

**Aus der Klinik für Geburtsmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin**

DISSERTATION

Kongenitale Zwerchfellhernie – Outcome an einem Tertiärzentrum:
welche prognostischen Parameter sind hilfreich

Congenital diaphragmatic hernia – Outcome at a tertiary centre:
which prognostic parameters are useful

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Carl Bruno Neisser

Datum der Promotion: 25. November 2022

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	Seite 2
Abbildungsverzeichnis.....	Seite 4
Tabellenverzeichnis.....	Seite 5
Abkürzungsverzeichnis.....	Seite 6
Abstrakt.....	Seite 7
1. Einleitung.....	Seite 8
1.1 Kongenitale Zwerchfellhernie.....	Seite 8
1.2 Die fetale Lungen- und Zwerchfellentwicklung.....	Seite 10
1.3 Lungenhypoplasie und pulmonale Hypertonie.....	Seite 12
1.4 Diagnoseparameter der kongenitalen Zwerchfellhernie.....	Seite 13
1.4.1 Pränatale Prognosefaktoren.....	Seite 13
1.4.2 Lung-to-Head Ratio.....	Seite 14
1.4.3 Observed/expected Lung-to-Head Ratio.....	Seite 15
1.4.4 Quantitative-Lung-Index.....	Seite 16
1.5 Management.....	Seite 18
1.5.1 Pränatales Management.....	Seite 18
1.5.2 Postnatales Management.....	Seite 19
2. Material und Methodik.....	Seite 22
2.1 Patientinnenkollektiv.....	Seite 22
2.2 Datenerhebung via “View Point”.....	Seite 22
2.3 Lung area to Head circumference ratio (LHR).....	Seite 23
2.4 Statistische Auswertung.....	Seite 25
3. Ergebnisse.....	Seite 26
3.1 Gesamtkollektiv.....	Seite 26
3.2 Deskriptive Statistik.....	Seite 27
3.3 Fetale Überlebensrate in Bezug auf die Lungengröße.....	Seite 31
3.3.1 Einfluss der LHR auf das Outcome.....	Seite 31
3.3.2 Einfluss der o/e LHR auf das Outcome.....	Seite 34
3.3.3 Einfluss des QLI auf das Outcome.....	Seite 36
3.4 Darstellung der Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Prognosefaktoren.....	Seite 37
3.5 Fetale Überlebensrate in Bezug auf die fetale Leberlokalisierung.....	Seite 38
3.5.1 Stellt der Nachweis von Leberanteilen im Thorax (liver-up) ein schlechteres Outcome dar?.....	Seite 38

3.5.2	Einfluss des intrathorakalen Lebernachweises auf die LHR.....	Seite 39
3.5.3	Einfluss des intrathorakalen Lebernachweises auf die o/e LHR.....	Seite 40
3.5.4	Einfluss des intrathorakalen Lebernachweises auf den QLI.....	Seite 41
3.6	Fetale Überlebensrate in Bezug auf die Seitenlokalisierung der Zwerchfellhernie...	Seite 42
3.6.1	Einfluss der Seitenlokalisierung der fetalen Zwerchfellhernie auf die fetale Überlebensrate.....	Seite 42
3.6.2	Einfluss der Seitenlokalisierung der fetalen Zwerchfellhernie auf die LHR..	Seite 43
3.6.3	Einfluss der Seitenlokalisierung der fetalen Zwerchfellhernie auf die o/e LHR.....	Seite 44
3.7	Fetale Überlebensrate in Bezug auf das Auftreten eines Polyhydramnions.....	Seite 45
3.7.1	Einfluss des Auftretens eines Polyhydramnions auf die fetale..... Überlebensrate.....	Seite 45
3.7.2	Einfluss des Auftretens eines Polyhydramnions auf die LHR.....	Seite 46
3.7.3	Einfluss des Auftretens eines Polyhydramnions auf die o/e LHR...	Seite 47
3.7.4	Einfluss des Auftretens eines Polyhydramnions auf den QLI.....	Seite 48
3.8	Vergleich des prognostischen Einflusses einer o/e LHR >45% sowie einer LHR >1 im Hinblick auf das Outcome.....	Seite 49
3.9	Vergleich des prognostischen Einflusses eines QLI ≤0,6 sowie einer LHR ≤1 im Hinblick auf das Outcome.....	Seite 50
3.10	Überlebenszeitanalyse der Lebendgeborenen Feten mit isolierter Zwerchfellhernie	Seite 51
4.	Diskussion.....	Seite 52
5.	Zusammenfassung.....	Seite 62
6.	Literaturverzeichnis.....	Seite 64
7.	Anhang	Seite 74
8.	Eidesstattliche Versicherung.....	Seite 75
9.	Lebenslauf.....	Seite 76
10.	Publikationsliste.....	Seite 77
11.	Danksagung.....	Seite 78
12.	Bescheinigung Statistik.....	Seite 79

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Typen der kongenitalen Zwerchfellhernie.....	Seite 8
Abbildung 2: Querschnitt des fetalen Thorax in der 23. SSW.....	Seite 24
Abbildung 3: Verteilung des Schwangerschaftsausgangs.....	Seite 28
Abbildung 4: Gesamtüberleben der Feten mit isolierter Zwerchfellhernie.....	Seite 28
Abbildung 5: Schwangerschaftsalter bei den Lebendgeburten.....	Seite 29
Abbildung 6: Schwangerschaftsalter bei Erstdiagnose.....	Seite 30
Abbildung 7: Verteilung der Lebendgeburten im Hinblick auf die LHR.....	Seite 31
Abbildung 8: Verteilung des postnatalen Überlebens im Hinblick auf die LHR.....	Seite 32
Abbildung 9: Verteilung der Überlebensrate im Hinblick auf die LHR.....	Seite 33
Abbildung 10: Logistisches Regressionsmodell der Überlebensrate (LHR).....	Seite 33
Abbildung 11: Verteilung der Überlebensrate im Hinblick auf die o/e LHR (45%).....	Seite 34
Abbildung 12: Verteilung der Überlebensrate im Hinblick auf die o/e LHR (25%).....	Seite 35
Abbildung 13: Logistisches Regressionsmodell der Überlebensrate (o/e LHR).....	Seite 35
Abbildung 14: Verteilung der Überlebensrate im Hinblick auf den QLI.....	Seite 36
Abbildung 15: Logistisches Regressionsmodell der Überlebensrate (QLI).....	Seite 36
Abbildung 16: ROC-Kurve zur Vorhersage der Gesamtüberlebensrate.....	Seite 37
Abbildung 17: Fetale Überlebensrate in Bezug auf die fetale Leberlokalisierung.....	Seite 38
Abbildung 18: Einfluss des intrathorakalen Lebernachweises auf die LHR.....	Seite 39
Abbildung 19: Einfluss des intrathorakalen Lebernachweises auf die o/e LHR.....	Seite 40
Abbildung 20: Einfluss des intrathorakalen Lebernachweises auf den QLI.....	Seite 41
Abbildung 21: Überlebensrate in Bezug auf die Seitenlokalisierung der Zwerchfellhernie..	Seite 42
Abbildung 22: Einfluss der Seitenlokalisierung der Zwerchfellhernie auf die LHR.....	Seite 43
Abbildung 23: Einfluss der Seitenlokalisierung der Zwerchfellhernie auf die o/e LHR.....	Seite 44
Abbildung 24: Überlebensrate in Bezug auf das Auftreten eines Polyhydramnions.....	Seite 45
Abbildung 25: Einfluss des Auftretens eines Polyhydramnions auf die LHR.....	Seite 46
Abbildung 26: Einfluss des Auftretens eines Polyhydramnions auf die o/e LHR.....	Seite 47
Abbildung 27: Einfluss des Auftretens eines Polyhydramnions auf den QLI.....	Seite 48
Abbildung 28: Verteilung der Überlebensrate zwischen o/e LHR >45% und LHR >1.....	Seite 49
Abbildung 29: Verteilung der Überlebensrate zwischen LHR ≤1 und QLI ≤0.6.....	Seite 50
Abbildung 30: Überlebenszeitanalyse der ersten 28 Tage im Hinblick auf die LHR.....	Seite 51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Verteilung der anatomischen Begleitfehlbildungen bei 9 Feten.....	Seite 27
Tabelle 2:	Verteilung der Überlebensrate hinsichtlich der Leberlokalisierung.....	Seite 55
Tabelle 3:	Verteilung der Überlebensrate hinsichtlich der LHR.....	Seite 57
Tabelle 4:	Verteilung der Überlebensrate hinsichtlich der o/e LHR.....	Seite 58

Abkürzungsverzeichnis

AUC	–	Area under the curve
ECMO	–	Extrakorporale Membranoxygenierung
FiO ₂	–	Inspiratorische Sauerstofffraktion
iNO	–	Inhaliertes Stickstoffmonoxid
IUFT	–	Intrauteriner Fruchttod
k.A.	–	keine Angabe
LHR	–	Lung-to-Head Ratio
Liver-up	–	Intrathorakale Lage der Leber
Liver-down	–	Intraabdominale Lage der Leber
LTR	–	Lung-to-thorax-transverse-area-ratio
MRT	–	Magnetresonanztomographie
Outcome	–	Postnataler Ausgang der Kinder
o/e LHR	–	observed/expected Lung-to-Head Ratio (Ultraschall)
o/e total lung volume	–	observed/expected total lung volume (Ultraschall)
o/e TFLV	–	observed/expected total fetal lung volume (MRT)
QLI	–	Quantitativer Lungenindex
ROC-Kurve	–	Receiver Operating Characteristics (Grenzwertoptimierungskurve)
SSW	–	Schwangerschaftswoche

Abstrakt

Einleitung: Die kongenitale Zwerchfellhernie stellt eine komplexe Fehlbildung dar, bei der es infolge der Herniation von Bauchorganen in den Brustkorb durch einen Defekt im Zwerchfell zur verminderten Lungenentwicklung kommt. Diese Unterentwicklung der fetalen Lunge wird Lungenhypoplasie genannt und führt zu einer erhöhten Mortalität und Morbidität nach der Geburt. Die pränatale Sonographie stellt die Diagnose und ermöglicht die Erstellung von verschiedenen antenatalen Prognoseparameter (z. B. LHR und Leberherniation) als Prädiktor für das fetale Outcome zur frühzeitigen Entscheidungsfindung bezüglich des weiteren Schwangerschaftsverlaufes sowie zur Planung des postnatalen Managements. **Patienten und Methode:** Retrospektiv wurden an einem Tertiärzentrum über einen Zeitraum von 15 Jahren Daten von 58 Feten mit isolierter Zwerchfellhernie hinsichtlich der antenatalen Prognoseparameter und dem fetalen Outcome untersucht und verglichen. Zu den ausgewerteten Daten zählen die jeweiligen Ultraschallbefunde der Feten sowie deren Dokumentation zum Schwangerschaftsausgang und dem postnatalen Verlauf. **Ergebnisse:** Das Gesamtüberleben der Feten mit isolierter Zwerchfellhernie lag bei 74.1 %. Feten mit einer LHR >1 hatten eine signifikant ($p < 0.01$) höhere Überlebensrate (85 %) als Feten mit einer LHR ≤ 1 (50 %). Dem Vorfinden eines intrathorakalen Lebernachweises bei Feten konnte eine signifikant ($p < 0.01$) niedrigere Überlebensrate (62.1 %) nachgewiesen werden als bei Feten ohne Leberherniation in den Thorax (95.2 %). Es wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen der fetalen Überlebensrate und einer o/e LHR $>45\%$ vs. o/e LHR $\leq 45\%$ oder einem QLI >0.6 vs. QLI ≤ 0.6 ermittelt. **Zusammenfassung:** Die vorliegende Arbeit bestätigt die prognostische Wertigkeit der Leberherniation und der LHR als wichtige Bestandteile der Prognosestellung bei Feten mit isolierter Zwerchfellhernie.

Abstract

Introduction: Congenital diaphragmatic hernia is a complex malformation in which the herniation of abdominal organs into the chest through a defect in the diaphragm can lead to reduced lung development. This underdevelopment of the fetal lungs is called pulmonary hypoplasia and results in increased mortality and morbidity after birth. Prenatal sonography provides the diagnosis and allows the formation of various antenatal prognostic parameters (e.g. LHR and liver herniation) as a predictor of fetal outcome to support early decision-making regarding the further course of the pregnancy as well as for the planning of the postnatal management. **Patients and method:** We evaluated retrospectively data from 58 fetuses with isolated diaphragmatic hernia with regard to antenatal sonographic prognostic parameters and fetal outcome at a tertiary center over a period of 15 years. The evaluated data include the respective ultrasound findings of the fetuses as well as the documentation on the outcome of pregnancy and the postnatal course. **Results:** The overall survival rate of the fetuses with isolated diaphragmatic hernia was 74.1%. Fetuses with an LHR >1 had a significantly ($p < 0.01$) higher survival rate (85%) than fetuses with an LHR ≤ 1 (50%). We were able to demonstrate a significantly ($p < 0.01$) lower survival rate (62.1%) in fetuses with intrathoracic liver detection than in fetuses without liver herniation into the thorax (95.2%). No significant association was found between the fetal survival rate and an o/e LHR $>45\%$ vs. o/e LHR $\leq 45\%$ or a QLI >0.6 vs. QLI ≤ 0.6 . **Summary:** Our study confirms the prognostic value of liver herniation and LHR as important components of the prognosis in fetuses with isolated diaphragmatic hernia.

