

Aus der Klinik für Neonatologie
der Medizinischen Fakultät Charité
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Analyse der Atemfunktion von 26 Patienten mit einer
kongenitalen Zwerchfellhernie
und Evaluation prognostischer Parameter für die pulmonale Morbidität**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Ulrike Ackert

aus Berlin

Datum der Promotion: 22.06.2014

Meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

<i>Abbildungsverzeichnis</i>	I
<i>Tabellenverzeichnis</i>	II
<i>Abstrakt</i>	III
<i>Abstract</i>	IV
<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	V
I Einleitung	1
1.1 Die kongenitale Zwerchfellhernie	1
1.1.1 Definitionen	1
1.1.2 Historischer Überblick	1
1.1.3 Inzidenz, Formen & klinische Symptomatik	2
1.1.4 Ätiologie und Pathogenese	3
1.1.4.1 Überblick	3
1.1.4.2 Genetik	3
1.1.4.3 Pathogenese der Zwerchfellentwicklung	4
1.1.4.4 Lungenhypoplasie	5
1.1.5 Begleitfehlbildungen	7
1.1.6 Therapie	7
1.1.7 Morbidität und Mortalität	8
1.2 Atemfunktionsdiagnostik	9
1.2.1 Grundlagen der Atemfunktion - Bedeutung der einzelnen Parameter	9
1.2.1.1 Atemmechanik	9
1.2.1.2 Lungenvolumina	10
1.2.1.3 Ruheatmungsparameter	11
1.2.2 Messmethoden	12
1.2.2.1 Okklusionstechnik	12
1.2.2.2 Bodyplethysmographie	12
1.2.2.3 Ruheatmungsanalyse	13
1.2.3 Pathologie der Atemfunktion - Ventilationsstörungen	14
1.3 Lungenfunktion von Patienten mit CDH im ersten Lebensjahr	15
II Ziele dieser Arbeit und Fragestellung	17
III Patienten und Methoden	18
3.1. Patienten	18
3.1.1 CDH-Patienten	18
3.1.2 Kontrollgruppe	19
3.2. Aktenanalyse – Diagnosen und klinischer Verlauf	20

3.3 Atemfunktionsdiagnostik	21
3.3.1 Messverfahren und analysierte Parameter	21
3.3.2 Messablauf	21
3.3.3 Befundung und graphische Darstellung	22
3.4 Datenauswertung	22
3.4.1 Deskriptive Statistik	22
3.4.2 Statistische Analyse	23
IV. Ergebnisse	24
4.1 Diagnosen und klinischer Verlauf	24
4.1.1 Kontrollgruppe	24
4.1.2.1 Geburt und Erstversorgung	26
4.1.2.2 Zeitpunkt der Diagnosestellung der CDH	26
4.1.2.3 Lokalisation der Zwerchfellhernie	26
4.1.2.4 Begleitfehlbildungen	27
4.1.2.5 Operation	28
4.1.2.6 Komplikationen	28
4.1.2.7 Atemunterstützung: Beatmung, CPAP und Sauerstofftherapie	29
4.1.2.8 Liegedauer	29
4.1.3 Vergleichbarkeit von CDH- und Kontrollgruppe	30
4.2 Atemfunktionsdiagnostik	31
4.2.1 Befunde der Atemfunktionsdiagnostik in der CDH-Gruppe	31
4.2.2 Vergleich der Atemfunktionsparameter zwischen CDH und Kontrollgruppe	33
4.3 Perinatale Risikofaktoren und AFD-Outcome	34
4.3.1 Zeitpunkt der Diagnosestellung der CDH	34
4.3.2 Einfluss von Geburtsmodus und Frühgeburtlichkeit auf das AFD-Ergebnis	35
4.3.3 Gestationsalter, Geburtsgewicht, APGAR, NA-pH und AFD-Ergebnis	35
4.3.4 Einfluss von Position der CDH und Begleitfehlbildungen auf das AFD-Ergebnis	36
4.3.5 Operation	36
4.3.5.1 Einfluss der präoperativen Stabilisierungszeit auf das AFD-Ergebnis	36
4.3.5.2 Einfluss der Operationstechnik auf das Ergebnis der Atemfunktionsdiagnostik	37
4.3.5.3 Zusammenhang von Hernieninhalt und AFD-Ergebnis	38
4.3.6 Einfluss von Komplikationen auf das Ergebnis der Atemfunktionsdiagnostik	38
4.3.7 Einfluss der Beatmung auf das Ergebnis der AFD	39
4.3.7.1 Beatmungsdauer	39
4.3.7.2 Beatmungsintensität	40
4.3.8 Ergebnis der Atemfunktionsdiagnostik und Hospitalisierungsdauer	44

V. Diskussion.....	45
5.1 Patientencharakteristika und klinischer Verlauf.....	45
5.1.1 Geburt und Erstversorgung.....	45
5.1.2 Diagnosezeitpunkt.....	46
5.1.3 Form und Position der Zwerchfellhernie.....	46
5.1.4 Begleitfehlbildungen.....	46
5.1.5 Operation.....	47
5.1.5.1 Präoperative Stabilisierungszeit.....	47
5.1.5.2 Größe des Zwerchfeldefekts und Operationstechnik.....	47
5.1.5.3 Intrathorakale Abdominalorgane.....	47
5.1.6 Komplikationen.....	48
5.1.7 Beatmung.....	49
5.1.8 Liegedauer.....	50
5.2. Atemfunktionsdiagnostik.....	51
5.2.1 AFD-Befunde.....	51
5.2.2 Interpretation der einzelnen Atemfunktionsparameter.....	53
5.2.2.1 Respiratorische Compliance.....	54
5.2.2.2 Respiratorische Resistance.....	56
5.2.2.3 Thorakales Gasvolumen.....	57
5.2.2.4. Atemzugvolumen.....	60
5.2.2.5 Atemfrequenz.....	60
5.2.2.6 Atemminutenvolumen.....	61
5.3. Perinatale Risikofaktoren und AFD-Outcome.....	62
5.3.1 Geburtsmodus.....	62
5.3.2 Gestationsalter, Geburtsgewicht, APGAR-Werte.....	62
5.3.3 Diagnosezeitpunkt.....	62
5.3.4 Position der CDH und Begleitfehlbildungen.....	63
5.3.5 Operation.....	63
5.3.5.1 Präoperative Stabilisierungszeit.....	63
5.3.5.2 Operationstechnik.....	64
5.3.5.3 Intrathorakale Abdominalorgane.....	65
5.3.6 Komplikationen.....	65
5.3.7 Beatmung.....	65
5.3.7.1 Beatmungsdauer.....	65
5.3.7.2 Beatmungsintensität.....	66
5.3.8 Ergebnis der Atemfunktionsdiagnostik und Hospitalisierungsdauer.....	69
5.4. Studien- und Methodenkritik.....	70
5.4.1 Retrospektive Datenanalyse.....	70
5.4.3 Studienpatienten und Kontrollgruppe.....	70

5.4.3.1 Studiengruppe	70
5.4.3.2 Kontrollgruppe	71
VI Zusammenfassung	72
VII Literaturverzeichnis.....	75
Anhang I Einverständniserklärung zur Atemfunktionsdiagnostik.....	82
Anhang II Befundbericht Atemfunktion	83
<i>Lebenslauf</i>	84
<i>Publikation</i>	85
<i>Eidesstattliche Versicherung</i>	86
<i>Danksagung</i>	87

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Röntgen-Thorax eines Neugeborenen mit linksseitiger CDH	2
Abbildung 2	Formen der kongenitalen Zwerchfellhernie	3
Abbildung 3	Posterior-laterale Zwerchfellhernie mit hypoplastischer linker Lunge	5
Abbildung 4	Pathophysiologie der pulmonalen Hypertonie bei CDH	6
Abbildung 5	Lungenvolumina	11
Abbildung 7	Atemfunktionsdiagnostik mittels Okklusionstechnik	12
Abbildung 6	Atemfunktionsdiagnostik im Baby-Bodyplethysmographen	13
Abbildung 8	Studienkollektiv der CDH-Patienten	18
Abbildung 9	Diagnosen der Kontrollgruppe	24
Abbildung 10	Zeitpunkt der Diagnosestellung	26
Abbildung 11	Begleitfehlbildungen bei den CDH-Patienten	27
Abbildung 12	Intrathorakale Abdominalorgane	28
Abbildung 13	Verteilung der atemfunktionsdiagnostischen Befunde von Patienten der CDH-Gruppe	31
Abbildung 14	Dauer der Beatmungstherapie bei den vier Subgruppen	39
Abbildung 15	Maximaler Beatmungsspitzenndruck bei den vier Subgruppen	41
Abbildung 16	Mittlerer Beatmungsspitzenndruck am 1. Therapietag	42
Abbildung 17	Maximale Sauerstoffkonzentration bei den vier Subgruppen	43
Abbildung 18	Liegedauer der CDH-Patienten nach AFD-Ergebnis	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Studien zur Lungenfunktion von CDH-Patienten im 1. Lebensjahr	15
Tabelle 2	Aus den Krankenakten und Operationsberichten erhobene Parameter	20
Tabelle 3	Patientencharakteristika der CDH-Gruppe.....	25
Tabelle 4	Komplikationen im klinischen Verlauf.....	28
Tabelle 5	Form und Dauer der Atemunterstützung bei den Patienten der CDH-Gruppe.....	29
Tabelle 6	Vergleich von Studien- und Kontrollgruppe	30
Tabelle 7	Atemfunktionsparameter der CDH-Patienten nach AFD-Subgruppen.....	32
Tabelle 8	Atemfunktionsparameter von CDH-Patienten und Kontrollgruppe	33
Tabelle 9	Zusammenhang zwischen Diagnosezeitpunkt und Ergebnis der AFD	34
Tabelle 10	Einfluss von Geburtsmodus und Frühgeburtlichkeit auf das Ergebnis der AFD	35
Tabelle 11	Zusammenhang von Gestationsalter, Geburtsgewicht, APGAR, NA-pH und AFD-Ergebnis..	35
Tabelle 12	Zusammenhang von Position der CDH und Begleitfehlbildungen mit dem AFD-Ergebnis...	36
Tabelle 13	Zusammenhang des Operationstimings mit dem AFD-Ergebnis	36
Tabelle 14	Zusammenhang des Operationsverfahrens mit dem AFD-Ergebnis	37
Tabelle 15	Zusammenhang von Hernieninhalt und AFD-Ergebnis.....	38
Tabelle 16	Zusammenhang zwischen Komplikationen und dem AFD-Ergebnis.....	38
Tabelle 17	Zusammenhang zwischen der Dauer der Beatmungstherapie und AFD-Ergebnis.....	39
Tabelle 18	Beatmungsparameter und Zusammenhang mit dem AFD-Ergebnis	40
Tabelle 19	Stationäre Aufenthaltsdauer bei den AFD-Subgruppen.....	44
Tabelle 20	Atemfunktions-Referenzwerte.....	53

Abstrakt

Hintergrund:

Die kongenitale Zwerchfellhernie (CDH- congenital diaphragmatic hernia) ist eine angeborene Fehlbildung des Zwerchfells mit Prolaps von Abdominalorganen in den Thorax. Das Krankheitsbild wird durch die Lungenhypoplasie und oftmals durch eine pulmonale Hypertonie kompliziert. Auch nach erfolgreicher Operation benötigen die Kinder häufig eine prolongierte Atemunterstützung.

Patienten und Methoden:

Der Krankheitsverlauf von 26 zwischen 1993 und 2003 in der Klinik für Neonatologie der Charité Campus Mitte behandelten Kindern mit einer CDH wurde retrospektiv erhoben. Außerdem wurden die im Alter von 32 Tagen (Median) mittels Bodyplethysmographie, Ruheatmungsanalyse und Okklusionstechnik bestimmten Atemfunktionsparameter ausgewertet. Anhand dieser Daten wurden prognostische Parameter für die pulmonale Morbidität evaluiert.

Ergebnisse:

Die Mehrzahl der CDH-Patienten hatte eine beeinträchtigte Lungenfunktion, die Parameter der Atemfunktionsdiagnostik (AFD) - respiratorische Compliance und Resistance, das thorakale Gasvolumen, Atemfrequenz und Atemzugvolumen - unterschieden sich signifikant von den Werten einer pulmonal gesunden Kontrollgruppe.

Die Datenanalyse zeigte Zusammenhänge zwischen Beatmungsdauer und -intensität (Beatmungsdrücke und Sauerstoffkonzentrationen) und einer pathologischen Lungenfunktion. Weiterhin trat bei früher pränataler Diagnose, nicht-linksseitiger Zwerchfellhernie, Patchverschluss, sowie den Komplikationen pulmonale Hypertonie und Pleuraerguss signifikant häufiger eine Ventilationsstörung auf.

Bei pathologischem AFD-Ergebnis wiederum waren die Kinder länger hospitalisiert, insbesondere die Patienten mit kombiniert obstruktiv-restriktiver Ventilationsstörung.

Conclusio:

Auch nach erfolgreicher Operation einer CDH besteht bei vielen Patienten eine pathologische Lungenfunktion. Bei Vorliegen bestimmter Risikofaktoren ist die Wahrscheinlichkeit erhöht, eine Ventilationsstörung zu entwickeln. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer vorsichtigen Beatmungsstrategie, um zusätzliche Schädigungen durch Barotrauma und Sauerstofftoxizität zu minimieren.

Es erscheint sinnvoll, alle Kinder mit CDH frühzeitig – klinische Stabilität vorausgesetzt - atemfunktionsdiagnostisch zu untersuchen und bei pathologischem Befund in eine engmaschige pulmonologische Weiterbetreuung zu überführen.

Abstract

Background:

Congenital diaphragmatic hernia (CDH) is a rare birth defect characterized by malformation of the diaphragm and prolapse of abdominal organs into the thoracic cavity. Complicating factors are pulmonary hypoplasia and pulmonary hypertension. Even after a successful operation, these patients commonly need prolonged assisted ventilation.

Patients and Methods:

We evaluated retrospectively the course of disease of 26 newborns with CDH, born between 1993 and 2003 and treated at the Department of Neonatology at University Hospital Charité, Berlin. In addition, data from lung function tests (infant whole-body plethysmography, tidal breathing analysis and occlusion tests), carried out at a median age of 32 days were analyzed. With the help of these data, we looked for prognostic indicators for a reduced pulmonary outcome.

Results:

The majority of patients with CDH had a pathological lung function. Respiratory compliance, resistance, thoracic gas volume, respiratory rate and tidal volume differed significantly from the parameters of controls.

Further analysis showed an association between duration and intensity of mechanical ventilation and pulmonary outcome. An early prenatal diagnosis of CDH, a non-left-sided hernia, the use of a patch for operative repair or complications like pleural effusion and pulmonary hypertension significantly increased likelihood of abnormal results from subsequent lung function tests.

And where there was an impaired pulmonary function, patients were more likely to be hospitalized longer, especially those children with an obstructive-restrictive pattern.

Conclusion:

Even after successful surgery, most children with a congenital diaphragmatic hernia have a reduced lung function. With certain risk factors it is more likely for these patients to develop a ventilation disorder. This underlines the necessity of a protective ventilation strategy, in order to reduce additional pulmonary sequelae due to barotrauma and oxygen toxicity.

It seems sensible to perform early lung function tests on all children with CDH and to refer them to a specialist paediatric pulmonology unit for continuous follow-up.

Abkürzungsverzeichnis

Af	Atemfrequenz
AFD	Atemfunktionsdiagnostik
AMV	Atemminutenvolumen
APGAR-Score	Punkteschema zur Bewertung der postnatalen Adaptation des Neugeborenen; zusammengesetzt aus Punkten für Atmung, Herzfrequenz, Muskeltonus, Hautcolorit und Reflexe
CDH	congenital diaphragmatic hernia = kongenitale Zwerchfellhernie
CPAP	continuous positive airway pressure
C_{rs}	Compliance des respiratorischen Systems
d	Tage
ECMO	Extracorporale Membranoxygenierung
FiO_2	fraction of inspired oxygen - Sauerstoffkonzentration
FRC	funktionelle Residualkapazität
GA	Gestationsalter
GG	Geburtsgewicht
Max	Maximum
Min	Minimum
n	Anzahl
n.s.	nicht signifikant
NA-pH	Nabel-Arterien-pH
O_2	Sauerstoff
OP	Operation
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PEEP	positive endexpiratory pressure
PIP	peak inspiratory pressure - Beatmungsspitzenruck
P_{mean}	mittlerer Beatmungsdruck
R_{rs}	Resistance des respiratorischen Systems
SD	Standardabweichung
SSW	Schwangerschaftswoche
TGV	Thorakales Gasvolumen
vs.	versus
V_t	Tidalvolumen = Atemzugvolumen

I Einleitung

1.1 Die kongenitale Zwerchfellhernie

1.1.1 Definitionen

Ein partielles Fehlen des Zwerchfells mit konsekutiver Herniation der Abdominalorgane in den Thorax wird als *kongenitale Zwerchfellhernie* (CDH – congenital diaphragmatic hernia) bezeichnet. Die CDH kann mit oder ohne Bruchsack vorkommen, bei fehlendem Bruchsack spricht man von einem *Zwerchfelldefekt* [2].

Ein totales Fehlen des Diaphragmas wird als *Zwerchfellaplasie* bzw. *–agenesie* bezeichnet. Bei der *Relaxatio diaphragmatica* entwickelt sich das Zwerchfell durch inkomplette Muskularisierung nur zu einem dünnen, membranartigen Gewebe. Wie bei einer „echten“ Zwerchfellhernie kommt es auch hier zu einem Prolaps der Bauchorgane in den Thorax [3].

1.1.2 Historischer Überblick

Erstmals wurde die kongenitale Zwerchfellhernie im Jahre 1575 von Ambroise Paré (1510-1590), dem „Vater der modernen Chirurgie“, beschrieben [4]. Der tschechische Anatom Vincent Alexander Bochdalek beschrieb 1848 die Herniation von Abdominalorganen durch einen posterolateralen Zwerchfelldefekt, diese Form der CDH wurde später nach ihm benannt [5].

Erste Operationsversuche erfolgten Ende des 19. Jahrhunderts, die erste erfolgreiche Operation wurde 1902 durchgeführt. Seit den 1940er Jahren wurde das Prinzip der sofortigen, notfallmäßigen Operation propagiert, welches bis in die 1980er Jahre beibehalten wurde [4, 6].

Im Jahr 1987 veröffentlicht Sakai eine wegweisende Studie, in der die Effekte des chirurgischen Eingriffs auf die Atemmechanik untersucht wurden. Es zeigte sich, dass eine sofortige Operation die Compliance oftmals erheblich verschlechterte und somit die Mortalität erhöhte [7].

Die CDH wurde seitdem nicht mehr als primär chirurgischer, sondern als internistischer Notfall angesehen und die Phase der präoperativen kardiopulmonalen Stabilisierung als essentiell erkannt [8, 9].

In den 1980er und 1990er Jahre wurden neue Therapieverfahren entwickelt: extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO); inhalatives Stickstoffmonoxid (iNO); Liquidventilation; Hochfrequenzbeatmung (HFVO); intrauterine Interventionstechniken, welche teilweise wieder verlassen wurden, z.T. in spezialisierten Zentren eingesetzt werden. Neue Beatmungsstrategien – im Sinne einer „gentle ventilation“ – führten zu erhöhten Überlebensraten [6, 10-12].

1.1.3 Inzidenz, Formen & klinische Symptomatik

Die Inzidenz von angeborenen Zwerchfeldefekten beträgt bei lebendgeborenen Kindern etwa 1 : 2500 bis 1 : 3000 [3, 8, 13-15].

Der häufigste Typ ist mit 80 - 95% der Fälle die *Bochdalek-Hernie*, welche im postero-lateralen Teil des Zwerchfells, im Bereich des Trigonum lumbocostale, lokalisiert ist und hauptsächlich linksseitig vorkommt [3, 16, 17].



Abbildung 1 Röntgen-Thorax eines Neugeborenen mit linksseitiger CDH [1]

Der Bruchinhalt besteht aus den Abdominalorganen. Der klinische Schweregrad ist u.a. abhängig von dessen Ausmaß – manchmal sind nur einzelne Darmschlingen in den Thoraxraum verlagert, im schwersten Fall ein Großteil der intraabdominellen Organe. Eine Zwerchfellhernie vom Bochdalek-Typ wird sehr häufig bereits am ersten Lebenstag, bzw. in den ersten Lebensstunden als neonatologischer Notfall mit progredienter Dyspnoe und Zyanose, symptomatisch [1].

Anteriore Morgagni-Hernien, auch als Morgagni-Larrey, parasternale oder retrosternale Zwerchfellhernie bezeichnet, sind mit weniger als 2 - 5 % der Fälle weitaus seltener [3, 17, 18]. Morgagni-Hernien sind vor allem rechtsseitig lokalisiert, die Herniation erfolgt durch das Trigonum sternocostale, welches auch als Foramen Morgagni bezeichnet wird [19].

Diese Form der CDH ist normalerweise durch einen Bruchsack umschlossen und oft relativ klein. Daher fallen Morgagni-Hernien häufig erst im Säuglings- oder Kleinkindalter, viele sogar erst beim Erwachsenen, durch respiratorische oder gastrointestinale Symptome auf [16, 18]. Manchmal werden sie auch nur zufällig, z.B. auf Thorax-Röntgenaufnahmen, entdeckt [18, 20]. Eine weitere Form ist die recht seltene *zentrale Hernie*. Bei dieser CDH ist der zentrale sehnige (amuskuläre) Anteil des Zwerchfells betroffen [3].

Bilaterale Zwerchfellhernien kommen ebenfalls selten, bei 1 – 2 % der Patienten, vor [21, 22].

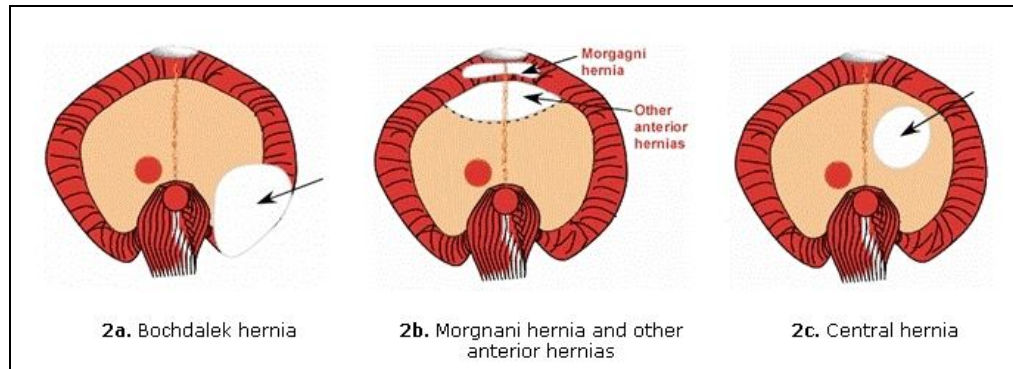


Abbildung 2 Formen der kongenitalen Zwerchfellhernie [3]

Nur in Einzelfällen findet man eine komplette *Aplasia* des Zwerchfells [23]. Die Inzidenz der *Zwerchfellrelaxation* ist schwierig zu schätzen, da diese manchmal mit einer Bochdalek-Hernie co-existiert oder als solche fehlklassifiziert wird [3].

Alle Formen zusammengenommen, tritt die kongenitale Zwerchfellhernie in circa 80 - 85 % der Fälle linksseitig, in 10 – 15 % rechtsseitig und bei 1 - 2 % der Patienten bilateral auf [2, 3, 22].

1.1.4 Ätiologie und Pathogenese

1.1.4.1 Überblick

In den meisten Fällen kann eine Kombination aus genetischer Prädisposition und (terratogenen) Umweltfaktoren als ursächlich angenommen werden. Die genaue Ätiologie und Pathogenese der kongenitalen Zwerchfellhernie ist jedoch letztendlich wenig verstanden [24].

Die Retinoid-Hypothese geht von Störungen der Homöostase des Vitamin-A-Zyklus aus, welche eine wichtige Rolle in der normalen Fetalentwicklung spielt [25]. Weiterhin werden verschiedene exogene terratogene Faktoren als Auslöser diskutiert. Dazu zählen: Virusinfekte während der Schwangerschaft, Alkohol, ionisierende Strahlung, Nitrofen, Medikamente, Insektizide und andere toxische Substanzen [13, 25].

1.1.4.2 Genetik

Bei den meisten Patienten ist die Familienanamnese negativ. Daher wurde die CDH oftmals als sporadisch auftretende Fehlbildung bezeichnet. Allerdings weiß man inzwischen, dass viele „sporadische Anomalien“ eine genetische Ursache haben.

Beck et al. wiesen bei 2 % der Kinder mit isolierter CDH und bei 34 % der Patienten mit CDH und Begleitfehlbildungen chromosomale Anomalien nach [26]. Klaassens und Mitarbeiter analysierten cytogenetische Daten von 200 CDH-Patienten und fand bei 12 % Auffälligkeiten - in 7 % der Fälle lagen numerische und bei 5 % strukturelle Chromosomenanomalien vor [27].

Zu den numerischen Anomalien, bei welchen eine häufigere Assoziation mit einer CDH beschrieben ist, zählen die Trisomien (13, 18 und 21) und das Turner-Syndrom (45 XO).

Strukturelle Chromosomenanomalien – Deletionen, Duplikationen, Inversionen und Translokationen – kommen ebenfalls häufig vor [28]. Obwohl strukturelle Anomalien fast aller Chromosomen beschrieben sind, erscheinen einige Regionen häufiger betroffen zu sein [28]. Insbesondere der lange Arm von Chromosom 15 – die Region 15q24 bis 15q26 – spielt wohl eine wichtige Rolle bei der Zwerchfellentwicklung [28, 29]. In diesen Bereichen sind vermutlich Kandidaten-Gene für CDH lokalisiert [3, 29, 30].

Ein kleiner Anteil der angeborenen Zwerchfellhernien tritt im Rahmen einer syndromalen Erkrankung auf, mehr als 50 genetische Syndrome sind beschrieben. So kann eine CDH bei Trisomie 13 (6 %), Trisomie 18 (10 %) und Trisomie 21 sowie bei Triploidie (2 %) auftreten, weiterhin ist das gehäufte Auftreten beim Turner- und Pallister-Kilian-Syndrom (Tetrasomie 12p) beschrieben [3, 26, 28].

Bei einigen dieser Syndrome, wie dem Fryns- oder dem Donnai-Barrow-Syndrom stellt die CDH ein Kardinalsymptom dar [3, 28]. Bei anderen, wie dem Wiedemann-Beckwith-Syndrom, ist der Anteil der Individuen mit CDH deutlich geringer, übersteigt jedoch immer noch die Inzidenz in der Normalbevölkerung [28].

1.1.4.3 Pathogenese der Zwerchfellentwicklung

Das normale Zwerchfell entwickelt sich zwischen der 4. – 12. SSW und bildet eine kontinuierliche muskuläre Trennwand zwischen Thorax und Abdomen [3]. Bei der CDH ist dieser embryologische Prozess gestört.

Die Lunge entsteht aus dem Endoderm, das Zwerchfell entwickelt sich aus dem Mesoderm. Theorien zur Pathogenese gehen von der Vorstellung aus, dass ein Ereignis während eines spezifischen Zeitfensters in der Embryonalperiode, wenn diese Keimblätter besonders empfindlich sind, zu Veränderungen an Endo- und Mesoderm führen und schließlich in Defekten an den genannten Organen resultieren [13].

Es wird angenommen, dass der Ursprung der (Bochdalek-)CDH in einer Fehlentwicklung der Pleuroperitonealen Falte (PPF), einer transienten Vorläuferstruktur, die später mit dem Septum transversum zum reifen Zwerchfell fusioniert, begründet ist [17, 31].

Im Einzelnen geht man davon aus, dass es zu einer abnormen Entwicklung der mesenchymalen Komponente der PPF kommt – bevor das Diaphragma in der 5. - 7. Gestationswoche durch Einwanderung von myogenen Zellen und Axonen muskularisiert und innerviert wird [3, 17, 32].

1.1.4.4 Lungenhypoplasie

Bei der angeborenen Zwerchfellhernie sind auch die Differenzierung und Reifung der Lungen gestört [14]. Die hypoplastischen Lungen sind durch eine verminderte Anzahl und Differenzierung von Atemwegen und Pulmonalgefäßen gekennzeichnet [33, 34]. Die Lungenarterien sind insgesamt dünner, weisen jedoch (v.a. peripher) eine muskuläre Wandhypertrophie auf [35]. Das Lungenparenchym ist ebenfalls hypoplastisch, die Entwicklung der in geringerer Anzahl ausgebildeten Alveolen verläuft verzögert, die alveolare Gesamtoberfläche ist stark reduziert [36].

Bei der kongenitalen Zwerchfellhernie ist vor allem die ipsilaterale Lunge, auf der Seite des Zwerchfelldefekts, hypoplastisch (*siehe Abbildung 3*). In geringerem Ausmaß ist oftmals auch der kontralaterale Lungenflügel von der Hypoplasie betroffen [14, 35, 37].

