002). Logan und Mitarbeiter (2007) berichteten, dass eine progressive PPHN hauptsächlich durch eine VILI bedingt ist und somit die Mortalität in diesem Patientenkollektiv negativ beeinflusst.

Bei Bedarf hoher Beatmungsdrücke gilt die Hochfrequenz-Oszillationsbeatmung (HFOV) gegenüber der konventionellen Beatmung als weniger traumatisch (Dahlheim et al 2003). In unserem Studienkollektiv wurde bei unzureichender Ventilation unter lungenprotektiver Beatmung in 9 Fällen auf eine HFOV-Beatmung umgestellt. Die HFOV, die ausschließlich bei Kindern mit Pränataldiagnose der CDH eingesetzt werden musste, war mit einer signifikant höheren Mortalität assoziiert. Im Gegensatz zu anderen Studiengruppen, die Patienten mit pränataler Diagnose einer CDH primär mit HFOV und iNO behandelten, bestätigen unsere Ergebnisse die Resultate der Arbeitsgruppen um Colvin (2005) und Rocha (2008). Analog zu unserem Therapiekonzept setzten die genannten Autoren HFOV ausschließlich in Fällen von schwerem respiratorischem Versagen ein, in denen mit konventioneller Beatmung keine ausreichende Oxygenierung zu ermöglichen war. Die in der Literatur berichteten Daten stimmen mit unserer Erfahrung überein, dass nur ein sehr geringer Anteil an Patienten mit CDH auf diese Beatmungsform ausreichend anspricht. So konnten Lemos und Mitarbeiter unter 122 Neonaten mit respiratorischer Insuffizienz und HFOV-Beatmung in 53% der Fälle eine ECMO Behandlung umgehen. Unter ihren Patienten waren 20 mit angeborener CDH, von denen lediglich 25% positiv auf HFOV ansprachen und eine ECMO vermieden werden konnte.

Die postoperative Überlebensrate wird in der Literatur mit 79% – 96% angegeben (Weber et al 1998, Downard et al 2003, Osiovich et al 2004, Logan et al 2007a) und liegt in unserem Patientenkollektiv mit 49 operierten Patienten bei 81,6%. Führt man die Analyse für isolierte und komplexe CDH gesondert durch, so zeigt sich erwartungsgemäß ein Überlebensvorteil der Patienten mit isolierter CDH (87,9% versus 68,8%, $p = 0,105$).

Die pränatale Chirurgie einer CDH beschränkt sich auf ein Kollektiv mit sehr schlechter Prognose. Für eine LHR < 1 und eine Leberherniation in den Thorax wird eine Überlebensrate von weniger als 15% angegeben (Jani et al 2006). In einer aktuellen prospektiven, multizentrischen Studie konnten Jani und Mitarbeiter unter 210 Feten mit sehr schlechter Prognose durch Einsatz der fetalen, endotrachealen Ballonokklusion (FETO) die Überlebensrate von 24,1% auf 49,1% für linksseitige und von 0 auf 35,3% für rechtsseitige CDH angeben (Jani et al 2009).

In unserem Untersuchungskollektiv erfüllten 73 Feten formal die Einschlusskriterien für eine FETO; die LHR wurde jedoch nicht seriell und nur in 20,3% der Fälle bestimmt.

Erwartungsgemäß zeigte sich unter den Feten mit Leberherniation und einer LHR < 1 ein Trend zu einer höheren Mortalitätsrate versus der Feten mit Leberherniation und einer LHR ≥ 1 (p = 0,091).

Derzeit ist der Einsatz einer FETO bislang auf nur wenige Zentren weltweit beschränkt und wird in der Charité – Universitätsmedizin Berlin derzeit nicht angeboten. Die Hauptkomplikation des Eingriffs bleibt mit ca. 25% die iatrogene Induktion eines vorzeitigen Blasensprungs („iatrogenic preterm premature rupture of the membranes“ kurz iPPROM; DeKoninck et al 2011). In einer laufenden, randomisierten Studie wird derzeit das vielversprechende Konzept der FETO mit der postnatalen Standardtherapie einer CDH durch das Eurofetus-Konsortium vergleichend untersucht (www.totaltrial.eu).

5.3 Morbiditätsanalyse

Kinder mit CDH leiden auch nach erfolgreicher, operativer Korrektur unter einer signifikanten Morbidität. Beobachtet werden neben einem gastroösophagealen Reflux, Zwerchfelldefektrezidiven, Ernährungsprobleme, Wachstumsverzögerungen, chronische Lungenerkrankungen, orthopädische Begleiterkrankungen, Taubheit und neurologische Beeinträchtigungen (Van Meurs et al 1993, Hajer et al 1998, Muartore et al 2000, Muratore et al 2001, Jaillard et al 2003).

5.3.1 Gastroösophagealer Reflux

Der gastroösophageale Reflux (GER) wird in der Literatur als eine der häufigsten Co-Morbiditäten nach chirurgischer Korrektur einer CDH mit einer Inzidenz von 28% bis 54% beschrieben (Abdullah et al 2009, Muratore et al 2001, Fasching et al 2000, Vanamo et al 1996). Abdullah und Mitarbeiter untersuchten 2009 in einer großen retrospektiven Studie die Mortalität und Morbidität unter 2173 operierten Patienten mit CDH und beobachteten bei einer Überlebensrate von 90% eine Prävalenz einer GERD in 27,8% der Fälle. 17,8% der Patienten bedurften einer operativen Fundoplicatio nach Nissen. Koot und Mitarbeiter (1993) untersuchten retrospektiv 31 Patienten mit CDH nach Zwerchfelldefektoperation und beschrieben bei 17 Patienten (54,8%) einen pathologischen Reflux. Drei Kinder wurden nach Ausschöpfung konservativer Therapiemethoden einer operativen Fundoplikatio zugeführt (9,8%). Vergleichbar mit diesen Ergeb-

nissen erwies sich in unserem Patientenkollektiv die GERD mit einer Prävalenz von 28,6% (n = 14) als die am häufigsten beobachtete Komorbidität. In insgesamt 7 Fällen (50%) wurde operativ eine Fundoplikatio nach Nissen durchgeführt.

Die Pathophysiologie des gastroösophagealen Reflux ist bislang nicht eindeutig geklärt (Fasching et al 2000). Es wird angenommen, dass eine partielle oder komplette Obstruktion des distalen Ösophagus, hervorgerufen durch pränatale Herniation abdomineller Viszera, den GER begünstigt. Des Weiteren werden der intraabdominelle Druckanstieg nach operativer Rückverlegung thorakal eventrierter Viszera als auch das Auftreten von Zwerchfeldefektrezidiven als mögliche Ätiologien diskutiert (Kieffer et al 1995). Die Frage nach klinischen Prognoseprädiktoren für das Auftreten einer GERD wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Koot und Mitarbeiter (1993) vermuteten, dass eine längere invasive Beatmung eine GERD begünstigt. Statistische Signifikanz erreichte dieser Unterschied nicht. Vanamo und Mitarbeiter beschrieben 1996, dass die Dauer der invasiven, maschinellen Beatmung in signifikanter Relation zu einer GERD steht. Muratore und Mitarbeiter (2001) berichteten in ihrer eingangs erwähnten Analyse neben weiteren Autoren (Diamond et al 2007, Jaillard et al 2003), dass neben einer prolongierten invasiven Beatmung besonders die Notwendigkeit einer Patch-Defektdeckung einen signifikanten Einfluss auf die Morbidität der Kinder hatte. Barrena und Mitarbeiter (2008) untersuchten in einer retrospektiven Studie neben weiteren Parametern die Morbidität 70 operierter Kinder hinsichtlich des Operationsmodus. Die Autoren konnten zeigen, dass der operative Patchverschluss signifikant häufiger eine operationspflichtige GERD begünstigte als nach Primärverschluss.