1. Einleitung

1.1 Kongenitale Zwerchfellhernie

Die kongenitale Zwerchfellhernie stellt eine komplexe Fehlbildung dar. Ein Defekt im Zwerchfell führt zu einer Verlagerung der Bauchorgane in den Brustkorb, was wiederum in einer verminderten Entwicklung der Lunge resultiert. Bei dieser Unterentwicklung der Lunge sprechen wir von einer Lungenhypoplasie, die sich in einer Reduzierung der Größe und des Volumens der Lunge manifestiert. Infolge der reduzierten Lungenfunktion kommt es nach der Geburt vermehrt zu kardiopulmonalen Einschränkungen bei den Kindern, die aktuell immer noch mit einer hohen Mortalität und Morbidität verbunden sind.

In der Literatur wird die Inzidenz einer kongenitalen Zwerchfellhernie mit 1:2000 bis 1:3000 Lebendgeburten beschrieben (1-5).

Die Lokalisation des Zwerchfelldefektes ist in 97 % der Fälle einseitig. Von diesen einseitigen Defekten ist der Großteil mit 80 bis 85 % links zu finden, nur ca. 15 bis 20 % liegen rechts. (6, 7) Berichte von beidseitigen Zwerchfellhernien sind selten (1 bis 2 %), und es finden sich nur vereinzelte Fallberichte dazu (6, 8, 9). Ein komplettes Fehlen des Zwerchfells wird als Zwerchfellagenesie bezeichnet (10).

Die Bochdalek-Hernien, ein Defekt im postero-lateralen Zwerchfell, sind der häufigste Typ mit 80 bis 95 % der Fälle. Diese Defekte sind mit einer Lungenhypoplasie und Atemversagen bei der Geburt verbunden (3, 4, 11). Die Mehrzahl dieser sind auf der linken Seite (85 %) zu finden und treten seltener auf der rechten Seite (13 %) oder bilateral (2 %) auf (12, 13). Vordere Defekte im Zwerchfell, bekannt als Morgagni-Hernien, sind deutlich seltener mit weniger als 2 bis 5 % der Fälle (14). Diese Hernien sind hauptsächlich mit einer milderen Klinik assoziiert und fallen deshalb oftmals erst deutlich später auf, manche sogar erst im Erwachsenenalter (15). Zentrale Hernien (2 %) sind ein weiterer Typ, die vor allem den nichtmuskulösen oder zentralen Sehnenbereich des Zwerchfells betreffen (4, 16).

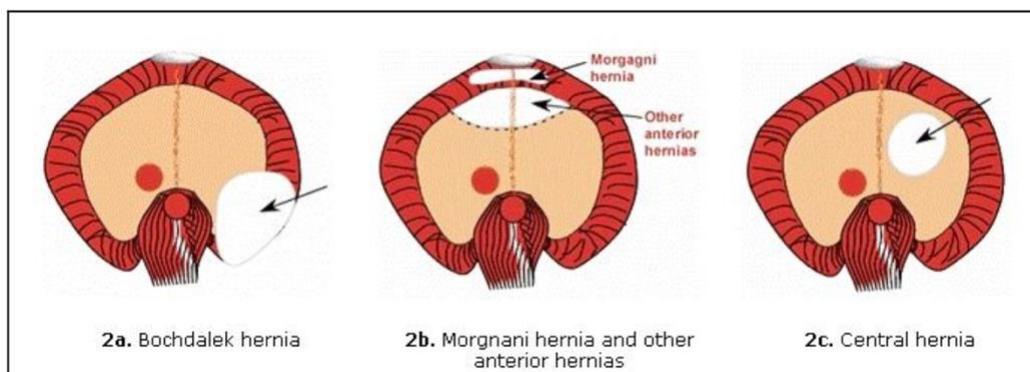


Abbildung 1:
Typen der
kongenitalen
Zwerchfellhernie
[10]

Unterschieden wird zwischen isolierten Zwerchfellhernien ohne assoziierte Anomalien, die den Großteil ausmachen (ca. 60 %), und den nichtisolierten Zwerchfellhernien mit Begleitfehlbildungen, auch komplexe Zwerchfellhernien genannt. Diese sind meist Herz-, Nieren-, Verdauungstrakt-, Gliedmaßen-, Gesichts- oder Körperwandfehlbildungen sowie Chromosomenanomalien (4, 7, 16-18).

Die genaue Ätiologie ist unklar und wird auf eine multifaktorielle Genese mit Kombination aus genetischer Prädisposition und Umweltfaktoren zurückgeführt (19). Nach der Diagnosestellung der kongenitalen Zwerchfellhernie erfolgt die Durchführung einer Amniozentese zur weiteren Diagnostik, sodass bei 34 % der Zwerchfellhernien mit Begleitfehlbildungen chromosomale Anomalien nachgewiesen werden konnten (20). Auch die Kombination mit Syndromen, hier vor allem Trisomie 13, 18, 21 sowie Turner-Syndrom und Pallister-Killian-Syndrom (Tetrasomie-12p-Mosaik), wurde in Studien beschrieben (3, 20, 21). Ein gehäuftes Auftreten von Zwerchfellhernien ist im Rahmen einer Chromosomenaberration auf dem langen Arm von Chromosom 15 (Deletion 15q24-26) aufgefallen, sodass man dieser Region eine wichtige Rolle in der Zwerchfellentwicklung zuschreibt (22). In ca. 20 % der Fälle wird ein Einfluss von Umweltexpositionen und Ernährungsdefiziten als mögliche Ursache diskutiert. Der Einfluss von Nitrofen, ein Herbizid, führt bei Verabreichung an trächtige Nagetiere zu einer erhöhten Rate von kongenitalen Zwerchfellhernien bei den Nachkommen. Studien an Neugeborenen mit kongenitalen Zwerchfellhernien zeigten niedrige Retinolspiegel sowie niedrige retinolbindende Proteinspiegel aus Nabelschnurblutproben, sodass ein Vitamin-A-Mangel diskutiert wird (3, 23-26). In nur 2 % der Fälle ist von einer familiären Häufung auszugehen (4, 27).

Die Gesamtmortalität der Neugeborenen mit isolierter kongenitaler Zwerchfellhernie liegt bei ca. 20 bis 35 % (28-33). Die verbesserten Behandlungsmöglichkeiten in den letzten Jahren führten zu einem Überleben von Fällen mit schwerwiegenden Zwerchfellhernien, die zuvor verstorben wären. Aus dieser erhöhten Überlebensrate schwerer Fälle ergibt sich eine signifikant erhöhte Morbidität der Überlebenden insbesondere in Bezug auf Lungenschädigungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie Magen-Darm-Erkrankungen (29, 34).

1.2 Die fetale Lungen- und Zwerchfellentwicklung

Die Entwicklung des Zwerchfells spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Zwerchfellhernie und Lungenhypoplasie. Die zwei wichtigen Funktionen des Zwerchfells sind zum einen die Unterstützung der Atmung als wichtigster Atemmuskel und zum anderen die Bildung einer physikalischen Barriere zwischen Brust- und Bauchhöhle. Eine Störung dieser Trennwandfunktion führt zu ausgeprägten Einschränkungen in der Lungenentwicklung aufgrund von Herniation der Bauchorgane in den Brustkorb.

Das Zwerchfell entwickelt sich zwischen der 4. und 12. SSW. Zu Beginn bildet sich das Septum transversum, eine dünne mesodermale Schicht, die über der Leber positioniert ist und von der ventralen Thoraxwand nach dorsal wächst (35). Das Septum dient als anfängliche Barriere zwischen Brust- und Bauchhöhle. Im nächsten Schritt kommt es zum Einwachsen der Muskulatur in das Septum transversum, was hauptsächlich durch die Proliferation und das Ausbreiten der pleuroperitonealen Falten gesteuert wird. Die pleuroperitonealen Falten führen letztendlich zur Bildung des Muskelbindegewebes und dem zentralen Sehnenfeld (14, 36). Die Entstehung eines Defektes im Zwerchfell wird zurückgeführt auf eine Fehlbildung der pleuroperitonealen Falten sowie genetische Defekte im Septum transversum (37, 38).

Die Lungenentwicklung beginnt in der 4. SSW und endet ungefähr im 8. Lebensjahr und wird in fünf Abschnitte unterteilt. Zu Beginn erfolgt die Bildung der Lungenknospen aus dem Vorderdarm während der embryonalen Periode der Lungenentwicklung. Von der 6. bis 16. SSW erstreckt sich die pseudoglanduläre Periode, während der sich das gesamte Bronchialsystem bis hin zu den Bronchioli terminalis entwickelt. Ab der 16. SSW beginnt die kanalikuläre Periode, während der sich das Lungenparenchym bildet und die durch das stärkste Lungenwachstum sowie ausgeprägte Neubildung kleiner Blutgefäße gekennzeichnet ist. Während der Aussackungsperiode (24. SSW bis zur Geburt) entwickeln sich die primitiven Alveolen und es kommt in der 32. bis 36. SSW zur vollendeten Reifung der Pneumozyten vom Typ II. Somit ist die funktionelle Reifung der Lunge abgeschlossen. Die letzte Periode ist die Alveolarperiode, die beginnend mit der 32. SSW bis zum 8. Lebensjahr reicht. Sie ist gekennzeichnet durch das Ausdifferenzieren der finalen Lungenalveolen sowie durch die Zunahme in der Anzahl der Alveolen, vor allem in den ersten zwei Jahren nach Geburt (39). Der Übergang zwischen den Stadien erfolgt allmählich und es herrscht eine beträchtliche Überlappung zwischen den verschiedenen Stadien sowie zwischen den verschiedenen Lungenabschnitten (40). Bei großen Defekten im Zwerchfell kann es schon frühzeitig zum Prolabieren von Bauchorganen in die Brusthöhle kommen, was zu einer frühen

Behinderung der Lungenentwicklung durch Kompression und verringerte Atemexkursion der fetalen Lunge führt (3). Das Größenwachstum der Lunge findet hauptsächlich zwischen der 5. und 26. SSW statt, sodass eine Schädigung der Lunge in diesem Zeitraum zu einer ausgeprägten Unterentwicklung der Lunge führen kann (41). Deshalb wird die Entstehung einer Lungenhypoplasie nach der 26. SSW als überaus ungewöhnlich eingeschätzt (39, 41).

1.3 Lungenhypoplasie und pulmonale Hypertonie

Die Lungenhypoplasie manifestiert sich durch eine Unterentwicklung der Atemwege und der Vaskularisation der Lunge bei regelrechter Organanlage (42, 43). Bei den hypoplastischen Lungen zeigt sich eine verminderte Verzweigung der Bronchiolen und Lungengefäße. Die Anzahl der terminalen Bronchiolen und der Lungengefäße ist verringert. Eine Umgestaltung der Lungengefäße mit peripherer Ausdehnung der Muskelschicht in kleine Arteriolen ist erkennbar (42, 44). Hinsichtlich der Pathogenese der Lungenhypoplasie wird unter anderem von einer „Dual-hit“-Hypothese ausgegangen, bei der anfänglich eine abnormale Lungenentwicklung während der Stadien der Organogenese auftritt und so zu einer bilateralen Lungenhypoplasie führt. Diese ist gefolgt durch die Verlagerung der Bauchorgane in den Thorax und der resultierenden Kompression des ipsilateralen Lungenparenchyms mit Störung der fetalen Atembewegungen (45). Dem Grad der pulmonalen Hypoplasie wird die wichtigste Determinante in Bezug auf die Prognose der Feten zugesprochen (46).

Die mit der Lungenhypoplasie häufig einhergehende pulmonale Hypertonie wird auf irreversible strukturelle Schädigungen der Lunge sowie eine potenziell reversible veränderte Vasoreaktivität der Lunge zurückgeführt. Der Mangel an pulmonaler Vaskularisation sowie die muskuläre Gefäßwandhypertrophie sind wichtige irreversible Komponenten für einen erhöhten pulmonal-vaskulären Widerstand und der daraus resultierenden pulmonalen Hypertonie (44, 46). In postnatalen echokardiographischen Untersuchungen lässt sich eine rechtsventrikuläre Hypertrophie sowie eine linksventrikuläre Hypoplasie darstellen (47, 48). Ursächlich für die reversible veränderte Vasoreaktivität der Lunge wird vermutet, dass ein Defizit in Stickoxid (NO) im Lungengefäßsystem, das als Modulator für den Gefäßtonus bekannt ist, zur pulmonalen Hypertonie beiträgt (49, 50). Ein weiterer reversibler Faktor der veränderten Vasoreaktivität ist eine übermäßige Produktion von Endothelin-1, einem starken Vasokonstriktor. Die Überproduktion von Endothelin-1 wird im Zusammenhang mit der Pathophysiologie der pulmonalen Hypertonie vermutet, da ein erhöhter Endothelin-1-Blutspiegel bei Neugeborenen nachgewiesen werden konnte (51).