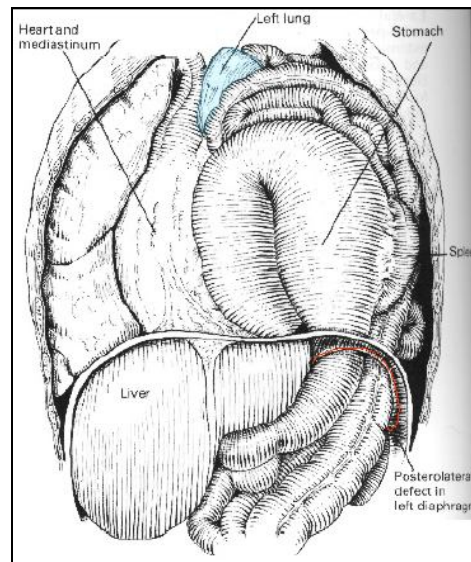


Abbildung 3 Posterior-laterale Zwerchfellhernie mit hypoplastischer linker Lunge [38] nach [39]

Die Pathogenese der Lungenhypoplasie beruht im Wesentlichen auf zwei Mechanismen: zum einen scheint die abnormale Lungenentwicklung zusammen mit oder sogar *vor* dem Zwerchfelldefekt zu entstehen [3, 40, 41]. Sekundär kommt es dann durch den Prolaps der Abdominalorgane in den Thorax zur Verdrängung und Kompression des Lungenparenchyms, was die pulmonale Entwicklung zusätzlich beeinträchtigt [3, 41, 42, S. 104-106]. Das Ausmaß der pulmonalen Hypoplasie und das Vorhandensein bzw. der Schweregrad einer pulmonalen Hypertonie werden von den meisten Autoren als die wichtigsten determinierenden Faktoren hinsichtlich der Prognose der Patienten angesehen [13, 43-45].

1.1.4.5 Pulmonale Hypertonie

Eine pulmonale Hypertonie kommt bei Neugeborenen mit CDH häufig vor [46-48]. Echokardiographische Untersuchungen legen die Vermutung nahe, dass ein erhöhter pulmonal-vaskulärer Widerstand und rechtsventrikulärer Druck nahezu universale Befunde sind, selbst bei Patienten ohne klinisch manifeste Symptome. Die Druckerhöhung im Pulmonalkreislauf kann über die Operation bzw. die Neonatalperiode hinaus persistieren [48].

Ursachen und Triggerfaktoren sind die Unterentwicklung der hypoplastischen Lungen, Fehlentwicklung und -funktion pulmonalarterieller Gefäße, sowie ein endogenes NO-Defizit im Lungengefäßsystem [3, 13, 49]. Bei CDH-Patienten besteht also bereits pränatal ein fixierter erhöhter pulmonal-vaskulärer Widerstand auf dem Boden der strukturellen Veränderungen [47]. Diese sind bei reifen Neugeborenen deutlicher ausgeprägt als bei Frühgeborenen [3].

Postnatal hinzukommende Faktoren, die zu einer weiteren - potentiell reversiblen - Tonuserhöhung der Pulmonalgefäße führen können, sind Hypoxie, Azidose, Stress, Schmerzen, Hyperkapnie oder die mechanische Beatmung, es kann ein circulus vitiosus entstehen [47, 50, S. 263].

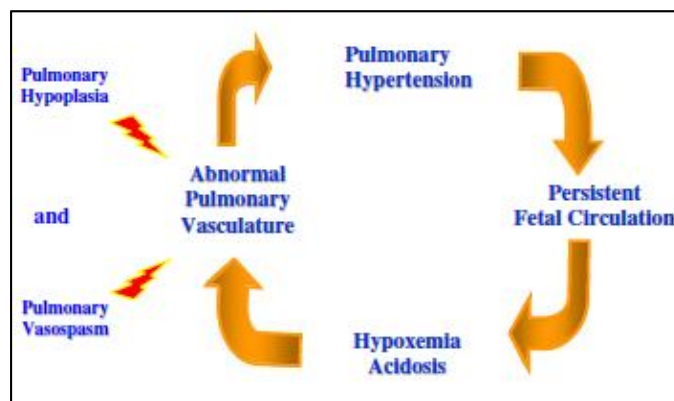


Abbildung 4 Pathophysiologie der pulmonalen Hypertonie bei CDH [11]

Zur medikamentösen Therapie einer pulmonalen Hypertonie werden Vasodilatoren verwendet: inhalatives Stickstoffmonoxid (iNO), Phosphodiesteraseinhibitoren (Sildenafil, Enoximone), Prostacyclin (Epoprostenol), oder Endothelin-Rezeptorantagonisten (Bosentan). Allerdings besteht bezüglich Nutzen und Risiko dieser Medikamente bei CDH-Patienten in der Fachliteratur kein Konsens [8, 14, 46, 48, 51, 52].

1.1.5 Begleitfehlbildungen

Die kongenitale Zwerchfellhernie kann als isolierte Fehlbildung vorkommen, mit anderen Malformationen assoziiert sein (CDH⁺) oder im Rahmen eines definierten Syndroms auftreten [27, 28]. Insbesondere kardiale Begleitfehlbildungen verschlechtern die Prognose [1, 8, 14, 53].

Die Häufigkeit assoziierter Fehlbildungen wird in der Literatur in einem breiten Bereich von 30 – 81 % angegeben, zumeist liegend die Angaben jedoch zwischen 40 und 60 % [3, 8, 14, 26, 28]. Es werden gastrointestinale, urogenitale, ZNS- oder Skelett-Anomalien diagnostiziert, sowie insbesondere Fehlbildungen des kardiovaskulären Systems. [8, 14, 16, 26, 28]. Das häufige Vorliegen weiterer Fehlbildungen stützt die Annahme einer abnormen Entwicklung während verschiedener Stadien der Organogenese [14].

Funktionelle kardiale Anomalien, wie ein persistierender Ductus arteriosus oder ein persistierendes Foramen ovale, werden in der Literatur oft nicht als „assozierte Fehlbildungen“ bezeichnet, sondern, ebenso wie die Lungenhypoplasie, als zum „CDH-Syndrom“ gehörende Anomalien [54, 55]. Auch die häufige intestinale Malrotation wird meist nicht als assoziierte Malformation gewertet und von einigen Autoren sogar als „obligatorisch“ bezeichnet [54, 56].

1.1.6 Therapie

Idealerweise wird eine CDH bereits pränatal diagnostiziert, so dass die Geburt des Kindes in einem Perinatalzentrum geplant werden kann [51, 57, 58]. Zwei Studien aus dem Jahr 2004 zeigten, dass Zentren mit höheren Fallzahlen – mindestens sechs, respektive 12 CDH-Patienten pro Jahr - ein besseres Outcome haben [59, 60].

Obwohl es in der internationalen Fachliteratur keine allgemeinen Therapie-Richtlinien gibt, besteht weitgehend Konsens über das Vorgehen bei pränatal bekannter Zwerchfellhernie:

- Geburt: vaginale Entbindung oder Sectio caesarea in einem tertiären Perinatalzentrum; möglichst > 37 SSW, um eine bestmögliche Lungenreife zu gewährleisten [58, 61]
- bei Frühgeburtlichkeit < 34 SSW: pränatal Steroide; *kein* Surfactant [51, 61, 62]
- postnatal: sofortige Intubation, Legen einer Magensonde, Sedierung und Analgesie. Maskenbeatmung kontraindiziert [2, 8, 51, 58, 61]
- vorsichtige Beatmungsstrategie (PIP 20 - 25 cmH₂O, PEEP 2 – 5 cmH₂O), permissive Hyperkapnie [2, 8, 58, 61, 62]
- bei pulmonaler Hypertonie: Einsatz vasoaktiver Substanzen, z.B. iNO [2, 8, 61]
- ggf. ECMO [2, 58, 61]
- chirurgische Korrektur erst nach kardiopulmonaler Stabilisierung [2, 8, 51, 58, 61, 62]

1.1.7 Morbidität und Mortalität

Durch Fortschritte bei der Entwicklung moderner Therapieverfahren und neuer Beatmungsstrategien wurde die Mortalität der CDH in den letzten Jahren kontinuierlich gesenkt. Allerdings gibt es beträchtliche Unterschiede zwischen einzelnen Zentren, in der internationalen Fachliteratur variieren die Angaben zu Überlebensraten von 70 % bis 94 % [6, 63-67].

Bessere Überlebenschancen durch moderne Therapiemöglichkeiten bedeutet auch, dass es unter den erfolgreich operierten Kindern einige gibt, welche noch vor wenigen Jahren gestorben wären. Dies resultiert jedoch in einer erhöhten Morbidität dieser Patienten, insbesondere in den ersten Lebensjahren [8].

Nachuntersuchungen ergaben, dass ein Teil dieser Patienten an gastroösophagealem Reflux, Gedeihstörung, eingeschränkter Zwerchfellfunktion, verzögerter neurologischer Entwicklung, Hörverlust oder Reherniation leidet [56, 68-73]. Auch orthopädische Veränderungen, z.B. Thoraxasymmetrien oder skoliotische Wirbelsäulenveränderungen sind bei diesen Kindern häufiger zu finden [69, 72, 74].

In einigen Studien sind pulmonale Folgeschäden bei dieser Patientengruppe festgestellt worden. Diese sind zum einen auf die Grunderkrankung (Lungenhypoplasie, pulmonale Hypertonie) zurückzuführen, bzw. entstehen infolge der Operation (Pleuraergüsse, Pneumo- oder Chylothoraces) und der Beatmungstherapie (Volu- und Barotrauma). Ein Teil der Patienten leidet an einer bronchopulmonalen Dysplasie [68, 69, 71].

Obstruktive und restriktive Ventilationsstörungen werden bei diesen Patienten diagnostiziert, außerdem wird über gehäufte pulmonale Infekte berichtet [74-77]. Laut einer Untersuchung zur Langzeitmorbidität treten diese respiratorischen Probleme jedoch vor allem in den ersten drei Lebensjahren auf [78].

Studien zur Atemfunktion bei CDH-Patienten im ersten Lebensjahr werden im *Abschnitt 1.3* ausführlich vorgestellt.

1.2 Atemfunktionsdiagnostik

Bei Kindern mit einer kongenitalen Zwerchfellhernie werden Messungen der Atemfunktion durchgeführt, um Aussagen zu Art und Schweregrad einer pulmonalen Funktionsstörung treffen zu können. Mit Hilfe der AFD lässt sich die Prognose dieser Patienten leichter einschätzen. Es ist außerdem sinnvoll, bei diesen Kindern Verlaufskontrollen durchzuführen, da sich eine primär diagnostizierte Ventilationsstörung ändern, bzw. durch Wachstum und Reifung kompensiert werden kann.

Um den aktuellen Stand der Forschung umfassend und verständlich darstellen zu können, werden zunächst Grundlagen der Lungenfunktion und deren Bestimmung erläutert, sowie ein kurzer Überblick über Störungen der Atemfunktion gegeben.

1.2.1. Grundlagen der Atemfunktion - Bedeutung der einzelnen Parameter

1.2.1.1 Atemmechanik

Die Luftströmung bei der Atmung wird durch die statischen und dynamischen Kräfte der Atemmechanik bestimmt. Bei der Inspiration müssen die elastischen Retraktionskräfte von Lunge und Thorax (Compliance) und die Reibungswiderstände des respiratorischen Systems (Resistance) überwunden werden [79, S. 1033].

- **Respiratorische Compliance**

Die respiratorische Compliance (C_{rs}) misst die Dehnbarkeit des gesamten respiratorischen Systems. Sie beschreibt definitionsgemäß den Quotienten aus einer Volumenänderung (ΔV) und der dafür notwendigen Druckänderung (Δp), also eine Volumen-Druck-Beziehung [80, S. 32].

$$C_{rs} = \frac{\Delta V}{\Delta p} \text{ [ml/kPa]}$$

Die respiratorische Compliance setzt sich aus Lungen- (C_L) und Thoraxcompliance (C_{Th}) zusammen:

$$\frac{1}{C_{rs}} = \frac{1}{C_L} + \frac{1}{C_{Th}}$$

Da bei Neugeborenen der Thorax noch sehr dehnbar ist, C_{Th} also recht hoch, ist der Unterschied zwischen pulmonaler und respiratorischer Compliance gering [42, S. 81]

Die respiratorische Compliance ist jedoch nicht nur von den elastischen Eigenschaften der Lunge, sondern auch vom Volumen abhängig. Der ermittelte Wert für C_{rs} differiert je nach Lungenvolumen, da Volumen und Compliance sich gegenseitig beeinflussen [81]. So führt eine Verminderung der FRC zu einer reduzierten Compliance – und eine erniedrigte Compliance resultiert in einer geringeren funktionellen Residualkapazität [82, S. 383].

- **Respiratorische Resistance**

Die respiratorische Resistance (R_{rs}) ist das Maß für den Strömungswiderstand des respiratorischen Systems. Dieser muss vom Luftstrom während der In- und Expiration überwunden werden [80, S. 26]. Die Resistance stellt eine Druck-Fluss-Beziehung dar und ist als Druckänderung (Δp) pro Einheit Atemgasfluss (V') definiert [80, S. 26, 83, S. 202].

$$R_{rs} = \frac{\Delta p}{V'} \quad [\text{kPa/L/s}]$$

Die Resistance des gesamten respiratorischen Systems (R_{rs}) setzt sich aus dem Atemwegswiderstand (R_{aw}), der Resistance der Lunge (R_L), sowie der Resistance des Thorax (R_{Th}) wie folgt zusammen:

$$R_{rs} = R_{aw} + R_L + R_{Th}$$

Wie viel genau die einzelnen Komponenten von Lungen-, Thorax- und Atemwegsresistance zur Gesamtresistance beim Neugeborenen und jungen Säugling beitragen, ist noch nicht abschließend geklärt. Einige Studien legen jedoch nahe, dass der Atemwegswiderstand R_{aw} den weitaus größten Anteil an R_{rs} stellt und R_{Th} und R_L verhältnismäßig gering sind [84-86].

Für die vorliegende Studie wurden nur die Daten zur Resistance des gesamten respiratorischen Systems (R_{rs}) ausgewertet.

Die Resistance wird, ebenso wie die Compliance, vom Lungenvolumen beeinflusst. Bei Änderung des Lungenvolumens ändert sich das Lumen der (kleinen) Atemwege. Bei tiefer Inspiration werden die Bronchiolen gedehnt, die Resistance dadurch verringert. Bei Ausatmung - und somit abnehmendem Lungenvolumen – verringert sich der Zug der elastischen Fasern auf die Bronchiolen wieder und der Atemwegswiderstand steigt an [83, S. 40].

1.2.1.2 Lungenvolumina

Das Luftvolumen, das sich bei Atemruhelage – also am Ende einer normalen Expiration - in der Lunge befindet wird als funktionelle Residualkapazität (FRC) bezeichnet. Bei bodyplethysmographischer Bestimmung wird dieses endexpiratorische Luftvolumen auch als

thorakales Gasvolumen (TGV) oder als FRC_{pleth} bezeichnet. Der Unterschied zwischen FRC und TGV ist das Luftvolumen, welches nicht an der Ventilation teilnimmt („gefangene Luft“), also jegliche Luft hinter verengten oder verlegten Atemwegen, diese wird beim TGV mitbestimmt [79, S. 1032].

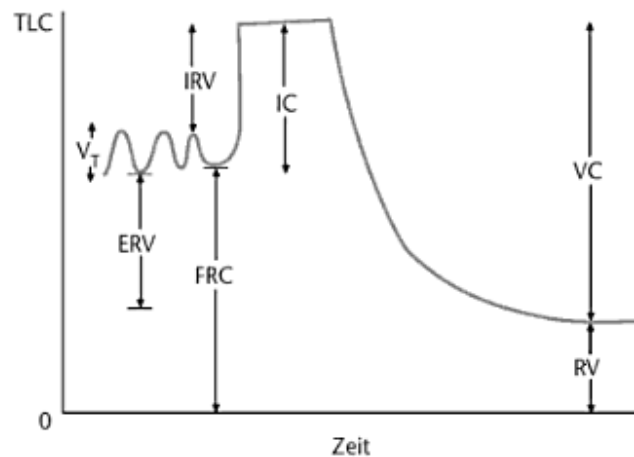


Abbildung 5 Lungenvolumina

aus [83, S. 144]

Der Vollständigkeit halber werden noch die übrigen Lungenvolumina und -kapazitäten definiert. Die FRC ergibt zusammen mit der Inspirationskapazität (IC) die totale Lungenskapazität (TLC) - das nach maximaler Inspiration in der Lunge enthaltene Luftvolumen. Die Vitalkapazität (VC) ist das größte Luftvolumen, das nach maximaler Inspiration ausgeatmet werden kann [79, S. 1032]. Das inspiratorische Reservevolumen (IRV) kann nach normaler Inspiration noch zusätzlich eingatmet, das expiratorische Reservevolumen (ERV) nach normaler Expiration noch maximal ausgeatmet werden. Das Residualvolumen (RV) ist die Luftmenge, die sich nach maximaler Ausatmung noch in der Lunge befindet [83, S. 146].

1.2.1.3 Ruheatmungsparameter

- Atemfrequenz (Af): Anzahl der Atemzüge pro Minute. $Af = \frac{\text{Atemzüge}}{\text{min}}$
- Atemzugvolumen (V_t): Luftvolumen, welches während eines normalen Atemzyklus ein- bzw. ausgeatmet wird
- Das Atemminutenvolumen (AMV) ist das Produkt aus Atemzugvolumen (V_t) und Atemfrequenz (Af) und beschreibt das Volumen, welches innerhalb einer Minute ventiliert wird:

$$AMV = Af \times V_t$$

Die Normwerte der Atemfunktionsparameter für Neugeborene und Säuglinge sind an entsprechender Stelle in der Diskussion, *Abschnitt 5.2.2*, aufgeführt.

1.2.2 Messmethoden

1.2.2.1 Okklusionstechnik

Die Parameter der Atemmechanik – respiratorische Compliance (C_{rs}) und Resistance (R_{rs}) – können mit Hilfe der sogenannten Okklusionstechniken ermittelt werden. Diese Messmethoden erlauben eine nicht-invasive Messung der Atemmechanik bei spontan atmenden Neugeborenen und Säuglingen. Es kommt die Multiple Occlusion Technique (MOT) oder die Single Breath Occlusion Technique (SBOT) zur Anwendung [87]. Die Daten für die vorliegende Studie wurden mit Hilfe der Single Breath Occlusion Technique im „SensorMedics 2600“ ermittelt.

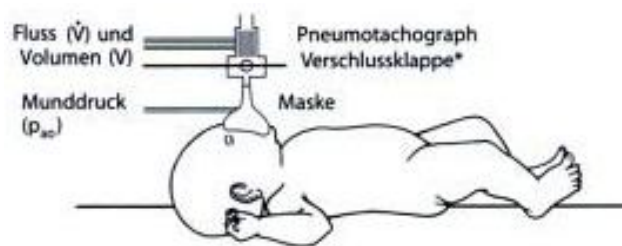


Abbildung 6 Atemfunktionsdiagnostik mittels Okklusionstechnik [83, S. 189]

Die Atemmechanik wird durch Messung von Atemfluss, Volumen und Druck an der Atemwegsöffnung unter passiven Bedingungen – während Relaxation der Atemmuskulatur – bestimmt. Diese Relaxation kann durch den Hering-Breuer-Reflex (HBR) erzeugt werden. Dabei wird während der Ausatmung ein kurzzeitiger Atemwegsverschluss durchgeführt. Es kommt zur Aktivierung von pulmonalen Dehnungsrezeptoren, wodurch der HBR induziert und das Atemzentrum gehemmt wird. Dadurch kommt es zu einer kurzen Atempause und Verlängerung der Expirationszeit, mit gleichzeitiger Relaxation der Atemmuskulatur. Dabei kann ein Druckausgleich im respiratorischen System stattfinden, so dass der an der Atemwegsöffnung gemessene Druck die elastischen Rückstellkräfte des gesamten respiratorischen Systems reflektiert - daraus können dann C_{rs} und R_{rs} errechnet werden [83, S. 187 f., 88].

1.2.2.2 Bodyplethysmographie

Mit Hilfe der Bodyplethysmographie können der Atemwegswiderstand (R_{aw}) und das thorakalen Gasvolumen (TGV), auch als FRC_{pleth} bezeichnet, bestimmt werden. Dabei wird das gesamte im Thorax enthaltene Luftvolumen, inklusive „gefangener Luft“, gemessen [83, S. 184]. Für diese Studie wurde das TGV analysiert.

Das Kind befindet sich innerhalb des Plethysmographen (einer geschlossenen Kammer) und atmet über eine Maske durch einen Pneumotachographen (PNT), welcher die Änderungen in Atemfluss und Atemzugvolumen registriert. Während das Kind ruhig atmet, wird der PNT über einen Verschlussmechanismus kurzzeitig – zwischen 0,1 und 1,3 Sekunden – geschlossen. Während dieser Okklusion macht das Kind weiterhin Atemanstrengungen, dadurch wird die im Thorax enthaltene Luft komprimiert und ausgedehnt. Während der kurzen Momente ohne Atemfluss, entspricht der Druck an der Mundöffnung dem Druck in der Lunge.



Abbildung 7 Atemfunktionsdiagnostik im Baby-Bodyplethysmographen
aus: Informationen zur Baby-Bodyplethysmographie, Firma Jaeger

Das TGV wird aus den gleichzeitig registrierten Änderungen von Munddruck und Volumenänderung im Plethysmographen (welches die Änderungen im Luftvolumen der Lunge reflektiert) automatisch errechnet [83, S. 184, 89].

1.2.2.3 Ruheatmungsanalyse

Die Parameter der Ruheatmung können am gleichen Messplatz wie die Parameter der Atemmechanik (für diese Studie ebenfalls im SensorMedics 2600) bestimmt werden. Das Kind befindet sich mit leicht überstrecktem Kopf in Rückenlage und atmet über eine Maske, welche an einen Pneumotachographen (PNT) angeschlossen ist. Durch die Atemflussmessungen am Mund können mit Hilfe des PNT die Atemfrequenz (Af), der Atemfluss und, durch Integration des Atemflusses, das Atemzugvolumen (V_t) gemessen werden.

1.2.3 Pathologie der Atemfunktion - Ventilationsstörungen

Bei **obstruktiven Ventilationsstörungen** ist die respiratorische *Resistance erhöht*. Dies kann durch Sekret in den Atemwegen (z.B. bei Bronchitis) oder Bronchospasmus (Asthma) verursacht werden. Ein weiteres Beispiel ist die Bronchiolitis bei Säuglingen.

Bei schwerer obstruktiver Ventilationsstörung und bei zu kurzer Expirationszeit kommt es infolge einer Überblähung zu einer *erhöhten funktionellen Residualkapazität* [42, S. 39].

Restriktive Ventilationsstörungen entstehen bei vermindertem Lungenvolumen (z.B. Lungenhypoplasie, Pneumothorax, Zwerchfellhochstand), Erkrankungen der umgebenden Strukturen (z.B. Pleuraerguss, Pneumothorax, Z.n. Operation mit Eröffnung des Thorax), durch Surfactant-Funktionsstörungen oder infolge von Parenchymveränderungen der Lunge (z.B. bei Pneumonie) [42, S. 39, 80, S. 41].

Gemeinsames Merkmal dieser Erkrankungen ist eine *verminderte Compliance* des Atemapparats, d.h. die Dehnungsfähigkeit von Lungen und/oder Thoraxwand ist eingeschränkt. Außerdem können die *Lungenvolumina – V_t , FRC* - vermindert sein.

Neben obstruktiven und restriktiven Störungen der Atmung gibt es auch **kombiniert obstruktiv-restriktive Ventilationsstörungen**. Beispiele hierfür sind die bronchopulmonale Dysplasie oder das Mekoniumaspirations-Syndrom [42, S. 39].

1.3 Lungenfunktion von Patienten mit CDH im ersten Lebensjahr

In der folgenden Tabelle wird ein Überblick über die Literatur zur Lungenfunktion von CDH-Patienten im ersten Lebensjahr gegeben. Bereits in den 1990er Jahren entstanden einige Publikationen zur Atemfunktionsdiagnostik bei CDH-Patienten, die aktuellsten Studien stammen aus den letzten Jahren. In dieser Tabelle sind nur Studien, bzw. Teilergebnisse aufgeführt, in denen zumindest partiell die gleichen Parameter (FRC, Compliance, Resistance, Atemfrequenz, Atemzug- und Atemminutenvolumen) und Patientenkollektive (überlebende CDH-Patienten, AFD postoperativ) wie in der vorliegenden Arbeit untersucht wurden.

Tabelle 1 Studien zur Lungenfunktion von CDH-Patienten im 1. Lebensjahr

Autor Jahr	Anzahl der CDH-Patienten Untersuchungszeitpunkt (Alter)	Lungenfunktion wichtigste Ergebnisse
Nakayama et al. 1991 [90]	8 Neugeborene 1. und 7. Lebenstag	Crs ↓
Dimitriou et al. 1995 [57]	14 Neugeborene 1.-2. postoperativer Tag	Crs ↓ Vt ↓
Kavvadia et al. 1997 [91]	11 Neugeborene 1.- 4. postoperativer Tag	Crs ↓ FRC ↓
Antunes et al. 1995 [92]	15 Neugeborene postoperativ: Tag 3 und 7	C _L ↓ FRC ↓
Proquitté et al. 2010 [93]	7 Neugeborene vor Extubation (8 [6 - 22] Tage)	Crs ↓ FRC ↓
Keller et al. 2004 [94]	8 Neugeborene vor Extubation (32,5 +/-16,1 Tage)	Crs ↓
Röhr et al. 2009 [95]	26 NG und Säuglinge 56 (23 – 130) Tage	Crs ↓ FRC normal Af ↑ Vt ↓
Koumbourlis et al. 2006 [44]	28 Säuglinge 2,6 +/-0,5 Monate	FRC ↓/ normal /↑ Crs ↓ Rrs ↑
Dotta et al. 2007 [77]	13 Säuglinge 4,5 (3 - 9) Monate	Crs normal FRC normal Rrs ↑ Af ↑
Keller et al. 2007 [96]	13 Säuglinge 1 Jahr	Af ↑ Vt ↓

C_{rs} – respiratorische Compliance, C_L - Lungencompliance, R_{rs} – respiratorische Resistance, FRC – funktionelle Residualkapazität, Af – Atemfrequenz, V_t – Atemzugvolumen, AMV – Atemminutenvolumen, NG - Neugeborene

Obwohl in diesen Studien verschiedene AFD-Methoden, Messzeitpunkte und Einschlusskriterien verwendet wurden, lassen sich zumindest einige allgemeine Aussagen treffen:

Bei Kindern mit einer kongenitalen Zwerchfellhernie werden in den ersten Lebenswochen zumeist eine erniedrigte Compliance und reduzierte Lungenvolumina gemessen – es liegt also eine *restriktive Ventilationsstörung* vor [44, 57, 76, 90-92, 94, 95].

Diese kann im Verlauf durch eine *Obstruktion* [44, 77] – erkennbar u.a. an einer erhöhten respiratorischen Resistance - kompliziert werden. Weitere Publikationen, z.B. von Boas [76] und Nakayama et al. [97] bestätigen dies, z.T. entwickelt sich eine bronchiale Hyperreaktivität. Da in letztgenannten Studien jedoch völlig andere Parameter untersucht wurden, sind diese nicht in der Tabelle mit aufgeführt.

Im weiteren Verlauf kann sich die funktionelle Residualkapazität normalisieren [44, 77, 95], oder sogar erhöht sein [44].

Aufgrund der Ventilationsstörung kann bei diesen Patienten ein *pathologisches Atemmuster* mit reduziertem Atemzugvolumen und erhöhter Atemfrequenz vorliegen [95, 96].

Die konkreten Messwerte der einzelnen Studien werden genauer in der Diskussion, *Abschnitt 5.2.2*, betrachtet.

II Ziele dieser Arbeit und Fragestellung

Zielsetzung dieser Arbeit war es, das Krankheitsbild und den stationären Verlauf von Neugeborenen mit einer angeborenen Zwerchfellhernie retrospektiv zu analysieren, die Ergebnisse der Atemfunktionsuntersuchung dieser Patienten auszuwerten und mit einem Kontrollkollektiv zu vergleichen. Außerdem interessierte, ob sich prognostische Parameter für das pulmonale Outcome identifizieren lassen.

Daraus ergeben sich folgende Fragen:

1. Ist das hier untersuchte Patientenkollektiv mit in anderen Publikationen analysierten CDH-Patienten vergleichbar? Es erfolgte eine genauere Charakterisierung der Zwerchfellhernie, sowie eine Auswertung perinataler Parameter, von Daten der Operation, Beatmungstherapie und des postoperativen Verlaufes von 26 im Zeitraum 1993 bis 2003 in der Klinik für Neonatologie der Charité Campus Mitte (CCM) behandelten Kindern mit einer kongenitalen Zwerchfellhernie.
2. Unterschieden sich die Parameter der Atemfunktionsdiagnostik (thorakales Gasvolumen, respiratorische Compliance, respiratorische Resistance, Atemzugvolumen, Atemfrequenz und Atemminutenvolumen) bei Kindern mit einer angeborenen Zwerchfellhernie im Alter von 32 Tagen (Median) signifikant von den Werten Neugeborener ohne pulmonale Fehlbildung?
3. Lassen sich Risikofaktoren (z.B. pränatale Diagnose, Geburtsmodus, Geburtsgewicht, Gestationsalter, APGAR-Werte, Lokalisation der Zwerchfellhernie, Hernieninhalt, Begleitfehlbildungen, Zeitpunkt der Operation, Operationstechnik, Komplikationen, intensive Beatmung oder lange Beatmungsdauer) für ein pathologisches Ergebnis der Atemfunktionsdiagnostik identifizieren?