Wir konnten bestätigend zeigen, dass die Dauer der invasiven Beatmung einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer GERD hatte und Patienten mit Zustand nach Patchverschluss im Trend häufiger im Rahmen einer GERD behandelt werden mussten als nach Primärverschluss ($p = 0,073$).

Die Mehrzahl aktuell verfügbarer Studien konzentriert sich auf die Morbidität der Patienten mit CDH innerhalb der ersten Lebensjahre. Nur wenige Arbeitsgruppen haben die gastrointestinale Morbidität und Gedeihstörungen in höherem Lebensalter untersucht. Diesem Patientenkollektiv wird insbesondere bei der Betrachtung eines GER und den daraus resultierenden Konsequenzen für die Langzeitmorbidität eine entscheidende Bedeutung zugeschrieben (Peetsold et al 2010, Vanamo et al 1996). In einer großen

Nachsorgestudie unter erwachsenen Patienten mit vor 1989 operierter CDH untersuchten Vanamo und Mitarbeiter 1996 die gastrointestinale Morbidität. Die Autoren beschrieben eine 20%ige Inzidenz einer Ösophagitis. Unter 12% dieser Patienten konnte histologisch eine Barrett-Schleimhautmetaplasie nachgewiesen werden. Peetsold und Mitarbeiter untersuchten 58 Patienten mit CDH im mittleren Alter von 12,1 Jahren (range 6 – 17 Jahre) hinsichtlich der Prävalenz einer GERD und führten ergänzende endoskopische Diagnostik und pH-Metriem durch. Die Autoren beschrieben innerhalb der ersten zwei Lebensjahre eine Prävalenz einer GERD von 39%, sog. „early-GERD“. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung wurde bei 17% der Patienten bei Vorliegen einer GER-verdächtigen Symptomatik erweiterte Diagnostik durchgeführt; bei 12% wurde das Vorliegen einer GERD bestätigt, sog. „late-GERD“. Der operative Patchverschluss und das Vorliegen intrathorakal eventrierter Magenanteile identifizierten die Autoren als unabhängige Prädiktoren für das Auftreten einer „early-GERD“ nicht aber einer „late-GERD“.

Bei keinem der nachbeobachteten Patienten unseres Kollektivs wurde eine GERD nach dem 6. Lebensjahr diagnostiziert. Vergleichbar mit den Beobachtungen der Arbeitsgruppe um Peetsold (2010) klagten jedoch 17% unserer Patienten über eine Reflux-ähnliche Symptomatik. Eine ergänzende diagnostische Abklärung wurde in keinem der Fälle durchgeführt. Generell gibt es nur eine sehr geringe Korrelation zwischen einer refluxverdächtigen Symptomatik und einer histologisch/pH-metrisch objektivierbaren GERD. Das Fehlen typischer Symptomatik schließt weder einen pathologischen Reflux noch eine Ösophagitis aus; gleiches gilt auch für den umgekehrten Fall (Peetsold et al 2010, Fasching et al 2000, Vanamo et al 1996). Eine präzise Aussage über die Prävalenz eines „late-GERD“ kann in unserem Untersuchungskollektiv folglich nicht getroffen werden. Diesbezüglich ist eine prospektive geplante Follow-up Untersuchung mit erweiterter diagnostischer Abklärung sämtlicher symptomatischer Patienten erforderlich.

5.3.2 Gedeihstörungen

Angaben zu Gedeihstörungen unter Patienten nach erfolgreicher Zwerchfelldefektoperation variieren stark und werden in der Literatur mit 30% - 86% angegeben (Muratore et al 2001, Cortes et al 2005).

Muratore und Mitarbeiter untersuchten 2001 retrospektiv die Morbidität unter 121 Patienten nach operativer Korrektur einer CDH. Die Autoren berichteten, dass 56% ihrer Patienten während des ersten Lebensjahres unterhalb der 25. Perzentile für Körpergewicht und Körpergröße lagen. Die zugrunde liegende Ernährungsproblematik sehen die Autoren in der hohen Prävalenz einer GERD begründet. Des Weiteren scheint der Kostaufbau durch orale Abwehrreaktionen nach prolongierter, invasiver Beatmung signifikant erschwert zu sein. Obwohl die Ätiologie des beobachteten oralen Abwehrhaltens ungeklärt ist, berichten Muratore und Mitarbeiter, dass eine verlängerte Intubationsbeatmung und persistierender Sauerstoffbedarf bei Entlassung als ein unabhängiger Prädiktor zu werten sei. Diese Spekulationen werden durch eine Analyse von Laminat und Mitarbeiter (1995) bekräftigt. Die Autoren konnten aufzeigen, dass unter erwachsenen Patienten eine prolongierte endotracheale Intubation den Schluckreflex nachhaltig behindert. Fast ein Viertel der von und Kollegen untersuchten Patienten zeigten Hinweise auf Vorliegen einer oralen Abwehrreaktion. Diese Zahlen sind konform mit den von Jaillard und Mitarbeitern 2003 publizierten Ergebnissen einer zweijährigen Nachbeobachtung von 51 Patienten mit CDH. In dem von Van Meurs und Mitarbeiter 1993 untersuchten Patientenkollektiv von 15 Patienten mit CDH und ECMO-Therapie lagen 27% der Überlebenden im Alter von zwei Jahren mit ihrem Körpergewicht unterhalb der 5. Perzentile.

In einer aktuellen Untersuchung analysierten Roehr und Mitarbeiter (2009) prospektiv 26 operierte Patienten mit CDH hinsichtlich ihrer somatischen Entwicklung und pulmonalen Funktion. Als Vergleichsgruppe wurde eine Kohorte bestehend aus 26 intensivmedizinisch betreuten Kindern gleichen Gestationsalters, entsprechenden Geburtsgewichts, aber intaktem Zwerchfell gewählt. Die Autoren konnten in Übereinstimmung mit anderen Studiengruppen (Muratore et al 2001, Jaillard et al 2003) zeigen, dass Patienten mit CDH bereits in den ersten Wochen nach operativer Korrektur durch eine signifikant verzögerte somatische Entwicklung und eingeschränkte Lungenfunktion gekennzeichnet sind. Bezüglich der somatischen Entwicklung der Langzeitüberlebenden mit CDH nach Abschluss des Kleinkindalters gibt es keine aktuellen Daten.

Wir konnten mit der vorliegenden Studie und Langzeituntersuchung zeigen, dass Kinder mit erfolgreich operierter CDH durch eine signifikant körperliche Entwicklungsverzögerung bis weit in die späte Kindheit hinein gekennzeichnet sind. Die Ergebnisse von Muratore und Mitarbeitern lassen sich auf die weitere Entwicklung der Patienten in unserem Kollektiv reproduzieren. Im Median von 9,8 Jahren (range 5,8 - 15,4 Jahre) zeigten die Kinder mit CDH und GER verglichen mit den Patienten ohne behandlungsbedürftigen Reflux eine signifikant verzögerte Gewichtsentwicklung ($p = 0,046$). Sie mussten zudem länger invasiv beatmet ($p = 0,018$) und parenteral ernährt werden ($p = 0,008$). Das Längenwachstum der Kinder war nicht betroffen ($p = 0,859$). Es zeigte sich der Trend, dass Kinder in der Langzeitbeobachtung nach Patch-Operation mit ihrem Körpergewicht im Mittel hinter den Patienten liegen, bei denen ein Primärverschluss durchgeführt werden konnte (Z-Score: -1,11 versus -0,5). Statistische Signifikanz erreichte dieser Unterschied bei Vorliegen der geringeren Fallzahl und damit verbunden verminderter statistischer Power nicht. Unsere Ergebnisse lassen vermuten, dass die beobachteten Gedeihstörungen unter den Langzeitüberlebenden einer CDH zum einen auf eine Hochrisikokohorte mit anatomisch ausgeprägter CDH und schwerer Lungenhypoplasie, die eine prolongierte invasive Beatmung erforderlich macht, zum anderen auf eine refluxbedingte Ernährungsproblematik zurückzuführen ist. Ergänzende randomisierte, prospektive Studien sind erforderlich, um diesen Sachverhalt zu klären.