1.4 Diagnoseparameter der kongenitalen Zwerchfellhernie

Standard in der Überwachung der Schwangerschaft ist die Ultraschalluntersuchung, die eine Beurteilung der Größe und Anatomie des Fetus sowie die pränatale Diagnose einer Vielzahl von Fehlbildungen ermöglicht. Jüngste große multizentrische Studien zeigen jedoch, dass die pränatale Diagnose von fetalen Zwerchfellhernien immer noch nur bei etwa 50 % liegt (52, 53). Diese pränatalen Erkennungen beruhen im Regelfall auf einer Mediastinalverschiebung, die zu einer Verschiebung des Herzens führt (54). Weiterhin steigt die Erkennungsrate signifikant beim Vorhandensein zusätzlicher Anomalien, von 51 % bei isolierten Zwerchfellhernien auf bis zu 72 %, wenn zusätzliche Fehlbildungen oder ein abnormaler Karyotyp vorhanden sind (53). Eine frühe Diagnostik wird auch durch das Ersttrimesterscreening (11+0 bis zur 13+6 SSW) ermöglicht, da bei ca. 25 % der kongenitalen Zwerchfellhernien eine erhöhte Nackentransparenz nachzuweisen ist. Dadurch ist es möglich, in einem sehr frühen Stadium der Schwangerschaft Risikogruppen hinsichtlich weiterer Verlaufskontrollen zu definieren. Jedoch schließt ein unauffälliges Ergebnis des Ersttrimesterscreenings eine Zwerchfellhernie nicht aus, da im Fall von nur kleinen Zwerchfellhernien die Verlagerung von Bauchorganen oftmals erst später stattfindet und die Erkennungsraten im Ersttrimesterscreening insgesamt unter 30 % liegen. (55) Eine neue zusätzliche Untersuchung zum Ultraschall stellt die Magnetresonanztomographie dar, die genauere Angaben zum Lungenvolumen sowie zum Grad der Leberherniation geben kann (56-59).

1.4.1 Pränatale Prognosefaktoren

Zur Beurteilung des Schweregrads der Zwerchfellhernie und somit Auskunft gebend über die Mortalität sowie spätere Morbidität werden verschiedene antenatale Prognosefaktoren untersucht. Jedoch gibt es zu den meisten dieser Faktoren differente Meinungen in der Literatur. Verschiedene Arbeitsgruppen assoziieren die frühe Diagnosestellung vor der 25. SSW mit einer schlechten Prognose (60-64). Auch dem Nachweis von Leberanteilen in der Brusthöhle („liver-up“) wird eine negative prognostische Aussagekraft zugeschrieben (32, 62, 65-68). Bei Feten mit „liver-up“ wurde eine deutlich höhere Rate an ECMO-Therapien sowie eine höhere Mortalität beschrieben als bei Feten mit „liver-down“ (32, 65). Studien wiesen dem Vorfinden einer intrathorakalen Magenblase eine Steigerung der Mortalität von 6/7 % auf 59/88 % zu (69, 70). Eine weitere Arbeitsgruppe stellte in Bezug auf die Seitenlokalisation eine Korrelation zwischen der rechtseitigen Zwerchfellhernie und einer negativen Prognose dar (18, 71). Auch das Auftreten

einer überdurchschnittlich großen Menge an Fruchtwasser (Polyhydramnion) bei Diagnosestellung wurde initial als ein Indikator für eine schlechte Prognose gewertet (7, 60, 72).

Auf der anderen Seite gibt es zu den meisten dieser Prognosefaktoren auch völlig konträre Meinungen. Zum Beispiel relativierten Benacerraf und Adzick die vorher getroffene Ansicht zur Aussagekraft des Polyhydramnions, da es sich in den meisten Fällen erst hauptsächlich im dritten Trimenon bildet und daher nicht zur Früherkennung der Zwerchfellhernie und somit zur frühen Erhebung einer Prognose des Kindes beiträgt (73). Auch in Bezug auf die Diagnosestellung vor der 25. SSW haben verschiedene Arbeitsgruppen differente Ansichten und konnten keine erhöhte Mortalität der Früherkennung vor der 24. oder 25. SSW zuweisen (1, 74-76). Bryner und Mitarb. sowie Macken und Mitarb. und Partridge und Mitarb. konnten bezüglich der Seitenlokalisierung keine erhöhte Mortalität bei der rechtsseitigen Zwerchfellhernie nachweisen (75, 77, 78). Jedoch zeigte sich eine erhöhte Morbidität in Hinsicht auf spezifische Lungenerkrankungen bei rechtsseitigen Zwerchfellhernien, was auf einen erhöhten Schweregrad der Lungenhypoplasie und der pulmonalen Hypertonie hinweist (78).

Auch echokardiografische Parameter des Herzens werden als Prognosefaktoren untersucht. Hier steht vor allem die linksventrikuläre Hypoplasie im Vordergrund. Es konnte eine verminderte linksventrikuläre Masse, gemessen am Körpergewicht bei Feten mit linksseitiger Zwerchfellhernie, nachgewiesen werden (47). Ein kardiales ventrikuläres Missverhältnis zwischen dem linken und rechten Ventrikel konnte eine schlechte Prognose voraussagen (79). Wiederum konnte die Arbeitsgruppe um Vanderwall und Mitarb. keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der linksventrikulären Masse sowie Breite und dem Outcome der Kinder ausmachen (80).

Die beiden offenbar wichtigsten Merkmale, die sich hinsichtlich ihrer Fähigkeit zur Vorhersage des Überlebens herauskristallisiert haben, sind die Lungengröße und die Position der Leber (32, 65).

1.4.2 Lung-to-Head Ratio

Bei der Bestimmung der Lungengröße besitzt die fetale Restlungenfläche auf der kontralateralen Seite zur Zwerchfellhernie im Verhältnis zum fetalen Kopfumfang (Lung-to-Head Ratio – LHR) eine hohe prognostische Wertigkeit für den Schwangerschaftsausgang und den postnatalen Verlauf. Der ipsilateral gelegene Lungenflügel zum Defekt ist nur schwer im Ultraschall zu beurteilen, sodass sich das kontralateral gelegene Lungengewebe zur Messung besser eignet (81).

Die LHR wurde erstmals von Metkus und Mitarb. 1996 beschrieben (67). Die LHR verwendet eine Bewertung der fetalen Restlungenfläche, gemessen auf der Höhe der Vierkammerblickebene des Herzens. Der längste anterior-posteriore Durchmesser und der längste seitliche Durchmesser der Restlung werden multipliziert und das Produkt durch den fetalen Kopfumfang geteilt. Verschiedene Publikationen in den darauffolgenden Jahren berichteten, dass Feten mit einer LHR < 0.6 (67) sowie < 1.0 (82, 83) zu 100 % verstarben und Feten mit einer LHR > 1.4 in 85 % (83) beziehungsweise 100 % (67, 82) der Fälle überlebten. Auch eine weitere Arbeitsgruppe um Laudy und Mitarb. berichtete, dass die Überlebenden mit isolierter linker Zwerchfellhernie eine statistisch signifikant höhere durchschnittliche LHR im Vergleich zu den Nichtüberlebenden hatten (1.78 vs 1.02). Alle Feten mit einer LHR > 1.4 überlebten und alle Feten mit einer LHR < 1.1 verstarben. (61)

Die Genauigkeit der LHR ist jedoch umstritten. In einer Studie von Sbragia und Mitarb. wurde kein signifikanter Unterschied zwischen einer LHR > 1.4 und < 1.4 und der Überlebensrate von Feten mit isolierter linksseitiger Zwerchfellhernie mit „liver down“ gefunden. Stattdessen wurde eine höhere Überlebensrate bei Feten mit einer LHR < 1.4 als bei Feten mit einer LHR > 1.4 nachgewiesen. (84) Auch Heling und Mitarb. konnten keine signifikante Korrelation zwischen der fetalen LHR und dem Überleben der Feten finden. In der Gruppe der Feten mit einer LHR < 1 überlebten vier von sechs und in der Gruppe der Feten mit einer LHR > 1.4 überlebten nur zwei von fünf (85).

1.4.3 Observed/expected Lung-to-Head-Ratio

Peralta und Mitarb. untersuchten in einer Studie mit 650 gesunden Feten, ob die LHR unabhängig vom Gestationsalter gewertet werden kann. Es zeigte sich, dass die Lungenfläche zwischen der 12. und 32. Schwangerschaftswoche um das 16-fache und der Kopfumfang nur um das Vierfache zunimmt. Schlussfolgernd nimmt die linke und rechte LHR mit dem Gestationsalter exponentiell zu (86). Die Annahme, dass die LHR vom Gestationsalter unabhängig ist, wurde widerlegt und es erfolgte die Einführung einer neuen Messung der sogenannten observed/expected LHR (beobachtete/erwartete LHR – o/e LHR) durch Jani und Mitarb. (2007) mit der Intention, das Gestationsalter zu korrigieren. Dabei wurden die Daten von Peralta und Mitarb. (2005) hinzugezogen, um eine normale Spanne der Lungengröße hinsichtlich des Gestationsalters zu definieren. Dann wurden die LHR-Messungen der linken und rechten Lunge der Feten als Prozentsatz der vorher bestimmten normalen Spanne der Lungengröße für das jeweilige Gestationsalter berechnet (beobachtete LHR geteilt durch die erwartete (normale) LHR

multipliziert mit 100). In dieser multizentrischen Studie mit 329 Feten mit isolierter linksseitiger Zwerchfellhernie beobachteten Jani und Mitarb. eine Steigerung der postnatalen Überlebensrate von 18 % bei einer o/e LHR <25 % auf 66 % bei einer o/e LHR von 26 bis 45 % bis hin zu 89 % bei einer o/e LHR >45 % (87). In weiteren Studien validierte sich die o/e LHR als guter Prognosefaktor hinsichtlich der Morbidität und Mortalität (88-90). Die Arbeitsgruppe um Jani und Mitarb. prognostizierte, dass bei Feten mit einer o/e LHR <25 % nur etwa 18 % der Kinder überleben und 75 % der Neugeborenen eine Zwerchfellplastik mit Netzeinlage benötigen werden. Des Weiteren werden 75 % der Neugeborenen mindestens 28 Tage nach der Geburt noch zusätzlichen Sauerstoff benötigen, und eine vollständige enterale Ernährung wird erst etwa 50 Tage nach der Geburt erreicht. Wenn die o/e LHR >45 % beträgt, überleben dagegen etwa 89 % der Kinder, und nur bei <10 % von diesen Kindern ist eine Zwerchfellplastik mit Netzeinlage notwendig. Nur etwa 10 % benötigen mindestens 28 Tage nach der Geburt zusätzlichen Sauerstoff, und eine vollständige enterale Ernährung wird im Durchschnitt innerhalb von 20 Tagen nach der Geburt erreicht (91). In einer retrospektiven Auswertung von 72 Feten mit isolierter Zwerchfellhernie konnten Alfaraj und Mitarb. eine Überlebensrate von 100 % bei Feten mit einer o/e LHR >45 % finden, während es nur wenige Überlebende gab bei einer o/e LHR <25 %. Die o/e LHR bewies sich als signifikanter unabhängiger Prädiktor hinsichtlich der Mortalität (92).

Jüngst verglichen Ruano und Mitarb. in einer Studie mit 108 Feten mit isolierter Zwerchfellhernie verschiedene Ultraschall-Messmethoden und beobachteten, dass die LHR und die o/e LHR die gleiche Genauigkeit besitzen, die fetale Überlebensrate zu bestimmen. Stattdessen zeigte sich die dreidimensionale Ultraschallmessung des totalen Lungenvolumens (o/e total lung volume), die schon 2004 durch Ruano und Mitarb. beschrieben wurde, als bester Prädiktor für die Prognose der Mortalität, da sowohl die kontralaterale als auch die ipsilaterale Lunge in der Messung berücksichtigt werden (93-95).

1.4.4 Quantitative-Lung-Index

Quintero und Mitarb. belegten mathematisch, dass weder die LHR noch die o/e LHR vom Gestationsalter unabhängig sind. Diese Theorie beruht auf der Ansicht, dass die Lungenmessung eine Fläche (mm²) ist, während der Kopfumfang linear (mm) gemessen wird. Es erfolgte die Erstellung eines neuen Parameters zur Messung des fetalen rechten Lungenwachstums bei Feten mit isolierter linksseitiger Zwerchfellhernie, den quantitativen Lungenindex (QLI). Das 50. Perzentil des QLI liegt für das Gestationsalter zwischen 16 und 32 Wochen konstant bei ungefähr 1.0, sodass diese relative Stabilität zur Beurteilung der Lungengröße sowie zur Einteilung in Hoch-

und Niedrigrisikopatienten während des kompletten zweiten Trimesters genutzt werden kann. Eine kleine Lunge (<1. Perzentil) wurde definiert als $QLI \leq 0.6$ (96).