III Patienten und Methoden

3.1. Patienten

3.1.1 CDH-Patienten

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden die Daten der pränatalen Diagnosestellung, des postnatalen Verlaufs, sowie die Ergebnisse der Atemfunktionsdiagnostik von 26 Kindern mit einer angeborenen Zwerchfellhernie ausgewertet.

Einschlusskriterien

- Patienten mit kongenitaler Zwerchfellhernie (CDH) oder Zwerchfellrelaxation (mit klinisch nicht differenzierbarer Symptomatik)
- an der Charité geboren und operiert oder vor der Operation in die Klinik für Neonatologie der Charité (Campus Mitte) verlegt
- Operation der CDH in der Neonatalperiode (≤ 28 d)
- AFD im Zeitraum Anfang Januar 1993 bis Ende Dezember 2003

Ausschlusskriterien

- keine Atemfunktionsdiagnostik
- perinatal verstorben
- Infekt der Atemwege im Zeitraum von zehn Tagen vor der Untersuchung

Wie in *Abbildung 8* dargestellt, wurden in der Klinik für Neonatologie der Charité Campus Mitte (CCM) 36 Kinder mit CDH im Zeitraum 1993 bis 2003 geboren.

Bei fünf Kindern wurde keine Atemfunktionsdiagnostik durchgeführt. Ein Patient wurde erst nach dem 28. Lebenstag (außerhalb der Neonatalperiode) operiert und konnte daher nicht in die Studie aufgenommen werden. Der Zustand von vier Kindern war derart schlecht, dass sie noch vor einer möglichen Operation verstorben sind.

Somit konnten die Daten von 26 Patienten mit kongenitaler Zwerchfellhernie für die Analyse berücksichtigt werden.

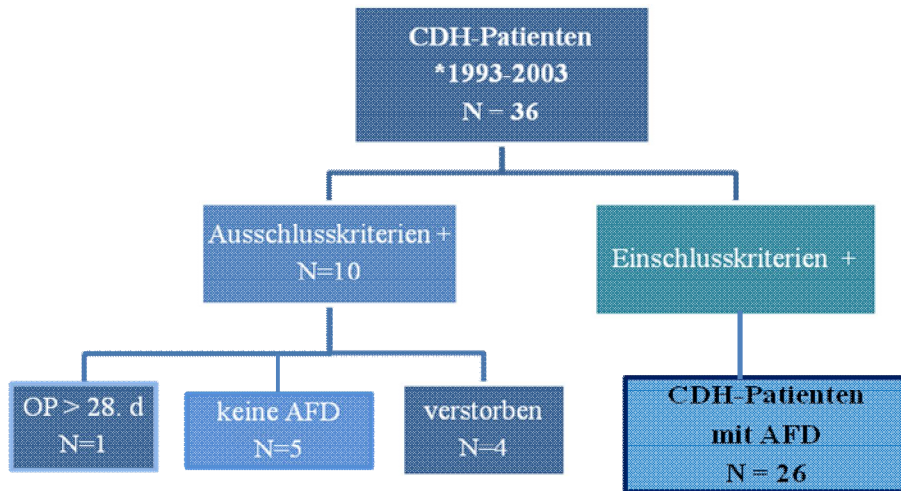


Abbildung 8 Studienkollektiv der CDH-Patienten

3.1.2 Kontrollgruppe

Es wurden 26 hinsichtlich Gewicht und Länge bei AFD zusammenpassende Patienten ohne pulmonale Fehlbildung oder Lungenerkrankung als Kontrollpopulation ausgewählt. Diese Kinder waren entweder vollkommen gesund ($n = 16$) oder hatten eine nephrologische Malformation bzw. Auffälligkeit im Ultraschall ($n = 9$). Ein Proband wurde aufgrund von Husten untersucht.

Einschlusskriterien

- Atemfunktionsdiagnostik innerhalb der ersten Lebenswochen
- AFD zwischen 1993 und 2003
- kein signifikanter Unterschied zur Studiengruppe hinsichtlich Körpergröße und Körpergewicht bei AFD

Ausschlusskriterien

- pulmonale Fehlbildung oder Erkrankung
- Beatmung oder Atemunterstützung (CPAP, O₂)
- Infekt der Atemwege im Zeitraum von zehn Tagen vor der Untersuchung

3.2. Aktenanalyse – Diagnosen und klinischer Verlauf

Der perinatale Verlauf von 26 Patienten mit einer kongenitalen Zwerchfellhernie wurde retrospektiv mit Hilfe der Patientenakten und der Operationsberichte erhoben. Dazu gehörte die genauere Charakterisierung der Zwerchfellhernie, Daten der Diagnosestellung, von Geburt und Erstversorgung, Operation, sowie Parameter der Beatmung und des weiteren klinischen Verlaufs. Von den Kindern der Kontrollgruppe wurden ebenfalls einige Stammdaten (Diagnose, Geburtsmodus, Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geschlecht) erfasst.

Tabelle 2 Aus den Krankenakten und Operationsberichten erhobene Parameter

Diagnosestellung: Zeitpunkt der Diagnosestellung (pränatal: < 20. SSW; 20. - 26. SSW, 27. - 32. SSW \geq 33. SSW; postnatal)
Geburt und Erstversorgung: Geburtsmodus, Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geschlecht, 1- und 5-Minuten-APGAR, NA-pH
CDH und weitere Diagnosen: <ul style="list-style-type: none"> • Position der CDH, Intrathorakale Abdominalorgane • Begleitfehlbildungen
Beatmung: <ul style="list-style-type: none"> • Beatmungsparameter (erste 10 Beatmungstage): PIP_{mean}; $PEEP_{mean}$; V_{tmean}; FiO_{2max}; PIP_{max} • Dauer der Atemunterstützung: Beatmungsdauer; Dauer CPAP, Dauer O₂-Therapie
Operation: Lebensstunde (präoperative Stabilisierungszeit), Art des Defektverschlusses
Klinischer Verlauf: <ul style="list-style-type: none"> • Komplikationen, Medikamente (Katecholamine, Vasodilatoren) • Liegedauer

SSW – Schwangerschaftswoche; NA-pH – Nabelarterien-pH; PIP_{mean} - mittlerer Beatmungsspitzenndruck; $PEEP_{mean}$ - mittlerer positiver endexpiratorischer Druck; V_{tmean} - mittleres Beatmungsvolumen; FiO_{2max} - maximale Sauerstoffkonzentration; PIP_{max} - maximaler Beatmungsspitzenndruck; O₂ – Sauerstoff

Bei beatmeten Patienten werden die Einstellungen der Beatmungsparameter in den Krankenakten stündlich dokumentiert. Für diese Analyse wurde für die aufgenommenen Parameter (PIP , $PEEP$, V_t) jeweils ein Tagesmittelwert (PIP_{mean} , $PEEP_{mean}$, V_{tmean}) gebildet.

3.3 Atemfunktionsdiagnostik

Die Atemfunktionsuntersuchungen wurden im Rahmen der Diagnostik während des stationären Aufenthalts im Zeitraum 1993 - 2003 durchgeführt. Für diese Arbeit wurden die Messwerte, sowie Alter und Körpermaße bei der AFD von Patienten- und Kontrollgruppe aus der Datenbank des AFD-Labors retrospektiv erfasst und ausgewertet.

3.3.1 Messverfahren und analysierte Parameter

Im Baby-Bodyplethysmographen (Jaeger, Würzburg) wurde das thorakale Gasvolumen ermittelt. Die Parameter der Atemmechanik – respiratorische Compliance C_{rs} und Resistance R_{rs} - wurden mit Hilfe des SensorMedics 2600 (Sensormedics, Anaheim, CA, USA) und der Single Breath Occlusion Technique errechnet. Die Ruheatmungsparameter wurden ebenfalls mit dem SensorMedics 2600 bestimmt.

Die methodischen Grundlagen der Atemfunktionsdiagnostik wurden im *Abschnitt 1.2.2* ausführlich erläutert.

3.3.2 Messablauf

Da sich die Kinder für die Atemfunktionsdiagnostik in ruhigem Schlaf befinden sollten, wurde eine milde Sedierung mit Chloralhydrat (50 mg/kg per os) durchgeführt.

Die Messung der Atemfunktionsparameter wurde standardisiert in Rückenlage, Kopf in Mittelposition, durchgeführt. Dadurch soll eine möglichst freie und unbehinderte Atmung gewährleistet sein. Nach einer 5 – 20-minütigen Adaptationszeit wurden die Parameter der Ruheatmung und das TGV gemessen. Danach wurde die Single Breath Occlusion Technique zur Messung der Atemmechanik durchgeführt.

Die Untersuchungen wurden immer von der gleichen medizinisch-technischen Assistentin durchgeführt, um untersucherbedingte Messabweichungen zu vermeiden.

Während der Messungen wurden Herzfrequenz, Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung fortlaufend registriert und überwacht (Novometrix, Bad Ems). Beide Messgeräte (SensorMedics 2600 und der Baby-Bodyplethysmograph) wurden täglich neu kalibriert.

Eine schriftliche Einwilligung der Eltern wurde vor der Untersuchung eingeholt (*siehe Anhang I*). Im Rahmen des Behandlungsvertrages mit der Charité stimmten die Eltern auch der Weiterverwendung der Daten für wissenschaftliche Zwecke zu.

3.3.3 Befundung

Die Befundung der Atemfunktionsmessungen erfolgte durch das ärztliche Team der Klinik für Neonatologie der Charité (CCM) unter der Leitung von Prof. Dr. med. Wauer.

Der AFD-Befundbogen ist im *Anhang II* wiedergegeben.

Bei der Analyse der AFD-Daten wurde auf folgende Fragestellungen fokussiert:

- Ventilationsstörung vorhanden? (ja, nein oder latent)
- Art der Ventilationsstörung (obstruktiv, restriktiv, kombiniert)
- Schweregrad der Ventilationsstörung (leicht, mäßig, schwer)
- Lokalisation einer obstruktiven Ventilationsstörung (zentral, peripher, kombiniert)

3.4 Datenauswertung

Die Datenanalyse wurde mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS („Statistical Package for the Social Sciences“) durchgeführt. Die Ergebnisse sind – sofern nicht anders angegeben - als Median, Minimum und Maximum im Text, den Tabellen und Abbildungen angegeben.

Die graphische Darstellung erfolgte als Boxplots, Säulen- oder Kreisdiagramm.

Als statistisch signifikant gilt eine Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$. Als hoch signifikant gilt $p < 0,01$, und $p < 0,001$ ist als höchst signifikant definiert.

3.4.1 Deskriptive Statistik

Zunächst wurden die Daten der Diagnosestellung, der Operationsberichte, des klinischen Verlaufs sowie die Beatmungsparameter der CDH-Patienten retrospektiv erhoben und analysiert.

Die Parameter $PEEP_{mean}$, PIP_{mean} und V_{tmean} entsprechen dem Tages-Mittelwert des jeweiligen Beatmungsparameters. Dieser Nomenklatur folgend entspricht PIP_{mean1} dem Mittelwert aller dokumentierten PIP-Werte des jeweiligen Patienten am ersten Beatmungstag. Ebenso wurde mit den Bezeichnungen für die Beatmungsparameter V_t und PEEP verfahren.

Die Angaben zum Gestationsalter wurden als vollendete Schwangerschaftswochen plus Tage (SSW + d) dargestellt. Im Ergebnisteil wurde, zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien, auch die Darstellung als Dezimalzahl gewählt.

Auch für die Kontrollgruppe wurden die entsprechenden Daten ausgewertet. Weiterhin wurden die Parameter der Atemfunktionsdiagnostik von Studien- und Kontrollgruppe analysiert.

3.4.2 Statistische Analyse

Die AFD-Ergebnisse, sowie einige Parameter zur genaueren Charakterisierung von Studien- und Kontrollgruppe (Gestationsalter, Geburtsgewicht, Alter und Körpermaße bei der AFD) wurden hinsichtlich signifikanter Unterschiede geprüft. Als Test auf Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test durchgeführt. Die Testung auf Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erfolgte mittels t-Test für unabhängige Stichproben. Bei nicht normalverteilten Variablen wurde der Mann-Whitney-Test verwendet. Bei Testung auf Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung bestimmter Merkmale (Geschlecht, Geburtsort, Geburtmodus) wurde der exakte Test nach Fisher angewandt.

Für die weitere Analyse wurden folgende Parameter ausgesucht: Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geburtsmodus, 1- und 5-min-APGAR-Wert, sowie der Nabelarterien-pH (NA-pH). Es wurden außerdem mögliche Zusammenhänge zwischen dem Zeitpunkt der Diagnose, dem Vorliegen von Begleitfehlbildungen sowie der Position der Zwerchfellhernie und der späteren pulmonalen Morbidität untersucht.

Für die Auswertung nach AFD-Subgruppen wurde als nicht-parametrischer Test auf allgemeine Gruppenunterschiede der Kruskal-Wallis-Test für mehrere unabhängige Stichproben angewendet. Die statistische Analyse auf signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen hinsichtlich bestimmter Werte (z.B. APGAR, Beatmungsparameter) wurde mit dem Mann-Whitney-Test durchgeführt. Unterschiede in der Verteilung bzw. Häufigkeit bestimmter Attribute (Position der CDH, Begleitfehlbildungen, etc.) wurden mit Hilfe des exakten Tests nach Fisher-Freeman-Halton untersucht.

IV. Ergebnisse

Die Ergebnisauswertung wird in drei Abschnitten besprochen. In Kapitel 4.1 werden die Parameter des klinischen Verlaufs von CDH- und Kontrollpatienten ausgewertet und die Gruppen miteinander verglichen. Im zweiten Teil, 4.2, werden die Ergebnisse der Atemfunktionsdiagnostik von Studien- und Kontrollgruppe analysiert. In Abschnitt 4.3 wird das Vorliegen einer prognostischen Aussagekraft einzelner Parameter des Krankheitsverlaufes für die spätere Atemfunktion der CDH-Patienten geprüft.

4.1 Diagnosen und klinischer Verlauf

4.1.1 Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe bestand aus 14 männlichen und 12 weiblichen Kindern. Das Geburtsgewicht betrug im Median 3300g (Minimum – Maximum: 2660g – 4200g), das Gestationsalter im Median 39 SSW (Minimum – Maximum: 35 – 42 SSW). 12 wurden per Sectio, 14 Kinder vaginal entbunden.

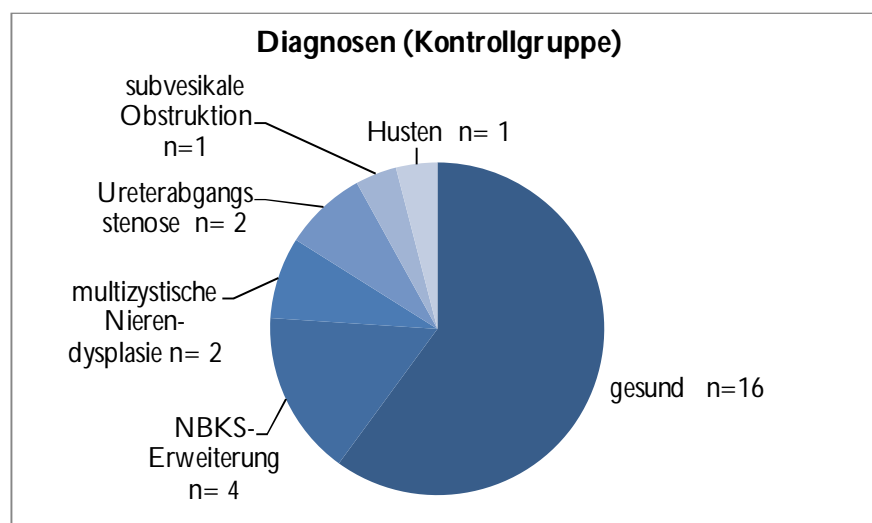


Abbildung 9 Diagnosen der Kontrollgruppe

Die Mehrzahl der Kinder waren gesunde Neugeborene. Neun Patienten hatten eine renale Anomalie: bei vier Patienten bestand eine Nierenbeckenkelchsystem (NBKS)-Erweiterung, bei zwei Kindern eine multizystische Nierendysplasie. Bei zwei Kindern wurde eine Ureterabgangsstenose, einmal eine subvesikale Obstruktion diagnostiziert. Ein Neugeborenes wurde auf Grund von „Husten unklarer Genese“ untersucht. Die Patienten der Kontrollgruppe wurden weder beatmet, noch erhielten sie Sauerstoff.

4.1.2 CDH-Patienten

Eine detaillierte Patientenbeschreibung der CDH-Gruppe ist in folgender Tabelle dargestellt.

Tabelle 3 Patientencharakteristika der CDH-Gruppe

Patient	Geschl.	GA (SSW)	GG (g)	Geburts- modus	Diagnose CDH	Begleitfehlbildungen		
						GIT	CVS	ZNS
1	m	32+0	2160	spontan	re	+	0	0
2	w	38+6	2400	Sectio	li	0	0	+
3	w	38+1	2560	Sectio	re	0	0	0
4	m	39+0	3670	Sectio	li	0	0	0
5	m	41+0	3530	spontan	li	0	0	0
6	w	35+4	2645	Sectio	li	0	0	+
7	m	32+5	2390	spontan	re	0	0	0
8	m	37+0	2250	Sectio	li	+	0	+
9	w	37+0	3100	Sectio	re	0	0	0
10	w	33+0	2490	spontan	li	0	0	0
11	m	37+3	2600	spontan	k.A.	0	0	+
12	m	39+0	3485	Sectio	li	0	0	0
13	m	37+6	2800	Sectio	li	0	+	0
14	m	35+5	2260	Sectio	li	0	+	0
15	w	38+4	2635	Sectio	li	0	0	0
16	m	39+0	3280	Sectio	li	0	0	0
17	w	40+5	2520	Sectio	re	0	0	0
18	w	35+6	2880	Sectio	li	0	0	0
19	w	37+6	2960	Sectio	li	0	0	0
20	w	38+0	3000	Sectio	ze	+	0	0
21	m	36+1	1580	Sectio	li	0	0	0
22	m	36+4	2800	Sectio	li	0	0	0
23	m	37+5	3300	Sectio	li	0	0	0
24	m	34+3	2300	Sectio	li	0	+	0
25	w	27+3	1085	spontan	li	0	0	0
26	m	36+0	2745	Sectio	Relaxatio	0	0	0

GA - Gestationsalter; SSW - Schwangerschaftswochen; GG - Geburtsgewicht, GIT - Gastrointestinaltrakt, CVS - Cardio-vaskuläres System; ZNS - zentrales Nervensystem; m- männlich; w- weiblich; li - links, re - rechts, ze - zentral; + - vorhanden; 0 - nicht vorhanden, k.A. - keine Angabe

4.1.2.1 Geburt und Erstversorgung

Geschlecht, Gestationsalter, Geburtsgewicht und Geburtsmodus der Patienten der CDH-Gruppe sind aus *Tabelle 3* ersichtlich. Eine Übersicht über die Daten der Gesamtgruppe (Median, Minimum – Maximum) gibt *Tabelle 6* im *Abschnitt 4.1.3*.

Die im Rahmen der Erstversorgung ermittelten APGAR-Werte lagen im Median bei 6 (Minimum – Maximum: 1 - 10), 7 (Minimum – Maximum: 4 - 10) und 8 (Minimum – Maximum: 6 - 10) für die erste, fünfte und zehnte Lebensminute. Der Nabelarterien-pH-Wert betrug im Median 7,32 (Minimum – Maximum: 7,05 - 7,45) bei den Patienten mit CDH.

4.1.2.2 Zeitpunkt der Diagnosestellung der CDH

Pränatal wurden 16 Patienten mit einer kongenitalen Zwerchfellhernie diagnostiziert, bei sieben Kindern wurde die Diagnose CDH erst postnatal gestellt. In drei Fällen gab es keine Angaben zum Diagnosezeitpunkt. Eine detaillierte Aufschlüsselung der prä- und postnatalen Diagnosezeitpunkte ist in *Abbildung 10* wiedergegeben.

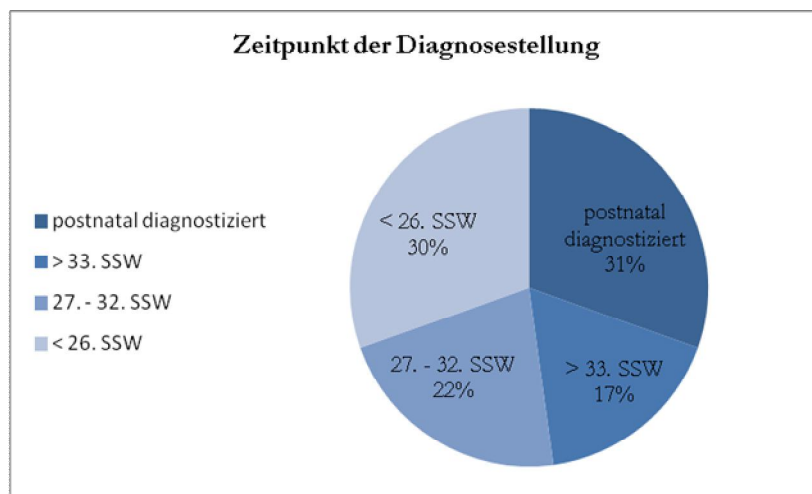


Abbildung 10 Zeitpunkt der Diagnosestellung

n = 23, davon n = 16 pränatal diagnostiziert, n = 7 postnatale Diagnose

4.1.2.3 Lokalisation der Zwerchfellhernie

Bei 18 Kindern (69 %) bestand eine linksseitige, in fünf Fällen eine rechtsseitige CDH (19 %). In einem Fall (4 %) lag ein zentraler Zwerchfelldefekt vor. Bei einem Patienten (4 %) wurde eine Relaxatio diaphragmatica diagnostiziert. Dieser Patient wurde in die CDH-Gruppe aufgenommen, da sich die Relaxatio mit einer klinisch nicht unterscheidbaren Symptomatik präsentierte. Bei einem weiteren Patienten gab es keine Angaben zur Position der Zwerchfellhernie.

4.1.2.4 Begleitfehlbildungen

15 Kinder (58 %) hatten eine isolierte Zwerchfellhernie, bei 11 Patienten (42 %) wurden weitere Anomalien diagnostiziert (CDH+). Es lagen kardiale und gastrointestinale Fehlbildungen, sowie Malformationen des zentralen Nervensystems vor.

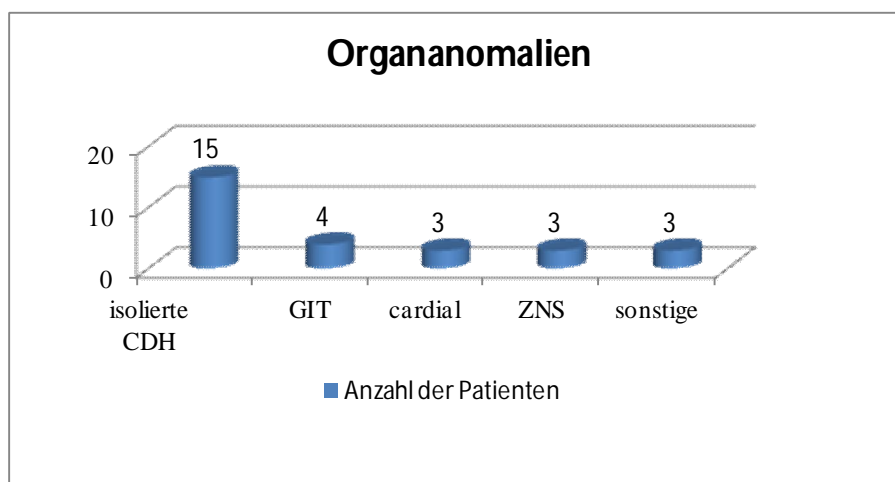


Abbildung 11 Begleitfehlbildungen bei den CDH-Patienten
n = 26; z.T. multiple Anomalien

Assoziierte Fehlbildungen des Gastrointestinaltraktes (GIT) lagen bei vier der 26 Kinder (15%) vor: Omphalozele (n = 1), Mikrodarm (n = 3).

Bei sechs CDH-Patienten (23 %) wurde während der Operation eine Nonrotation des Darms festgestellt, dies wurde jedoch nicht als nicht als CDH+ gewertet.

Herzvitien und Gefäßanomalien wurden bei drei Kindern (12 %) festgestellt: Vorhofseptumaneurysma (n=1), multiple Ventrikelseptumdefekte (n = 1); hypoplastischer Aortenbogen und hypoplastischer linker Ventrikel (n = 1), singuläre Nabelarterie (n = 1).

Atriale und kleine Ventrikelseptumdefekte, sowie ein persistierender Ductus arteriosus wurden nicht i.S. eines Herzfehlers gewertet.

Fehlbildungen des zentralen Nervensystems (ZNS) wurden bei drei (12 %) Patienten festgestellt: Dandy-Walker-Zyste (n = 1), Mikrocephalus (n = 2).

Sonstige Anomalien: isolierte Choledochuszyste (n = 1), einseitige Nierenbeckenerweiterung (n = 1), Kugelleber (n = 1).

Bei einem Kind bestand der Verdacht auf ein Cornelia de Lange-Syndrom.

4.1.2.5 Operation

Die CDH Patienten wurden im Median 21 Stunden (Minimum – Maximum: 1 – 184 h) post natum operiert. Von 20 Kindern waren die Operationsberichte vorhanden. Bei sechs dieser 20 Patienten (30 %) wurde ein Goretex-Patch zum Defektverschluss verwendet, bei 14 Kindern (70 %) war ein Primärverschluss möglich. Bei 11 Patienten waren genauere Angaben zur Größe des Zwerchfelldefektes dokumentiert, welcher im Median 8 (1 – 12) cm² groß war.

Mit Hilfe der Operationsberichte wurde auch die intrathorakale Lage von Abdominalorganen erfasst, zumeist lag ein Prolaps mehrerer Organe vor.

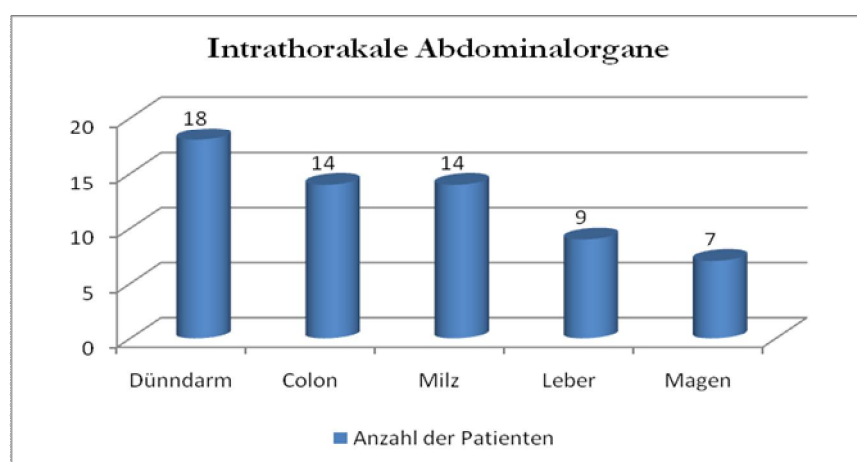


Abbildung 12 Intrathorakale Abdominalorgane n= 20 Patienten

4.1.2.6 Komplikationen

Tabelle 4 Komplikationen im klinischen Verlauf (n = 24 Patienten)

Art der Komplikation	Anzahl der Patienten (%)	Auftreten (Lebenstag)
		Median (Min. –Max.)
Arterielle Hypotonie ¹	15 (58%)	1. (1. – 6.)
		10 (3 – 18)
Pneumothorax ²	14 (54%)	2. (1. – 23.)
Pleuraerguss	11 (42%)	3. (1. – 6.)
Sepsis	8 (31%)	22. (4. – 39.)
Pulmonale Hypertonie ³	6 (23%)	
		1 (1 – 9)
Rezidiv der Zwerchfellhernie	3 (12%)	
Pneumonie	3 (12%)	21. (9. – 33.)

¹ Mit Katecholaminen therapierte arterielle Hypotonie.

² Zur Komplikation „Pneumothorax“ ist anzumerken, dass es sich dabei z.T. um postoperative, sich im Verlauf resorbierende thorakale Lufteinschlüsse handelte, seltener um einen „echten“ therapiebedürftigen Pneumothorax. Diese beiden Entitäten waren in den Akten jedoch in der Regel unter der Diagnose „Pneumothorax“ zusammengefasst, so dass die genaue Anzahl „echter“ Pneumothoraces retrospektiv nicht mehr zu ermitteln war.