5.3.3 Operationsmodus: Patchverschluss versus Primärverschluss

Neben der bereits diskutierten Prävalenz einer GERD wird der Notwendigkeit einer chirurgischen Defektdeckung mittels prothetischem Patch ein entscheidender Stellenwert bei der Analyse der Morbidität zugeschrieben (Muratore et al 2001, Barrena et al 2008). Barrena und Mitarbeiter (2008) konnten zeigen, dass Patienten nach Patchverschluss einer CDH neben einer signifikant höheren Mortalität sowohl länger invasiv beatmet als auch länger parenteral ernährt werden mussten. Sie bekamen auch häufiger ein Rezidiv des Zwerchfelldefekts.

Unsere Daten zeigen, dass der operative Primärverschluss im Gegensatz zum Patchverschluss einen signifikant positiven Einfluss auf das neonatale Überleben und das Langzeitüberleben hatte und bestätigen damit die Ergebnisse großer, relevanter Studien der letzten Jahre (Lally et al 2007, Migliazza et al 2007, Barrena et al 2008).

Analog zu den Daten von Barrena und Kollegen konnten wir feststellen, dass Patienten nach Patchverschluss länger invasiv beatmet werden mussten ($p = 0,002$) und auch häufiger einer inhalativen Therapie mit iNO bedurften. 96,8% der Patienten überlebten in unserem Studienkollektiv nach Primärverschluss der CDH, wohingegen die Überlebensrate nach Verwendung eines Patch auf 55,6% sank ($p = 0,000$). Insgesamt lag die Krankenhausverweildauer der Patienten nach PV signifikant niedriger als nach Patchverschluss ($p = 0,000$). Erwartungsgemäß wiesen Patienten dieser Gruppe ein niedrigeres Körpergewicht bei Entlassung auf als die, die einen Patchverschluss benötigten. Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Dauer der parenteralen Ernährung und des O_2 -Bedarfs bei Entlassung zeigte sich nicht.

Ursächlich für den prognostischen Nachteil des Patchverschlusses scheint die Größe des Zwerchfelldefekts zu sein. Eine Zwerchfelllücke, die im Zuge erhöhter Spannung und dadurch resultierend herabgesetzter thorakaler Compliance nicht durch eine Primärnaht verschlossen werden kann, macht eine Patch-Defektdeckung erforderlich. Die CDH Study Group veröffentlichte 2007 eine große multizentrische Studie, die 3062 Neonaten mit CDH umfasste, von denen 2524 einer operativen Korrektur zugeführt wurden. Die Autoren konnten zeigen, dass die Defektgröße einen unabhängigen Prognosefaktor für das neonatale Outcome operierter Patienten darstellt. 57% der Patienten mit partieller oder kompletter Zwerchfellagenesie überlebten im Gegensatz zu 79% der Patienten ohne Zwerchfellagenesie, die jedoch eine Patcheinlage benötigten. Im Gegenzug lag die Überlebensrate der Kinder, deren Zwerchfelllücke primär verschlossen werden konnte, bei 95%. Die Autoren postulieren, dass die diaphragmale Defektgröße stellvertretend für das Ausmaß der Lungenhypoplasie zu werten ist (CDH Study Group 2007, Lally et al 2007).

5.3.4 Zwerchfelldefektrezidiv

Rezidive eines Zwerchfelldefekts werden in 4% – 50% der Fälle nach erfolgreichem, operativen Zwerchfellverschluss beobachtet (Moss et al 2001, Hajer et al 1998, Fisher et al 2009). Moss und Mitarbeiter gaben 2001 die Inzidenz für das Auftreten eines Zwerchfelldefektrezidivs postoperativ in den ersten 3 Monaten mit 14% und zwischen 10 und 36 Monaten mit 28% an. Die Fragestellung nach prognostisch bedeutsamen Behandlungsvariablen für das Auftreten eines Defektrezidivs wird kontrovers geführt. Mehrere Studiengruppen postulieren, dass große Zwerchfelldefekte, die eine Patchdefektdeckung erforderlich machen, das Auftreten ein Rezidivs signifikant begünstigen (Nobuhara et al 1996, Moss et al 2001, Koot et al 1993, Saltzman et al 2001). Fisher und Mitarbeiter (2009) beschrieben in ihrer Untersuchung von 238 Patienten mit CDH eine Rezidivrate von 10%. Die Autoren konnten zeigen, dass eine prolongierte, stationäre Behandlungsdauer postoperativ positiv mit dem Auftreten eines Defektrezidivs korrelierte. Für den Gebrauch eines prothetischen Zwerchfellpatches ergab die Analyse keine statistische Signifikanz.

In unserem Studienkollektiv lag die Prävalenz eines Defektrezidivs bei 20,4%. Wir konnten bestätigend aufzeigen, dass Patienten mit Rezidiv im Trend länger stationär behandelt ($p = 0,201$) und signifikant länger parenteral ernährt wurden ($p = 0,021$) als Patienten ohne Rezidiv. Es zeigte sich ein Trend, dass ein postnatal erfolgter Patchverschluss innerhalb der ersten Lebensjahre mit einer höheren Rate an Rezidiven einhergeht als nach Primärverschluss. Statistische Signifikanz erreichte dieser Unterschied nicht ($p = 0,395$). Ursächlich für diese Diskrepanz ist an dieser Stelle das verwendete Patchmaterial gesondert anzusprechen. Der Einsatz von Materialien aus Biogewebe scheint mit einer höheren Rate an Rezidiven und Infektionen einherzugehen als Material, das Gore-Tex enthält (Laituri et al 2010, Grethel et al 2006). In unserem Untersuchungskollektiv wurden im Falle eines Patchverschlusses ausschließlich Materialien aus Gore-Tex verwendet, was die im Vergleich mit anderen Arbeitsgruppen niedrigere Prävalenz eines Defektrezidivs nach postnatalem Patchverschluss erklärt.

Für gewöhnlich erfolgen Rezidive innerhalb der ersten beiden Lebensjahre. Spätrezidive sind selten. Analog zu den Ergebnissen von Fischer und Mitarbeiter (2009) fanden wir keinen pränatalen Parameter, der das spätere Auftreten eines Zwerchfelldefektrezidivs vorhersagen konnte. Somit scheint es, dass bei Geburt alle Patienten mit CDH einem gleich hohen Risiko für ein späteres Rezidiv des Zwerchfelldefekts ausgesetzt sind.