Die Arbeitsgruppe um Ruano und Mitarb. verglich den QLI mit der LHR und der o/e LHR und zeigten, dass der prädiktive Wert hinsichtlich der fetalen Mortalität bei der QLI geringer ist als der Vorhersagewert der LHR und der o/e LHR. Es zeigte sich wieder, dass das o/e total lung volume die höchste Genauigkeit besitzt die fetale Mortalität und Morbidität zu bestimmen (97). Währenddessen konnte die Studie von Illescas und Mitarb. mit 31 Feten mit isolierter Zwerchfellhernie einen signifikanten Unterschied zwischen den Mittelwerten der QLI zwischen den Überlebenden und verstorbenen Feten nachweisen. Der QLI schnitt als Prädiktor für das fetale Überleben besser ab als der der LHR (98). Erst kürzlich wurde eine neue Formel zum Errechnen des QLI der linken Lunge publiziert, die eine Messung der linken Lunge unabhängig vom Gestationsalter ermöglichen soll, sodass diese vor allem bei rechtsseitigen Zwerchfellhernien Anwendung findet (99).

Es ist über zwei Jahrzehnte her, seit Metkus und Mitarb. 1996 den Einfluss der LHR auf die Vorhersage der fetalen Mortalität und Morbidität bei isolierten Zwerchfellhernien zum ersten Mal beschrieben haben. Und trotz aller neuen Fortschritte in der Diagnostik ist die Diskussion über den besten pränatalen sonografischen Prädiktor der fetalen Prognose bei isolierter Zwerchfellhernie weiterhin anhaltend.

1.5 Management

Seit der Einführung der routinemäßigen pränatalen Ultraschalluntersuchung können kongenitale Zwerchfellhernien bei Feten frühzeitig diagnostiziert werden. Während eine isolierte Zwerchfellhernie mit einer grundsätzlich guten Prognose einhergeht (bis zu 80 % Überlebensrate (100)), wird beim Vorhandensein von Chromosomenaberrationen, anatomischen Begleitfehlbildungen oder syndromalen Erkrankungen sowie einer ausgeprägten Lungenhypoplasie von einer hohen Mortalität und Morbidität ausgegangen, sodass in diesen Fällen die Prognose deutlich schlechter ist (7, 29, 53, 101).

1.5.1 Pränatales Management

Nachdem vor ca. 40 Jahren anhand einer Studie an Lämmern nachgewiesen werden konnte, dass eine pränatale Lungenkompression zu einer Lungenhypoplasie führt sowie eine pränatale Dekompression diesen Zustand umkehrt, wurden viele Studien hinsichtlich des chirurgischen Verschlusses der Zwerchfellhernie vor der Geburt unternommen (102-104). Es folgten die ersten Versuche der pränatalen Zwerchfellhernienplastik an menschlichen Feten (63, 105). Ein erhöhter intraabdominaler Druck infolge der Zurückverlagerung der Eingeweide in den Bauch führte zu einer letalen Beeinträchtigung der venösen Nabelschnurdurchblutung, sodass die Anzahl der geeigneten Fälle für die pränatale Zwerchfellplastik sehr gering ausfiel (104). Des Weiteren belegte eine randomisierte Studie, dass der pränatale chirurgische Eingriff nicht mit höheren Überlebensraten korrelierte als ein optimaler postnataler Therapieansatz bei Feten mit Zwerchfellhernie ohne Leberverlagerung, sodass alle weiteren Untersuchungen in diese Richtung eingestellt wurden (106).

Ein neuer Ansatz, der auf den Beobachtungen beruht, dass der Atemwegsdruck Einfluss auf die Lungenentwicklung hat, führte zur Einführung der pränatalen trachealen Okklusion, zuerst an Lämmern und später an menschlichen Feten (107-110). Die fetale Lunge bildet ständig Flüssigkeit, die durch den Mund in das Fruchtwasser entweicht. Wenn die Luftröhre blockiert ist, bleibt diese Flüssigkeit in der Lunge. Aufgrund des Rückstaus und der daraus resultierenden Ansammlung an Lungenflüssigkeit in der fetalen Lunge wird diese ausgedehnt und somit deren Wachstum sowie die Reifung der Lungenvaskularisation stimuliert (111). Der stetige Fortschritt von minimalinvasiven Operationen führte zur Entstehung der FETO (percutaneous fetal endoscopic endoluminal tracheal occlusion) – eine fetal endoskopische Trachealokklusion (112). Hierbei wird die Trachea mit einem Ballon verschlossen. Die Arbeitsgruppe um Deprest und Mitarb. konnte eine deutliche Zunahme der LHR nach FETO nachweisen (112). Weiterhin konnte

ein Anstieg der Überlebensraten nach FETO von schweren Fällen (o/e LHR <25 %) mit linksseitiger Zwerchfellhernie von 24 % auf 49 % und in rechtsseitigen Zwerchfellhernien von 0 % auf 35 % beobachtet werden (87, 113). Bisher zeigt sich eine erhebliche Verbesserung des Neugeborenenüberlebens bei mittelschwerer und schwerer Zwerchfellhernie (LHR <1 und „liver-up“ oder o/e LHR äquivalent zu LHR <1) nach FETO (114-116). Jedoch sind weitere ausführliche Untersuchungen erforderlich, um festzustellen, ob der Nutzen des Verfahrens die Risiken (vorzeitiger Blasensprung, verzögerte oder erschwerte Ballonentfernung) überwiegt (114, 117, 118).

Eine präpartale Lungenreifung mittels Verabreichung von antenatalen Kortikosteroiden zur Verbesserung der Prognose bei Feten mit Zwerchfellhernien beruht auf nur wenigen Untersuchungen. Die Studienergebnisse hinsichtlich einer verringerten Morbidität der Atemwege bei Neugeborenen und einem verringerten Bedarf an respiratorischer Unterstützung nach Steroidkonsum ist nicht vollständig überzeugend, weshalb weitere, vorzugsweise multizentrische, Studien erforderlich sind (119-121).

1.5.2 Postnatales Management

Bei jeder pränatalen diagnostizierten Zwerchfellhernie sollte die Geburt in einem Perinatalzentrum geplant werden, in dem alle erforderlichen geburtshilflichen sowie neonatologischen und chirurgischen Spezialisierungen vertreten sind (122, 123). Die Entbindung sollte nach Möglichkeit nicht vor dem Beenden der 37. SSW geplant werden (124-126). Außerdem zeigen sich in der Literatur keine Vorteile einer Entbindung mittels Kaiserschnitt gegenüber dem vaginalen Geburtsmodus (124, 127).

Das postnatale Management beginnt mit der sofortigen Intubation nach Entbindung zur Vermeidung einer Maskenbeatmung, gefolgt vom Legen einer Magensonde sowie Anlage von Gefäßzugängen (peripher, zentral, Nabelarterie) zur Infusionstherapie und Analgesie sowie dem Legen eines Blasenkatheters, um die Urinausfuhr zu überwachen (123, 125). Die Durchführung eines postnatalen Thoraxröntgens ist essenziell zur Begutachtung der Tubuslage und Position der Magensonde sowie um die Diagnose der fetalen Zwerchfellhernie zu bestätigen (123). Anschließend folgt eine Phase der Bewertung des Gasaustausches basierend auf den Prinzipien einer vorsichtigen Beatmungsstrategie mit einem Spitzendruck (PIP) zwischen 20 und 25 cmH₂O, einem positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) zwischen 3 und 5 cmH₂O und einem

Kohlendioxidpartialdruck (PaCO_2) zwischen 50 und 70 mmHg (permissive Hyperkapnie) (126, 128, 129).

Eine Bestimmung der präduktalen (rechte Hand) und postduktalen (untere Extremität) Sauerstoffsättigung zur Überwachung der Lungenfunktion und des Grades des Rechts-Links-Shunts im kindlichen Herzen sowie die Durchführung einer Echokardiographie in den ersten 24 Stunden zur Beurteilung der Herzfunktion und der pulmonalen Hypertonie sowie zum Ausschluss kardialer Fehlbildungen wird empfohlen (130, 131). Ab einer präduktalen Sauerstoffsättigung unter 85 % und Anzeichen von reduzierter Organperfusion sollte die Behandlung der pulmonalen Hypertonie durch Optimierung des Blutdrucks und der Lungenvaskularisation eingeleitet werden (126). Die Therapie baut auf den Einsatz von vasoaktiven Substanzen auf, bei der das Inhalieren von Stickstoffmonoxid (inhaled nitric oxide – iNO) die erste Wahl darstellt (126). Stickstoffmonoxid verbessert die pulmonale Durchblutung, indem es über den Tubus in die Lunge gelangt und dort über die Alveolen in die benachbarte glatte Muskulatur diffundiert und so zu einer lokalen Vasodilatation dieser Gefäße führt (132, 133). Bei ausbleibender Verbesserung der Sauerstoffsättigung oder der hämodynamischen Parameter sollte die iNO-Therapie zeitnah eingestellt werden und auf intravaskuläre vasoaktive Substanzen, wie z. B. Prostaglandin E1, Prostacyclin oder Phosphodiesterasehemmer wie Sildenafil oder Milrinon, umgestellt werden (134-137).

Obwohl überzeugende Nachweise bezüglich des Benefits fehlen, gilt die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) als letzte lebensrettende Option für Säuglinge, bei denen die vorherigen Therapieansätze versagt haben (126, 138). Bei der ECMO-Therapie wird der Blutkreislauf an einen extrakorporalen Membran-Oxygenator angeschlossen, der die Oxygenierung und Entsorgung von Kohlenstoffdioxid aus dem Blut ohne Beteiligung der Lunge übernimmt, sodass diese von jeglicher Druckbelastung verschont bleibt (139). Die Überlebensrate von Säuglingen mit kongenitaler Zwerchfellhernie, die eine ECMO-Therapie durchlaufen haben, blieb relativ unverändert bei ca. 50 % in den letzten zwei Jahrzehnten (140).

Eine chirurgische Korrektur der Zwerchfellhernie sollte erst nach erreichter kardiopulmonaler Stabilisierung des Säuglings erfolgen (130, 141, 142). Diese ist grob definiert als eine präduktale Sauerstoffsättigung von 85 bis 95 % bei einem FiO_2 (inspiratorische Sauerstofffraktion) unter 50 % sowie einer Laktatkonzentration unter 3mmol/l, einer Urinausscheidung über 1ml/kg/h und einem durchschnittlichen arteriellen Blutdruck passend zum Säuglingsalter (126). Die Operationstechnik (offen vs. thorakoskopisch) hängt von der Größe des Defekts ab sowie ob

ECMO oder eine andere Beatmungsform verwendet wird (143, 144). In ca. 60 bis 70 % der Fälle ist ein primärer Verschluss des Zwerchfelldefektes möglich (145). Größere Zwerchfelldefekte, in denen der Zwerchfellrand nur unvollständig geschlossen ist, sowie eine Zwerchfellagenesie benötigen einen Patch-Verschluss (145-147). Die Verwendung eines synthetischen Patch-Verschlusses wurde als Ursache für anhaltende Morbidität mit hohen Raten von Hernienrezidiven und Brustwanddeformitäten gesehen (146, 148, 149), sodass nach alternativen Mitteln zum Hernienverschluss geforscht wird. Dazu zählen: vaskularisierte Muskellappen (150), biosynthetische Materialien (146, 148, 151) sowie Gewebezücht (152). Die minimal invasive Operationstechnik (Thorakoskopie) bietet den ästhetischen Vorteil der nahezu fehlenden Narbenbildung sowie weniger Schmerzen- und Narbenkomplikationen. Nachteilig ist jedoch die höhere Rezidivrate, verglichen mit der offenen Operationstechnik (Laparotomie) (147, 153).

2. Material und Methodik

2.1 Patientinnenkollektiv

Im Rahmen einer retrospektiven Auswertung wurden Daten von Feten mit einer kongenitalen Zwerchfellhernie herangezogen und im Anschluss mit dem Outcome der jeweiligen Schwangerschaft verglichen. Die Diagnosestellung aller in dieser Studie erwähnten fetalen Zwerchfellhernien erfolgte in der Feindiagnostik-Sprechstunde in einem Tertiärzentrum. In das Patientinnenkollektiv wurden alle Frauen aufgenommen, die ab der 21. Schwangerschaftswoche ($\geq 20+0$ SSW) mit einer fetalen Zwerchfellhernie diagnostiziert worden sind, im Zeitraum vom 01.05.2005 bis zum 31.12.2019. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren alle Schwangerschaften abgeschlossen. Alle Feindiagnostikuntersuchungen sowie die Datenerhebung fanden in der Feindiagnostik Praxis Friedrichstraße 147, 10117 Berlin statt. Die retrospektive Auswertung der Daten wurde nach dem Gold-Standard der Pränataldiagnostik und nach den Mutterschafts-Richtlinien durchgeführt. Alle Schwangeren stimmten der Auswertung ihrer Daten mittels einer zuvor unterschriebenen Einwilligungserklärung zu. Ein positives Ethikkommissionsvotum seitens der Charité-Universitätsmedizin Berlin liegt vor.