³ Da im Datenerfassungsbogen keine Echokardiographieergebnisse aufgenommen wurden, sind nur die Patienten mit medikamentös behandelter Druckerhöhung im Pulmonalkreislauf als „Patienten mit pulmonaler Hypertonie“ aufgeführt. Von diesen sechs Kindern wurden fünf Patienten mit Stickstoffmonoxid (iNO), für im Median einen Tag (1 – 9 d) therapiert. Ein Kind wurde über 3 Tage mit intravenösem Flolan (Epoprostenol) behandelt.

Insgesamt kam es bei 24 der 26 Patienten während des Krankenhausaufenthaltes zu Komplikationen.

4.1.2.7 Atemunterstützung: Beatmung, CPAP und Sauerstofftherapie

Alle 26 CDH-Patienten wurden perioperativ beatmet. Von diesen erhielten 23 Kinder (89 %) CPAP (continous positive airway pressure) nach der Extubation. Weitere Details sind *Tabelle 5* zu entnehmen.

Tabelle 5 Form und Dauer der Atemunterstützung bei den Patienten der CDH-Gruppe

Atemunterstützung	Median	Minimum	Maximum
Beatmungsdauer (d)	14	4	92
PIP _{max} (cm H ₂ O)	26	18	36
FiO _{2max}	0,9	0,3	1,0
CPAP (d)	5	1	43
O ₂ -Therapie (d)	19	5	335

PIP_{max} = maximaler inspiratorischer Beatmungsdruck in cm Wassersäule; FiO_{2max} = maximale Sauerstoffkonzentration; d = Dauer in Tagen

4.1.2.8 Liegedauer

Die Liegedauer der CDH-Kinder in der neonatologischen Abteilung der Charité betrug im Median 36 (18 - 360) Tage.

4.1.3 Vergleichbarkeit von CDH- und Kontrollgruppe

In der folgenden Tabelle werden einige Daten von Studien- und Kontrollgruppe gegenübergestellt.

Tabelle 6 Vergleich von Studien- und Kontrollgruppe

	CDH-Gruppe n = 26	Kontrollgruppe n = 26	P
männlich (%)	15 (58 %)	14 (54%)	n.s. *)
Sectio (%)	20 (77 %)	12 (46%)	0,022 *)
Gestationsalter (SSW)	37 (27 – 41)	39 (35 – 42)	0,003 ***)
Geburtsgewicht (g)	2640 (1085 - 3670)	3300 (2660 – 4200)	<0,01 ***)
Alter bei AFD (d)	32 (1 - 130)	7 (1 - 75)	<0,001 **)
Körperlänge bei AFD (cm)	51 (46 – 61)	51 (46 - 60)	n.s. ***)
Gewicht bei AFD (g)	3060 (2500 - 5800)	3200 (2390 - 5930)	n.s. **)

n = Anzahl; d = Lebenstag; SSW = Schwangerschaftswochen

exakter Test nach Fisher **) Mann-Whitney-Test ***) t-Test Median (Min. -Max.)

Wie aus *Tabelle 6* hervorgeht, sind die Studien- und Kontrollgruppe ähnlich strukturiert, es finden sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Körpermaße bei der Atemfunktionsdiagnostik - Körperlänge und Gewicht – oder Geschlecht.

Die Unterschiede bezüglich Alter bei der AFD, Geburtsgewicht, Gestationsalter und Geburtsmodus sind jedoch signifikant.

4.2 Atemfunktionsdiagnostik

In diesem Abschnitt der Datenauswertung sind die Ergebnisse der Atemfunktionsdiagnostik (AFD) von Studien- und Kontrollgruppe dargestellt. Alle Patienten der CDH-Gruppe wurden innerhalb der ersten Lebenswochen atemfunktionsdiagnostisch untersucht. Da die Atemfunktionsdiagnostik m.H. der hier verwendeten Messmethoden erst nach Extubation und nur unter Spontanatmung möglich ist, konnte die AFD bei den CDH-Patienten erst in einem Alter von im Median 32 Tagen postnatal bzw. in einem postkonzeptionellen Alter von 42 Wochen (Median) stattfinden (*siehe Tabelle 6*).

4.2.1 Befunde der Atemfunktionsdiagnostik in der CDH-Gruppe

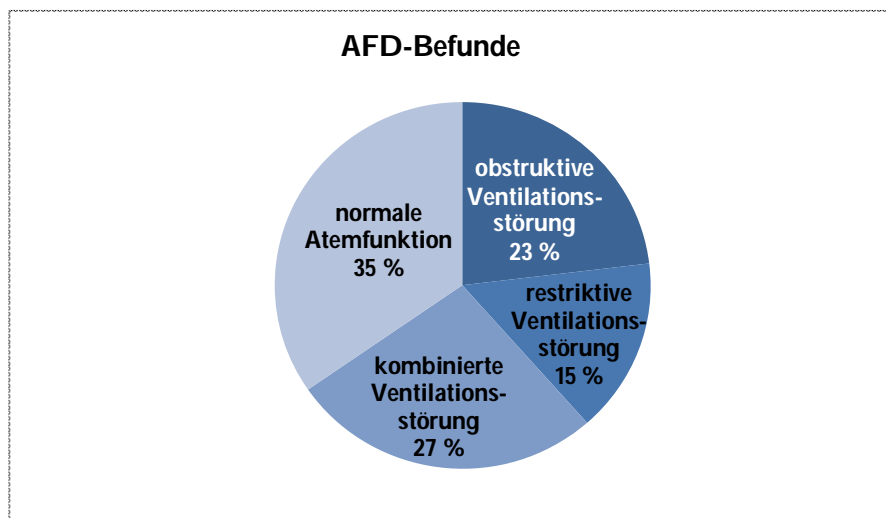


Abbildung 13 Verteilung der atemfunktionsdiagnostischen Befunde von Patienten der CDH-Gruppe (n = 26)

Nach den Befunden der Atemfunktionsdiagnostik ergeben sich vier Subgruppen bei den Patienten mit einer kongenitalen Zwerchfellhernie: neun Kinder hatten eine normale Lungenfunktion, sechs CDH-Patienten eine obstruktive, vier eine restriktive und sieben Patienten wiesen eine kombiniert obstruktiv-restriktive Ventilationsstörung auf.

In *Tabelle 7* sind die Atemfunktionsparameter der vier Subgruppen im Detail aufgeführt.

Tabelle 7 Atemfunktionsparameter der CDH-Patienten nach AFD-Subgruppen

	Obstruktion n=6	Restriktion n=4	kombinierte Ventilations- störung n=7	normale Atemfunktion n=9
C_{rs} (ml/kPa/kg)	9,2 (6,4-12,2)	4,0 (3,4-4,2)	6,3 (4,1-10,5)	9,4 (4,5-19,6)
R_{rs} (kPa/l/s)	8,26 (4,2 – 15,0)	5,65 (5,5 – 6,4)	9,9 (3,3 – 14,2)	5,79 (3,0 – 7,8)
TGV (ml/kg)	41,3 (34,8-53,1)	30,5 (29,0-50,5)	40 (23,6-50,8)	33,5 (28,3-46,7)
V_T (ml/kg)	5,7 (3,3-10,2)	3,7 (2,6-4,7)	4,5 (3,3-8,2)	6,2 (4,4-7,0)
Af (1/min)	61 (39-68)	71 (69-82)	75 (43-82)	62 (38-77)
AMV (ml/kg/min)	320 (212-400)	262,7 (215-328)	332,3 (247-359)	313,9 (254-499)

Af = Atemfrequenz; AMV= Atemminutenvolumen; C_{rs} = Respiratorische Compliance; R_{rs} = Respiratorische Resistance; TGV = Thorakales Gasvolumen; V_T = Atemzugvolumen (Tidalvolumen)
Median (Min.-Max.)

4.2.2 Vergleich der Atemfunktionsparameter zwischen CDH und Kontrollgruppe

Um die Ergebnisse der AFD besser interpretieren zu können, wurden die Atemfunktionsparameter der CDH-Patienten mit den Werten einer pulmonal gesunden Kontrollgruppe verglichen, die ebenfalls innerhalb der ersten Lebenswochen untersucht wurde.

Tabelle 8 Atemfunktionsparameter von CDH-Patienten und Kontrollgruppe

	CDH n = 26	Kontrollgruppe n = 26	p
C_{rs} (ml/kPa/kg)	7,6 (3,4-19,6)	11,6 (7,0-22,2)	< 0,001 *
R_{rs} (kPa/l/s)	6,3 (3,0 - 15,0)	4,9 (2,4 - 10,4)	0,013 **)
TGV (ml/kg)	36,3 (23,6 - 53,1)	33,5 (20,8 - 41,3)	0,01 *
V_T (ml/kg)	5,1 (2,62 - 10,25)	6,6 (4,3 - 10,6)	0,003 *
Af (/min)	67 (38 – 82)	49 (27 – 75)	< 0,001 *
AMV (ml/kg/min)	317,4 (212 – 500)	305,9 (190 – 488)	n.s.*

Af = Atemfrequenz; AMV= Atemminutenvolumen; C_{rs} = Respiratorische Compliance; R_{rs} = Respiratorische Resistance; TGV = Thorakales Gasvolumen; V_T = Atemzugvolumen (Tidalvolumen). Median (Min. - Max.)

* t-Test **) Mann-Whitney-Test

Im Ergebnis zeigt sich, dass die CDH-Patienten im Vergleich zu Kindern der Kontrollgruppe eine signifikant geringere pulmonale Compliance ($p < 0,001$) und ein signifikant niedrigeres Atemzugvolumen ($p = 0,003$) hatten, während die Atemfrequenz ($p < 0,001$), thorakales Gasvolumen ($p = 0,01$) und die respiratorische Resistance im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht waren ($p = 0,013$).

Für das Atemminutenvolumen (AMV) ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

4.3 Perinatale Risikofaktoren und AFD-Outcome

Einige Parameter des Krankheitsverlaufes sowie der Beatmungstherapie wurden im dritten Teil dieser Arbeit hinsichtlich einer möglichen prognostischen Aussagekraft für die spätere Atemfunktion (= AFD-Befund) der Kinder untersucht.

4.3.1 Zeitpunkt der Diagnosestellung der CDH

Tabelle 9 Zusammenhang zwischen Diagnosezeitpunkt und dem Ergebnis der AFD

Zeitpunkt der Diagnosestellung	Normale Atemfunktion (n=9)	Ventilationsstörung (n=14)	Ventilationsstörung			P*)
			Obstruktion (n= 5)	Restriktion (n=3)	Kombiniert (n=6)	
Pränatale Diagnose (n=16)	4 (25%)	12 (75%)	4	3	5	0,026
< 26. SSW (n=7)	0 (0%)	7 (100%)	2	1	4	<0,0001
27. - 32. SSW (n=5)	3 (60%)	2 (40%)	0	2	0	n.s.
≥33. SSW (n=4)	1 (25%)	3 (75%)	2	0	1	n.s.
Postnatale Diagnose (n=7)	5 (71%)	2 (29%)	1	0	1	n.s.

*) normale Atemfunktion vs. Ventilationsstörung (Exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton)

Es zeigte sich, dass die bereits pränatal diagnostizierten CDH-Patienten im Verlauf häufiger eine Ventilationsstörung aufwiesen (12/16 = 75%) als die erst postnatal diagnostizierten Kinder (2/7 = 29 %). Der Unterschied zwischen den Gruppen ist signifikant ($p = 0,026$).

Insbesondere wiesen alle Patienten (100 %), bei denen die Diagnose vor der 26. SSW gestellt wurde, eine Form der Ventilationsstörung auf ($p < 0,0001$). Besonders häufig wurde bei dieser Untergruppe die Diagnose einer obstruktiv-restriktiven Ventilationsstörung (4/7 = 57 %) gestellt.

4.3.2 Einfluss von Geburtsmodus und Frühgeburtlichkeit auf das AFD-Ergebnis

Tabelle 10 Einfluss von Geburtsmodus und Frühgeburtlichkeit auf das Ergebnis der AFD

	Normale Atemfunktion (n=9)	Ventilationsstörung (n=17)	Ventilationsstörung			P*)
			Obstruktion (n= 6)	Restriktion (n=4)	Kombiniert (n=7)	
Sectio (n=20)	5 (25%)	15 (75%)	5	3	7	n.s.
Spontangeburt (n=6)	4 (67%)	2 (33%)	1	1	0	n.s.
Frühgeburtlichkeit (n= 11)	5 (45%)	6 (55%)	0	2	4	n.s.

*) normale Atemfunktion vs. Ventilationsstörung (Exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton)

Bei den per Sectio geborenen Kindern wurde häufiger eine Ventilationsstörung diagnostiziert (15/20 = 75 %) als bei den spontan geborenen Patienten (2/6 = 33 %), dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Zwischen Frühgeburtlichkeit (< 37 SSW) und AFD-Outcome ergab sich ebenfalls kein Zusammenhang.

4.3.3 Gestationsalter, Geburtsgewicht, APGAR, NA-pH und AFD-Ergebnis

Tabelle 11 Zusammenhang von Gestationsalter, Geburtsgewicht, APGAR, NA-pH und AFD-Ergebnis

	Normale Atemfunktion (n=9)	Ventilationsstörung (n=17)	Ventilationsstörung			P*)
			Obstruktion (n= 6)	Restriktion (n=4)	Kombiniert (n=7)	
Gestationsalter (SSW) Median (Min.-Max.)	36,6 (27,4 –41)	37,4 (32,7-40,0)	37,9 (37,4 -39,0)	37,1 (32,7 – 40,0)	36,1 (34,4-38,9)	n.s.
Geburtsgewicht (g) Median (Min.-Max.)	2800 (1085-3670)	2600 (1580-3485)	2980 (2600-3485)	2540 (2390-2745)	2300 (1580-3100)	n.s.
1-min-APGAR Median (Min.-Max.)	7 (5-8)	5 (1-10)	6 (4-10)	5 (3-7)	4 (1-8)	n.s.
5-min-APGAR Median (Min.-Max.)	8 (6-9)	7 (5-10)	7 (7-10)	8 (7-8)	6 (5-9)	n.s.
NA-pH Median (Min.-Max.)	7,32 (7,20 – 7,45)	7,33 (7,05-7,25)	7,33 (7,24 – 7,45)	7,30 (7,25 – 7,40)	7,36 (7,05 – 7,41)	n.s.

*) normale Atemfunktion vs. Ventilationsstörung (Mann-Whitney-Test)

Die Analyse zeigte, dass die Kinder mit einer Ventilationsstörung ein geringeres Geburtsgewicht und einen niedrigeren 1- und 5-Minuten-APGAR-Wert hatten als die Patienten mit einer

normalen Atemfunktion, dies war jedoch nicht signifikant. Insbesondere die Patienten mit einer kombiniert obstruktiv-restriktiven Ventilationsstörung hatten das niedrigste Geburtsgewicht, das geringste Gestationsalter sowie die niedrigsten 1- und 5-min-APGAR-Werte. Die Unterschiede zwischen den Subgruppen sind jedoch nicht signifikant. Für den Nabelarterien-pH ergab sich ebenfalls kein Zusammenhang mit dem AFD-Befunden.

4.3.4 Einfluss von Position der CDH und Begleitfehlbildungen auf das AFD-Ergebnis

Tabelle 12 Zusammenhang von Position der CDH und Begleitfehlbildungen mit dem AFD-Ergebnis

	Normale Atemfunktion (n=9)	Ventilationsstörung (n=17)	Ventilationsstörung			P*)
			Obstruktion (n=6)	Restriktion (n=4)	Kombiniert (n=7)	
„nicht-linksseitige CDH“ (n=7)	1 (14%)	6 (86%)	1	4	1	0,014
CDH + (n=11)	4 (36%)	7 (64%)	2	1	4	n.s.

*) normale Atemfunktion vs. Ventilationsstörung (exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton)

Die Kinder mit einer nicht-linksseitig positionierten Zwerchfellhernie (rechtsseitige, zentrale CDH, Relaxatio diaphragmatica) hatten signifikant häufiger eine Ventilationsstörung (6/7 = 86 %) als eine normale Lungenfunktion (1/7 = 14 %, $p = 0,014$).

Auch die Patienten mit Begleitfehlbildungen (CDH⁺) wiesen häufiger eine Ventilationsstörung auf, dies war jedoch nicht signifikant.

4.3.5 Operation

4.3.5.1 Einfluss der präoperativen Stabilisierungszeit auf das AFD-Ergebnis

Tabelle 13 Zusammenhang des Operationstimings mit dem AFD-Ergebnis

	Normale Atemfunktion (n=9)	Ventilationsstörung (n=11)	Ventilationsstörung			P*)
			Obstruktion (n= 6)	Restriktion (n=4)	Kombiniert (n=7)	
Stabilisierungszeit (h) Median (Min. - Max.)	17 (7-170)	22 (1-184)	25 (19-184)	12 (1-26)	15 (4-25)	n.s.

*) normale Atemfunktion vs. Ventilationsstörung (Mann-Whitney-Test)

Die Dauer der präoperativen Stabilisierungszeit unterschied sich nicht signifikant zwischen den Patienten mit normaler Atemfunktion und den Kindern mit Ventilationsstörung im Verlauf.

4.3.5.2 Einfluss der Operationstechnik auf das Ergebnis der Atemfunktionsdiagnostik

Tabelle 14 Zusammenhang des Operationsverfahrens mit dem AFD-Ergebnis

Operationsverfahren	Normale Atemfunktion (n=9)	Ventilationsstörung (n=11)	Ventilationsstörung			P*)
			Obstruktion (n= 6)	Restriktion (n=4)	Kombiniert (n=7)	
Primärverschluss (n= 14)	9 (64%)	5 (36%)	1	2	2	n.s.
Patch (n=6)	0 (0%)	6 (100%)	2	2	2	0,014

*) normale Atemfunktion vs. Ventilationsstörung: exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton

Zwischen der Operationstechnik und AFD-Befund bestand ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,014$). So entwickelten alle sechs mittels Patch-Technik operierten Patienten (100 %) im Verlauf eine Form der Ventilationsstörung. Wohingegen von den 14 Patienten, bei welchen ein Primärverschluss möglich war, neun Kindern (64 %) postoperativ eine normale Atemfunktion hatten. Also alle Patienten mit einer späteren normalen Atemfunktion konnten mittels Primärverschluss operiert werden.

4.3.5.3 Zusammenhang von Hernieninhalt und AFD-Ergebnis

Tabelle 15 Zusammenhang von Hernieninhalt und AFD-Ergebnis

Hernieninhalt	Normale Atemfunktion (n=9)	Ventilationsstörung (n=11)	Ventilationsstörung			P*)
			Obstruktion (n= 6)	Restriktion (n=4)	Kombiniert (n=7)	
Magen im Thorax (n=7)	3 (43%)	4 (57%)	2	1	1	n.s.
Leber im Thorax (n=9)	3 (33%)	6 (66%)	1	3	2	n.s.
Milz im Thorax (n=14)	7 (50%)	7 (50%)	2	1	4	n.s.

*) normale Atemfunktion vs. Ventilationsstörung (Exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton)

Es wurde kein Zusammenhang zwischen der Hernierung bestimmter Abdominalorgane und dem AFD-Befund ersichtlich.

4.3.6 Einfluss von Komplikationen auf das Ergebnis der Atemfunktionsdiagnostik

Tabelle 16 Zusammenhang zwischen Komplikationen und AFD-Ergebnis

Komplikationen	Normale Atemfunktion (n=9)	Ventilationsstörung (n=17)	Ventilationsstörung			p*)
			Obstruktion (n= 6)	Restriktion (n=4)	Kombiniert (n=7)	
arterielle Hypotonie (n=15)	7 (47%)	8 (53%)	3	2	3	n.s.
Pneumothorax (n=14)	5 (36%)	9 (64%)	4	3	2	n.s.
Pleuraerguss (n=11)	3 (27%)	8 (73%)	3	2	3	0,039
Sepsis (n=8)	2 (25%)	6 (75%)	2	1	3	n.s.
pulmonale Hypertonie (n=6)	1 (17%)	5 (83%)	2	0	3	0,039

*) normale Atemfunktion vs. Ventilationsstörung (exakter Test nach Freeman-Halton)

Für die Komplikationen Pneumothorax, Sepsis und arterielle Hypotonie ergab sich kein Zusammenhang mit dem AFD-Befund. Wohingegen die 11 Kinder mit einem Pleuraerguss im Alter von vier Wochen signifikant häufiger eine Ventilationsstörung ($8/11 = 73\%$) als ein normales AFD-Ergebnis aufwiesen ($3/11 = 27\%$; $p = 0,039$). Auch die wegen einer pulmonalen Hypertonie mit Vasodilatoren therapierten Patienten entwickelten signifikant häufiger eine Ventilationsstörung ($5/6 = 83\%$), als eine normale Atemfunktion ($1/6 = 17\%$; $p = 0,039$).

Die Anzahl der Patienten mit anderen Komplikationen (Pneumonie, Rezidiv) war so gering, dass eine genauere Auswertung nach Subgruppen nicht sinnvoll erschien.

4.3.7 Einfluss der Beatmung auf das Ergebnis der AFD

4.3.7.1 Beatmungsdauer

Tabelle 17 Zusammenhang zwischen der Dauer der Beatmungstherapie und AFD-Ergebnis

Beatmungsdauer	Normale Atemfunktion (n=9)	Ventilationsstörung (n=17)	Ventilationsstörung			p [*])
			Obstruktion (n= 6)	Restriktion (n=4)	kombiniert (n=7)	
Beatmungsdauer (d) Median (Min.-Max.)	10 (4-28)	17 (6-92)	13 (9-28)	14 (6-43)	24 (11-92)	0,039

*) normale Atemfunktion vs. Ventilationsstörung (Mann-Whitney-Test)

Die Gruppen unterschieden sich signifikant hinsichtlich der Beatmungsdauer. Die Analyse mittels Mann-Whitney-Test ergab, dass die Patienten mit einer im Verlauf diagnostizierten Ventilationsstörung signifikant länger beatmet wurden als die Patienten mit normaler Atemfunktion ($p = 0,039$).

Subgruppenanalyse

Wie aus *Tabelle 17* und *Abbildung 14* ersichtlich, ergab sich eine graduelle Abstufung der Dauer der Beatmung nach AFD-Befund.

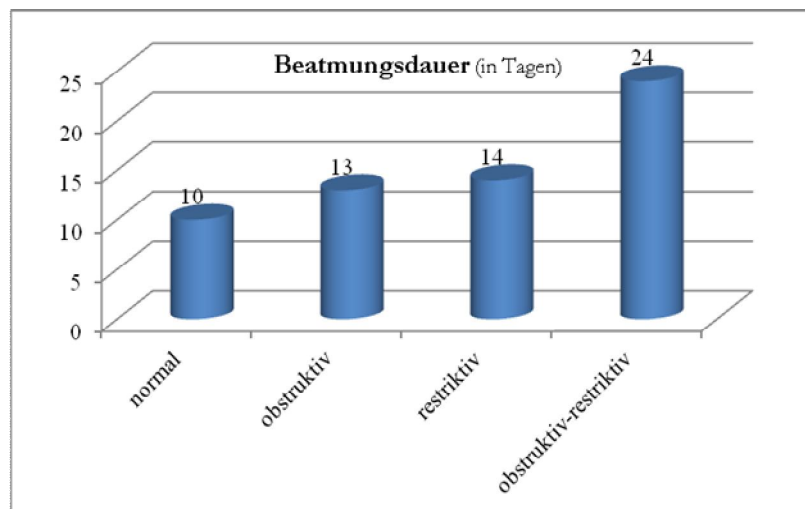


Abbildung 14 Dauer der Beatmungstherapie in den vier Subgruppen (Median)

„normal“ = Normalbefund in AFD (n=9); „obstruktiv“= obstruktive Ventilationsstörung (n=6); „restriktiv“= restriktive Ventilationsstörung (n=4), „obstruktiv-restriktiv“ = obstruktiv-restriktive Ventilationsstörung (n= 7)

Die Patienten mit einer Obstruktion wurden 13 Tage (Median) beatmet. Die Kinder mit einer späteren Restriktion erhielten über 14 Tage (Median) eine Beatmungstherapie. Die CDH-

Patienten mit einer im Verlauf diagnostizierten kombinierten Ventilationsstörung wurden über 24 Tage mechanisch beatmet.

Der Unterschied zwischen den Kindern mit einer obstruktiv-restriktiven Ventilationsstörung und den Patienten mit normaler Atemfunktion (im Median 10 Tage) ist hoch signifikant ($p = 0,008$).

4.3.7.2 Beatmungsintensität

Tabelle 18 Beatmungsparameter und Zusammenhang mit dem AFD-Ergebnis

Beatmungsparameter	Normale Atemfunktion (n=9)	Ventilationsstörung (n=17)	Ventilationsstörung			P *)
			Obstruktion (n= 6)	Restriktion (n=4)	kombiniert (n=7)	
PIP _{max} (cm H ₂ O)	23 (18-27)	28 (20-36)	25 (20-36)	27 (22-28)	30 (28-35)	0,006
FiO _{2max}	0,7 (0,3-1,0)	1,0 (0,35-1,0)	0,83 (0,45-1,0)	0,85 (0,35-1,0)	1,0 (1,0-1,0)	0,011
PIP _{mean1} (cm H ₂ O)	20 (16-25)	24 (17-28)	22 (17-27)	22 (21-24)	27 (23-28)	0,034
PEEP _{mean1} (cm H ₂ O)	3,0 (1,9-4,0)	3,0 (0,8-4,0)	3,2 (3,0-4,0)	2,9 (0,8-3,0)	3,0 (2,6-4,0)	n.s.
V _{tmean1} (ml/kg)	4,2 (1,4-6,9)	4,2 (1,9-5,4)	4,7 (3,9-5,2)	3,7 (1,9-5,2)	3,8 (2,9-4,8)	n.s.

PIP_{max} = maximaler Beatmungsspitzenwert; FiO_{2max} = maximale Sauerstoffkonzentration; PIP_{mean1} = mittlerer Beatmungsspitzenwert am 1. Therapietag; PEEP_{mean1} = mittlerer positiver endexpiratorischer Druck am 1. Therapietag; V_{tmean1} = mittleres Tidalvolumen am 1. Therapietag; (Median, Min. - Max.)

*) normale Atemfunktion vs. Ventilationsstörung (Mann-Whitney-Test)

Bei der Analyse der Beatmungsintensität ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Kindern mit einer im Verlauf normalen bzw. gestörten Atemfunktion hinsichtlich der Beatmungsparameter maximaler Beatmungsspitzenwert (PIP_{max}), mittlerer Beatmungsspitzenwert am 1. Therapietag (PIP_{mean1}) und maximaler Sauerstoffkonzentration (FiO_{2max}).

Die Kinder mit einer pathologischen Atemfunktion wurden mit einem maximalen Beatmungsdruck (PIP_{max}) von 28 cmH₂O (Median) ventiliert, die Patienten mit einem unauffälligen AFD-Ergebnis nur mit im Median 23 cmH₂O. Der Unterschied ist hoch signifikant ($p = 0,006$). Auch die Beatmungsspitzenwerte am ersten Therapietag unterschieden sich

deutlich: in der Gruppe ohne Ventilationsstörung lagen diese bei $PIP_{\text{mean1}} = 20 \text{ cmH}_2\text{O}$, bei den übrigen Kindern – mit späterer Ventilationsstörung – signifikant höher bei $24 \text{ cmH}_2\text{O}$ (jeweils Median; $p = 0,034$). Die Kinder mit einem pathologischem AFD-Befund wurden außerdem mit 100 % Sauerstoff beatmet ($FiO_{2\text{max}} = 1,0$; Median), wohingegen bei den Kindern mit einer späteren normalen Atemfunktion eine signifikant geringere maximale Sauerstoffkonzentration notwendig war ($FiO_{2\text{max}} = 0,7$, Median; $p = 0,011$).

Für das Tidalvolumen (V_{tmean1}) und den positiven endexpiratorischen Druck ($PEEP_{\text{mean1}}$) am ersten Therapietag bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Subgruppenanalyse

Bei der weiteren statistischen Analyse der Subgruppen zeigten sich für die Parameter PIP_{max} ; $FiO_{2\text{max}}$, PIP_{mean1} ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den Kindern mit normaler Atemfunktion und den Patienten mit einer kombinierten Ventilationsstörung. Die Unterschiede zwischen den übrigen Subgruppen waren nicht signifikant.

So wurden – wie aus *Abbildung 15* ersichtlich - die Patienten mit einer im Verlauf diagnostizierten obstruktiv-restriktiven Ventilationsstörung mit einem höheren maximalen Beatmungsspitzenwert ($PIP_{\text{max}} = 30 \text{ cmH}_2\text{O}$; Median) beatmet als die Kinder mit einer späteren normalen Atemfunktion ($PIP_{\text{max}} = 23 \text{ cmH}_2\text{O}$; Median). Dies ist statistisch höchst signifikant ($p = 0,000$).