5.3.5 Pulmonale Begleiterkrankungen

Durch die sekundäre Lungenhypoplasie sehen sich überlebende Patienten einer CDH mit pulmonalen Folgeerscheinungen konfrontiert. Respiratorische Erkrankungen wie rezidivierende Infektionen der oberen Atemwege oder obstruktive Atemwegserkrankungen werden mit einer Rate von 25% - 50% angegeben und vor allen in den ersten Lebensjahren beobachtet (Crankson et al 2006). Dem entgegen untersuchte die Arbeitsgruppe um Stefanutti 2004 die Lungenfunktion von 24 Überlebenden einer CDH im Alter von $8,15 \pm 2,80$ Jahren. Die Autoren diagnostizierten eine jeweils mild bis moderat restriktive Ventilationsstörung in 27% der Fälle und eine obstruktive Ventilationsstörung in 13,6% der Fälle. Anzumerken ist, dass die untersuchten Patienten weder über eindeutige respiratorische Symptome klagten noch sich in seiner körperlichen Leistungsfähigkeit eingeschränkt sahen. In unserem Untersuchungskollektiv wurden bei 4 der 29 Patienten (13,8%) rezidivierende Infektionen der oberen Atemwege beobachtet. In 4 weiteren Fällen (13,8%) konnte ein Asthma diagnostiziert werden. Alle Patienten waren in der Lage ohne körperlich wahrnehmbare Einschränkungen am Schulsport teilzunehmen. Es scheint so, dass Überlebende einer CDH trotz einer potentiell eingeschränkten Lungenfunktion klinisch im Langzeitverlauf unter keinen schwerwiegenden pulmonalen Einschränkungen zu leiden haben.

5.3.6 Muskuloskeletale Anomalien

Die Prävalenz muskuloskeletaler Komorbiditäten nach Zwerchfelldefektoperation wird in der Literatur mit 21% - 55% angegeben (Vanamo et al 1996, Fasching et al 2000) und lag in unserem Untersuchungskollektiv bei 34,5%. Die Mehrzahl derzeit verfügbarer Untersuchungen konzentriert sich auf die ersten Lebensjahre nach erfolgter Zwerchfelloperation. Nur wenige Studiengruppen haben das Auftreten von Brustwand- und Wirbelsäulendeformitäten in einer Kohorte von Langzeitüberlebenden untersucht. Obwohl Frühzeichen der Brustwanddeformitäten bereits in der frühen Kindheit erkennbar werden, gewinnen Langzeituntersuchungen zunehmend an Bedeutung, da übereinstimmend eine mit dem Alter ansteigende Rate an Brustwanddeformitäten angenommen wird (Valfrè et al 2010, Chiu et al 2006, Vanamo et al 1996).

Ätiologisch kommt dem anatomisch großen Zwerchfellddefekt, der einen Patchverschluss notwendig macht, eine entscheidende Bedeutung zu. Jankelewitz und Mitarbeiter 2010 analysierten in einer prospektiven Studie die Morbidität unter 99 Langzeitüberlebenden mit CDH in einem medianen Kohortenlebensalter von 4,7 Jahren (range 0,2 – 10,6). Die Autoren fanden in 47% der Fälle Brustwand- und Wirbelsäulendeformitäten und konnten die Notwendigkeit eines diaphragmalen Patchverschlusses als einen unabhängigen Prädiktor für das Auftreten muskuloskeletaler Erkrankungen identifizieren. Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass sowohl eine die Leberherniation als auch ein fortbestehender Sauerstoffbedarf bei Entlassung mit einem signifikant häufigeren Auftreten von Brustwandanomalien einherging.

Unsere Daten bestätigen die Ergebnisse von Jankelewitz und Mitarbeitern. 60% der langzeitbeobachteten Patienten mit einem Leberherniation ($p = 0,036$) und 100% der Patienten mit insuffizienter Eigenatmung bei Entlassung ($p = 0,043$) entwickelten im Kindesalter muskuloskeletale Auffälligkeiten. Es zeigte sich der Trend, dass Patienten nach postnatalem Patchverschluss häufiger muskuloskeletale Anomalien entwickelten als nach einem PV ($p = 0,076$). In unserer Follow-up Kohorte wurde in erster Line ein Pectus excavatum ($n = 5$) und Pectus carinatum ($n = 3$) beobachtet. Hieraus ergaben sich weder relevante körperliche Einschränkungen noch therapeutische Konsequenzen. Die psychologische Betreuung der Patienten scheint aufgrund der ästhetischen Problematik eine zentralere Rolle einzunehmen.

5.3.7 Sensorineuraler Hörverlust

Die Prävalenz des sensorineuralen Hörverlustes (SNHL) unter Überlebenden einer CDH wird in der Literatur zwischen 0% (Jaillard 2003) und 100% (Robertson et al 2002) angegeben. Diese breite Variation scheint auf Unterschiede in der untersuchten Population, in differenten Diagnosekriterien sowie abweichender Follow-up- und Screening-Protokolle begründet zu sein (Morando et al 2010). Der Gebrauch ototoxischer Medikation, die Hypoxämie, eine prolongierte mechanische Beatmung und die ECMO-Behandlung scheinen im Kausalzusammenhang mit dem Auftreten eines SNHL zu stehen (Lasky et al 1998).

Morini und Mitarbeiter führten 2008 in einem Kollektiv bestehend aus 82 Überlebenden mit CDH (ohne ECMO Behandlung) audiologische Untersuchungen durch und beschrieben bei 40 Patienten (49%) im medianen Lebensalter von 3,0 Jahren einen sensorineuralen Hörverlust. Dabei führten die Autoren das Alter der Patienten bei der Nachuntersuchung als den einzigen unabhängigen Prädiktor für das Auftreten einer SNHL auf. In unserem Untersuchungskollektiv lag die Prävalenz des SNHL bei 17,2%. Die Ergebnisse von Morini und Mitarbeiter stützen die Forderungen nach strukturierten audiologischen Nachuntersuchungen bis in die späte Kindheit hinein (Lally et al 2008).

5.4. Validität des pränatalen Fehlbildungsscreenings

Nachdem, wie bereits erörtert, die Pränataldiagnose der CDH und deren Begleitfaktoren einen entscheidenden Stellenwert bei der Fragestellung nach der Prognose einnimmt, sind Untersuchungen hinsichtlich der Validität des Ultraschalls zur Diagnose der CDH rar. Die sonographische Genauigkeit bei der antenatalen Diagnose einer CDH wird in der Literatur mit 31% - 94% angegeben (Steinhorn et al 1994, Adzick et al 1985). 1997 untersuchten Lewis und Mitarbeiter retrospektiv Sonographiebefunde aller Fälle einer CDH über einen Zeitraum von 11 Jahren, die pränatal nicht diagnostiziert werden konnten. Sie stellten fest, dass in 57% der Fälle etablierte Ultraschall-Richtlinien verfehlt (Magenlokalisierung, Vierkammerblick) und in 33% der Fälle direkte sonographische Zeichen einer CDH übersehen wurden. Die Autoren gaben neben weiteren Studiengruppen (Shaw et al 1994, Steinhorn et al 1994) eine Rate falsch-negativer Diagnosen einer CDH mit 48% an.

In unserer Analyse wurde die pränatal gestellte Diagnose einer CDH in 11,3% der Fälle (n = 7) postnatal korrigiert. Darunter waren 5 Diagnosen falsch-positiv (8,1%). Nicht erfasst wurde in unserer Analyse im Gegensatz zu der Untersuchung von Lewis und Mitarbeiter die sogenannte „hidden mortality“. Die Studienergebnisse sind somit nur eingeschränkt vergleichbar. Zur Erfassung der „hidden mortality“ ist eine Analyse der Obduktionsprotokolle aller intrauterin und postnatal verstorbener Feten und Neugeborener anhand erforderlich, wie dieses z.B. in einem populationsbasierten Studiendesign der Fall wäre.