2.2 Datenerhebung via „View Point“

Die Daten der schwangeren Frauen wurden aus dem Befunddokumentationsprogramm „View Point“ von „General Electric Healthcare“ erhoben.

Aus dem Programm „View Point“ wurden folgende Dokumentationsfelder erfasst, welche die Einschlusskriterien darstellen. Die Suche wurde auf den Zeitraum vom 01.05.2005 bis zum 31.12.2019 begrenzt.

- Schwangerschaftswoche: $\geq 20+0$ SSW
- Diagnose: Zwerchfellhernie, Zwerchfelldefekt
- Outcome der Schwangerschaft (Lebendgeburt, Totgeburt, Abbruch)

Ausschlusskriterien:

- Schwangerschaftswoche: $< 20+0$ SSW
- fetale Begleitfehlbildungen
- Durchführung fetaler Chirurgie
- keine postnatale Erhebung des Schwangerschaftsausgangs möglich

Für die weitere Datenverarbeitung wurden die gesammelten Daten in Microsoft Office Excel 2019 vom Hersteller Microsoft Corp., Redmond USA, anonymisiert tabellarisiert und von dort weiterverarbeitet. Die Aufteilung der Längsspalten erfolgte anhand folgender Variablen:

- Fall-Nummer
- Geburtsdatum
- Gestationsalter bei Erstdiagnose
- Zwerchfellhernienseite
- Zwerchfellhernieninhalt: Magen, Darm, Leber, Milz
- isolierte Zwerchfellhernie
- Begleitfehlbildungen: anatomisch, genetisch
- Polyhydramnion
- Gemini
- Ausgang der Schwangerschaft: Abbruch, Totgeburt, Lebendgeburt
- neonataler Tod
- SSW bei Entbindung
- Entbindungsmodus
- Zwerchfellplastik
- LHR
- Expected LHR
- o/e LHR
- QLI

2.3 Lung area to Head circumference ratio (LHR)

Die Lung-to-Head-Ratio (LHR) ist eine sonografische Untersuchungsmethode, bei der die Restlungenfläche der kontralateralen Seite zur Zwerchfellhernie in Beziehung zum Kopfumfang des Kindes gestellt wird. Aufgrund der besonderen Form der Lunge wurde die Lungenbiometrie in der Vierkammerblickebene durch Messungen des längsten Längsdurchmessers sowie des seitlichen Durchmessers bestimmt. Die Durchmesser sollten senkrecht zueinander verlaufen, und es sollten immer die größten Durchmesser gemessen werden (Abbildung 2). Die beiden resultierenden Lungendurchmesser werden miteinander multipliziert und dann durch den Kopfumfang dividiert. Der Kopfumfang wurde durch Erhebung des biparietalen und des fronto-occipitalen Durchmessers bestimmt, der im Zuge der fetalen Biometrie routinemäßig durchgeführt wurde.

Die Formel zur Berechnung der LHR lautet:
LHR = (Durchmesser 1 Lunge [mm] x Durchmesser 2 Lunge [mm]) / Kopfumfang [mm].

Die Vermessungen der fetalen Lunge erfolgten teils prospektiv in der Feindiagnostik Praxis, Friedrichstraße 147, 10117 Berlin durch die Untersucher sowie retrospektiv anhand der bestehenden Ultraschallbilder.

Die sonografischen Messungen wurden mit den hochauflösenden Ultraschallgeräten Voluson 730 Expert, Voluson E8 und Voluson E10 der Firma General Electric Healthcare mit den transabdominal Schallköpfen RAB 2-5 MHz, RAB 6-9 MHz, RM 6-9 MHz und dem eM6C durchgeführt.

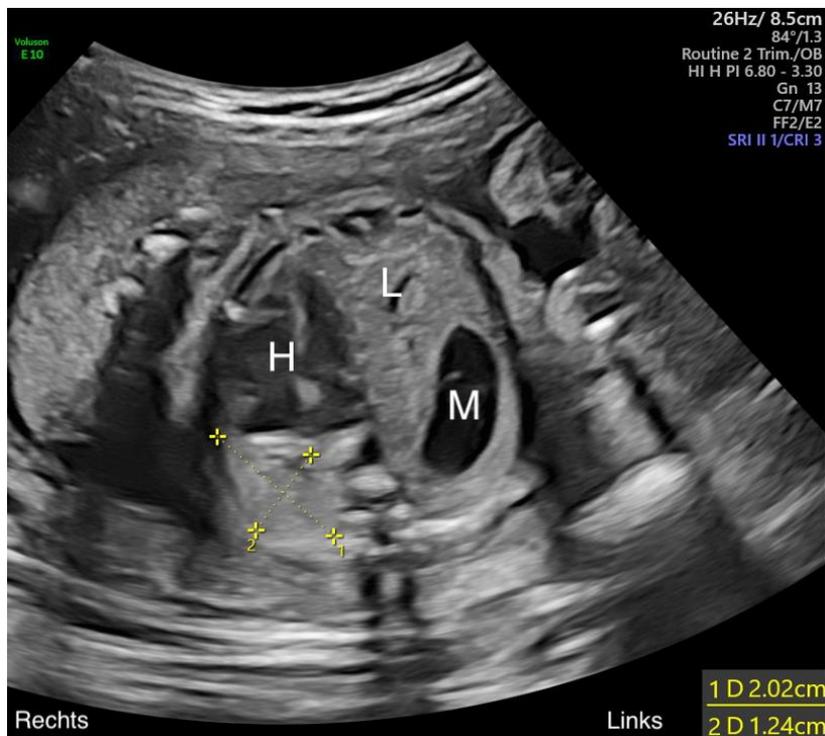


Abbildung 2: Thorax-Querschnitt bei einem Fetus mit isolierter linksseitiger Zwerchfellhernie in der 23. SSW. Magen (M) und Leber (L) sind nach thorakal auf die linke Seite verlagert. Das Herz (H) liegt rechts und verdrängt den rechten Lungenflügel (gelbe Markierung). Dieser wird im längsten Längsdurchmesser sowie seitlich vermessen, wobei die Durchmesser senkrecht zueinander verlaufen sollten.

Die gesammelten Messungen wurden mittels des „perinatology.com, LHR-calculator“ unter Einbezug der Schwangerschaftswoche ausgewertet, um die LHR, expected LHR (Jani), o/e LHR (Jani) sowie den Quantitative Lung Index (QLI) zu bestimmen. (154)

2.4 Statistische Auswertung

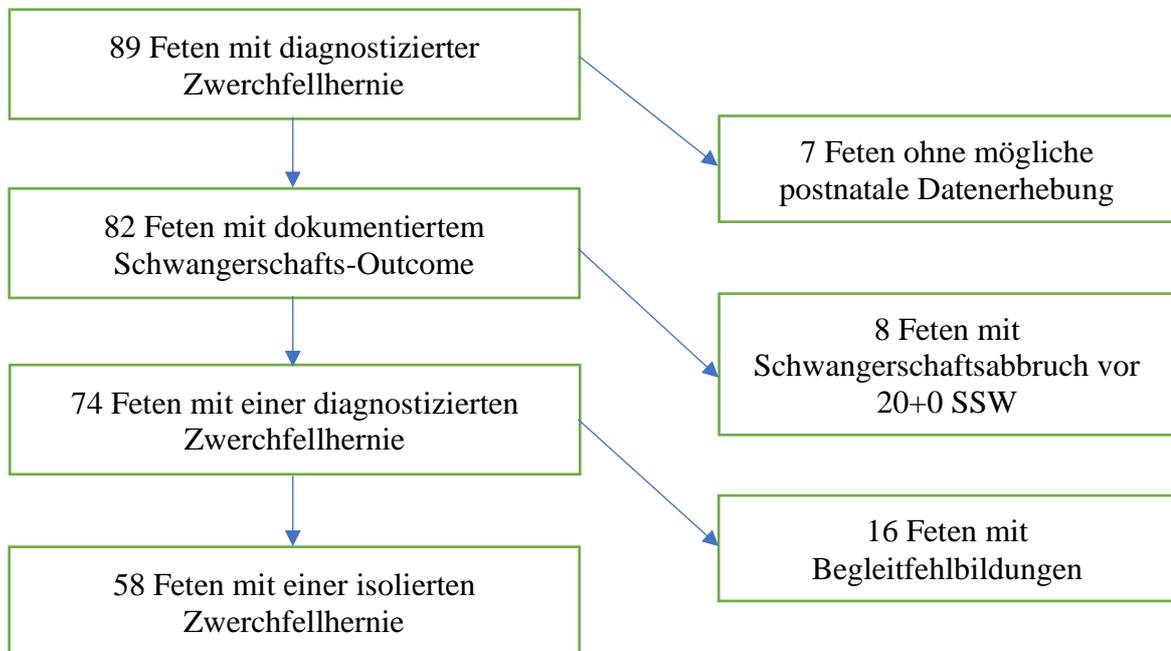
Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm R 4.0.2 für Windows vom Entwickler R Core Team, Wien, Österreich sowie Microsoft Office Excel 2019 vom Hersteller Microsoft Corp., Redmond USA. Zur Erstellung von Diagrammen und Grafiken wurden R 4.0.2 und Excel verwendet. Die Gestaltung und Verarbeitung von Tabellen erfolgten mit dem Programm Microsoft Office Word 2019 vom Hersteller Microsoft Corp., Redmond USA. Das Signifikanzniveau wurde einheitlich auf $\alpha = 5 \%$ festgelegt.

Zuerst wurden die Daten mittels deskriptiver Statistik beschrieben und die Verteilung der verschiedenen fetalen Outcomes ausgewertet. Anschließend wurden die schon etablierten Cut-off-Werte bei den verschiedenen Lungengrößeparametern (z.B.: LHR > 1, o/e LHR > 45 %, QLI > 0,6) in Bezug auf das fetale Outcome analysiert. Hierzu wurde der exakte Test nach Fisher (zweiseitig) gewählt und die Odds-Ratio berechnet. Zusätzlich zur Verwendung der Cut-Off-Werte wurde auch der Zusammenhang zwischen Lungengrößeparametern und fetalem Outcome mittels eines logistischen Regressionsmodells berechnet. Zum Vergleich der verschiedenen Prognosefaktoren (LHR, o/e LHR, QLI) wurden für diese Regressionsmodelle ROC-Kurven berechnet. Um die verschiedenen Kurven im ROC-Diagramm zu vergleichen, wurde der Permutationstest nach Venkatraman angewendet. Bei zuvor angenommener Normalverteilung wurde für die Analyse des Einflusses verschiedener Prognosefaktoren auf die Lungengröße der Welch-Test bei unabhängigen Variablen angewendet. Abschließend erfolgte die Erstellung einer Überlebenszeitanalyse in Bezug auf eine LHR >1 und der Neonatalperiode mittels einer Kaplan-Meier-Kurve.

3. Ergebnisse

3.1 Gesamtkollektiv

Nach Auswertung der Daten mittels Analyse der Dokumentationsfelder in „View Point“ wurden initial 89 Fälle von Feten mit einer diagnostizierten Zwerchfellhernie im Zeitraum vom 01.05.2005 bis zum 01.12.2019 erhoben. Die postnatale Datenerhebung zum Ausgang der Schwangerschaft war bei sieben Fällen nicht möglich. Bei weiteren acht Patientinnen wurde ein Schwangerschaftsabbruch vor 20+0 SSW durchgeführt, sodass das resultierende Patientinnenkollektiv aus 74 Patientinnen bestand. Von den 74 Feten hatten 16 Begleitfehlbildungen, sodass das finale Patientinnenkollektiv mit Feten, die eine diagnostizierte isolierte Zwerchfellhernie hatten, bei 58 Patientinnen lag.



Die Begleitfehlbildungen wurden aufgeteilt in anatomische Fehlbildungen (9) und genetische Fehlbildungen (7). Bei zwei Feten konnte mittels Chromosomenanalyse Trisomie 13 sowie bei zwei weiteren Feten Trisomie 18 nachgewiesen werden. Ein Fetus zeigte einen unbalancierten weiblichen Chromosomensatz mit einer Mosaikform des Ullrich-Turner-Syndroms, und ein weiterer Fetus wies eine Mosaikform einer Translokations-Trisomie 21 auf. Bei einem weiteren Fetus wurde erst der Verdacht des Kabucki-Syndroms gestellt, was postnatal revidiert und stattdessen ein Cornelia-de-Lange-Syndrom diagnostiziert wurde.