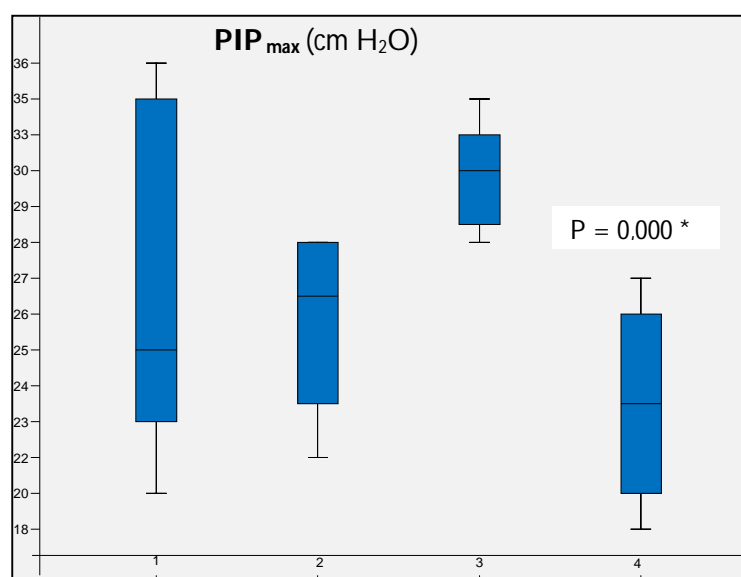


Abbildung 15 Maximaler Beatmungsspitzenwert PIP_{max} bei den vier Subgruppen

Boxplot-Diagramm: Der Median ist als waagerechte Linie dargestellt; Die Box wird durch das 25%- und das 75%-Quartil begrenzt; die über die Box hinausgehenden Striche repräsentieren Minimum und Maximum. 1 = obstruktive Ventilationsstörung, 2 = restriktive Ventilationsstörung, 3 = kombinierte Ventilationsstörung, 4 = Normalbefund
*normale AFD versus kombinierte Ventilationsstörung

Ein hoch signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen bestand auch beim mittleren Beatmungsspitzenruck am ersten Lebenstag. Bei den Kindern mit späterer normaler Atemfunktion wurde ein Druck von $PIP_{\text{mean1}} = 20 \text{ cmH}_2\text{O}$ (Median) appliziert, bei den Patienten mit kombinierter Ventilationsstörung betrug PIP_{mean1} im Median $27 \text{ cmH}_2\text{O}$ ($p = 0,002$).

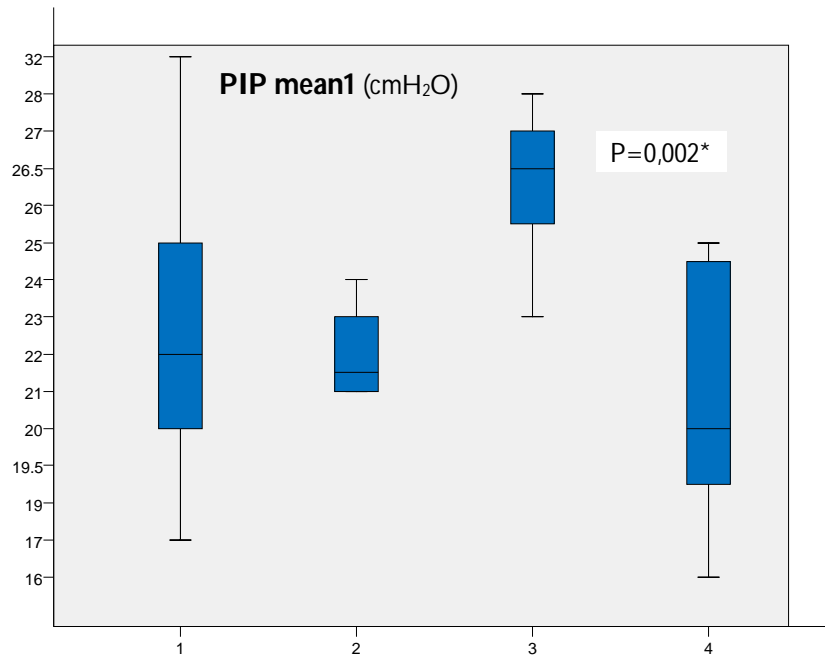


Abbildung 16 **Mittlerer Beatmungsspitzenruck am 1. Therapietag (PIP_{mean1})**

Boxplot-Diagramm: Der Median ist als waagerechte Linie dargestellt; Die Box wird durch das 25%- und das 75%-Quartil begrenzt; die über die Box hinausgehenden Striche repräsentieren Minimum und Maximum.

*normale AFD versus kombinierte Ventilationsstörung

Wie in *Abbildung 17* dargestellt, bestand außerdem ein Zusammenhang zwischen der maximalen Sauerstoffkonzentration ($FiO_{2\text{max}}$) und dem AFD-Outcome.

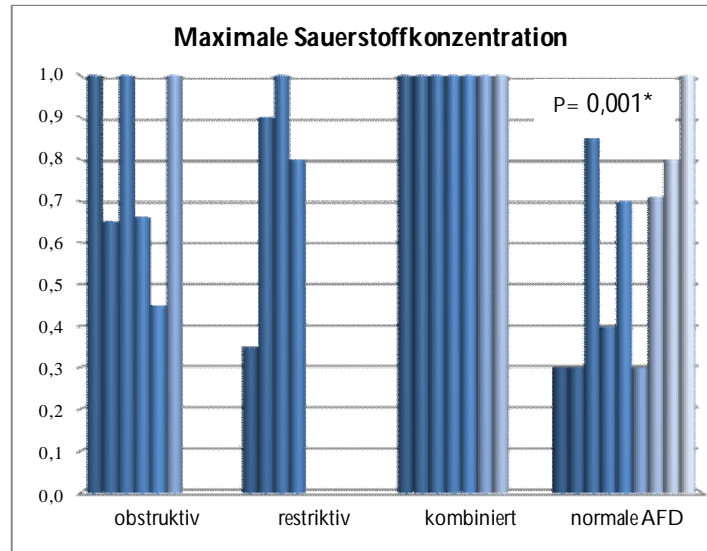


Abbildung 17 Maximale Sauerstoffkonzentration FiO_{2max} bei den vier Subgruppen

„obstruktiv“= Patienten mit obstruktiver Ventilationsstörung (n=6);

„restriktiv“ = Patienten mit restriktiver Ventilationsstörung (n= 4); „obstruktiv-restriktiv“

= Patienten mit kombiniert obstruktiv-restriktiver Ventilationsstörung (n= 7); normale AFD“ (n=9)

*normale AFD versus kombinierte Ventilationsstörung

Alle neun Kinder (100%), welche im Verlauf eine kombinierte Ventilationsstörung entwickelten, wurden mit 100% Sauerstoff beatmet ($FiO_{2max} = 1,0$). Der Unterschied zu den Patienten mit normaler Atemfunktion ($FiO_{2max} = 0,7$; Median) ist hoch signifikant ($p = 0,001$).

4.3.8 Ergebnis der Atemfunktionsdiagnostik und Hospitalisierungsdauer

Tabelle 19 Stationäre Aufenthaltsdauer bei den AFD-Subgruppen

	Normale AFD (n=9)	Ventilationsstörung (n=17)	Ventilationsstörung			P *)
			Obstruktion (n= 6)	Restriktion (n=4)	kombiniert (n=7)	
Liegedauer (in d)	28 (19-58)	38 (18-360)	30 (18-74)	36 (22-94)	106 (38-360)	0,066

*) normale Atemfunktion versus Ventilationsstörung (Mann-Whitney-Test); Median (Min. - Max.)

Die Patienten mit Ventilationsstörung waren länger hospitalisiert (38 Tage), als die Kinder mit normalem AFD-Ergebnis (28 Tage; jeweils Median). Dies ist jedoch nicht signifikant ($p = 0,066$).

Subgruppenanalyse

Bei Betrachtung der Hospitalisierungszeit der CDH-Patienten ergab sich eine graduelle Abstufung nach AFD-Befund. Die Aufenthaltsdauer der Patienten mit kombinierter Atemfunktionsstörung war mit 106 Tagen deutlich protrahierter als bei den Kindern ohne Ventilationsstörung (28 Tage; jeweils Median), der Unterschied ist hoch signifikant ($p = 0,003$).

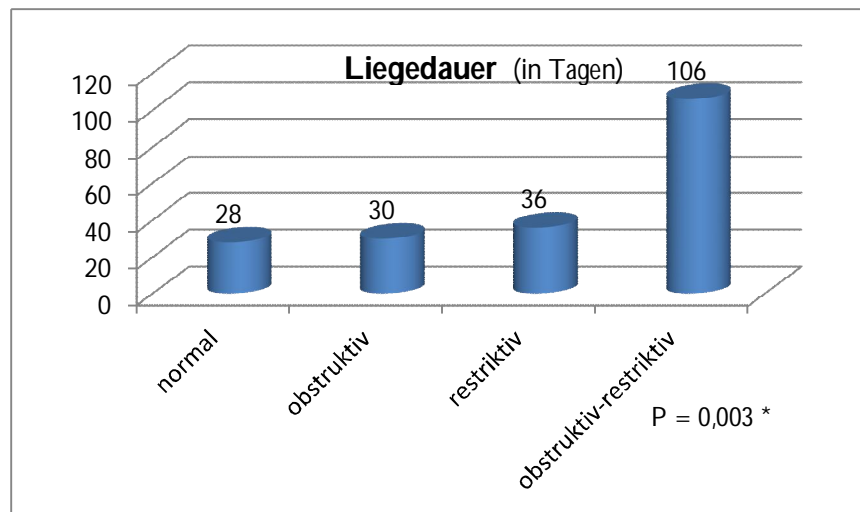


Abbildung 18 Liegedauer der CDH-Patienten nach AFD-Ergebnis

*normale AFD versus kombinierte Ventilationsstörung

Da das Ende des stationären Aufenthalts in den meisten Fällen *nach* dem AFD-Zeitpunkt lag, kann somit die Atemfunktionsuntersuchung hilfreich für die Prognose des weiteren kurzfristigen Verlaufes – in diesem Fall die Hospitalisierungsdauer – sein.

V Diskussion

5.1 Patientencharakteristika und klinischer Verlauf

In den folgenden Abschnitten werden die hier ermittelten Daten mit anderen Publikationen verglichen. Da in vorliegender Untersuchung nur überlebende CDH-Patienten analysiert wurden, könnte ein „allgemeiner“ Literaturvergleich problematisch sein, da Patientenkollektive mit sehr unterschiedlichen Schweregraden verglichen würden. Daher wurden möglichst nur Studien betrachtet, die ebenfalls überlebende Kinder mit einer kongenitalen Zwerchfellhernie untersuchten, bzw. wenn es sinnvoll erschien, noch ein Vergleich mit „Gesamtkollektiven“ aufgeführt.

5.1.1 Geburt und Erstversorgung

Bei 20 Kindern (77 %) erfolgte im hier untersuchten Studienkollektiv die Geburt per Sectio. Dies ist eine deutlich höhere Sectiorate, als die in der internationalen Literatur angegebene bei kongenitaler Zwerchfellhernie. So wurde in einer skandinavischen Multicenterstudie aus dem Jahr 2002 eine Sectiorate von 25 % bei CDH-Patienten ermittelt [64]. Betrachtet man hingegen die Sectiohäufigkeit bei überlebenden CDH-Patienten, so wird diese in anderen Publikationen mit einer breiten Spannweite 10 - 86 % angegeben [93, 98, 99].

Das Geburtsgewicht der CDH-Patienten war mit 2640g (Median) relativ niedrig. Das Gestationsalter der Patienten lag im Median bei 37,2 SSW; 11 der 26 Patienten (42 %) waren Frühgeborene. Somit ist das geringe Geburtsgewicht nachvollziehbar.

In verschiedenen anderen Studien liegt das Gestationsalter von überlebenden CDH-Patienten im Median bei 37,2 - 39 SSW [44, 69, 77, 93, 98, 100, 101], das Geburtsgewicht zwischen 2370g und 3175g [44, 69, 75, 77, 93, 98, 100-102]. Die Patientencharakteristika der hier untersuchten Studiengruppe sind damit vergleichbar.

Die APGAR-Werte von 6 (Min. – Max.: 1 - 10), 7 (Min. – Max.: 4 - 10) und 8 (Min. – Max.: 6 - 10) für die erste, fünfte und 10. Lebensminute erscheinen recht gut. Allerdings sind die bei den CDH-Patienten dokumentierten Werte kritisch zu betrachten. Zum einen, da ein Teil der Patienten in den ersten Lebensminuten intubiert worden ist und daher für den 5- bzw. 10-Minuten-APGAR z.T. keine Werte mehr dokumentiert wurden. Zum anderen sind die APGAR-Werte teilweise beim intubierten Kind vergeben worden, so dass diese durch die

Reanimationsmaßnahmen deutlich besser ausfielen. Daher kann man die APGAR-Werte der CDH-Patienten weder untereinander, noch mit anderen Studien vergleichen.

5.1.2 Diagnosezeitpunkt

Die Angaben in der Literatur zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei kongenitaler Zwerchfellhernie sind sehr unterschiedlich, da dies von der Struktur und Qualität der pränatalen Versorgung abhängt. Die Häufigkeit der pränatalen Diagnosestellung (bei überlebenden Patienten) wird in verschiedenen Publikationen mit 13 - 71 % angegeben [69, 75, 98-100].

In einer großen Multicenterstudie aus dem Jahr 2002 wurde die Rate der pränatalen Diagnose bei kongenitaler Zwerchfellhernie in 12 europäischen Staaten untersucht, diese lag bei 59 % [103].

Im hier untersuchten Patientenkollektiv wurde die CDH überwiegend pränatal diagnostiziert (62%). Somit ist die in vorliegender Studie ermittelte Detektionsrate mit den Zahlen anderer Publikationen vergleichbar.

5.1.3 Form und Position der Zwerchfellhernie

Im Studienkollektiv hatten 18/26 Patienten eine linksseitige Hernie (69 %), fünf Kinder (19 %) eine rechtsseitig positionierte CDH und je ein weiterer Patient (4 %) einen zentralen Zwerchfeldefekt bzw. eine Relaxatio diaphragmatica.

In der internationalen Fachliteratur wird die allgemeine Häufigkeit von linksseitiger CDH mit 80 – 85 % angegeben, rechtsseitige Zwerchfellhernien liegen in circa 10 – 15 % der Fälle vor [2, 3, 22]. Bei überlebenden CDH-Patienten ist die Rate linksseitiger Hernien mit 71 % - 85 % vergleichbar, rechtsseitige Zwerchfellhernien treten bei 15 - 29 % auf [44, 69, 77, 98-102].

Die Verteilung von links- und rechtsseitigen Zwerchfeldefekten ist in der hier untersuchten Studienpopulation also mit anderen Kollektiven überlebender CDH-Patienten vergleichbar.

5.1.4 Begleitfehlbildungen

Bei 15 Kindern der Studiengruppe (58 %) lag eine isolierte Zwerchfellhernie vor, bei 11 Patienten (42 %) wurden weitere Fehlbildungen und Anomalien diagnostiziert (CDH+).

Die Angaben zur Häufigkeit von Begleitfehlbildungen variieren in der Literatur beträchtlich. Assoziierte Fehlbildungen kommen demnach in 30 – 81 % der Fälle vor [8, 14, 16, 26, 28]. Wenn ausschließlich überlebende Kinder mit CDH betrachtet werden zwischen 13 und 48 % [22, 98, 104-106].

5.1.5 Operation

5.1.5.1 Präoperative Stabilisierungszeit

Die Operation des Zwerchfelldefekts erfolgte im Median nach 21 Stunden (Minimum – Maximum: 1 – 184 h). Dies entspricht dem Standardvorgehen der meisten Zentren und den Empfehlungen der internationalen Literatur. Die CDH wird nicht mehr als operativer Notfall behandelt, sondern nach einer Phase der kardiopulmonalen Stabilisierung. Insbesondere sollten die Kinder zum Operationszeitpunkt keine pulmonale Hypertonie (mehr) aufweisen [51].

Obwohl es unterschiedliche Ansichten zur Dauer der präoperativen Stabilisierungszeit gibt, besteht in der Fachliteratur weitgehend Konsens darüber, dass die OP nicht mehr notfallmäßig erfolgen sollte [2, 8, 51, 58, 63, 77].

5.1.5.2 Größe des Zwerchfelldefekts und Operationstechnik

Das Ausmaß der Zwerchfelllücke betrug bei diesem Patientenkollektiv im Median 8cm^2 (Minimum – Maximum: 1 - 12cm^2). Zur Größe der Zwerchfelldefekte findet man in der Literatur jedoch nur wenige Angaben. Allerdings wird die bei der Operation verwandte Technik zum Defektverschluss in vielen Publikationen angegeben, welche indirekt Rückschluss auf das Ausmaß der CDH erlaubt. Ein Zwerchfelldefekt wird entweder durch primäre Naht, oder – bei größeren Defekten - durch Anlage eines „Patches“ (aus Kunststoff, z.B. Goretex; oder Muskelgewebe) verschlossen.

Die Häufigkeit des Patchverschlusses wird in verschiedenen Studien mit 5 - 32 % angegeben [69, 75, 77, 98, 101]. Aus den 20 vorliegenden Operationsberichten ging hervor, dass in 14 Fällen (70 %) ein Primärverschluss möglich war und bei sechs Kindern (30 %) ein Patch verwendet wurde, dies ist also mit der Rate anderer Studien vergleichbar.

5.1.5.3 Intrathorakale Abdominalorgane

Wie aus *Abbildung 12* ersichtlich, waren bei 18 Kindern (90 %) Teile des Dünndarms in den Thorax prolapiert. Intrathorakal gelegener Dickdarm wurden bei 14 von 20 Patienten (70 %) während der Operation gefunden. Zur Häufigkeit der Herniation der einzelnen Abdominalorgane speziell bei überlebenden Patienten mit CDH sind nur wenige Angaben in der Literatur zu finden. Stefanutti [99] und Cohen-Katan [98] et al. geben für den Prolaps von Dünndarm eine Häufigkeit von 79 % bzw. 90 % an, einen Prolaps des Dickdarms in 58 % bzw. 80 % der Fälle.

Eine intrathorakalen Lage der Milz wird o.g. Studien mit 50 % [99] und 65 % [98] angegeben. Im hier untersuchten Patientenkollektiv wurde etwas häufiger, bei 70 % (14 Kindern), eine intrathorakale Milz diagnostiziert.

Die Leber war bei 9 Patienten (45 %) und der Magen sieben Mal (35 %) ganz oder teilweise im Thorax positioniert. Eine prolabierte Leber findet sich laut Literatur bei 13 – 39 % in Kollektiven überlebender Patienten [77, 98, 99, 107, 108], ein intrathorakaler Magen in 30 – 42 % [98, 99, 107]. Somit sind die hier ermittelten Zahlen mit denen anderer Studien vergleichbar.

5.1.6 Komplikationen

Bei einem Großteil der Patienten (n = 24/26) kam es während des Krankenhausaufenthaltes zu Komplikationen. Fünfzehn Kinder (58 %) mussten bei Kreislaufhypotonie mit Katecholaminen therapiert werden. In einer anderen Studie wurden 45 % der überlebenden CDH-Patienten auf Grund einer arteriellen Hypotonie mit positiv inotropen Medikamenten behandelt [98].

Eine weitere häufige Komplikation war bei 54 % der Patienten das Auftreten eines Pneumothorax (n = 14). Wobei anzumerken ist, dass es sich dabei oftmals um postoperative, sich im Verlauf resorbierende Lufteinschlüsse im Thorax handelte, also nicht immer um einen „echten“ therapiebedürftigen Pneumothorax - diese beiden Entitäten sind in den Akten jedoch in der Regel unter der Diagnose „Pneumothorax“ zusammengefasst, daher ist ein Literaturvergleich schwierig. In der Literatur finden sich Angaben zur Pneumothorax-Rate in einem weiten Spektrum von 4 – 46 % [66, 94, 98, 109, 110], bzw. 4 - 17 % bei überlebenden CDH-Patienten [100, 105, 108].

Angaben zur Häufigkeit von Sepsis und Pleuraerguss in der Untergruppe der überlebenden CDH-Patienten sind in der Literatur selten zu finden. Der Krankheitsverlauf der hier untersuchten Kinder wurde in acht Fällen (31%) durch eine Sepsis kompliziert, welche nach durchschnittlich 22 Tagen diagnostiziert wurde. Eine Studie aus dem Jahr 2006 berichtet über eine Sepsis-Rate von 24 % bei den behandelten 45 Patienten, von welchen allerdings ein Teil der Kinder im Verlauf verstorben ist [72]. Ein Pleuraerguss wurde bei 11 Kindern (42 %) diagnostiziert. Casaccia et al. berichten in einer Publikation über Pleuraergüsse bei 29 % in der Gesamtgruppe der analysierten CDH-Patienten. [111].

Auf Grund einer pulmonalen Hypertonie wurden sechs Patienten (23 %) mit Vasodilatoren (iNO, Epoprostenol) behandelt. In anderen Publikationen lag Anteil der wegen einer pulmonalen

Hypertonie therapierten überlebenden CDH-Patienten bei 6 - 35 % [77, 98, 100], somit ist die hier ermittelte Häufigkeit mit den Ergebnissen anderer Studien vergleichbar.

Bei drei Patienten (12%) trat ein Rezidiv der Zwerchfellhernie auf, diese Kinder mussten erneut operiert werden. Die Rate an Rezidiven wird in anderen Studien mit 9 - 21 % angegeben [72, 101, 102].

Drei weitere Kinder entwickelten im Verlauf eine Pneumonie. Bei der Literaturrecherche waren keine Angaben zur Häufigkeit von Pneumonien speziell bei CDH-Patienten zu finden.

5.1.7 Beatmung

Die Beatmungstherapie bei CDH-Patienten ist - je nach Ausprägung des Krankheitsbildes - bezüglich Dauer und Intensität sehr variabel. Die Beatmungsdauer der CDH-Patienten dieser Studie betrug im Median 14 Tage (Minimum – Maximum: 4 – 92 d). Die Patienten erhielten über im Median über 19 Tage (Minimum – Maximum: 5 - 335 d) zusätzlichen Sauerstoff. Bei 23 Kindern erfolgt eine Atemunterstützung in Form von CPAP, im Median über 5 Tage (Minimum – Maximum: 1 - 43 d).

Die Beatmungsdauer bei überlebenden CDH Patienten liegt anderen Studien zufolge zwischen 8 und 25 Tagen [44, 69, 75, 78, 93, 99, 104]. Zur CPAP-Atemunterstützung und zur Dauer der O₂-Therapie finden sich in der Literatur nur wenige Angaben. Eine Studie gibt die Dauer der CPAP-Therapie mit 6 Tagen (Median) an [44]. Hinsichtlich der Sauerstofftherapie findet sich in einer anderen Publikation eine Dauer von 12 Tagen [69].

Bezüglich der Beatmungsintensität wird nach dem Prinzip „gentle ventilation“ eine vorsichtige Beatmungsstrategie favorisiert. Verschiedene Reviews zum Thema empfehlen einen inspiratorischen Spitzendruck von $PIP = 20 - 25 \text{ cmH}_2\text{O}$ [2, 8, 58, 61, 62]. Bei dem hier analysierten Studienkollektiv betrug PIP_{max} im Median $26 \text{ cmH}_2\text{O}$ (Minimum – Maximum: $18 - 36 \text{ cmH}_2\text{O}$) und lag somit geringfügig oberhalb der aktuell empfohlenen Grenzen. Allerdings ist mit PIP_{max} ein Spitzenwert angegeben.

Die maximale Sauerstoffkonzentration lag im Median bei $FiO_2 = 0,9$ (Minimum – Maximum: $0,3 - 1,0$). Da in aktuellen Publikationen und Leitlinien Richtwerte für die prä- oder postduktale Sauerstoffsättigung, jedoch keine absoluten „Grenzwerte“ für FiO_2 angegeben sind, ist ein Literaturvergleich nicht möglich.

5.1.8 Liegedauer

Die Liegedauer der Kinder mit CDH in der Klinik für Neonatologie betrug im Median 36 Tage (Minimum – Maximum: 18 – 360 d). Andere Publikationen geben die Länge des stationären Aufenthalts bei überlebenden CDH-Patienten mit 23 – 60 Tage an [69, 75, 78, 101], die Hospitalisierungsdauer unserer Patienten liegt also innerhalb dieser Spannweite.

Insgesamt sind die Ergebnisse dieser Studie bezüglich der demographischen Merkmale und des Krankheitsverlaufs mit anderen publizierten Daten zur kongenitalen Zwerchfellhernie vergleichbar. Zusammenfassend kann man daher schlussfolgern, dass für die vorliegende Arbeit ein repräsentatives Kollektiv von überlebenden CDH-Patienten analysiert wurde.

5.2. Atemfunktionsdiagnostik

5.2.1 AFD-Befunde

Die Analyse der AFD-Befunde von 26 Patienten mit CDH zeigte, dass circa zwei Drittel (65 %) der Kinder eine Ventilationsstörung im Alter von 32 Tagen (Median) aufwiesen. Sechs Kinder (23 %) hatten eine obstruktive, vier (15 %) eine restriktive Ventilationsstörung. Bei sieben Patienten (27 %) wurde eine kombiniert obstruktiv-restriktive Ventilationsstörung diagnostiziert.

Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit weiteren Publikationen zur Lungenfunktion bei CDH-Patienten. Diese wurden bereits in der Einleitung ausführlicher vorgestellt (siehe *Abschnitt 1.3*). Obwohl es bei den Studien z.T. erhebliche Unterschiede hinsichtlich Einschlusskriterien, Methodik und des Zeitpunktes der AFD gibt, können doch einige allgemeine Feststellungen zur Atemfunktion bei Neugeborenen mit CDH und über den weiteren Verlauf im Säuglingsalter gemacht werden:

1. Die respiratorische Compliance ist meist vermindert, es besteht also oftmals eine restriktive Ventilationsstörung [44, 90-95, 97, 112]. Durch die Operation kann sich C_{rs} noch weiter verschlechtern – daher ist eine präoperativen Stabilisierung essentiell für die Überlebenschancen der Patienten [7]. Danach nimmt die Compliance normalerweise innerhalb der folgenden Wochen und Monate zu [44, 91].
2. Die Lungenvolumina (z.B. TGV, V_t) sind bei CDH-Patienten auf Grund der Lungenhypoplasie initial reduziert, dies zeigt sich ebenfalls in einer restriktiven Ventilationsstörung [44, 73, 91-93, 95, 112]. Im weiteren Verlauf normalisieren sie sich die Lungenvolumina: zum einen kommt es postoperativ zu einer recht kurzfristigen Zunahme durch die Dekompression der Lunge. Danach normalisieren sich die Lungenvolumina graduell über mehrere Monate, abhängig vom Ausmaß der pulmonalen Hypoplasie [44, 76, 93, 96]. Bei einigen CDH-Patienten sind die Lungenvolumina, auf Grund von pulmonaler Überblähung oder Emphysem, im Verlauf sogar erhöht [44, 96].
3. Ein Teil der Patienten entwickelt im Verlauf eine obstruktive Ventilationsstörung, dies zeigt sich in einer erhöhten respiratorischen Resistance [44, 77, 96].

Die pathologische Atemfunktion ist zum einen auf das Krankheitsbild selbst zurückzuführen, zum anderen auf Komplikationen im Krankheitsverlauf. In der folgenden Aufzählung wird ein Überblick über ursächliche Faktoren und Entstehungsmechanismen gegeben.

Beeinträchtigung der Lungenfunktion von CDH-Patienten durch:

- **Grunderkrankung:** Lungenhypoplasie mit pathologischem Lungenaufbau, Surfactantdysfunktion, pulmonale Hypertonie
- **Komplikationen** im Krankheitsverlauf: Pneumonie, Pleuraerguss, Pneumothorax, Sepsis; postoperative Komplikationen wie Zwerchfellparese, Zwerchfelldysfunktion, gastro-ösophagealer Reflux
- **Sekundärkomplikationen der Beatmung:** Barotrauma, Volutrauma, Atelektasen, hyperreagibles Bronchialsystem, bronchopulmonale Dysplasie

Die pathophysiologischen Abläufe werden genauer bei der Interpretation der einzelnen AFD-Parameter erläutert (*Abschnitt 5.2.2.*).

Circa ein Drittel der CDH-Patienten (35 %) wies eine normale Atemfunktion auf. Dies ist u.a. damit zu erklären, dass diese Kinder einen vergleichsweise kleinen Zwerchfelldefekt und somit eine geringe Lungenhypoplasie aufwiesen – beim Krankheitsbild der kongenitalen Zwerchfellhernie sind natürlich verschiedenste Schweregrade möglich. So geht aus der Datenanalyse hervor, dass alle Patienten dieser Subgruppe mittels Primärnahttechnik operiert werden konnten – dies ist nur bei kleineren Defekten möglich (*siehe Abschnitt 4.3.5.2*).

Außerdem ist die Dynamik bei der Entwicklung der Atemfunktion zu beachten, v.a. die postoperative Ausdehnung der hypoplastischen Lungen. In einem Alter von 32 Tagen (Median) könnte bei einem Teil der Patienten eine möglicherweise initial pathologische Atemfunktion schon wieder kompensiert gewesen sein.