Die diagnostische Genauigkeit der Bestimmung der Defektlokalisierung lag in unserer Untersuchung bei 98,2%. Die Diagnose intrathorakal gelegener Leberanteile stellt wei-

terhin eine große Herausforderung an den Untersucher. Aufgrund annähernd gleicher Echogenität mit der Lunge lässt sich die hernierte Leber nur schwer von der Lungenstruktur abgrenzen (Graham et al 2005, Jani et al 2008). Die diagnostische Genauigkeit wird folglich geschwächt. Insbesondere rechtsseitige CDH, bei denen die Leber oft das einzig thorakal verlagerte Organ darstellt, sind schwer zu diagnostizieren. Entsprechend musste die pränatal beschriebene Leberposition in unserem Untersuchungskollektiv in 21,1% der Fälle postnatal korrigiert werden. Dem gegenübergestellt wurde die Magenlokalisation, deren sonographische Beurteilbarkeit leichter ist, in 91,2% der Fälle richtig beschrieben.

Ebenso ist die Errechnung der Lungenvolumina im Ultraschall fehlerbehaftet. Als ergänzende diagnostische Untersuchung wird die fetale, ultraschnelle Magnetresonanztomographie (MRT) favorisiert. Neben der Diagnose CDH lässt sich das Lungenvolumen verlässlicher bestimmen. Als limitierender Faktor wird neben ökonomischen Faktoren das Vorhandensein eines Polyhydramnions angesehen, insbesondere vor der 30. SSW. Aufgrund stärkerer fetaler Beweglichkeit ist die MRT oft nicht aussagekräftig (Helling et al 2003, Jani et al 2008).

Die Kenntnis der diagnostischen Schwächen der Ultraschalluntersuchung ist von entscheidender Relevanz sowohl für die Beratung der Eltern bzgl. alternativer Therapieoption (FETO, ECMO) als auch für die interdisziplinäre Konsultation zur weiteren Planung der Geburt und des perinatalen Managements.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die Diskussion um pränatale Prognoseprädiktoren für das neonatale Outcome bleibt eine Kontroverse (Geary et al 1998, Witters et al 2001, Colvin et al 2005, Harmath et al 2006). Sie unterstürzt die Vorstellung, dass der angeborene Zwerchfelldefekt ein sehr komplexes Krankheitsbild ist, welches bislang nur erschwert durch unabhängige Prognoseparameter eingeschätzt werden konnte. Nach unseren Erfahrungen sind die pränatale Diagnosestellung, das Vorhandensein assoziierter Malformationen, die Lungenhypoplasie und die intrathorakal gelegenen Leberanteile durch eine signifikant schlechte Prognose gekennzeichnet.

Wir konnten zeigen, dass die pränatale Diagnosestellung einer CDH mit der neonatal beobachteten Mortalität signifikant korreliert. Eine frühzeitige Organeventeration erhöht die pränatale Detektionsrate, behindert im Laufe der Gestation die Entwicklung der Lungen und führt zu einer relevanten Lungenhypoplasie (Bargy et al 2006). Die Lungenhypoplasie und die sich daraus sekundär entwickelnde persistierende pulmonale Hypertonie sind die wichtigsten Parameter, die das neonatale Outcome beeinflussen. Anatomisch kleine Zwerchfelldefekte mit u.a. späterer Organeventeration können sich durchaus der Pränataldiagnostik entziehen und haben eine gute Prognose.

Die fetoskopische, endoluminale Trachealokklusion (FETO) ist ein vielversprechendes Konzept, welches in prognostisch besonders ungünstigen Fällen (LHR < 1 und Leberherniation) die Überlebensrate zu erhöhen vermag. Die pränatale Diagnosestellung einer CDH ermöglicht somit die Selektion einer Hochrisikokohorte, die von einer pränatalen Intervention profitieren könnte.

In der Validitätsuntersuchung der pränatalen Ultraschalluntersuchung konnten diagnostische Schwächen besonders bei der Beurteilung prognostisch bedeutsamer Variablen sowie bei intrathorakal gelegenen Leberanteilen und der Lungenhypoplasie herausgearbeitet werden. In Verbindung mit der ultraschnellen fetalen MRT kann eine detaillierte Diagnose gestellt und das Lungenvolumen verlässlich bestimmt werden (Heling et al 2003, Jani et al 2008).

Nachdem in der Vergangenheit primär das Outcome der Patienten mit CDH hinsichtlich der Mortalität untersucht wurde, konzentrieren sich neuere Untersuchungen zunehmend auf die assoziierten Begleiterkrankungen der Zwerchfelldefekte im Langzeitverlauf

(Stefanutti et al 2004, Cortes et al 2005, Roehr et al 2009, Gischler et al 2009, Fisher et al 2009). Unsere Resultate stützen die Erfahrungen von Fischer und Mitarbeiter (2009), nach denen die Morbidität der Patienten mit CDH nicht durch pränatale Parameter eingeschätzt werden kann. Vielmehr scheinen therapeutische Maßnahmen wie die invasive Beatmung und die Operationsmethodik den Krankheitsverlauf signifikant zu beeinflussen. An dieser Stelle hervorzuheben ist der bei anatomisch großen Zwerchfeldefekten notwendige Patchverschluss. Dieser wird übereinstimmend als ein Surrogatparameter für eine konsekutiv erhöhte Morbidität angesehen.

In der Langzeitbeobachtung konnte herausgearbeitet werden, dass die überlebenden Patienten einer CDH bis weit über die ersten Lebensjahre hinaus mit einer signifikanten Morbidität konfrontiert werden, die eine langjährige interdisziplinäre Nachbetreuung erforderlich macht. Therapeutisch relevant sind in erster Linie Zwerchfeldefektrezidive, die GERD und der sensorineuraler Hörverlust. Dieser Sachverhalt sollte nach pränataler Diagnosestellung neben möglichen Therapieoptionen und prognostischen Aspekten einen zentralen Stellenwert in der Beratung der Schwangeren einnehmen.

Mit der vorliegenden Studie ist es gelungen, das breite Spektrum des angeborenen Zwerchfeldefekts über einen Zeitraum von 11 Jahren an der Charité – Universitätsmedizin Berlin darzustellen. Anhand eines repräsentativen Patientenkollektivs konnte der Stellenwert der Pränataldiagnostik in der Betrachtung der Mortalität und Morbidität der CDH herausgearbeitet werden. Da alle Patienten postnatal therapiert wurden, bieten derartige Untersuchungen wichtige Daten zum Vergleich zu modernen Therapien wie die fetoskopische Chirurgie als eine Möglichkeit der pränatalen Intervention. Ein weiterer interessanter Aspekt der Arbeit ist, dass die Charité – Universitätsmedizin Berlin als ein Perinatalzentrum ohne Zugang zur ECMO-Therapie oder Fetalchirurgie eine Einrichtung ist, dessen therapeutisches Spektrum mit dem einer Mehrzahl von internationalen Perinatalzentren vergleichbar ist.