Alle diagnostizierten anatomischen Begleitfehlbildungen der Feten mit Zwerchfellhernie sind in Tabelle 1 aufgelistet. Da bei manchen Feten mehrere Fehlbildungen nachgewiesen werden konnten, übersteigt die Anzahl an Defekten die Gesamtanzahl von neun Feten.

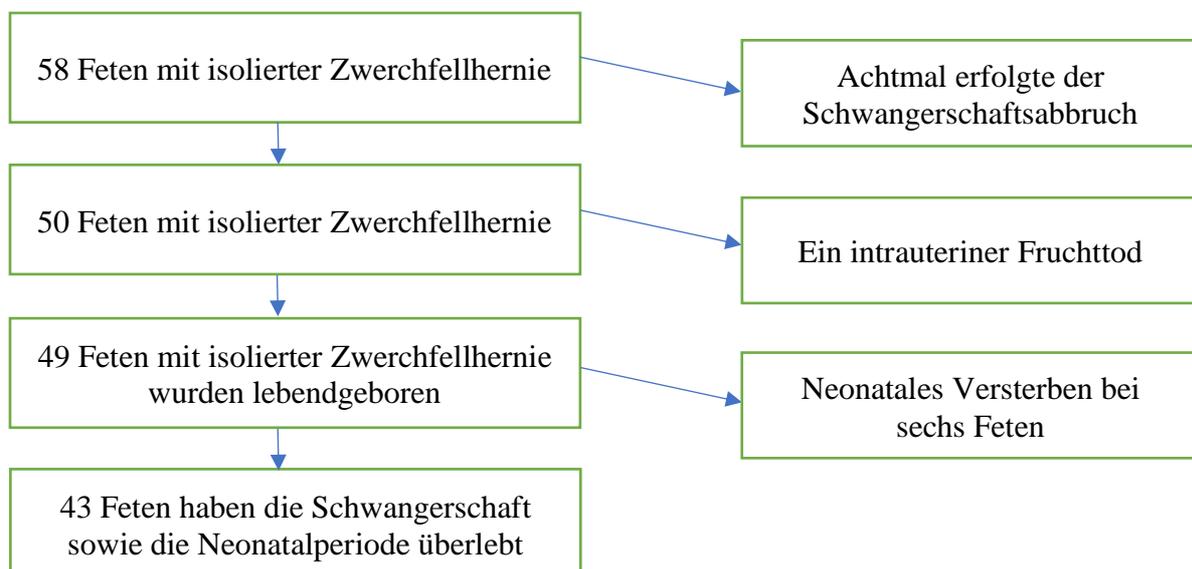
Anzahl	Begleitfehlbildung
4	Herzfehlbildung
5	Nierenfehlbildung
1	Bauchdeckenfehlbildung
1	Lungenfehlbildung
2	Gesichtsfehlbildung
1	Schädelfehlbildung

Tabelle 1: Verteilung der anatomischen Begleitfehlbildungen bei neun Feten

3.2 Deskriptive Statistik

Die Neonatalperiode bezieht sich auf das Neugeborene und ist definiert als die Zeit innerhalb der ersten 28 Tage nach der Geburt des Kindes. Ein Neugeborenes mit isolierter Zwerchfellhernie, das über diese Neonatalperiode hinaus gelebt hat, wird von uns mit einem positiven Outcome klassifiziert und als überlebend definiert. Dieser Definition zufolge wurde die Gruppe von 58 Feten aus folgenden Gründen gekürzt. Bei acht Feten wurde ein Schwangerschaftsabbruch durchgeführt. Ein intrauteriner Fruchttod (IUFT) wurde bei einem Fetus in der 24+3 SSW diagnostiziert. Daraus folgt, dass 49 von 58 Feten mit einer isolierten Zwerchfellhernie lebendgeboren wurden.

Postnatal kam es bei sechs Neugeborenen zum Versterben in der Neonatalperiode. Davon starben drei Neugeborene am ersten postnatalen Tag und drei weitere innerhalb der ersten sieben postnatalen Tage. Das Kollektiv der überlebenden Feten bestand nun aus 43 Feten.



Verteilung des Schwangerschaftsausgangs sowie des fetalen Überlebens

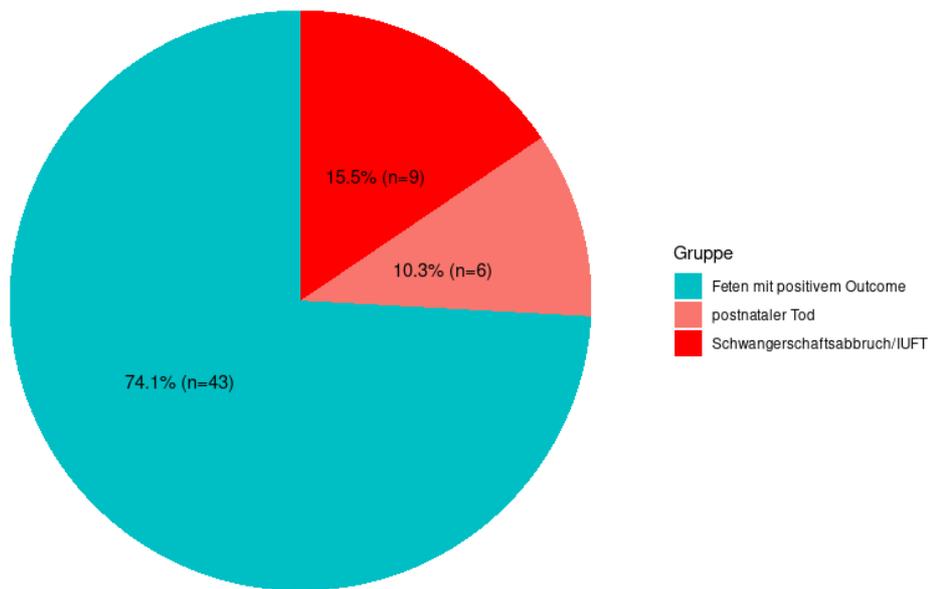


Abbildung 3: Verteilung des Schwangerschaftsausgangs sowie des fetalen Überlebens am Gesamtkollektiv.

Das Gesamtüberleben der Feten mit einer isolierten Zwerchfellhernie lag bei 74,14 % (95% KI: 60.96 bis 84.74 %). In der Abbildung 4 ist das Gesamtüberleben der Feten mit einer isolierten Zwerchfellhernie dargestellt.

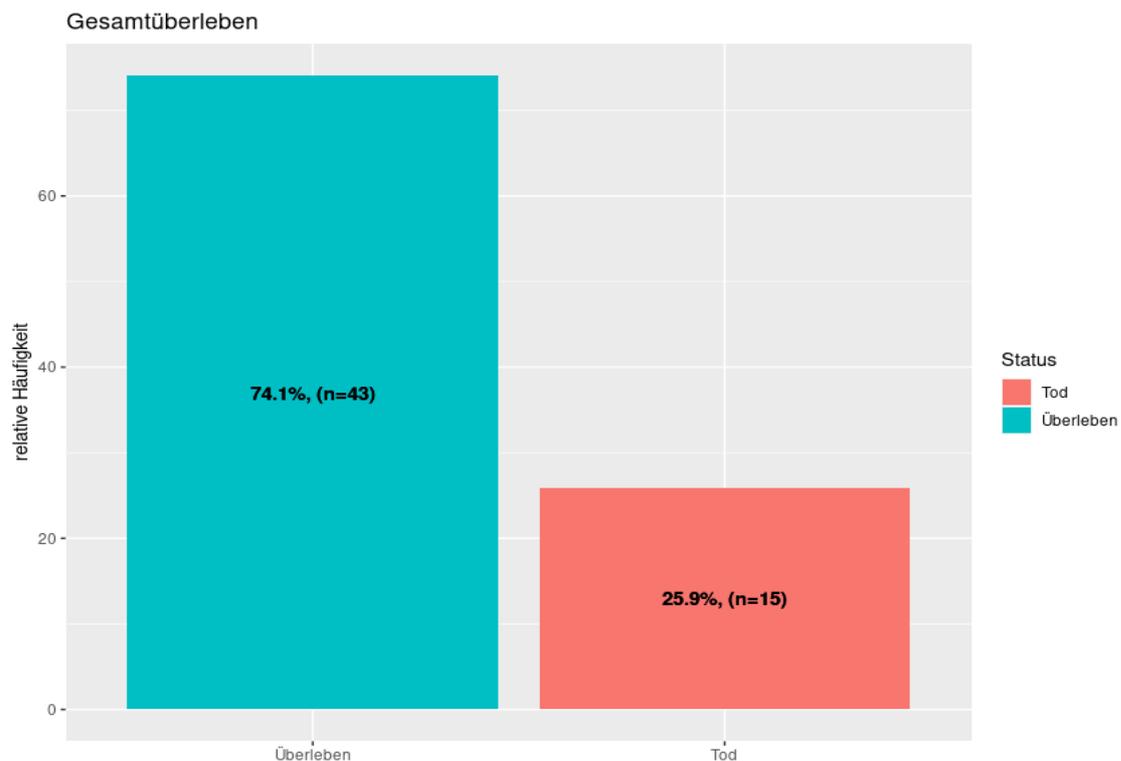


Abbildung 4: Gesamtüberleben der Feten mit einer isolierten Zwerchfellhernie.

Es sollte vermerkt werden, dass drei weitere Säuglinge aus dem Kollektiv der 43 überlebenden Feten im ersten Lebensjahr verstorben sind. Davon ein Säugling im zweiten Lebensmonat, ein weiterer im fünften Lebensmonat und ein Säugling im achten Lebensmonat.

Hinsichtlich des Geburtsmodus erfolgte in 37 von 49 Fällen die Entbindung mittels einer primären Sectio zwischen der 30. SSW und 38. SSW (Median 37). Bei weiteren sechs von 49 Fällen kam es zur sekundären Sectio zwischen der 35. SSW und 37. SSW (Median 35.5). Die restlichen sechs von 49 Feten wurden spontan vaginal ab der 37. SSW (Median 38) entbunden (Abbildung 5).

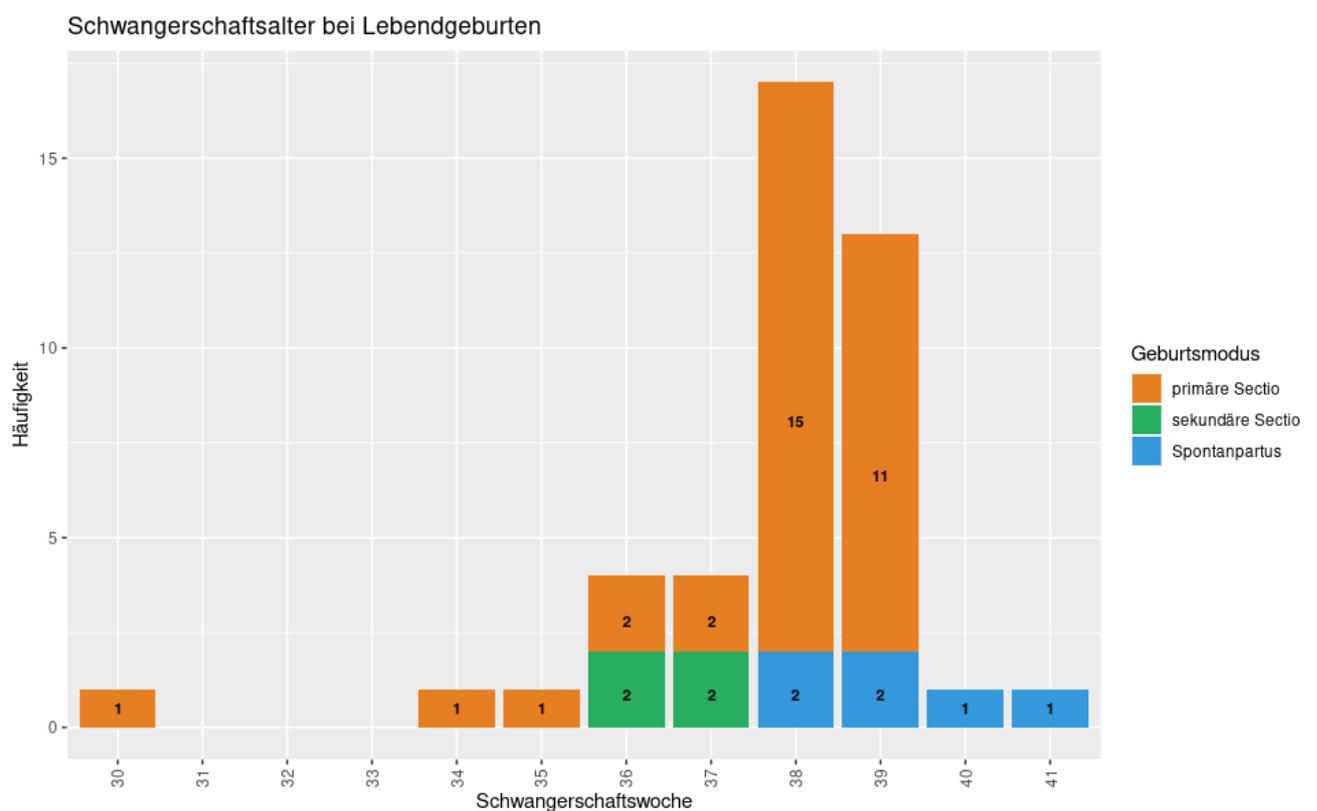


Abbildung 5: Schwangerschaftsalter der Lebendgeburten aufgeteilt nach Entbindungsmodus.