5.2.2 Interpretation der einzelnen Atemfunktionsparameter

Tabelle 20 Atemfunktions-Referenzwerte

Parameter	Referenzwerte	Altersgruppe	Publikationen	Kombinierter Referenzbereich* für FG, NG, Sgl.
C_{rs} (ml/kPa/kg)	13,3	NG	Obladen [50, S. 126]	10 - 20
	10 - 20	Sgl.	Oczenski [80, S. 40]	
	11 - 20	1. Lebensjahr	Gappa, Frey in Rieger [83, S. 206]	
R_{rs} (kPa/l/s)	3,1 – 3,7 **)	NG (2,75 – 3,75 kg)	Schmalisch, Wauer [113]	3 – 4
	3,98 (2,3) *)	Sgl (6 Wo)	Cotes [114]	
	4,1 (1,2) *)	Sgl. (7 Wo)	Goetz [115]	
TGV/FRC_{pleth} (ml/kg)	30	NG	Gappa, Frey in Rieger [83, S. 199]	20 - 34
	22,9 (5) *)	1 – 3 Monate	Dezateux [116]	
	29 - 34	1. Lebensjahr	Davis [88]	
	19,6 (3,4)	1. - 2. Lebensjahr	Hülkamp [117]	
V_T (ml/kg)	5 - 6	FG	Wauer [42, S. 38]	5 – 8
	7	NG		
	7,5 (1,3) *)	Sgl (5 Wo)	Fuchs [118]	
Af (˘/min)	60	FG	Wauer [42, S. 38]	31 - 60
	40	NG		
	47 – 54	NG	Stocks [120]	
	31 - 44	Sgl. (3 Monate)	Stocks [119, S. 134]	
AMV (ml/kg/min)	139 – 352	NG	Schmalisch, Wauer [113]	139 - 400
	310 - 400	NG	berechnet nach Stocks [119, S. 134]	
	200 - 300	NG	Obladen [50, S. 126]	

Af = Atemfrequenz; AMV= Atemminutenvolumen; C_{rs} = Respiratorische Compliance; R_{rs} = Respiratorische Resistance; TGV = Thorakales Gasvolumen; V_T = Atemzugvolumen (Tidalvolumen)

NG – Neugeborene; FG – Frühgeborene; Sgl. – Säuglinge; Wo – Wochen; *) Darstellung als Mittelwert (Standartabweichung) **) 50. Perzentile *gerundet

Tabelle 20 gibt einen Überblick über Referenzwerte aus verschiedenen Publikationen für die in dieser Studie untersuchten Parameter. Die CDH-Patienten waren zum AFD-Zeitpunkt 32 Tage alt (Median), es lag allerdings eine breite Alterspanne von 1 - 130 Tagen vor. Das Gewicht lag zum Zeitpunkt der Messung im Median bei 3060g (2500 – 5800g). Auf Grund der breiten Streuung von Alter und Gewicht bei den CDH-Patienten sind Referenzwerte für Frühgeborene, Neugeborene und Säuglinge aufgeführt.

In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse der CDH-Patienten mit denen der Kontrollgruppe, sowie den publizierten Referenzwerten verglichen und Erklärungsansätze für pathologisch veränderte Werte gesucht.

5.2.2.1 Respiratorische Compliance

Die Patienten der Studiengruppe wiesen eine deutlich reduzierte respiratorische Compliance auf, C_{rs} lag im Median bei 7,6 ml/kPa/kg. Der Referenzbereich für gesunde Neugeborenen und Säuglinge liegt bei $C_{rs} = 10 - 20$ ml/kPa/kg (siehe *Tabelle 20*), auch die Kinder der Kontrollgruppe hatten mit 11,6 ml/kPa/kg (Median) eine signifikant höhere Compliance.

Als pathophysiologische Mechanismen für eine erniedrigte respiratorische Compliance bei CDH-Patienten kommen verschiedenen Faktoren in Frage: zum einen die Volumenminderung - insbesondere durch die *Lungenhypoplasie*, aber auch bei (postoperativem) Zwerchfellhochstand [73]. Außerdem kann es als Folge des operativen Eingriffs zu einer *verminderten thorako-abdominellen Elastizität* und somit akut zu einer weiteren Reduktion der Compliance kommen [7]. Da auch wenige Tage alte Neugeborene mit CDH untersucht worden sind, könnte dieser Mechanismus zumindest bei einem Teil der Kinder zu der erniedrigten Compliance beitragen.

Weiterhin spielt möglicherweise eine *Surfactantdysfunktion* eine Rolle. In verschiedenen klinischen Studien und auch am Tiermodell konnte gezeigt werden, dass Zusammensetzung und Kinetik des Surfactants verändert sind [121, 122]. Dabei ist nicht eindeutig geklärt, ob die Sufactantdysfunktion primär vorhanden ist oder sekundär, durch die maschinelle Beatmung, entsteht [122].

Außerdem kann ein Einfluss der mechanischen Beatmung im Sinne von iatrogenem *Volu- und Barotrauma* angenommen werden – es kommt zu Parenchymveränderungen und infolgedessen zu einer verminderten Compliance [44, 123]. Die Richtlinien für die Beatmungstherapie bei CDH-Patienten empfehlen daher die Einstellung von Grenzwerten, um eine pulmonale Überdehnung, Pneumothoraces und Surfactantdysfunktionen zu vermeiden [2, 8, 51, 61, 124].

Literaturvergleich

Eine reduzierte Compliance zeigte sich auch in verschiedenen anderen Untersuchungen zur Lungenfunktion von CDH-Patienten. Im *Kapitel 1.3* wurden diese bereits vorgestellt und ein Überblick über die Veränderungen der AFD-Parameter gegeben.

In der internationalen Literatur wird für die Compliance oftmals noch die Einheit ml/cmH₂O/kg angegeben, wobei 1 ml/cmH₂O = 10,2 ml/kPa entspricht [119, S. 334]. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde hier zusätzlich in die Einheit ml/kPa/kg umgerechnet.

Die Arbeitsgruppe um Dimtriou publizierte bereits 1995 eine Studie zu Lungenfunktionstests von neugeborenen CDH-Patienten. Die respiratorische Compliance war bei den 14 überlebenden Kindern in den ersten 48 h post-OP erniedrigt und lag bei 0,24 (0,13 – 0,48) ml/cmH₂O/kg [entspricht 2,5 (1,3 – 4,9) ml/kPa/kg][57].

Die respiratorische Compliance wurde von Proquitté et al. bei sieben Neugeborenen mit CDH bestimmt. Die mittlere postoperative Compliance (24 h post-OP und sechs Stunden vor Extubation) war bei diesen Kindern reduziert und lag zwischen 0,26 und 0,29 ml/cmH₂O/kg (2,7 - 3ml/kPa/kg)[93].

Auch Kavvadia und Mitarbeiter ermittelten die respiratorische Compliance von überlebenden Neugeborenen mit angeborener Zwerchfellhernie. Diese lag den ersten vier postoperativen Tagen zwischen 0,19 und 0,29 ml/cmH₂O/kg (1,9 – 3 ml/kPa/kg) und war somit ebenfalls deutlich erniedrigt [91].

In einer Publikation von Antunes et al. wiesen die sieben überlebenden CDH-Patienten eine pulmonale Compliance zwischen 0,43 und 0,45 ml/cmH₂O/kg (4,4 - 4,6 ml/kPa/kg) am 3. und 7. postoperativem Tag auf [92].

In zwei Studien der Arbeitsgruppe um Nakayama wurde ebenfalls die Compliance von Neugeborenen mit CDH bestimmt. Bei Neugeborenen im Alter von 7 Tagen wurden postoperativ deutlich reduzierte Compliance-Werte von 0,37 +/- 0,03 ml/cmH₂O/kg (3,8 +/- 0,3 ml/kPa/kg) ermittelt [90]. In einer weiteren Studie wurden 20 Tage alte Neugeborenen untersucht. Die mittlere Compliance war mit 0,98 ml/cmH₂O/kg (10,0 ml/kPa/kg) zwar deutlich höher, im Vergleich zu den Werten einer gesunden Kontrollgruppe jedoch nahezu um die Hälfte reduziert [97].

Auch in der Untersuchung von Keller und Mitarbeitern wurde die respiratorische Compliance von Neugeborenen mit CDH ermittelt. Die initialen C_{rs}-Werte (im Alter von < 24 Stunden) betragen 0,2 +/- 0,06 ml/cmH₂O/kg (2,0 +/- 0,6 ml/kPa/kg). Im Alter von 32,5 +/- 10 Tagen

verbesserte sich die Compliance auf $0,51 \pm 0,16$ ml/cmH₂O/kg ($5,2 \pm 1,6$ ml/kPa/kg), dies ist jedoch im Vergleich zu gesunden Kindern noch deutlich erniedrigt [94].

Die Arbeitsgruppe um Koumbourlis untersuchte die Lungenfunktion von CDH-Patienten in den ersten drei Lebensmonaten. Auch hier ergaben sich für die Compliance deutlich unter dem Normbereich liegende Werte [44].

Roehr et al. konnten ebenfalls nachweisen, dass die pulmonale Compliance bei CDH-Patienten in den ersten zwei Lebensmonaten im Vergleich zu gesunden Kindern signifikant reduziert ist. C_{rs} betrug bei den CDH-Patienten im Mittel $8,78$ ($3,74$ SD) ml/kPa/kg [95].

5.2.2.2 Respiratorische Resistance

Die vorliegende Analyse ermittelte bei den CDH-Patienten eine signifikant erhöhte respiratorische Resistance mit $R_{rs} = 6,3$ kPa/l/s (Median) im Vergleich zur Kontrollgruppe ($R_{rs} = 4,9$ kPa/l/s). In der Literatur finden sich Referenzwerte von $R_{rs} = 3 - 4$ kPa/l/s für gesunde Neugeborene und Säuglinge (vergleiche *Tabelle 20*).

Eine erhöhte respiratorische Resistance ist Ausdruck einer obstruktiven Ventilationsstörung. Es ist bekannt, dass sich bei einem Teil der Kinder mit CDH im Verlauf eine obstruktive Ventilationsstörung ausbildet, dies wurde in verschiedenen Studien zur Nachuntersuchung bei CDH-Patienten beschrieben [44, 77, 96, 97].

Es gibt Anhalt dafür, dass die Obstruktion bei CDH-Patienten v.a. die peripheren Atemwege betrifft [76, 97]. Die Ventilationsstörung entsteht also auf Grund von **strukturellen Anomalien** der kleinen Bronchien und Bronchiolen und einem **inhomogenen Lungenparenchym** auf dem Boden der pulmonalen Hypoplasie. [56, 97, 125].

Aber auch verschiedenste **„Irritationen“** können zu einer Obstruktion – im Sinne einer reversiblen bronchialen Hyperreaktivität – führen. Dazu zählen die Operation, Drainagen oder Entzündungsvorgänge [76].

Die mechanische **Beatmung** wird ebenfalls als „irritierender“ Triggerfaktor gesehen. In einer Studie von Ijssellstijn et al. stellte sich eine negative Korrelation zwischen Beatmungsdauer und Lungenfunktion bei CDH-Patienten heraus – diejenigen Kinder, welche länger als sieben Tage beatmet wurden, wiesen in der AFD Zeichen der Atemwegsobstruktion auf [125].

Auch Stefanutti und Mitarbeiter wiesen eine bronchiale Hyperreaktivität bei Nachuntersuchungen von CDH-Patienten nach und einen Zusammenhang zwischen der Beatmungsdauer und den FEV₁-Werten (als Indikator einer Obstruktion) bei diesen Kindern [99].

Die Patienten des hier untersuchten Studienkollektivs wurden über einen Zeitraum von 14 Tagen (Median) beatmet, daher ist davon auszugehen, dass die Beatmungstherapie zumindest mitursächlich für die obstruktive Komponente bei einem Großteil der Patienten ist.

Auch ein *gastro-ösophagealer Reflux*, nach Literaturangaben eine häufige Komplikation bei nahezu 40% der wegen einer CDH operierten Patienten, kann zu einer bronchialen Hyperreaktivität beitragen [126].

In einer kürzlich veröffentlichten Studie zum Langzeit-follow-up bei CDH-Patienten hatten die Kinder im Alter von 12 Jahren (Median) signifikant erniedrigte FVC und FEV₁-Werte als Ausdruck einer obstruktiven Ventilationsstörung. Das Vorliegen eines gastro-ösophagealen Refluxes war eine unabhängige Determinante dafür [101]. Inwieweit dies auch bei Neugeborenen und Säuglingen mit CDH eine Rolle spielt ist aktuell noch nicht geklärt.

Literaturvergleich

Erhöhte Werte für die respiratorische Resistance bei CDH-Patienten zeigten sich auch in einer Studie von Dotta et al. Bei den zum Testzeitpunkt 4,5 +/- 2,5 Monate alten Säuglingen wurde eine R_{rs} von 5,2 +/- 1,9 kPa/l/s gemessen, dies war im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe signifikant erhöht [77].

Auch in der bereits erwähnten Analyse von Kombourlis und Mitarbeitern wiesen die im Alter von 0 – 3 Monaten untersuchten CDH-Patienten eine deutlich über dem oberen Grenzbereich liegende respiratorische Resistance auf [44].

5.2.2.3 Thorakales Gasvolumen/ FRC_{pleth}

Das bei den CDH-Patienten ermittelte thorakale Gasvolumen lag mit TGV = 36,3 ml/kg (Median) etwas über dem in *Tabelle 20* aufgeführten Referenzbereich (TGV = 20 – 34 ml/kg), sowie signifikant höher als der Wert der Kontrollgruppe mit TGV = 33,5 ml/kg (Median).

Die leicht erhöhten Werte für das thorakale Gasvolumen erscheinen zunächst erstaunlich, da man bei Kindern mit einer CDH auf Grund der Lungenhypoplasie ein reduziertes TGV erwarten würde, dies ist wurde auch in verschiedenen Studien publiziert [91-93, 112]. Allerdings ist die Atemfunktionsdiagnostik der hier untersuchten Patienten postoperativ und außerdem in einem chronologischen Alter von > 4 Wochen (im Median 32 Tage) durchgeführt worden.

Nach erfolgreicher Operation der Zwerchfellhernie kommt es zu einer *Ausdehnung* der intrauterin komprimierten Lunge - das thorakale Gasvolumen steigt recht kurzfristig an [93, 96]. Es kommt postoperativ jedoch auch zu einer kompensatorischen Überblähung der ipsilateralen

oder sogar der kontralateralen Lunge, um den ehemals von Abdominalorganen eingenommenen Raum wieder auszufüllen. Daher reflektieren die normalen oder gering erhöhten TGV-Werte eher eine *pulmonale Überblähung*. Für diese These spricht, dass nicht nur ein leicht erhöhtes TGV, sondern auch eine erniedrigte Compliance und eine erhöhte Resistance vorlagen, welche ebenfalls bei Überblähung derartig verändert sein können. Bei der Bestimmung des thorakalen Gasvolumens wird die gesamte im Thorax enthaltene Luft gemessen, also auch die sogenannte „*gefangene Luft*“. Postoperativ können bei einigen Patienten auch intrathorakale Lufteinschlüsse, z.B. bei Pneumothorax, zu dem erhöhten TGV beigetragen haben.

Im weiteren Verlauf kommt es zu einem *kompensatorischen Wachstum* der hypoplastischen Lungen und somit zu einer weiteren Zunahme des Lungenvolumens [44, 76, 127].

Literaturvergleich

Die Arbeitsgruppen um Dotta [77] und Röhr [95] et al. untersuchten die funktionelle Residualkapazität bei Säuglingen im Alter von wenigen Wochen. In beiden Studien lagen die Werte für FRC mit 19,7 ml/kg [77] bzw. 20,3 ml/kg [95] innerhalb des oben aufgeführten Referenzbereiches.

Radiologische Untersuchungen bei CDH-Patienten stützen die Annahme, dass es nach erfolgreicher Operation zu einer Ausdehnung der komprimierten Lunge und z.T. auch zu einer *pulmonalen Überblähung* kommt. So zeigte sich in einer Studie von Falconer et al. die ipsilaterale Lunge nach Defektverschluss röntgenologisch größer als erwartet, die Autoren führten dies auf alveolare Überblähung zurück [128].

Eine japanische Arbeitsgruppe um Nagaya konnte nachweisen, dass sich bei Kindern mit CDH sowohl das (computertomographisch bestimmte) Lungenvolumen, als auch die Perfusion im Verlauf signifikant verbesserte. Dies galt jedoch nur für die Patienten, mit einer initial geringfügigeren klinischen Symptomatik. Die Gruppe von Kindern, welche postnatal ein schweres Atemnotsyndrom aufwies (und daher mit ECMO therapiert wurde) zeigte im Verlauf zwar auch eine Zunahme des Lungenvolumens, jedoch blieb die Perfusion reduziert, bzw. nahm noch unter den Ausgangswert ab. Die Daten legen nahe, dass – zumindest in der schwerer beeinträchtigten Gruppe – die Zunahme des Lungenvolumens eher auf Überblähung und emphysematöse Veränderungen zurückzuführen ist, als auf Lungenwachstum und Differenzierung auf zellulärer Ebene [127].

Koumbourlis et al. analysierten die Ergebnisse von Lungenfunktionsuntersuchungen bei 56 Kindern mit CDH. In den ersten drei Lebensmonaten bestand eine fast normale oder z.T. sogar

erhöhte FRC, was die Autoren – bei gleichzeitig reduzierter Compliance und erhöhter Resistance - auf pulmonale Überblähung und „airtrapping“ („gefangene Luft“) zurückführten [44].

Das erhöhte thorakale Gasvolumen bei den CDH-Patienten der vorliegenden Studie ist jedoch vermutlich auch auf *Wachstum* der hypoplastischen Lungen zurückzuführen.

Verschiedene Langzeit-Nachuntersuchungen ergaben, dass CDH-Patienten später im Leben oftmals nur relativ geringfügige pulmonale Probleme haben [78, 101, 102]. Daher geht man von kompensatorischem Lungenwachstum und -reifung in den ersten Monaten (und Jahren) nach der Operation aus.

Die Autoren der schon erwähnte japanische Studie von Nagaya et al. interpretieren die Zunahme von Lungenvolumen und -perfusion (bei den CDH-Patienten mit milder Symptomatik bzw. geringer Lungenhypoplasie) ebenfalls als pulmonales Aufholwachstum [127].

Auch Boas et al. zeigten, dass es bei CDH-Patienten zwischen dem 1. und 4. Lebensmonat zu einer deutlichen Verbesserung des initial reduzierten Lungenvolumens kommt und führten dies vor allem auf pulmonales Wachstum zurück [76].

Experimentelle Studien stützen diese Beobachtungen. So konnte in verschiedenen Untersuchungen nachgewiesen werden, dass hypoplastische Lungen durch kompensatorisches Aufholwachstum bis zur normalen Größe heranwachsen können.

Eine 2008 publizierte Studie der Arbeitsgruppe um Nogueira-Silva zeigte, dass Nitrofen-induzierte hypoplastische Lungen *in vitro* die Fähigkeit haben, sich von der Hypoplasie zu erholen. Im Experiment wiesen diese Lungen höhere tägliche Verzweigungsraten als die „Kontrolllungen“ auf. Die Autoren schlussfolgern, dass hypoplastische Lungen – zumindest *in vitro* – ein Aufholwachstum zeigen und dass IL-6 eine Mediatorfunktion dabei hat [129].

Beals et al. untersuchten das postnatale Lungenwachstum bei Kindern mit Hoch-Risiko-Zwerchfellhernie in einer post-mortem-Studie. Lungenvolumen und -gewicht nahmen in den ersten Lebenswochen zu, pulmonales Wachstum fand auch auf Alveolarebene statt. Des Weiteren wurde ein vaskuläres „remodelling“ beobachtet, welches in größeren und weniger muskularisierten Pulmonalgefäßen resultierte. Die Anzahl der Atemwegsverzweigungen blieb jedoch reduziert [130].

Auch wenn der Zeitpunkt der Atemfunktionsdiagnostik bei den hier untersuchten Patienten – im Median in der 5. Lebenswoche – relativ früh ist, trägt möglicherweise eine *Kombination* beider Mechanismen, also sowohl eine *pulmonale Überblähung*, als auch *kompensatorisches Lungenwachstum*, zu dem leicht erhöhten TGV bei.

5.2.2.4. Atemzugvolumen

Die Studienpatienten hatten mit $V_t = 5,1$ ml/kg (Median) ein signifikant geringeres Atemzugvolumen als die Kontrollpatienten (6,6 ml/kg). Referenzwerte für gesunde Neugeborene und Säuglinge liegen bei 6,6 – 7,5 ml/kg, für Frühgeborenen bei 5 – 6 ml/kg (siehe *Tabelle 20*). Das erniedrigte Atemzugvolumen lässt sich zum einen durch die **Lungenhypoplasie** erklären, zum anderen durch die reduzierte respiratorische Compliance bei diesem Krankheitsbild. Bei erniedrigter Compliance atmet das Kind flacher und schneller, um eine ausreichende Oxygenierung zu erreichen.

Literaturvergleich

Dimitriou und Mitarbeiter bestimmten das Tidalvolumen bei Neugeborenen nach Operation der Zwerchfellhernie. Innerhalb der ersten zwei postoperativen Tage wurden reduzierte Werte für V_t mit 4,4 (2,2 - 6,72) ml/kg gemessen [57].

Roehr et. al. untersuchten Säuglinge mit kongenitaler Zwerchfellhernie im Alter von 56 Tagen (Median). Auch diese Kinder hatten ein signifikant erniedrigtes Atemzugvolumen mit $V_t = 5,41$ ml/kg (1,65 SD) bei kompensatorisch erhöhter Atemfrequenz [95].

Die Arbeitsgruppe um Keller ermittelte ein reduziertes Tidalvolumen bei atemfunktionsdiagnostischen Nachuntersuchungen von CDH-Patienten. V_t lag bei den Kindern im Alter von einem Jahr mit $4,2 \pm 2,0$ ml/kg deutlich unterhalb des Referenzbereichs [96].

5.2.2.5 Atemfrequenz

Die Atemfrequenz bei den Kindern mit Zwerchfellhernie war mit 67'/min (Median) deutlich erhöht – sowohl im Vergleich zur Kontrollpopulation, welche eine Atemfrequenz von 49'/min (Median) aufwies, als auch zu den in *Tabelle 20* aufgeführten Referenzbereichen von 31 – 60'/min.

Die erhöhte Atemfrequenz ist als **Kompensationsmechanismus** bei reduzierter Compliance und reduziertem Atemzugvolumen zu erklären – durch schnelleres Atmen wird ein größeres Atemminutenvolumen erzielt. Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen.

Literaturvergleich

Die CDH-Patienten einer klinischen Studie von te Pas et al. hatten am ersten Lebenstag eine über dem Normbereich liegende Atemfrequenz von 65'/min [131].

In der Analyse von Röhr und Mitarbeitern zeigten die Kinder im Alter von 56 Tagen (Median) ebenfalls eine deutlich zu schnelle Atmung mit $Af = 61$ '/min [95].

Auch in der bereits vorgestellten Studie der Arbeitsgruppe um Dotta wiesen die Kinder im Alter von 4,5 Monaten ($\pm 2,5$ SD) eine erhöhte Atemfrequenz von 49 $\dot{\text{V}}/\text{min}$ auf.

Keller et al. ermittelten bei CDH-Patienten im Alter von einem Jahr eine persistierend erhöhte Atemfrequenz von 43 (± 11) $\dot{\text{V}}/\text{min}$ [96].

5.2.2.6 Atemminutenvolumen

Das Atemminutenvolumen ist das Produkt aus Atemzugvolumen und Atemfrequenz. Da beide Parameter bei den CDH-Patienten gegensinnig verändert waren – signifikant erhöhte Atemfrequenz bei signifikant erniedrigtem Tidalvolumen – war das mittlere Atemminutenvolumen kompensiert und unterschied sich mit 317 ml/kg/min (Median) nicht wesentlich von den Werten der Kontrollgruppe und lag im oben aufgeführten Referenzbereich (AMV = 139 – 400 ml/kg/min).

Literaturvergleich

Auch Keller und Mitarbeiter ermittelten mit AMV = 304 (± 78) ml/kg/min ein im Normbereich liegendes Atemminutenvolumen bei Kindern mit ausgeprägter CDH. Die Patienten hatten zum Untersuchungszeitpunkt ein mit der hier untersuchten Studiengruppe vergleichbares Alter von 32,5 (± 16) Tagen [94].

In der Untersuchung von Röhr et al. [95] lag das Atemminutenvolumen bei den CDH-Patienten mit AMV = 318 ml/kg/min ebenfalls im o.g. Normbereich, während das Atemzugvolumen signifikant erniedrigt und die Atemfrequenz kompensatorisch signifikant erhöht war.

Die Arbeitsgruppe um Marven untersuchte CDH-Patienten im mittleren Alter von 11,5 Jahren. Die Werte für das AMV waren mit der Kontrollgruppe vergleichbar, wobei die CDH-Patienten flacher und schneller atmeten, um dieses aufrechtzuerhalten [102]. Da diese Studie eine Langzeit-Nachuntersuchung ist, liegt die Schlussfolgerung nahe, dass die o.g. Kompensationsmechanismen noch viele Jahre nach Defektverschluss persistieren können.

5.3. Perinatale Risikofaktoren und AFD-Outcome

Im dritten Teil der Ergebnisauswertung wurde geprüft, ob Zusammenhänge zwischen ausgewählten Parametern des klinischen Verlaufs und der pulmonalen Morbidität bestanden. Als „Outcome“ wurde das Ergebnis der atemfunktionsdiagnostischen Messung definiert, also Vorliegen und Art einer Ventilationsstörung.

Die Mehrzahl der Publikationen bezüglich Prognose und Outcome bei CDH untersucht Risikofaktoren für die *Mortalität* - als Outcome ist also zumeist „Überleben“ definiert. Hinsichtlich der Frage nach Risikofaktoren für das *pulmonale Outcome* gibt es nur wenige Daten. Daher wird im folgenden Literaturvergleich ein Überblick über in verschiedenen Studien untersuchte Risikofaktoren für *Morbidität* und *Mortalität* gegeben. Dies wurde auf Grund der Annahme, dass ein schlechtes pulmonales Outcome auch mit einem höheren Mortalitätsrisiko assoziiert ist und somit ähnliche Risikofaktoren vorliegen könnten, so gehandhabt.

5.3.1 Geburtsmodus

Nach den aktuellen Empfehlungen zum Management der kongenitalen Zwerchfellhernie wird die geplante vaginale Geburt oder eine Sectio caesarea nach der 37. SSW in einem Zentrum der Maximalversorgung empfohlen [2, 8], obwohl eine skandinavische Multicenterstudie aus dem Jahr 2002 die Geburt per Sectio als Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität diskutiert [64].

Hinsichtlich des Auftretens einer Ventilationsstörung konnte in vorliegender Analyse keine Assoziation mit dem Geburtsmodus festgestellt werden.

5.3.2 Gestationsalter, Geburtsgewicht, APGAR-Werte

Für das Gestationsalter bzw. den Faktor Frühgeburtlichkeit, das Geburtsgewicht und die APGAR-Werte ließ sich kein Zusammenhang mit dem späteren AFD-Ergebnis erkennen.

In der Literatur wurden zum aktuellen Zeitpunkt keine Studien gefunden, die diese Faktoren hinsichtlich des frühen pulmonalen Outcomes untersuchen. Bezüglich der Bewertung des Mortalitätsrisikos für diese Parameter gibt es sehr unterschiedliche Ergebnisse in der Fachliteratur [45, 64, 109, 110, 132].

5.3.3 Diagnosezeitpunkt

Im Ergebnis verschiedener Studien wurde eine pränatale Diagnosestellung der CDH als Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität ermittelt. Insbesondere eine frühe Diagnose, vor der 25. SSW, scheint mit einem schlechten Outcome assoziiert zu sein. [58, 98, 133-135].

Dies ist nicht überraschend, denn schwere Fälle mit einem ausgeprägtem Zwerchfelldefekt und konsekutivem Prolaps mehrerer Organe sind sonographisch leichter und früher im Schwangerschaftsverlauf zu erkennen als kleine Zwerchfellhernien, bei denen die Verlagerung abdominaler Organe in den Thoraxraum in einem wesentlich geringeren Ausmaß besteht. Dementsprechend erscheint es logisch, dass diese schwerer betroffenen Patienten eine ausgeprägte Lungenhypoplasie und somit eine stärker beeinträchtigte Atemfunktion haben.

Auch in der vorliegenden Untersuchung hatten die 16 pränatal diagnostizierten Patienten ein schlechteres Outcome, im Sinne eines signifikant häufigeren Auftretens von Ventilationsstörungen bei 12 Patienten (75 %) verglichen mit den sieben erst postnatal diagnostizierten Kindern - in dieser Gruppe wurde in nur zwei Fällen (29 %) eine Ventilationsstörung diagnostiziert. Insbesondere wurde bei allen vor der 26. SSW diagnostizierten Kindern (100 %) eine Ventilationsstörung festgestellt.

5.3.4 Position der CDH und Begleitfehlbildungen

Verschiedene Studien kamen zu dem Ergebnis, dass eine rechtsseitige Zwerchfellhernie mit einer höheren Mortalität assoziiert ist [64, 105, 133].