Limitationen der vorliegenden Arbeit sind im retrospektiven Studiendesign sowie der niedrigen Fallzahl, insbesondere die Follow-up-Kohorte, begründet. Quantitativ große, randomisierte Studien sind notwendig, um das breite Morbiditätsspektrum der Überlebenden einer CDH weitergehend zu untersuchen und therapeutische Rückschlüsse ziehen zu können.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Abdullah F, Zhang Y, Sciortino C, et al. Congenital diaphragmatic hernia: outcome review of 2,173 surgical repairs in US infants. *Pediatr Surg Int* 2009;1-6
- 2 Adzick NS, Harrison MR, Glick PL, et al. Diaphragmatic hernia in the fetus: prenatal diagnosis and outcome in 94 cases. *J Pediatr Surg* 1985;20: 357-361
- 3 Adzick NS, Nance ML. Pediatric surgery – first of two parts. *N Engl J Med* 2000; 342:1651–7
- 4 Albanese CT, Lopoo J, Goldstein RB, et al. Fetal liver position and perinatal outcome of congenital diaphragmatic hernia. *Perinat Diagn* 1998;18(11):1139-42
- 5 Azarow K, Messineo A, Pearl R, et al. Congenital diaphragmatic hernia: a tale of two cities: The Toronto experience. *J Pediatr Surg* 1997;32:395-400
- 6 Baglaj M. Late-presenting congenital diaphragmatic hernia in children: a clinical spectrum. *Pediatr Surg Int* 2004;20:658-69
- 7 Bargy F, Beaudoin S, Barbet P. Fetal lung grows in congenital diaphragmatic hernia. *Fetal Diagn Ther* 2006;21:39-44
- 8 Barker DP. Bilateral congenital diaphragmatic hernia - Delayed presentation of the contralateral defect. *Arch Dis Child* 1993;69:543-4
- 9 Barrena S, Avila LF, Aguilar R, et al. Morbidity and mortality associated with prosthetic patch in congenital diaphragmatic hernia. *Cir Pediatr* 2008;21:157-161
- 10 Beaudoin S, Bargy F, Mahieu D, et al. Anatomic study of the umbilical vein and ductus venosus in human fetuses: ultrasound application in prenatal examination of left congenital diaphragmatic hernia. *Surg Radiol Anat* 1998;20:99-103
- 11 Berman L, Stringer D, Ein SH, et al. The late-presenting pediatric Bochdalek hernia: a 20-year review. *J Pediatr Surg* 1988; 23:735-9
- 12 Bohn D. Congenital diaphragmatic hernia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:911-5
- 13 Boloker J, Bateman DA, Wung Jt, et al. Congenital diaphragmatic hernia in 120 infants treated consecutively with permissive hypercapnea/spontaneous respiration/elective repair. *J Pediatr Surg* 2002;37:357-66
- 14 Bollmann R, Kalache K, Mau H, et al. Associated malformations and chromosomal defects in congenital diaphragmatic hernia. *Fetal Diagn Ther* 1995;10:52-9

- 15 Bronshtein M, Lewit N, Sujov PO, et al. Prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia: timing of visceral herniation and outcome. *Prenat Diagn* 1995;15:695-8
- 16 Brown RA, Bosenberg AT. Evolving management of congenital diaphragmatic hernia. *Paediatr Anaesth* 2007; 17:713–719
- 17 Buss M, Williams G, Dilley A, et a. Prevention of heart failure in the management of congenital diaphragmatic hernia by maintaining ductal patency. A case report. *J Pediatr Surg* 2006;41:9–11
- 18 Cannon C, Dildy GA, Ward R, et al. A population based study of congenital diaphragmatic hernia in Utah: 1988–1994. *Obstet Gynecol* 1996;87:959–963
- 19 Chinn DH, Filly RA, Callen PW, et al. Congenital diaphragmatic hernia diagnosed prenatally by ultrasound. *Radiology* 1983;148:119-23
- 20 Cigdem MK, Onen A, Otcu S, et al. Late Presentation of Bochdalek-Type Congenital diaphragmatic hernia in children: A 23-year experience at a single center. *Surg Today* 2007;37:642-645
- 21 Chiu PP, Sauer C, Mihailovic A, et al. The price of success in the management of congenital diaphragmatic hernia: is improved survival accompanied by an increase in long-term morbidity? *J Pediatr Surg* 2006;41:888–92
- 22 Cohen-Katan S, Newman-Heiman N, Staretz-Chacham O, et al. Congenital diaphragmatic hernia: Short-term outcome. *IMAJ* 2009;11:219-224
- 23 Colvin J, Bower C, Dickinson JE, et al. Outcomes of congenital diaphragmatic hernia: a population-based study in Western Australia. *Pediatrics* 2005;116:356-63
- 24 Cortes RA, Keller RL, Townsend T et al. Survival of severe congenital diaphragmatic hernia has morbid consequences. *J Pediatr Surg* 2005;40:36–46
- 25 Crankson SJ, Al Jadaan SA, Namshan MA, et al. The immediate and long-term outcomes of newborns with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int* 2006;22(4):335–40
- 26 Crane, JP. Familial congenital diaphragmatic hernia: prenatal diagnostic approach and analysis of twelve families. *Clin Genet* 1979;16:244
- 27 Dahlheim M, Witsch M, Demirakca S, et al. Angeborene Zwerchfellhernie – Ergebnisse eines ECMO-Zentrums. *Klin Pädiatr* 2003;215:213-222
- 28 Davis PJ, Firmin RK, Manktelow B, et al. Long-term outcome following extracorporeal membrane oxygenation for congenital diaphragmatic hernia: the UK experience. *J Pediatr*. 2004;144:309–315

- 29 DeKoninck P, Gratacos E, Van Mieghem T, et al. Results of Fetal Endoscopic Tracheal Occlusion for congenital diaphragmatic hernia and the set up of the randomized controlled TOTAL trial. *Early Hum Dev* 2011;87(9):619-24
- 30 Deprest J, Jani J, Van Schoubroeck D, et al. Current consequences of prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2006;41(2):423-30
- 31 Diamond IR, Mah K, Kim PC, et al. Predicting the need for fundoplication at the time of congenital diaphragmatic hernia repair. *J Pediatr Surg* 2007;42:1066–1070
- 32 Dillon E, Renwick M, Wright C. Congenital diaphragmatic hernia: antenatal detection and outcome. *Br J Radiol* 2000;73:360-5
- 33 Dommergues M, Louis-Sylvestre C, Mandelbrot L, et al. Congenital diaphragmatic hernia: can prenatal ultrasonography predict outcome? *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1377-81
- 34 Dott MM, Wong LY, Rasmussen SA. Population-based study of congenital diaphragmatic hernia: risk factors and survival in metropolitan Atlanta, 1968–1999. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2003;67:261–7
- 35 Downard CD, Jaksic T, Garza JJ, et al. Analysis of an improved survival rate for congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2003;38:729
- 36 Fasching G, Huber A, Uray E, et al. Gastro esophageal reflux and diaphragmatic motility after repair of congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr Surg* 2000;10:360–4
- 37 Finer NN, Tierney A, Etches PC, et al. Congenital diaphragmatic hernia: developing a protocolized approach. *J Pediatr Surg* 1998;33:1331-7
- 38 Fisher JC, Harley MJ, Ruiz-Elizalde A, et al. Multivariate model for predicting recurrence of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr. Surg* 2009;44(6):1173-80
- 39 Frenckner BP, Lally PA, Hintz SR, et al. Prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia: how should the babies be delivered? *J Pediatr Surg* 2007;42:1533-8
- 40 Gallot D, Coste K, Francannet C, et al. Antenatal detection and impact on outcome of congenital diaphragmatic hernia: A 12-year experience in Auvergne (France). *Euro J Obstet Gynecol* 2005;125:2002-5
- 41 Gallot D, Boda C, Ughetto S et al. Prenatal detection and outcome of congenital diaphragmatic hernia: a French registry-based study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;29:276-283
- 42 Garne E, Haeusler M, Barisic I and The European Study Group: Congenital diaphragmatic hernia: evaluation of prenatal diagnosis in 20 European regions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19:329-333