Alle Diagnosen einer isolierten fetalen Zwerchfellhernie erfolgten in der zweiten Schwangerschaftshälfte. Das Gestationsalter bei Diagnosestellung lag zwischen der 21. SSW und 37. SSW mit einem Median bei Diagnosestellung in der 23. SSW. Bei 45 Feten erfolgte die Diagnose vor der 25. SSW. Im Hinblick auf die Diagnosestellung einer isolierten fetalen Zwerchfellhernie vor der 25. SSW und dem fetalen Outcome konnte mittels eines exakten Tests nach Fisher kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ($p = 0.72$, OR 1,37) (Abbildung 6).

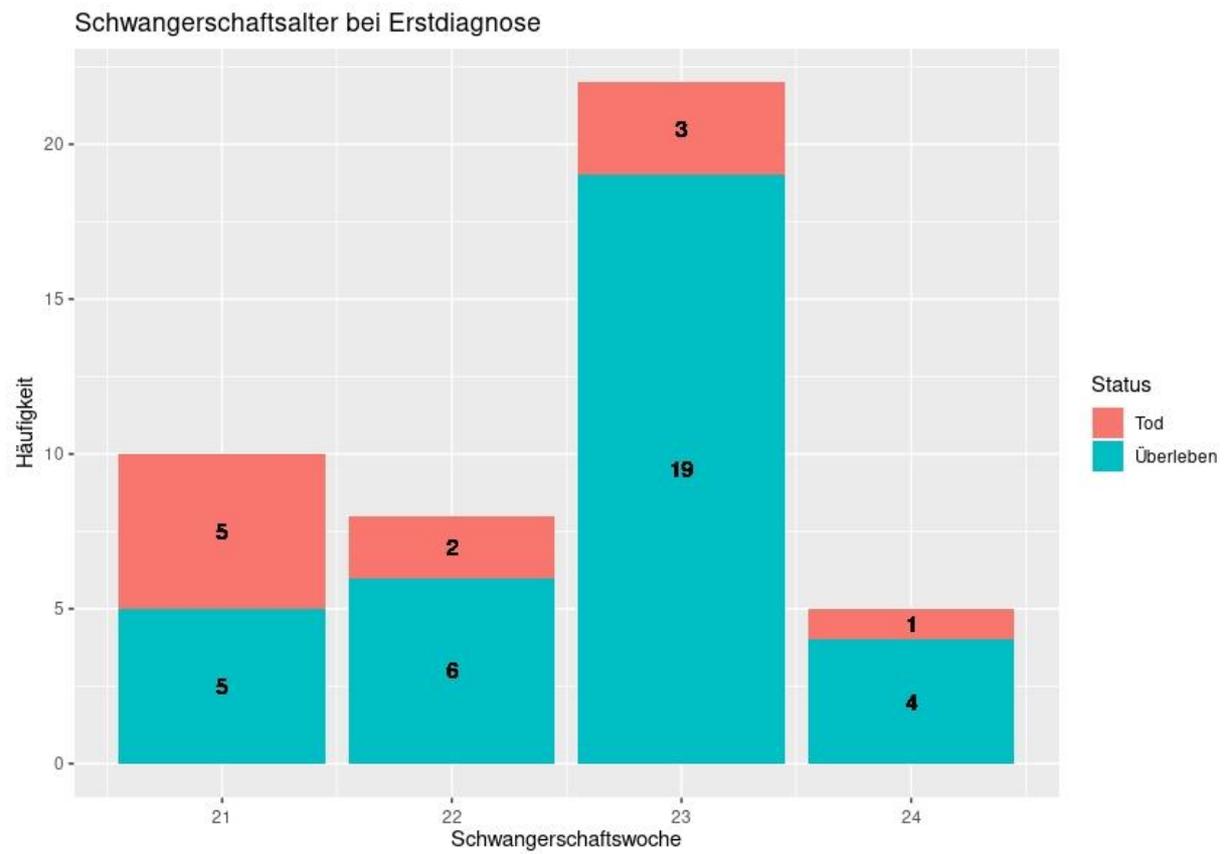


Abbildung 6: Verteilung des fetalen Outcomes bei Feten mit Diagnosestellung einer isolierten fetalen Zwerchfellhernie vor der 25. SSW.

3.3 Fetale Überlebensrate in Bezug auf die Lungengröße

3.3.1 Einfluss der LHR auf das Outcome

Im Studienkollektiv wurde untersucht, ob eine $LHR \leq 1$ ein gleichwertiges Outcome darstellt wie eine $LHR > 1$.

In der Gruppe der Feten mit einer $LHR \leq 1$ wurden 12 von 18 (66.7 %) lebendgeboren. Im Vergleich wurden bei den Feten mit einer $LHR > 1$ 37 von 40 (92.5 %) Lebendgeburten verzeichnet.

Das entspricht einer Odds-Ratio von 5.94. Ein exakter Test nach Fisher ergab einen p-Wert von 0.02, womit die Lebendgeburtsrate in der Gruppe von Feten mit einer $LHR > 1$ signifikant höher liegt. In Abbildung 7 wird der Zusammenhang zwischen $LHR \leq 1$ sowie $LHR > 1$ und der Lebendgeburtsrate dargestellt.

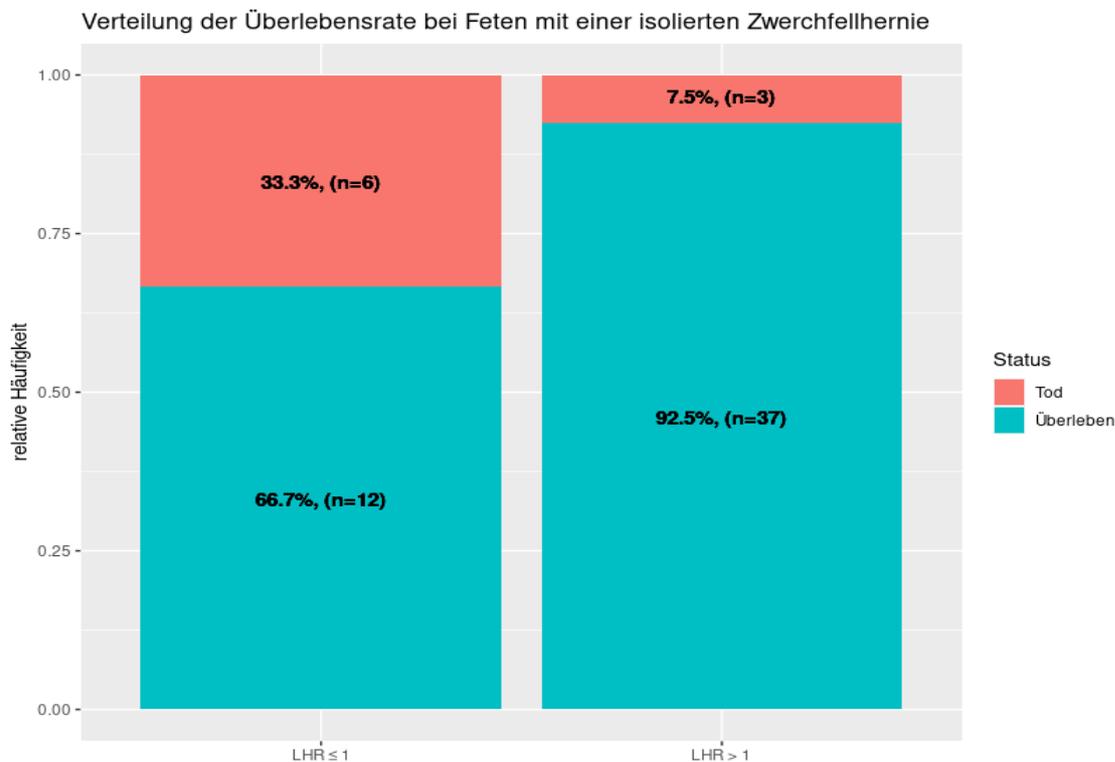


Abbildung 7: Verteilung der Lebendgeburten bei Feten mit einer isolierten Zwerchfellhernie mit einer $LHR \leq 1$ und einer $LHR > 1$.

Innerhalb der Lebendgeburten war der Zusammenhang zwischen der LHR und dem Überleben in der Neonatalperiode knapp nicht signifikant (exakter Fisher-Test: $p = 0.15$). Von den lebend geborenen Feten mit isolierter Zwerchfellhernie hatten 37 Feten eine $LHR > 1$. Von diesen 37 Feten waren 34 (91.9 %) nach 28 Tagen (Neonatalperiode) noch am Leben. Mit einer $LHR \leq 1$

überlebten die Neonatalperiode verhältnismäßig nur 9 von den 12 (75 %) Lebendgeburten (Abbildung 8).

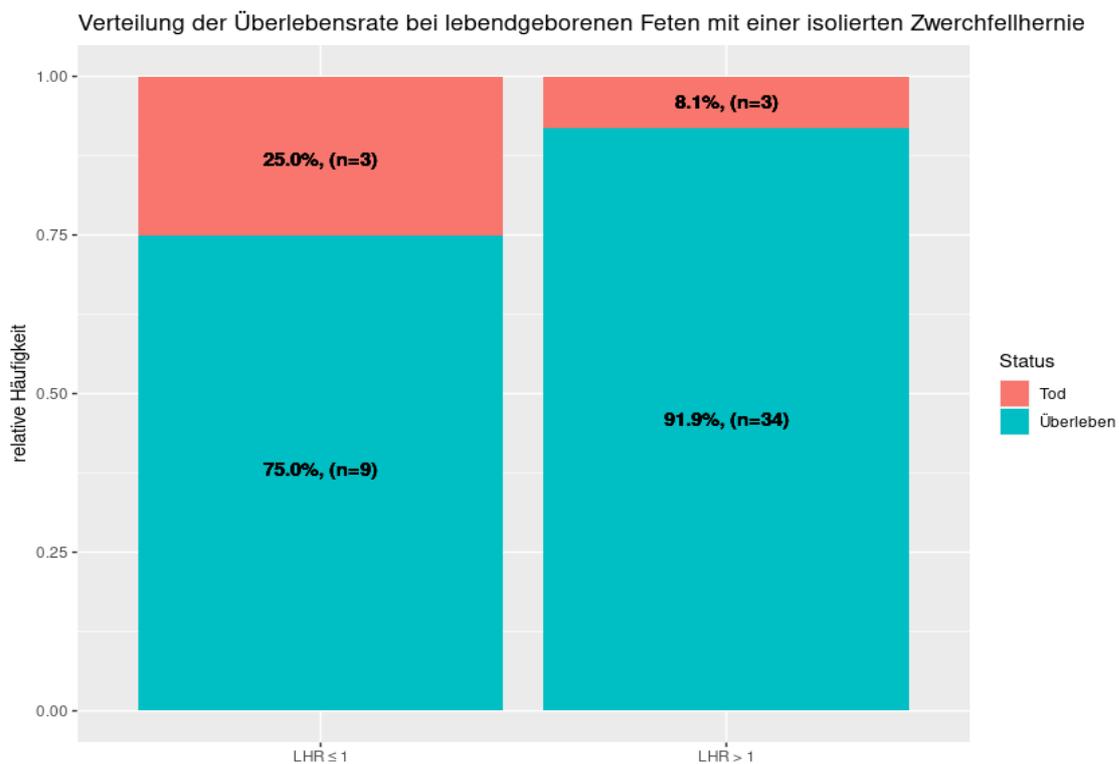


Abbildung 8: Verteilung der Überlebensrate bei lebendgeborenen Feten mit einer isolierten Zwerchfellhernie mit einer $LHR \leq 1$ und einer $LHR > 1$.

Im Hinblick auf das Outcome konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen LHR und der fetalen Überlebenswahrscheinlichkeit festgestellt werden. Es zeigte sich, dass bei Feten mit einer $LHR \leq 1$ nur 9 von 18 (50 %) lebendgeboren wurden und die ersten 28 Tage nach Geburt überlebt haben, während bei den Feten mit einer $LHR > 1$ 34 von 40 (85 %) lebendgeboren wurden und die Neonataleperiode überlebt haben. Das entspricht einer Odds-Ratio von 5.46. Ein exakter Test nach Fisher ergab einen p-Wert von $p < 0.01$.