Bei den sechs Patienten mit nicht-linksseitiger CDH (rechtsseitige oder zentrale Zwerchfellhernie, Zwerchfellrelaxation) wurde signifikant häufiger eine Ventilationsstörung (86 %) als eine normale Atemfunktion ($1/7 = 14 \%$, $p = 0,014$) diagnostiziert.

Eine isolierte Zwerchfellhernie ist mit einer deutlich höheren Überlebenschancen assoziiert als komplexe Formen, insbesondere kardialen Fehlbildungen bedeuten ein höheres Mortalitätsrisiko [1, 8, 53, 133, 136]. Bei den hier analysierten Krankheitsverläufen bestand kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Begleitfehlbildungen und dem AFD-Befund.

5.3.5 Operation

5.3.5.1 Präoperative Stabilisierungszeit

Sakai stellte 1987 erstmals zur Diskussion, ob eine frühe Operation in den ersten Lebensstunden das Mortalitätsrisiko sogar erhöhen könne [7]. Weitere Studien bestätigten diese Annahme, daher wird die Operation nicht mehr als Notfalloperation, sondern erst nach einer Stabilisierungsphase, meist jenseits von 24 Stunden, durchgeführt [2, 8, 51, 58, 63]. Durch eine Vielzahl von Stimuli - Absaugen, laute Umgebung, Schmerz, Hypothermie - welche sich bei einer Operation z.T. schwer vermeiden lassen, kann es zu einer (weiteren) Tonuserhöhung der Pulmonalgefäße führen [56]. Sakai et al. wiesen in o.g. Publikation atemfunktionsdiagnostisch nach, dass es

durch die Operation außerdem zu einer plötzlichen Abnahme der Compliance der Thoraxwand kommt, was die ohnehin erniedrigte Gesamtcompliance weiter verschlechtern kann [7].

Es wird angenommen, dass durch eine spätere Operation mehr Zeit für ein „Remodeling“ der Pumonalgefäße bleibt, das Kind dadurch stabiler wird und auch die weitere Abnahme der Compliance besser tolerieren kann [56].

Die CDH-Patienten wurden im Median nach 21 Stunden operiert. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der präoperativen Stabilisierungszeit von Patienten mit einem unauffälligen AFD-Ergebnis und den Kindern mit einer Ventilationsstörung. Da der Effekt auf die Compliance, wie oben beschrieben, vor allem akut folgt und es danach zu einer stetigen Zunahme der Compliance kommt, ist es unwahrscheinlich, dass sich der Faktor „OP-Zeitpunkt“ noch im Alter von vier Wochen auswirkt.

Abschließend bleibt zu erwähnen, dass andere Autoren das Operationstiming, bzw. eine frühe Operation, nicht als Risikofaktor per se bestätigen konnten [137].

5.3.5.2 Operationstechnik

Die Datenanalyse zeigte einen Zusammenhang zwischen Operationstechnik und AFD-Befund. Die sechs Patienten, welche per Patchverschluss operiert wurden, entwickelten alle eine Ventilationsstörung (100 %). Von den 14 Kindern, bei welchen der Defekt durch primäre Naht verschlossen werden konnte, war nur in fünf Fällen (36 %) im Verlauf eine Ventilationsstörung nachzuweisen ($p = 0,014$). Da ein Patchinterponat v.a. bei großen Defekten mit zumeist ausgeprägter Lungenhypoplasie notwendig wird ist es naheliegend, dass das Risiko für ein schlechteres pulmonales Outcome erhöht ist.

Die Arbeitsgruppen um Jaillard und Muratore kamen zu ähnlichen Ergebnissen. In einer von Jaillard et al. im Jahr 2003 publizierten Studie wurden ebenfalls Risikofaktoren für die *pulmonale Morbidität* analysiert. Von den 51 überlebenden CDH-Patienten entwickelten 12 Kinder (24 %) eine bronchopulmonale Dysplasie, definiert als Sauerstoffabhängigkeit im Alter von 28 Tagen. Ein Defektverschluss mittels Patch wurde als Risikofaktor identifiziert [69]. Eine protrahierte Sauerstoffabhängigkeit beim Krankheitsbild der CDH kann natürlich auch auf eine ausgeprägte Lungenhypoplasie zurückzuführen sein – aber auch dafür wäre ein bei großem Defekt notwendiger Patch ein Indikator.

Muratore et al. untersuchten ebenfalls die *pulmonale Morbidität* von überlebenden CDH-Patienten. Im Ergebnis der Studie zeigte sich, dass ein Patchverschluss ein unabhängiger Prädiktor für eine längere Beatmungsdauer war [75].

5.3.5.3 Intrathorakale Abdominalorgane

Die Herniation der Leber wurde von verschiedenen Autoren als Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität beschrieben [45, 134, 138]. Auch eine intrathorakale Position des Magens wird immer wieder als prognostisch ungünstig diskutiert [135, 139]. In dieser Studie war kein Zusammenhang zwischen Prolaps der Abdominalorgane und dem AFD-Outcome erkennbar.

5.3.6 Komplikationen

Bei CDH-Patienten mit den Komplikationen Pleuraerguss oder pulmonale Hypertonie lag signifikant häufiger eine Ventilationsstörung als eine normale Atemfunktion vor. 8/11 (73%) Kinder mit einem Pleuraerguss hatten ein pathologisches AFD-Ergebnis. Fünf von sechs Patienten mit pulmonaler Hypertonie (83%) wiesen eine Ventilationsstörung auf. Somit stellten diese Komplikationen ein Risiko für eine eingeschränkte Atemfunktion dar.

In anderen Veröffentlichungen wurden diese Komplikationen als Risikofaktoren für eine erhöhte *Mortalität* ermittelt. Die meisten Autoren sehen eine pulmonalen Hypertonie – neben dem Ausmaß der Lungenhypoplasie - als wichtigsten determinierenden Faktor für das Outcome bei CDH an [43-45].

Casaccia et al. untersuchten den Einfluss eines Pleuraergusses auf die Mortalität. Es zeigte sich, dass die Patienten mit einem Pleuraerguss ein schlechteres Outcome hatten als die Gesamtpopulation, dies war jedoch nicht statistisch signifikant [111].

Für die übrigen in dieser Studie untersuchten Komplikationen – Pneumothorax, Sepsis und arterielle Hypotonie - war kein Zusammenhang mit dem AFD-Outcome ersichtlich.

5.3.7 Beatmung

5.3.7.1 Beatmungsdauer

Im Ergebnis dieser Analyse wurden Zusammenhänge zwischen der Beatmungsdauer und der Beatmungsintensität mit dem pulmonalen Outcome deutlich. So zeigte sich, dass die Patienten mit einer späteren Ventilationsstörung signifikant länger beatmet wurden (17 Tage; Median) als die Kinder mit einer normalen Lungenfunktion (10 Tage; Median). Die Patienten mit einer kombinierten Ventilationsstörung wurden sogar über 24 Tage (Median) mechanisch beatmet.

Wie bereits in Abschnitt 5.2.2.2 erwähnt, wiesen Ijsselstijn et al. nach, dass eine länger als sieben Tage applizierte Beatmungstherapie in einer obstruktiven Ventilationsstörung resultieren kann [125]. Falconer und Mitarbeiter stellten bei Nachuntersuchungen von CDH-Patienten fest, dass die länger als vier Tage beatmeten Kinder eine schlechtere pulmonale Perfusion aufwiesen als die nur kurz beatmeten Patienten [128].

5.3.7.2 Beatmungsintensität

Doch nicht nur eine langwierige, sondern auch eine intensive Beatmung mit hohen Beatmungsdrücken und Sauerstoffkonzentrationen war signifikant häufiger mit einem pathologischen AFD-Befund assoziiert.

Dazu gibt es zwei Erklärungsansätze. Die Intensität der Beatmungstherapie ist zum einen von der Schwere der zugrunde liegenden Erkrankung abhängig. So ist v.a. bei einer ausgeprägten Zwerchfellhernie eine intensivere Beatmungstherapie mit höheren Beatmungsdrücke (PIP) und Sauerstoffkonzentrationen (FiO_2) notwendig, um eine ausreichende Oxygenierung und somit das Überleben der Akutphase zu erreichen. Es ist daher nachvollziehbar, dass diese Patienten auch im Verlauf noch eine Ventilationsstörung aufwiesen.

Andererseits sind die Ergebnisse auch dahingehend zu interpretieren, dass es *in Folge* der intensiven Beatmung – durch Barotrauma und Sauerstofftoxizität- zu einer zusätzlichen, iatrogenen Schädigung der Lunge kam und das pulmonale Outcome dieser Kinder auch deshalb reduziert war.

Durch hohe Beatmungsdrücke und „Barotrauma“ kann es zu einem Lungenödem und Proteinleck kommen, dies wird als VILI (ventilator-induced lung injury) bezeichnet [8, 56, 124]. In einer großen Single-Center-Studie von Sakurai et al. wurden Daten des klinische Verlaufs und Autopsieberichte von 68 verstorbenen CDH-Patienten ausgewertet. 91% dieser Kinder wiesen Zeichen einer diffusen Alveolarschädigung auf, bei 65% der Kinder wurde ein Pneumothorax diagnostiziert. Es ist anzunehmen, dass dies vor allem auf hohe Beatmungsdrücke – PIP_{max} betrug im Mittel 40,4 cmH₂O (+/- 7,9 SD) - und somit auf „Barotrauma“ zurückzuführen ist. Weiterhin hatten 34 % der Kinder Anzeichen einer Bronchopneumonie. Die Autoren vermuteten, dass die durch Barotrauma geschädigte Lunge vermehrt bakteriell besiedelt wird und es somit zu einer sekundären Entzündungsreaktion kommt [123].

Seit Wung et al. im Jahr 1985 nachwiesen, dass eine vorsichtige Beatmungsstrategie zu einer deutlich verbesserten Überlebensrate bei Kindern mit schwerer respiratorischer Insuffizienz bei persistierender pulmonaler Hypertonie führte [12], wurde das Konzept der „gentle ventilation“ - permissive Hyperkapnie, spontane Atmung, Vermeidung von Hyperventilation, Volu- und Barotrauma – nach und nach international anerkannt und mit Erfolg auch für Kinder mit angeborener Zwerchfellhernie angewandt [56, 66, 124].

So berichtet die Arbeitsgruppe um Bagolan über eine deutlich angestiegene Überlebensrate bei CDH-Patienten auf fast 90% seit der Einführung dieser vorsichtigen Beatmungsstrategie [66].

Verschiedene Autoren definierten daher akzeptable Beatmungseinstellungen, welche einen Kompromiss bedeuten im Sinne von „so intensiv wie nötig“ aber „so wenig traumatisch wie möglich“:

- **Beatmungsspitzen­druck (PIP)**

Bohn [8], Boloker [67], Finer [140], Wung [65] und Bagolan et al. [66] geben ein Drucklimit für den Beatmungsspitzen­druck bei 24 bzw. 25 cmH₂O an. In den Publikationen von Wilson, sowie Muratore und Mitarbeitern war der kritische Grenzwert für PIP bei 30 cmH₂O angesetzt [75, 104]. Neuere Richtlinien geben den Optimalbereich für PIP mit 20 - 25 cmH₂O an [61, 62].

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich, dass die Patienten mit einem guten pulmonalen Outcome („normale AFD“) mit einem relativ niedrigen PIP_{max} von 23 cmH₂O (Median) und PIP_{mean1} = 20 cm H₂O beatmet wurden. Bei den Kindern mit einer späteren Ventilationsstörung wurde ein signifikant höherer Beatmungsdruck appliziert – PIP_{max} = 28 cmH₂O und PIP_{mean1} = 24 cmH₂O (Median). Die Untergruppe mit einer kombinierten Ventilationsstörung wurde in den ersten Lebenstagen sogar mit einem PIP_{max} von 30 cmH₂O (Median) beatmet.

- **Positiver endexpiratorischer Druck (PEEP)**

Der optimale endexpiratorische Druck wird in o.g. Studien mit PEEP = 2 - 5 cmH₂O angegeben [61, 124]. Der bei den CDH-Patienten applizierte PEEP lag mit 2,9 – 3,2 cmH₂O (jeweils Median der einzelnen Subgruppen) innerhalb dieses Referenzbereiches. Es bestand auch kein Zusammenhang zwischen dem PEEP-Wert und dem Auftreten einer Ventilationsstörung.

- **Tidalvolumen (V_t)**

Es wird zunehmend die These vertreten, dass auch das sogenannte Volutrauma - durch ein zu großes Beatmungsvolumen (V_t) – zur iatrogenen Schädigung beiträgt [124, 131].

Hinsichtlich des Tidalvolumens am 1. Lebenstag zeigte die Datenanalyse keinen Unterschied zwischen den Kindern mit normaler AFD und den Patienten mit einer Ventilationsstörung, V_t lag für beide Gruppen im Median bei 4,2 ml/kg. Dieses Beatmungsvolumen scheint also kein Risiko für ein pathologisches pulmonales Outcome zu bedeuten.

Dies ist im Literaturvergleich nachvollziehbar. In der Neonatologie wird der optimale Bereich für das Tidalvolumen V_t mit 4 – 6 ml/kg angegeben [141, 142]. Die Patienten der Studiengruppe wurden mit Tidalvolumina innerhalb dieses Optimalbereiches beatmet.

Sauerstoffkonzentration ($\text{FiO}_{2\text{max}}$)

In Publikationen aus den 1990er Jahren zur Beatmung von CDH-Patienten wurden teilweise FiO_2 -Einstellungen von 1,0 zum Erreichen einer suffizienten Oxygenierung empfohlen [124]. Inzwischen weiß man, dass zu hohe Sauerstoffkonzentrationen bei der Beatmung oxidativen Stress bedeuten und das Lungengewebe von Früh- und Neugeborenen schädigen können [143, 144].

In aktuellen Publikationen zur Beatmung bei CDH wird für die Sauerstoffkonzentration kein absoluter „Grenzwert“ angegeben. Es wird empfohlen, die Sauerstoffanreicherung so einzustellen, dass bestimmte (prä- bzw. postduktale) Sauerstoffsättigungen, sowie akzeptable Werte in der Blutgasanalyse erreicht werden [62, 124].

In vorliegender Studie zeigte sich, dass die Patienten, bei welchen im Verlauf eine Ventilationsstörung diagnostiziert wurde, mit signifikant höhere Sauerstoffkonzentrationen ($\text{FiO}_{2\text{max}} = 1,0$) beatmet wurden, als die Kinder mit einem Normalbefund in der 1. AFD ($\text{FiO}_{2\text{max}} = 0,7$; jeweils Median). Alle Patienten (100 %) mit einer kombinierten Ventilationsstörung mussten mit einer Sauerstoffkonzentration von $\text{FiO}_{2\text{max}} = 1,0$ beatmet werden.

Eine hohe Sauerstoffkonzentration – bzw. der resultierende oxidative Stress – ist also als mögliche (Mit-) Ursache für das schlechtere pulmonale Outcome eines Teils der Patienten anzusehen.

5.3.8 Ergebnis der Atemfunktionsdiagnostik und Hospitalisierungsdauer

Das Vorliegen einer Ventilationsstörung wiederum war mit einer längeren Gesamtaufenthaltsdauer (38 Tage; Median) assoziiert, verglichen mit den Kindern mit einem normalen AFD-Ergebnis (im Median 28 Tage). Insgesamt war der klinische Verlauf nach AFD-Befund gestaffelt: am unkompliziertesten gestaltete sich der Krankheitsverlauf der Patienten mit einer normalen Atemfunktion, die Patienten mit einer kombinierte Ventilationsstörung hatten den längsten stationären Aufenthalt (106 Tage, Median; $p = 0,003$).

Als prognostisch ungünstig und auf eine schwere pulmonale Hypoplasie hinweisend wurden in verschiedenen Studien eine niedrige respiratorische Compliance und eine geringe funktionelle Residualkapazität ermittelt. Das Spektrum für einen kritischen Grenzwert der Compliance ist in den Studien von Kavvadia, Antunes, Nakae, Dimitrou et al. relativ breit und liegt in einem Bereich von 1,1 – 5,1 ml/kPa/kg [57, 91, 92, 112, 145]. Eine FRC kleiner als 9 ml/kg wird in der Publikation von Antunes et al. als kritisch für das Überleben angesehen [92].

In der o.g. Literatur findet sich zum Thema Prognose mit Hilfe der AFD also die Korrelation von kritischen Grenzwerten (C_{rs} , FRC) mit dem Outcome, welches dann meist als „Mortalität“ definiert ist. In vorliegender Untersuchung lagen der „schlechteste“ Compliance-Wert mit 4,0 ml/kPa/kg (Median) und das geringste TGV mit im Median 30,5 ml/kg (für die Gruppe mit restriktiver Ventilationsstörung) weitaus höher (*s. Tabelle 7*). Dies ist damit zu erklären, dass die Messung in einem Alter von 32 Tagen (Median) durchgeführt wurde. Wenn man davon ausgeht, dass C_{rs} und TGV postoperativ bzw. in den ersten Lebenswochen dramatisch ansteigen, wird klar, dass die hier erhobenen Werte nicht direkt mit den vorgestellten Studien vergleichbar sind, da diese zumeist Neugeborene während der ersten Lebenstage untersuchten.

Dass die Patienten mit einer kombinierten Ventilationsstörung – also einer restriktiven Komponente auf dem Boden der Lungenhypoplasie und einer zusätzlichen Obstruktion mit Überblähung, mit stark vom Normbereich abweichenden Atemfunktionsparametern einen besonders komplizierten Krankheitsverlauf hatten und sich dementsprechend die Liegedauer verlängerte, erscheint daher nachvollziehbar.

Zusammengefasst ist also Vorliegen einer Ventilationsstörung - insbesondere eine kombinierte Form aus Obstruktion und Restriktion - als Risikofaktor für einen protrahierten Krankenhausaufenthalt anzusehen.

5.4 Studien- und Methodenkritik

5.4.1 Retrospektive Datenanalyse

Die in dieser Studie analysierten Daten beruhen auf einer retrospektiven Erhebung. Der Nachteil einer solchen retrospektiven Analyse ist, dass die Daten in den Akten teilweise unvollständig dokumentiert sind. Zur Auswertung der AFD-Ergebnisse wurde eine vorhandene Datenbank genutzt. Für einige Parameter waren jedoch nicht zu allen Patienten Werte vorhanden, so dass die errechneten AFD-Parameter den Median von zumindest der Mehrzahl – jedoch nicht immer aller – Probanden der Studien- bzw. Kontrollgruppe darstellen.

Vorteile einer retrospektiven Analyse bestehen darin, dass keine zusätzlichen, möglicherweise im Einzelfall belastenden Untersuchungen für die Neugeborenen und Säuglinge durchgeführt werden; weiterhin ist der finanzielle und logistische Aufwand für eine retrospektive Studie geringer.

5.4.2 Messmethoden

Die Parameter der Atemfunktionsdiagnostik wurden mit Hilfe der Single-Breath-Occlusion-Technique und der Bodyplethysmographie erhoben, außerdem wurde eine Ruheatmungsanalyse durchgeführt. Diese Techniken sind für Lungenfunktionsmessungen im Neugeborenenalter etabliert und vielfach beschrieben.

Um Fehlerwahrscheinlichkeit zu minimieren wurden die Untersuchungen immer von derselben, speziell geschulten medizinisch-technischen Assistentin und nach einem standardisierten Messprotokoll durchgeführt.

5.4.3 Studienpatienten und Kontrollgruppe

5.4.3.1 Studiengruppe

Aufgrund der unterschiedlichen Schweregrade von Zwerchfellddefekt und pulmonaler Hypoplasie, sowie der weiten Altersspanne von 1 – 130 Tagen bei der AFD, ergibt sich eine Inhomogenität der Patientengruppe mit interindividuell unterschiedlichen anatomischen und physiologischen Voraussetzungen. Im Vergleich mit der internationalen Fachliteratur sind daher Referenzwerte für Frühgeborene, Neugeborene und Säuglinge aufgeführt. Außerdem wurde möglichst nur mit Studien verglichen, welche ebenfalls überlebende CDH-Patienten untersuchten.

Zur Gruppengröße ist anzumerken, dass die Anzahl von 26 Probanden eine relativ kleine Studiengruppe darstellt. Größer angelegte Studien wären notwendig, um die hier ermittelten Ergebnisse zu stützen.

5.4.3.2 Kontrollgruppe

Es wurden die Atemfunktionsdaten von 26 Kindern ausgewertet. Ein Teil dieser Patienten hatte eine nephrologische Erkrankung bzw. Malformation. Da diese Kinder keine akute oder chronische Lungenerkrankung oder pulmonale Fehlbildungen aufwiesen, kann man sie als (pulmonal) „gesunde Kontrollgruppe“ bezeichnen.

Der Vergleich mit einer Kontrollpopulation ist von Vorteil, da es bei den existierenden Publikationen z.T. beträchtliche Unterschiede bei AFD-Methodik und -equipment gibt. Außerdem stammen die Studien teilweise aus unterschiedlichen Dekaden - dementsprechend liegt ein breites Spektrum von Referenzwerten vor.

Es ist anzumerken, dass die Kinder der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der AFD mit 7 Tagen signifikant jünger waren als die CDH-Patienten mit 32 Tagen (jeweils Median). Allerdings liegen die AFD-Ergebnisse für diese Kinder im Bereich der publizierten Referenzwerte für gesunde Neugeborene. Eventuell noch nicht abgeschlossene postnatale kardiopulmonale Adaptationsvorgänge hatten also keinen bedeutsamen (messbaren) Einfluss auf die AFD-Parameter.

Körperlänge und -gewicht bei der Atemfunktionsdiagnostik unterschieden sich jedoch nicht signifikant von den Werten der Studiengruppe. Die Körpermaße sind für die Vergleichbarkeit der Gruppen wichtiger, da die Mehrzahl der Atemfunktionsparameter gewichtsbezogen angegeben wird. Diese Patienten waren also durchaus als Kontrollkollektiv geeignet.

VI Zusammenfassung

Die kongenitale Zwerchfellhernie (CDH - congenital diaphragmatic hernia) ist eine angeborene Fehlbildung des Zwerchfells mit fakultativem Prolaps von Abdominalorganen in den Thorax. Die CDH tritt mit einer Inzidenz von circa 1 : 2500 – 1 : 3000 Lebendgeburten auf. Selbst mit modernsten Therapieverfahren besteht eine relativ hohe Mortalität und teilweise chronische Morbidität. Das Krankheitsbild wird durch die Lungenhypoplasie und oftmals durch eine pulmonale Hypertonie kompliziert. Auch nach operativem Verschluss des Defektes benötigen diese Kinder häufig eine prolongierte Atemunterstützung.

Das Anliegen dieser retrospektiven Arbeit war es zunächst, den Krankheitsverlauf sowie die Ergebnisse der Atemfunktionsdiagnostik (AFD) von 26 im Zeitraum von 1993 - 2003 in der Klinik für Neonatologie der Charité Campus Mitte behandelten Kindern mit einer CDH zu erheben. Anhand dieser Daten wurden prognostische Parameter für die pulmonale Morbidität evaluiert.

Die Auswertung der AFD-Daten bestätigte die Ergebnisse anderer Studien zum kurzfristigen pulmonalen Outcome: die Mehrzahl der Kinder hatte eine beeinträchtigte Lungenfunktion.

Im Alter von 32 Tagen (Median) bestanden pathologische Parameter der Ruheatmung, des Lungenvolumens und der Atemmechanik. So hatten die CDH-Patienten eine niedrigere respiratorische Compliance ($p < 0,001$) und ein geringeres Atemzugvolumen ($p < 0,01$) als die Kinder einer pulmonal gesunden Kontrollgruppe. Außerdem wiesen sie schnellere Atemfrequenzen ($p < 0,001$), eine höhere respiratorische Resistance ($p < 0,05$), sowie ein erhöhtes thorakales Gasvolumen ($p = 0,01$) auf.

Die Einteilung nach AFD-Befunden ergab vier Subgruppen: circa ein Drittel, 35 % der CDH-Patienten, hatte eine weitgehend normale Lungenfunktion. An einer Obstruktion litten 23 % der Kinder, 15 % hatten eine restriktive Atemfunktionsstörung. Bei 27 % wurde eine kombiniert obstruktiv-restriktive Ventilationsstörung diagnostiziert.

Die weitere Analyse zeigte Zusammenhänge zwischen der Beatmungsintensität und -dauer und dem Auftreten einer Ventilationsstörung. Diejenigen Patienten, bei welchen im Verlauf eine Ventilationsstörung diagnostiziert wurde, mussten mit signifikant höheren Beatmungsdrücken ($PIP_{max} = 28 \text{ cmH}_2\text{O}$, Median; $p < 0,01$) und Sauerstoffkonzentrationen ($FiO_{2max} = 1$, Median; $p = 0,011$) beatmet werden, als die Patienten mit einer späteren normalen Atemfunktion ($PIP_{max} = 23 \text{ cmH}_2\text{O}$, $FiO_{2max} = 0,7$; jeweils Median). Besonders deutlich war dies bei der

Subgruppenanalyse erkennbar: die Patienten mit einer späteren kombinierten Ventilationsstörung wurden mit noch höheren Drücken ($PIP_{max} = 30 \text{ cmH}_2\text{O}$; Median; $p = 0,000$) und Sauerstoffkonzentrationen beatmet ($FiO_{2max} = 1,0$, Median; $p = 0,001$).

Die Patienten mit einer im Verlauf pathologischen Lungenfunktion mussten außerdem signifikant länger beatmet werden (im Median 17 Tage, $p < 0,05$) als die Kinder mit einem späteren normalen AFD-Ergebnis (im Median 10 Tage). Bei Vorliegen einer kombinierten Ventilationsstörung wurde im Median sogar über 24 Tage beatmet ($p < 0,01$).

Weiterhin waren die Faktoren pränatale Diagnose ($p < 0,05$), insbesondere vor der 26. SSW ($p < 0,0001$), nicht-linksseitige Zwerchfellhernie ($p < 0,05$), Patchverschluss ($p < 0,05$), sowie die Komplikationen pulmonale Hypertonie ($p < 0,05$) und Pleuraerguss ($p < 0,05$) signifikant häufiger mit einer beeinträchtigte Lungenfunktion assoziiert.

Bei Vorliegen eines pathologischen AFD-Ergebnisses wiederum waren die Kinder länger hospitalisiert (im Median 38 Tage, versus 28 Tage bei Normalbefund; $p = 0,66$), insbesondere die Patienten mit kombinierter Ventilationsstörung (im Median 106 Tage; $p < 0,01$).

Schlussfolgerungen:

Die Resultate dieser Arbeit bestätigen den Wert von atemfunktionsdiagnostischen Untersuchungen für die postoperative Einschätzung der pulmonalen Situation von Neugeborenen und Säuglingen mit angeborener Zwerchfellhernie. Auch nach erfolgreicher Operation besteht bei vielen Patienten eine Ventilationsstörung, bei einem breiten Spektrum an Schweregraden.

Beim Vorliegen bestimmter Faktoren – welche für eine Identifizierung potentiell schwerer betroffener Patienten und somit für eine Risikostratifizierung hilfreich sein können - ist die Wahrscheinlichkeit erhöht, eine Ventilationsstörung zu entwickeln. Insbesondere der Einfluss einer intensiven und langwierigen Beatmung als Risikofaktor für ein reduziertes pulmonales Outcome wurde deutlich gemacht. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer vorsichtigen Beatmungsstrategie, um zusätzliche Schädigungen durch Barotrauma und Sauerstofftoxizität zu minimieren.

Andererseits kann zumindest ein Teil der Kinder mit einem normalen AFD-Ergebnis - und somit als langfristig lungengesund - entlassen werden. Diejenigen Patienten jedoch, bei denen eine Ventilationsstörung vorhanden ist, haben zumeist einen protrahierteren stationären Aufenthalt. Ob sich aus pathologischen Resultaten der AFD die Langzeitprognose sicher voraussagen lässt, ist auf Grund der vorliegenden Daten nicht zu ermitteln.

Dennoch erscheint es medizinisch sinnvoll, alle Kinder mit CDH atemfunktionsdiagnostisch zu untersuchen. Bei frühzeitig pathologischem Ergebnis der Atemfunktionsuntersuchung sollten diese Patienten in eine engmaschige, pulmonologisch kompetente Weiterbetreuung überführt werden, um entweder rechtzeitig die Indikation für eine unterstützende Dauertherapie stellen zu können, oder im Falle von komplizierenden Begleiterkrankungen (z.B. Atemwegsinfekte), eine zeitnahe adäquate Behandlung einzuleiten. Somit sollte eine Verbesserung der Langzeitprognose für die Patienten mit angeborener Zwerchfellhernie möglich sein.