- 43 Geary MP, Chitty LS, Morrison JJ, et al. Perinatal outcome and prognostic factors in prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:107-11
- 44 Geggel RL, Murphy JD, Langleben D, et al. Congenital diaphragmatic hernia: arterial structural changes and persistent pulmonary hypertension after surgical repair. *J Pediatr* 1985;107:457-464
- 45 Gischler SJ, van der Cammen-van Zijp MH, Mazer P, et al. A prospective comparative evaluation of persistent respiratory morbidity in esophageal atresia and congenital diaphragmatic hernia survivors. *J Pediatr Surg* 2009;44:1683-90
- 46 Graham G, Devine P. Antenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. *J Semin Perinatol* 2005; 29:69-76
- 47 Greenough A. Factors adversely affecting lung growth. *Paediatric Respir Rev* 2000;1:314-20
- 48 Grethel E, Cortes R, Wagner A, et al. Prosthetic patches for congenital diaphragmatic hernia repair: Surgisis versus Gore-Tex. *J Pediatr Surg* 2006;41(1):29-33
- 49 Hajer GF, vd Staak FH, de Haan AF, et al. Recurrent congenital diaphragmatic hernia; which factors are involved? *Eur J Pediatr Surg* 1998;8:329-333
- 50 Harmath A, Hajdú J, Pete B, et al. Changes in the perinatal management of congenital diaphragmatic hernia in the last 15 years' experience of our institute. *Orv Hetil* 2006;147(6):1259-65
- 51 Harrison MR, Ross NA, de Lorimier AA. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. III. Development of a surgical technique using abdominoplasty to avoid compromise of umbilical blood flow. *J Pediatr Surg* 1981;16:934-42
- 52 Harrison MR, Adzick NS, Estes JM, et al. A prospective study of the outcome for fetuses with diaphragmatic hernia. *JAMA* 1994; 271: 382-4
- 53 Harrison MR, Mychaliska GB, Albanese CT, et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero IX: fetuses with poor prognosis (liver herniation and low lung-to head ratio) can be saved by fetoscopic temporary tracheal occlusion. *J Pediatr Surg* 1998;33:1017-1013
- 54 Heling KS. Stellenwert der sonographischen Lungenbiometrie in der pränatalen Vorhersage einer Lungenhypoplasie. Berlin 2003. Abrufbar im Internet. URL: <http://edoc.hu-berlin.de/habilitationen/heling-kai-sven-2003-11-13/HTML.Stand:15.10.2011>
- 55 Hentschel R, Wiethoff L, Hulskamp G, et al. Manifestations and prognosis of congenital diaphragmatic hernia. [German]. *Z Geburtsh Perinatol* 1994;198:81-7

- 56 Huddy CJ, Boyd AB, Wilkinson AR, et al. Congenital diaphragmatic hernia: prenatal diagnosis, outcome and continuing morbidity in survivors. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:1192-6
- 57 Jani J, Keller R, Benachi A et al. Prenatal prediction of survival in isolated congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:18-22
- 58 Jani J, Cannie M, Sonigo P, et al. Value of prenatal magnetic resonance imaging in the prediction of postnatal outcome in fetuses with diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:793-9
- 59 Jani JC, Nicolaidis KH, Gratacós E et al. Severe diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 304-310
- 60 Jankelewicz T, Vu LT, Keller RL, et al. Long-term surgical outcomes in congenital diaphragmatic hernia: observations from a single institution. *J Pediatr Surg* 2010 45(1):155-60
- 61 Jaillard SM, Pierrat V, Dubois A, et al. Outcome at 2 years of infants with congenital diaphragmatic hernia: a population-based study. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:250-6
- 62 Khan AP, Cloutier M, Piedoboeuf B. Tracheal occlusion: A review of obstructing fetal lungs to make them grow and mature. *Am J Med Genet C Semin Med genet* 2007; 145:125-38
- 63 Kays DW, Langham MR, Ledbetter DJ, et al. Detrimental effects of standard medical therapy in congenital diaphragmatic hernia. *Ann Surg* 1999;230: 340-351
- 64 Karamanoukian HL, Glick PL, Zayek M, et al. Inhaled nitric oxide in congenital hypoplasia of the lungs due to diaphragmatic hernia or oligohydramnios. *Pediatrics* 1994;94:715-8
- 65 Kieffer J, Sapin E, Berg A, et al. Gastro esophageal reflux after repair of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1995;30:1330–1333
- 66 Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, et al. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr Surg* 1997;131:55-62
- 67 Kitano P, Lally KP, Lally PA, Congenital diaphragmatic hernia study group. Late presenting congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2005;40:1839-43
- 68 Kitano Y, Nakagawa S, Kuroda T, et al. Liver position in fetal congenital diaphragmatic hernia retains a prognostic value in the era of lung-protective strategy. *J Pediatr Surg* 2005;40:1827-32

- 69 Koot VC, Bergmeijer JH, Bos AP, et al. Incidence and management of gastro esophageal reflux after repair of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1993;28:48–52
- 70 Laituri CA, Garey CL, Valusek PA, et al. Outcome of congenital diaphragmatic hernia depending on patch type. *Eur J Pediatr Surg* 2010;31:148-51
- 71 Lally KP, Lally PA, Lasky RE, et al. Defect size determines survival in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 2007;120:651-7
- 72 Lally KP, Engel W. Postdischarge follow-up of infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 2008;121:627
- 73 Langham MRJ, Kays DW, Ledbetter DJ, et al. Congenital diaphragmatic hernia. Epidemiology and outcome. *Clin Perinatol* 1996;23:671–88
- 74 de Larminat V, Montrauer P, Dureuil, et al. Alteration in swallowing reflex after extubation in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1995;23:486-490
- 75 Lasky RE, Wiorek L, Becker TR. Hearing loss in survivors of neonatal extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) therapy and high-frequency oscillatory (HFO) therapy. *J Am Acad Audiol* 1998;9(1):47–58
- 76 Levison J, Halliday R, Holland A, et al. A population-based study of congenital diaphragmatic hernia outcome in New South Wales and the Australian Capital Territory, Australia, 1992-2001. *J Pediatr Surg* 2006;41:1049-1053
- 77 Lewis DA, Reickert C, Bowerman R, et al. Prenatal ultrasonography frequently fails to diagnose congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1997;32:352–6
- 78 Logan JW, Rice HE, Goldberg RN, et al. Congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and summary of best-evidence practice strategies. *J Perinatol* 2007a;27:535
- 79 Logan JW, Cotten CM, Goldberg RN, et al. Mechanical ventilation strategies in the management of congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg* 2007;16:115–125
- 80 Metkus AP, Filly RA, Stringer MD, et al. Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1996; 31:148-51
- 81 Migliazza L, Bellan C, Alberti D, et al. Retrospective study of 111 cases of congenital diaphragmatic hernia treated with early high frequency oscillatory ventilation and presurgical stabilization. *J Pediatr Surg* 2007; 42:1526-32
- 82 Morando C, Midrio P, Gamba PG, et al. Hearing assessment in high-risk congenital diaphragmatic hernia survivors. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74:1176-9