VII Literaturverzeichnis

1. Eber, E., *Adult outcome of congenital lower respiratory tract malformations*. Swiss Med Wkly, 2006. 136(15-16): p. 233-40.
2. AWMF, *Zwerchfellhernie bzw. Zwerchfelldefekt (Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie)* Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2010.
3. Pober, B.R., *Congenital Diaphragmatic Hernia Overview*. Gene Reviews, 2010.
4. Puri, P. and T. Wester, *Historical aspects of congenital diaphragmatic hernia*. Pediatr Surg Int, 1997. 12(2/3): p. 95-100.
5. Loukas, M., et al., *Vincent Alexander Bochdalek (1801-1883)*. World J Surg, 2008. 32(10): p. 2324-6.
6. Muratore, C.S. and J.M. Wilson, *Congenital diaphragmatic hernia: where are we and where do we go from here?* Semin Perinatol, 2000. 24(6): p. 418-28.
7. Sakai, H., et al., *Effect of surgical repair on respiratory mechanics in congenital diaphragmatic hernia*. J Pediatr, 1987. 111(3): p. 432-8.
8. Bohn, D., *Congenital diaphragmatic hernia*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. 166(7): p. 911-5.
9. Harting, M.T. and K.P. Lally, *Surgical management of neonates with congenital diaphragmatic hernia*. Semin Pediatr Surg, 2007. 16(2): p. 109-14.
10. Smith, N.P., et al., *Recent advances in congenital diaphragmatic hernia*. Arch Dis Child, 2005. 90(4): p. 426-8.
11. de Buys Roessingh, A.S. and A.T. Dinh-Xuan, *Congenital diaphragmatic hernia: current status and review of the literature*. Eur J Pediatr, 2009. 168(4): p. 393-406.
12. Wung, J.T., et al., *Management of infants with severe respiratory failure and persistence of the fetal circulation, without hyperventilation*. Pediatrics, 1985. 76(4): p. 488-94.
13. Chinoy, M.R., *Pulmonary hypoplasia and congenital diaphragmatic hernia: advances in the pathogenetics and regulation of lung development*. J Surg Res, 2002. 106(1): p. 209-23.
14. Ijsselstijn, H. and D. Tibboel, *The lungs in congenital diaphragmatic hernia: do we understand?* Pediatr Pulmonol, 1998. 26(3): p. 204-18.
15. Sluiter, I., et al., *Congenital diaphragmatic hernia: Still a moving target*. Semin Fetal Neonatal Med. 16(3): p. 139-44.
16. Pober, B.R., *Overview of epidemiology, genetics, birth defects, and chromosome abnormalities associated with CDH*. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2007. 145C(2): p. 158-71.
17. Clugston, R.D. and J.J. Greer, *Diaphragm development and congenital diaphragmatic hernia*. Semin Pediatr Surg, 2007. 16(2): p. 94-100.
18. Minneci, P.C., et al., *Foramen of Morgagni hernia: changes in diagnosis and treatment*. Ann Thorac Surg, 2004. 77(6): p. 1956-9.
19. Zani, A. and D.A. Cozzi, *Giovanni Battista Morgagni and his contribution to pediatric surgery*. J Pediatr Surg, 2008. 43(4): p. 729-33.
20. Laituri, C.A., et al., *Morgagni hernia repair in children: comparison of laparoscopic and open results*. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 21(1): p. 89-91.
21. Neville, H.L., et al., *Bilateral congenital diaphragmatic hernia*. J Pediatr Surg, 2003. 38(3): p. 522-4.
22. Enns, G.M., et al., *Congenital diaphragmatic defects and associated syndromes, malformations, and chromosome anomalies: a retrospective study of 60 patients and literature review*. Am J Med Genet, 1998. 79(3): p. 215-25.

23. Jasnosz, K.M., et al., *Congenital complete absence (bilateral agenesis) of the diaphragm: a rare variant of congenital diaphragmatic hernia*. *Am J Perinatol*, 1994. 11(5): p. 340-3.
24. Bielinska, M., et al., *Molecular genetics of congenital diaphragmatic defects*. *Ann Med*, 2007. 39(4): p. 261-74.
25. Kling, D.E. and J.J. Schnitzer, *Vitamin A deficiency (VAD), teratogenic, and surgical models of congenital diaphragmatic hernia (CDH)*. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2007. 145C(2): p. 139-57.
26. Beck, C., et al., *Congenital diaphragmatic hernia, etiology and management, a 10-year analysis of a single center*. *Arch Gynecol Obstet*, 2008. 277(1): p. 55-63.
27. Klaassens, M., et al., *Congenital diaphragmatic hernia and chromosome 15q26: determination of a candidate region by use of fluorescent in situ hybridization and array-based comparative genomic hybridization*. *Am J Hum Genet*, 2005. 76(5): p. 877-82.
28. Scott, D.A., *Genetics of congenital diaphragmatic hernia*. *Semin Pediatr Surg*, 2007. 16(2): p. 88-93.
29. Schlembach, D., et al., *Deletion 15q24-26 in prenatally detected diaphragmatic hernia: increasing evidence of a candidate region for diaphragmatic development*. *Prenat Diagn*, 2001. 21(4): p. 289-92.
30. Biggio, J.R., Jr., et al., *Congenital diaphragmatic hernia: is 15q26.1-26.2 a candidate locus?* *Am J Med Genet A*, 2004. 126A(2): p. 183-5.
31. Clugston, R.D., et al., *Teratogen-induced, dietary and genetic models of congenital diaphragmatic hernia share a common mechanism of pathogenesis*. *Am J Pathol*, 2006. 169(5): p. 1541-9.
32. Babiuk, R.P. and J.J. Greer, *Diaphragm defects occur in a CDH hernia model independently of myogenesis and lung formation*. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2002. 283(6): p. L1310-4.
33. Kitagawa, M., et al., *Lung hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. A quantitative study of airway, artery, and alveolar development*. *Br J Surg*, 1971. 58(5): p. 342-6.
34. Areechon, W. and L. Eid, *Hypoplasia of lung with congenital diaphragmatic hernia*. *Br Med J*, 1963. 1(5325): p. 230-3.
35. Naeye, R.L., et al., *Unsuspected pulmonary vascular abnormalities associated with diaphragmatic hernia*. *Pediatrics*, 1976. 58(6): p. 902-6.
36. Hislop, A. and L. Reid, *Persistent hypoplasia of the lung after repair of congenital diaphragmatic hernia*. *Thorax*, 1976. 31(4): p. 450-5.
37. Levin, D.L., *Morphologic analysis of the pulmonary vascular bed in congenital left-sided diaphragmatic hernia*. *J Pediatr*, 1978. 92(5): p. 805-9.
38. Schier, F., *Vorlesung Zwerchfellhernie*, in *Universität Mainz, Kinderchirurgie*. <http://www.unimedizin-mainz.de/Kinderchir/presentations/zwerchfellhernie.pdf>. .
39. Spitz, L., ed. *Pediatric Surgery*. 5 ed. 1995, Chapman & Hall Medical: London. p. 159.
40. Keijzer, R., et al., *Dual-hit hypothesis explains pulmonary hypoplasia in the nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia*. *Am J Pathol*, 2000. 156(4): p. 1299-306.
41. Ackerman, K.G. and B.R. Pober, *Congenital diaphragmatic hernia and pulmonary hypoplasia: new insights from developmental biology and genetics*. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2007. 145C(2): p. 105-8.
42. Wauer, R.R., *Surfactanttherapie*. 3., überarbeitete und erweiterte Auflage. 2004: Thieme: pp. 38-39, 81, 104-106.
43. Dillon, P.W., et al., *The relationship of pulmonary artery pressure and survival in congenital diaphragmatic hernia*. *J Pediatr Surg*, 2004. 39(3): p. 307-12; discussion 307-12.
44. Koumbourlis, A.C., J.T. Wung, and C.J. Stolar, *Lung function in infants after repair of congenital diaphragmatic hernia*. *J Pediatr Surg*, 2006. 41(10): p. 1716-21.

45. Fumino, S., et al., *A clinical analysis of prognostic parameters of survival in children with congenital diaphragmatic hernia*. Eur J Pediatr Surg, 2005. 15(6): p. 399-403.
46. Kinsella, J.P., et al., *Noninvasive delivery of inhaled nitric oxide therapy for late pulmonary hypertension in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia*. J Pediatr, 2003. 142(4): p. 397-401.
47. Iocono, J.A., et al., *Postnatal pulmonary hypertension after repair of congenital diaphragmatic hernia: predicting risk and outcome*. J Pediatr Surg, 1999. 34(2): p. 349-53.
48. Mohseni-Bod, H. and D. Bohn, *Pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia*. Semin Pediatr Surg, 2007. 16(2): p. 126-33.
49. Baptista, M.J., et al., *N-terminal-pro-B type natriuretic peptide as a useful tool to evaluate pulmonary hypertension and cardiac function in CDH infants*. Neonatology, 2008. 94(1): p. 22-30.
50. Obladen M., Maier R.F. *Neugeborenenintensivmedizin*. 7. Auflage. Heidelberg: Springer. 2006: pp. 126 und 263.
51. Downard, C.D. and J.M. Wilson, *Current therapy of infants with congenital diaphragmatic hernia*. Semin Neonatol, 2003. 8(3): p. 215-21.
52. NINOS, *Inhaled nitric oxide and hypoxic respiratory failure in infants with congenital diaphragmatic hernia*. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS). Pediatrics, 1997. 99(6): p. 838-45.
53. Stege, G., A. Fenton, and B. Jaffray, *Nihilism in the 1990s: the true mortality of congenital diaphragmatic hernia*. Pediatrics, 2003. 112(3 Pt 1): p. 532-5.
54. Fauza, D.O. and J.M. Wilson, *Congenital diaphragmatic hernia and associated anomalies: their incidence, identification, and impact on prognosis*. J Pediatr Surg, 1994. 29(8): p. 1113-7.
55. Lin, A.E., B.R. Pober, and I. Adatia, *Congenital diaphragmatic hernia and associated cardiovascular malformations: type, frequency, and impact on management*. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2007. 145C(2): p. 201-16.
56. Peetsold, M.G., et al., *The long-term follow-up of patients with a congenital diaphragmatic hernia: a broad spectrum of morbidity*. Pediatr Surg Int, 2009. 25(1): p. 1-17.
57. Dimitriou, G., et al., *Prognostic indicators in congenital diaphragmatic hernia*. J Pediatr Surg, 1995. 30(12): p. 1694-7.
58. Conforti, A.F. and P.D. Losty, *Perinatal management of congenital diaphragmatic hernia*. Early Hum Dev, 2006. 82(5): p. 283-7.
59. Javid, P.J., et al., *Survival rate in congenital diaphragmatic hernia: the experience of the Canadian Neonatal Network*. J Pediatr Surg, 2004. 39(5): p. 657-60.
60. Skari, H., et al., *Congenital diaphragmatic hernia: a survey of practice in Scandinavia*. Pediatr Surg Int, 2004. 20(5): p. 309-13.
61. Reiss I, S.T., van den Hout L, Capolupo I, Allegaert K, van Heijst A, Gorett Silva M, Greenough A, Tibboel D., *Standardized Postnatal Management of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus*. Neonatology 2010. 98: p. 354-364.
62. Logan, J.W., et al., *Congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and summary of best-evidence practice strategies*. J Perinatol, 2007. 27(9): p. 535-49.
63. Weber, T.R., et al., *Improved survival in congenital diaphragmatic hernia with evolving therapeutic strategies*. Arch Surg, 1998. 133(5): p. 498-502; discussion 502-3.
64. Skari, H., et al., *Congenital diaphragmatic hernia in Scandinavia from 1995 to 1998: Predictors of mortality*. J Pediatr Surg, 2002. 37(9): p. 1269-75.

65. Wung, J.T., et al., *Congenital diaphragmatic hernia: survival treated with very delayed surgery, spontaneous respiration, and no chest tube.* J Pediatr Surg, 1995. 30(3): p. 406-9.
66. Bagolan, P., et al., *Impact of a current treatment protocol on outcome of high-risk congenital diaphragmatic hernia.* J Pediatr Surg, 2004. 39(3): p. 313-8; discussion 313-8.
67. Boloker, J., et al., *Congenital diaphragmatic hernia in 120 infants treated consecutively with permissive hypercapnea/spontaneous respiration/elective repair.* J Pediatr Surg, 2002. 37(3): p. 357-66.
68. D'Agostino, J.A., et al., *Outcome for infants with congenital diaphragmatic hernia requiring extracorporeal membrane oxygenation: the first year.* J Pediatr Surg, 1995. 30(1): p. 10-5.
69. Jaillard, S.M., et al., *Outcome at 2 years of infants with congenital diaphragmatic hernia: a population-based study.* Ann Thorac Surg, 2003. 75(1): p. 250-6.
70. Muratore, C.S., et al., *Nutritional morbidity in survivors of congenital diaphragmatic hernia.* J Pediatr Surg, 2001. 36(8): p. 1171-6.
71. Cortes, R.A., et al., *Survival of severe congenital diaphragmatic hernia has morbid consequences.* J Pediatr Surg, 2005. 40(1): p. 36-45; discussion 45-6.
72. Crankson, S.J., et al., *The immediate and long-term outcomes of newborns with congenital diaphragmatic hernia.* Pediatr Surg Int, 2006. 22(4): p. 335-40.
73. Dimitriou, G., et al., *Diaphragmatic function in infants with surgically corrected anomalies.* Pediatr Res, 2003. 54(4): p. 502-8.
74. Vanamo, K., et al., *Long-term pulmonary sequelae in survivors of congenital diaphragmatic defects.* J Pediatr Surg, 1996. 31(8): p. 1096-9; discussion 1099-100.
75. Muratore, C.S., et al., *Pulmonary morbidity in 100 survivors of congenital diaphragmatic hernia monitored in a multidisciplinary clinic.* J Pediatr Surg, 2001. 36(1): p. 133-40.
76. Boas, S.R., et al., *Evolution of airway hyperresponsiveness in infants with severe congenital diaphragmatic hernia.* Pediatr Pulmonol, 1996. 22(5): p. 295-304.
77. Dotta, A., et al., *Lung volumes and distribution of ventilation in survivors to congenital diaphragmatic hernia (CDH) during infancy.* Pediatr Pulmonol, 2007. 42(7): p. 600-4.
78. Bask, P., et al., *The pulmonary outcome of long-term survivors after congenital diaphragmatic hernia repair.* Swiss Med Wkly, 2008. 138(11-12): p. 173-9.
79. Michael J. Lentze, Jürgen Schaub und Jürgen Spranger, *Pädiatrie. Grundlagen und Praxis.* 3., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. 2007, Springer-Verlag. pp. 1032-1033.
80. Oczenski W, A.H., Werba A *Atmen und Atemhilfen: Atemphysiologie und Beatmungstechnik.* 8. Auflage. 2008, Georg Thieme Verlag: pp. 26, 32, 40-41.
81. Hammer J. , N.C.J.L., *Infant lung function testing in the intensive care unit.* Intensive Care Med., 1995. 21(9): p. 744 - 752.
82. Buchardi H, Larsen R., *Die Intensivmedizin.* 9. Auflage. 2004, Springer: p. 383.
83. Rieger, von der Hardt, Sennhauser, Wahn, Zach, *Pädiatrische Pneumologie.* Vol. 2. Auflage. 2004: Heidelberg.
84. Helms, P., *Problems with plethysmographic estimation of lung volume in infants and young children.* J Appl Physiol, 1982. 53(3): p. 698-702.
85. Springer, C., et al., *Comparison of airway resistance and total respiratory system resistance in infants.* Am Rev Respir Dis, 1993. 148(4 Pt 1): p. 1008-12.
86. Stocks, J., A. Thomson, and M. Silverman, *The numerical analysis of pressure-flow curves in infancy.* Pediatr Pulmonol, 1985. 1(1): p. 19-26.
87. Gappa, M., et al., *Passive respiratory mechanics: the occlusion techniques.* Eur Respir J, 2001. 17(1): p. 141-8.
88. Davis, S.D., *Neonatal and pediatric respiratory diagnostics.* Respir Care, 2003. 48(4): p. 367-84; discussion 384-5.

89. Wauer, R.R., et al., *Assessment of functional residual capacity using nitrogen washout and plethysmographic techniques in infants with and without bronchopulmonary dysplasia*. Intensive Care Med, 1998. 24(5): p. 469-75.
90. Nakayama, D.K., E.K. Motoyama, and E.M. Tagge, *Effect of preoperative stabilization on respiratory system compliance and outcome in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia*. J Pediatr, 1991. 118(5): p. 793-9.
91. Kavvadia, V., et al., *Perioperative assessment of respiratory compliance and lung volume in infants with congenital diaphragmatic hernia: prediction of outcome*. J Pediatr Surg, 1997. 32(12): p. 1665-9.
92. Antunes, M.J., et al., *Prognosis with preoperative pulmonary function and lung volume assessment in infants with congenital diaphragmatic hernia*. Pediatrics, 1995. 96(6): p. 1117-22.
93. Proquitte, H., et al., *The effect of surgery on lung volume and conventional monitoring parameters in ventilated newborn infants*. Eur Respir J. 35(5): p. 1072-8.
94. Keller, R.L., et al., *Infant pulmonary function in a randomized trial of fetal tracheal occlusion for severe congenital diaphragmatic hernia*. Pediatr Res, 2004. 56(5): p. 818-25.
95. Roehr, C.C., et al., *Impaired somatic growth and delayed lung development in infants with congenital diaphragmatic hernia--evidence from a 10-year, single center prospective follow-up study*. J Pediatr Surg, 2009. 44(7): p. 1309-14.
96. Keller, R.L., *Antenatal and postnatal lung and vascular anatomic and functional studies in congenital diaphragmatic hernia: implications for clinical management*. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2007. 145C(2): p. 184-200.
97. Nakayama, D.K., et al., *Pulmonary function in newborns after repair of congenital diaphragmatic hernia*. Pediatr Pulmonol, 1991. 11(1): p. 49-55.
98. Cohen-Katan, S., et al., *Congenital diaphragmatic hernia: short-term outcome*. Isr Med Assoc J, 2009. 11(4): p. 219-24.
99. Stefanutti, G., et al., *Cardiopulmonary anatomy and function in long-term survivors of mild to moderate congenital diaphragmatic hernia*. J Pediatr Surg, 2004. 39(4): p. 526-31.
100. Bagolan, P., et al., *Severe congenital diaphragmatic hernia (CDH): a critical analysis of eight years' experience*. Eur J Pediatr Surg, 2002. 12(2): p. 95-100.
101. Peetsold, M.G., et al., *Pulmonary function and exercise capacity in survivors of congenital diaphragmatic hernia*. Eur Respir J, 2009. 34(5): p. 1140-7.
102. Marven, S.S., et al., *Pulmonary function, exercise performance, and growth in survivors of congenital diaphragmatic hernia*. Arch Dis Child, 1998. 78(2): p. 137-42.
103. Garne, E., et al., *Congenital diaphragmatic hernia: evaluation of prenatal diagnosis in 20 European regions*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2002. 19(4): p. 329-33.
104. Wilson, J.M., et al., *Congenital diaphragmatic hernia--a tale of two cities: the Boston experience*. J Pediatr Surg, 1997. 32(3): p. 401-5.
105. Azarow, K., et al., *Congenital diaphragmatic hernia - a tale of two cities: the Toronto experience*. J Pediatr Surg, 1997. 32(3): p. 395-400.
106. Colvin, J., et al., *Outcomes of congenital diaphragmatic hernia: a population-based study in Western Australia*. Pediatrics, 2005. 116(3): p. e356-63.
107. Peetsold, M.G., et al., *Pulmonary function and exercise testing in adult survivors of congenital diaphragmatic hernia*. Pediatr Pulmonol, 2007. 42(4): p. 325-31.
108. Migliazza, L., 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(9): p. 1526-32.

109. Casaccia, G., et al., *Birth weight and McGoon Index predict mortality in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia*. J Pediatr Surg, 2006. 41(1): p. 25-8; discussion 25-8.
110. Casaccia, G., et al., *Predictors and statistical models in congenital diaphragmatic hernia*. Pediatr Surg Int, 2008. 24(4): p. 411-4.
111. Casaccia, G., et al., *Pleural effusion requiring drainage in congenital diaphragmatic hernia: incidence, aetiology and treatment*. Pediatr Surg Int, 2006. 22(7): p. 585-8.
112. Dimitriou, G., et al., *Prediction of outcome by computer-assisted analysis of lung area on the chest radiograph of infants with congenital diaphragmatic hernia*. J Pediatr Surg, 2000. 35(3): p. 489-93.
113. Schmalisch G, W.R., *Perzentilenkurven zur Interpretation atemmechanischer Parameter von Neugeborenen*. . Kinderärztliche Praxis, 1987. 55: p. 587-594.
114. Cotes J, C.D., Miller M, *Lung Function: Physiology, Measurement and Application in Medicine*. 6th ed. 2006: Wiley-Blackwell. 648.
115. Goetz, I., et al., *Assessment of passive respiratory mechanics in infants: double versus single occlusion?* Eur Respir J, 2001. 17(3): p. 449-55.
116. Dezateux, C., et al., *Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. 159(2): p. 403-10.
117. Hulskamp, G., et al., *Progressive decline in plethysmographic lung volumes in infants: physiology or technology?* Am J Respir Crit Care Med, 2003. 168(8): p. 1003-9.
118. Fuchs, O., et al., *Normative data for lung function and exhaled nitric oxide in unselected healthy infants*. Eur Respir J. 37(5): p. 1208-16.
119. Stocks, J., Sly P., Tepper R., Morgan W., *Infant respiratory function testing*. 1996, Wiley-Liss: New York: pp. 134, 152, 334.
120. Stocks, J., *Lung function testing in infants*. Pediatr Pulmonol Suppl, 1999. 18: p. 14-20.
121. Wilcox, D.T., et al., *Contributions by individual lungs to the surfactant status in congenital diaphragmatic hernia*. Pediatr Res, 1997. 41(5): p. 686-91.
122. Cogo, P.E., et al., *Pulmonary surfactant disaturated-phosphatidylcholine (DSPC) turnover and pool size in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia (CDH)*. Pediatr Res, 2003. 54(5): p. 653-8.
123. Sakurai, Y., et al., *Pulmonary barotrauma in congenital diaphragmatic hernia: a clinicopathological correlation*. J Pediatr Surg, 1999. 34(12): p. 1813-7.
124. Logan, J.W., et al., *Mechanical ventilation strategies in the management of congenital diaphragmatic hernia*. Semin Pediatr Surg, 2007. 16(2): p. 115-25.
125. Ijsselstijn, H., et al., *Long-term pulmonary sequelae in children with congenital diaphragmatic hernia*. Am J Respir Crit Care Med, 1997. 155(1): p. 174-80.
126. Bagolan, P. and F. Morini, *Long-term follow up of infants with congenital diaphragmatic hernia*. Semin Pediatr Surg, 2007. 16(2): p. 134-44.
127. Nagaya, M., et al., *Development in lung function of the affected side after repair of congenital diaphragmatic hernia*. J Pediatr Surg, 1996. 31(3): p. 349-56.
128. Falconer, A.R., et al., *Pulmonary sequelae in survivors of congenital diaphragmatic hernia*. Thorax, 1990. 45(2): p. 126-9.
129. Nogueira-Silva, C., et al., *Intrinsic catch-up growth of hypoplastic fetal lungs is mediated by interleukin-6*. Pediatr Pulmonol, 2008. 43(7): p. 680-9.
130. Beals, D.A., et al., *Pulmonary growth and remodeling in infants with high-risk congenital diaphragmatic hernia*. J Pediatr Surg, 1992. 27(8): p. 997-1001; discussion 1001-2.
131. te Pas, A.B., et al., *Ventilation and spontaneous breathing at birth of infants with congenital diaphragmatic hernia*. J Pediatr, 2009. 154(3): p. 369-73.

132. CDH-Study-Group, *Estimating disease severity of congenital diaphragmatic hernia in the first 5 minutes of life. The Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group.* J Pediatr Surg, 2001. 36(1): p. 141-5.
133. Skari, H., et al., *Congenital diaphragmatic hernia: a meta-analysis of mortality factors.* J Pediatr Surg, 2000. 35(8): p. 1187-97.
134. Metkus, A.P., et al., *Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia.* J Pediatr Surg, 1996. 31(1): p. 148-51; discussion 151-2.
135. Laudy, J.A., et al., *Congenital diaphragmatic hernia: an evaluation of the prognostic value of the lung-to-head ratio and other prenatal parameters.* Prenat Diagn, 2003. 23(8): p. 634-9.
136. Chou, H.C., et al., *Prognostic indicators of survival in infants with congenital diaphragmatic hernia.* J Formos Med Assoc, 2001. 100(3): p. 173-5.
137. Moyer, V., et al., *Late versus early surgical correction for congenital diaphragmatic hernia in newborn infants.* Cochrane Database Syst Rev, 2002(3): p. CD001695.
138. Kitano, Y., 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(12): p. 1827-32.
139. Lloret, J., et al., *[Prognostic factors in congenital diaphragmatic hernia. Can they modify our therapeutic approach?].* Cir Pediatr, 1993. 6(3): p. 108-10.
140. Finer, N.N., et al., *Congenital diaphragmatic hernia: developing a protocolized approach.* J Pediatr Surg, 1998. 33(9): p. 1331-7.
141. Berger, S., *Beatmung von Neugeborenen und Säuglingen.* Der Anästhesist, 2004. 53(8): p. pp. 690 - 701 (12).
142. McCallion, N., P.G. Davis, and C.J. Morley, *Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate.* Cochrane Database Syst Rev, 2005(3): p. CD003666.
143. Gitto, E., et al., *Oxidative stress in resuscitation and in ventilation of newborns.* Eur Respir J, 2009. 34(6): p. 1461-9.
144. de Jongste-van den Hout, L., *A new Light on Lung Disease in Congenital Diaphragmatic Hernia,* in *Department of Intensive Care and Paediatric Surgery.* 2011, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, the Netherlands: Rotterdam, the Netherlands. p. 197.
145. Nakae, Y., et al., *[Severity and prognosis of congenital diaphragmatic hernia from the viewpoint of perioperative respiratory function].* Masui, 1997. 46(6): p. 827-34.

Anhang I

CHARITÉ · D – 10098 BERLIN
 Charitéplatz 1
 Atemfunktionsdiagnostik
 Leiter: Prof. Dr. R. Wauer
 AFD-Labor: Frau S. Wilitzki
 Tel.: (030) 450 516053

CAMPUS CHARITÉ MITTE
 Klinik für Neonatologie

Information und Einverständniserklärung zur Atemfunktionsdiagnostik

Patient:

Liebe Eltern,

bei Ihrem Kind soll eine Untersuchung der Atemfunktion durchgeführt werden. Hierdurch erhalten wir Informationen über Funktionsstörungen der Atemorgane und können daraus Schlussfolgerungen für die weitere Behandlung Ihres Kindes ziehen.

Bei der Untersuchung atmet Ihr Kind durch eine Maske, die vorsichtig über Mund und Nase angelegt wird. Es ist notwendig, dass Ihr Kind während der Untersuchung fest schläft, da wir nur die ganz ruhigen und tiefen Atemzüge zur Auswertung heranziehen können. Dafür verabreichen wir ein mildes Einschlafmittel. Wir verwenden das seit über 50 Jahren bewährte Mittel Chloralhydrat. Ihr Kind verbleibt solange bei Ihnen, bis es eingeschlafen ist.

Die Sauerstoffsättigung, Atem- und Herzfrequenz ihres Kindes wird während der gesamten Untersuchung überwacht.

Nach der Untersuchung verbleibt Ihr Kind so lange unter unserer Beobachtung, bis es wach und in der Lage ist zu trinken. In der Regel dauert dies nicht länger als 20 Minuten.

Ich habe die Informationen über die Atemfunktionsuntersuchung verstanden und bin damit einverstanden, dass mein Kind mit dem Einsatz eines Schlafmittels untersucht wird.

Berlin, den

.....
 (Datum)

.....
 (Unterschrift Eltern)

.....
 (Unterschrift Arzt)

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

Publikation

Roehr C.C, Proquitté H, Jung A, Ackert U, Bamberg C, Degenhardt P, Hammer H, Wauer RR. Impaired somatic growth and delayed lung development in infants with congenital diaphragmatic hernia- evidence from a 10-year, single center prospective follow-up study. J Pediatr Surg, 2009. 44(7): p. 1309-14.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Ulrike Ackert, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Analyse der Atemfunktion von 26 Patienten mit einer kongenitalen Zwerchfellhernie und Evaluation prognostischer Parameter für die pulmonale Morbidität“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Ulrike Ackert hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Roehr CC, Proquitté H, Jung A, Ackert U, Bamberg C, Degenhardt P, Hammer H, Wauer RR, Schmalisch G. *Impaired somatic growth and delayed lung development in infants with congenital diaphragmatic hernia - evidence from a 10-year, single center prospective follow-up study.* J Pediatr Surg, 2009.

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung, Literaturrecherche

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Danksagung

Ich möchte mich sehr herzlich bei Herrn Prof. Roland Wauer für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung, sowie wertvolle fachliche Anregungen bedanken. Weiterhin danke ich besonders PD Dr. Hans Proquitté und PD Dr. Charles Christoph Röhr für die Betreuung in verschiedenen Stadien der Arbeit.

Vielen herzlichen Dank auch an Silke Wilitzki vom Atemfunktionslabor der Neonatologie, sowie an Jessica Blank für die Hilfe bei der Dateneingabe.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Frau Dr. rer. nat. D.-C. Fischer von der Universitäts- Kinder und Jugendklinik Rostock für ihre Anregungen und Beratung.

Nicht zuletzt vor allem aber meinen Eltern und meinen Freunden, die mich auf dem Weg bis zur Fertigstellung dieser Dissertation unterstützt und verständnisvoll begleitet haben.