- 83 Morini F, Capolupo I, Masi R, et al. Hearing impairment in congenital diaphragmatic hernia: the inaudible and noiseless foot of time. *J. Pediatr. Surg.* 2008; 43: 380–4
- 84 Moss RL, Chen CM, Harrison MR. Prosthetic patch durability in congenital diaphragmatic hernia: a long-term follow-up study. *J Pediatr Surg* 2001;36:152-4
- 85 Moya FR, Lally KP. Evidence-based management of infants with congenital diaphragmatic hernia. *Semin Perinatol* 2005;29:112-7
- 86 Muratore CS, Utter S, Jaksic T, et al. Nutritional morbidity in survivors of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2001;36:1171-6
- 87 The national inhaled nitric oxide study group. Inhaled nitric oxide and hypoxic respiratory failure in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 1997; 99:838–845
- 88 Nobuhara KK, Lund DP, Mitchell J, et al. Long-term outlook for survivors of congenital diaphragmatic hernia. *Clin Perinatol* 1996;23:873-87
- 89 Osiovič HC. Improving survival of neonates with isolated congenital diaphragmatic hernia. *Indian Pediatr* 2004;41:1138-42
- 90 O’Tool SJ, Karamanoukian HL, Glick PL. Cardiopulmonary consequences of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr* 1996;16:34–9
- 91 Peetsold MG, Kneepkens CMF, Heij HU, et al. Congenital diaphragmatic hernia: Long-term risk of gastroesophageal reflux disease. *JPGN* 2010;51(4):448-53
- 92 Pflieger KM, Wapner RJ, Kuhlman KA, et al. Congenital diaphragmatic hernia: prognosis and prenatal detection. *Fetal Diagn Ther* 1995;10:393-9
- 93 Puri P, Gorman F. Lethal non pulmonary anomalies associated with congenital diaphragmatic hernia: implications for early intrauterine surgery. *J Pediatr Surg* 1984;19:29-35
- 94 Roberts JD, Polaner DM, Lang P, et al. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992;340:818-9
- 95 Robertson CMT, Tyebkhan JM, Hagler ME, et al. Late-onset progressive sensorineural hearing loss after severe neonatal respiratory failure. *Otol Neurotol* 2002;23:353-6
- 96 Robinson PD, Fitzgerald DA. Congenital diaphragmatic hernia. *Paediatr Respir Rev* 2007; 8:323–335
- 97 Rocha GM, Bianchi RF, Rodrigues MM, et al. Congenital diaphragmatic hernia – The neonatal period (Part 1). *Eur J Pediatr Surg* 2008;18:219-23

- 98 Roehr CC, Proquitte H, Jung A, et al. Impaired somatic growth and delayed lung development in infants with congenital diaphragmatic hernia – evidence from a 10-year, single centre prospective follow-up study. *J Pediatr Surg* 2009;44:1309-1314
- 99 Safavi A, Lin Y, Skarsgard ED. Perinatal management of congenital diaphragmatic hernia: when and how should babies be delivered? Results from the Canadian Pediatric Surgery Network. *J Pediatr Surg* 2010;45:2334-9
- 100 Sakurai Y, Azarow K, Cutz E, et al. Pulmonary barotrauma in congenital diaphragmatic hernia: a clinicopathological correlation. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 1813–7
- 101 Saltzman DA, Ennis JS, Mehall JR, et al. Recurrent congenital diaphragmatic hernia: a novel repair. *J Pediatr Surg* 2001;36:1768-9
- 102 Shaw KS, Filiatrault D, Yazbeck S, et al. Improved survival for congenital diaphragmatic hernia, based on prenatal ultrasound diagnosis and referral to a combined obstetric-pediatric surgical center. *J Pediatr Surg* 1994;29:1268-9
- 103 Sinha CK, Islam S, Patel S, et al. Congenital diaphragmatic hernia: prognostic indices in the fetal endoluminal tracheal occlusion era. *J Pediatr Surg* 2009;44:312-6
- 104 Skari H, Bjornland K, Haugen T, et al. Congenital diaphragmatic hernia: a meta-analysis of mortality factors. *J Pediatr Surg* 2000;35: 1187-97
- 105 Skari H, Bjornland K, Frencker B, et al. Congenital diaphragmatic hernia in Scandinavia from 1995 to 1998: Predictors of Mortality. *J Pediatr Surg* 2002; 37:1269-75
- 106 Smith NP, Jesudason EC, Featherstone NC, et al. Recent advances in congenital diaphragmatic hernia. *Arch Dis Child* 2005;90:426–8
- 107 Slavotinek AM. Single gene disorders associated with congenital diaphragmatic hernia. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2007;45:172–83
- 108 Stefanutti G, Filippone M, Tommasoni N, et al. Cardiopulmonary anatomy and function in long-term survivors of mild to moderate congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2004;39(4):526–531
- 109 Stege G, Fenton A, Jaffray B. Nihilism in the 1990s: the true mortality of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 2003;112:532-5
- 110 Steinhorn RH, Kriesmer PJ, Green TP, et al. Congenital diaphragmatic hernia in Minnesota. Impact of antenatal diagnosis on survival. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148:626-631
- 111 Thebaud B, Azancot A, de Lagausie P, et al. Congenital diaphragmatic hernia: antenatal prognostic factors. *Intensiv Care Med* 23:1062-1069, 1997

- 112 The Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Does extracorporeal membrane oxygenation improve survival in neonates with congenital diaphragmatic hernia? *J Pediatr Surg* 1999;34:720-5
- 113 The Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Defect size determines survival in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 2007;120: 651-7
- 114 Thorpe-Beeston JG, Gosden CM, Nicolaides KH. Prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia: associated malformations and chromosomal defect. *Fetal Diagn Ther* 1989;4:21-28
- 115 Valfrè L, Braquqlia A, Conforti A, et al. Long term follow-up in high-risk congenital diaphragmatic hernia survivors: patching the diaphragm affects the outcome. *J Pediatr Surg* 2011;46(1):52-6
- 116 Van Meurs KP, Robbins ST, Reed VL, et al. Congenital diaphragmatic hernia: long-term outcome in neonates treated with extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 1993;122:893–899
- 117 Vanamo K, Rintala RJ, Lindahl H, et al. Long-term gastrointestinal morbidity in patients with congenital diaphragmatic defects. *J Pediatr Surg* 1996;31:551-4
- 118 Weber TR, Kountzman B, Dillon PA, et al. Improved survival in congenital diaphragmatic hernia with evolving therapeutic strategies. *Arch Surg* 1998;133:498-502
- 119 Witters I, Legius E, Moerman P, et al. Associated malformations and chromosomal anomalies in 42 cases of prenatally diagnosed diaphragmatic hernia. *Am J Med Genet* 2001;103:278-82.
- 120 Wilson JM, Lund DP, Lillehei CW, et al. Congenital diaphragmatic hernia – a tale of two cities: The Boston experience. *J Pediatr Surg* 1997;32:395-400
- 121 Zaupa P, Kleinlein B, Hollwarth ME. Bilateral congenital diaphragmatic hernia and gastroschisis in a newborn: can low intrathoracic pressure prevent the pulmonary hypoplasia. *Pediatr Surg Int* 2007; 23:711–713

8. DANKSAGUNG

Mein außerordentlicher Dank gilt der Betreuerin meiner Doktorarbeit Frau PD Dr. med Ilka Fuchs. Sie hat mich über den langen Studienzeitraum unermüdlich unterstützt und mir stets wertvolle Anstöße gegeben. Herrn Prof. Dr. W. Henrich möchte ich herzlich danken, dass er mir die Gelegenheit gegeben hat, meine Dissertation bei ihm durchzuführen und mich in diesem Vorhaben bestärkt hat.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Dr. C. Röhr einen sehr herzlichen Dank für seine Unterstützung und die zahlreichen, sehr fruchtbaren Diskussionen und Gespräche aussprechen. Besonders danke ich den zahlreichen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Perinatalzentrums der Charité für die Hilfe bei der mühevollen Datenerhebung und die stets freundliche Zusammenarbeit. Ohne diese Unterstützung wäre die Fertigstellung dieser Dissertation nicht möglich gewesen.

Neben vielen engen Freunden möchte ich meine Eltern in großer Dankbarkeit nennen, die nie den Glauben an mich verloren haben und somit einen ganz besonderen Stellenwert im Entstehen dieser Dissertation eingenommen haben.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird in der elektronischen Version meiner Doktorarbeit nicht veröffentlicht.

Erklärung

Hiermit erkläre ich, Hendrik Feller, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Langzeitverlauf von Kindern mit angeborenem Zwerchfeldefekt und die Bedeutung einer pränatalen Diagnose“

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Hendrik Feller

Berlin im Dezember 2011