In Abbildung 9 wird der Zusammenhang zwischen $LHR \leq 1$ sowie $LHR > 1$ und fetaler Überlebenswahrscheinlichkeit dargestellt.

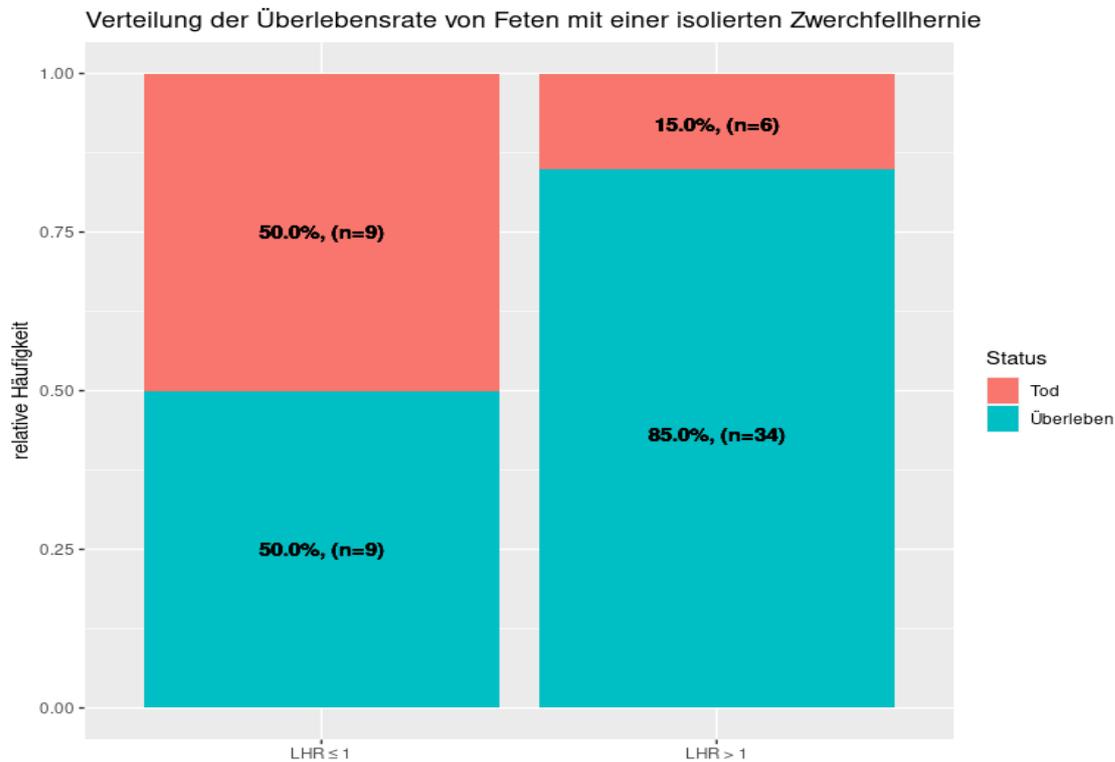


Abbildung 9: Verteilung der Überlebensrate von Feten mit einer isolierten Zwerchfellhernie bei einer $LHR \leq 1$ und einer $LHR > 1$.

Zur Verdeutlichung des Einflusses der LHR auf die fetale Überlebensrate wurde die LHR in einem logistischen Regressionsmodell als stetiger Prädiktor verwendet, sodass sich eine bessere Darstellung der fetalen Überlebenswahrscheinlichkeit im Hinblick auf die LHR erstellen lässt, dargestellt in Abbildung 10.

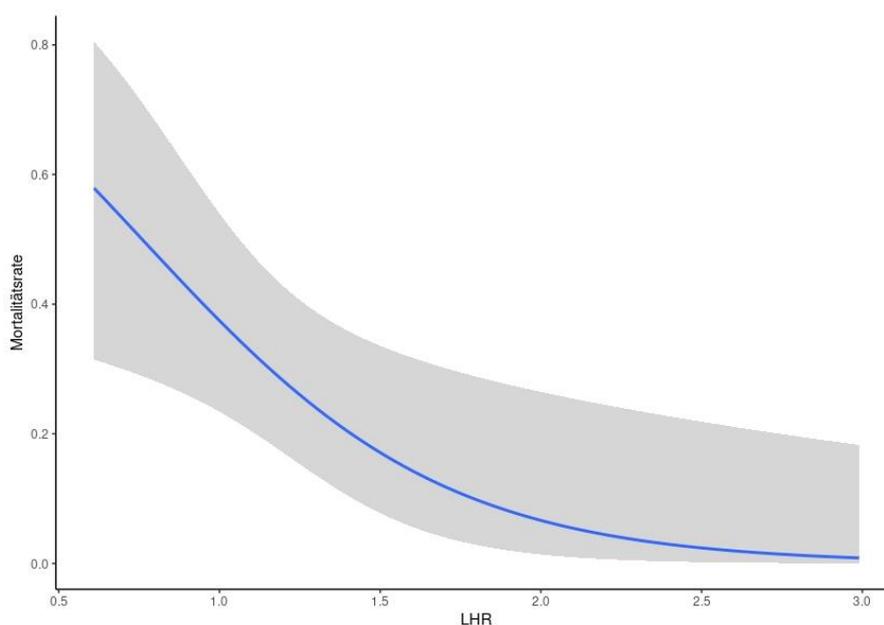


Abbildung 10: Darstellung des Verhältnisses zwischen fetaler Mortalitätsrate und LHR in Feten mit einer isolierter Zwerchfellhernie. Der graue Bereich stellt das 95% Konfidenzintervall dar.

3.3.2 Einfluss der o/e LHR auf das Outcome

Es wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen der fetalen Überlebensrate und einer o/e LHR >45 % vs. o/e LHR ≤45 % erfasst. Aus der Gruppe der Feten mit einer o/e LHR >45 % überlebten 17 von 21 (81.0 %), während die Gruppe der Feten mit einer o/e LHR ≤45 % nur aus 26 von 37 (70.3 %) Überlebenden bestand. Ein exakter Test nach Fisher ergab einen p-Wert von 0.53 (OR: 1.78). In Abbildung 11 ist der Anteil der Feten mit einer o/e LHR >45 % sowie einer o/e LHR ≤45 % hinsichtlich der fetalen Überlebensrate aufgezeigt.

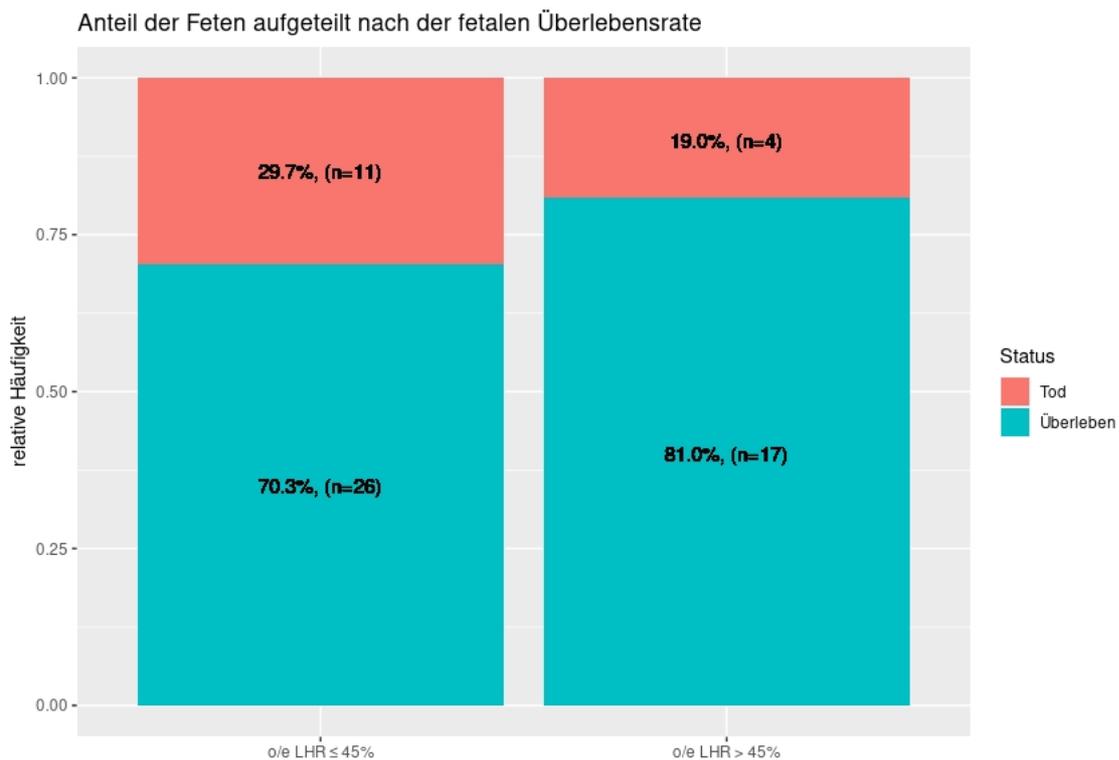


Abbildung 11: Anteil der Feten mit einer o/e LHR >45 % sowie einer o/e LHR ≤45 %, aufgeteilt nach der fetalen Überlebensrate.

In der Gruppe von Feten mit einer isolierten Zwerchfellhernie mit einer o/e LHR >45 % wurde bei 17 von 21 (81.0 %) Feten ein positives Outcome beobachtet, während kein Fetus mit einer o/e LHR < 25 % überlebt hat. Ein exakter Test nach Fisher ergab einen p-Wert von 0.06, sodass die Signifikanz in diesem Fall nur knapp verfehlt wurde. Da es nur zwei Beobachtungen in der Gruppe der Feten mit einer isolierten Zwerchfellhernie und einer o/e LHR < 25 % gibt, ist die Aussagekraft der Statistik eingeschränkt.

In Abbildung 12 ist der Anteil der Feten mit einer o/e LHR >45 % sowie einer o/e LHR <25 % hinsichtlich der fetalen Überlebensrate aufgezeigt.

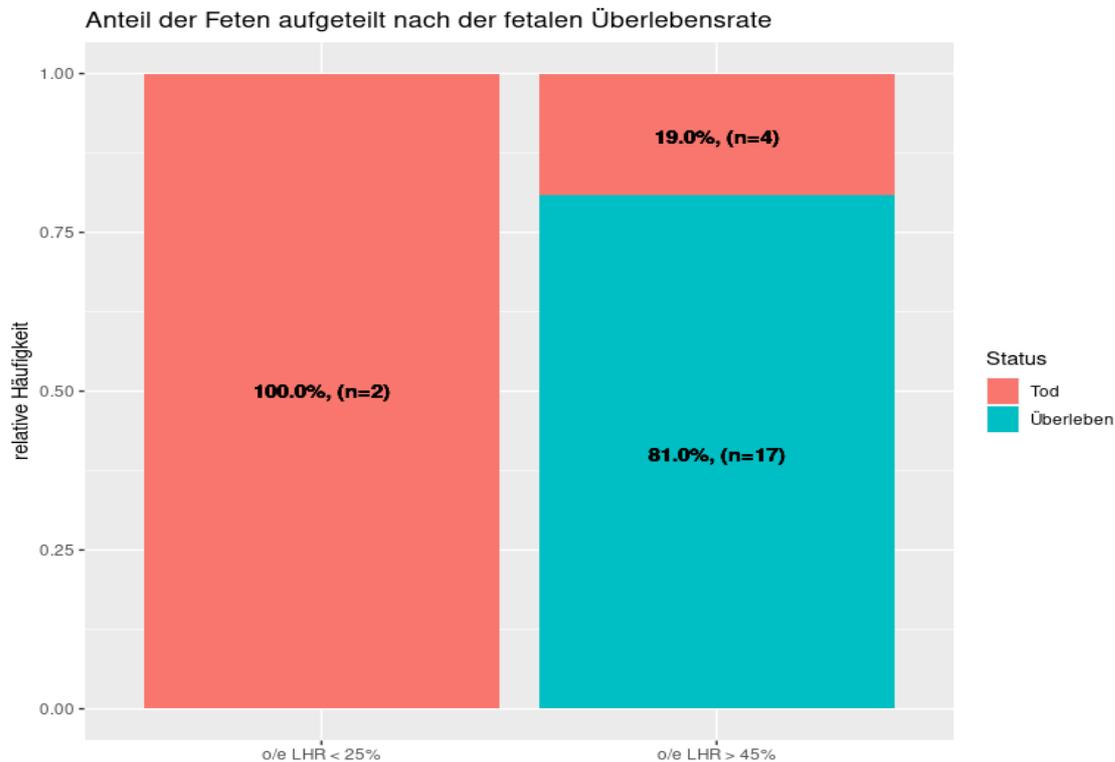


Abbildung 12: Anteil der Feten mit einer o/e LHR >45 % sowie einer o/e LHR <25 %, aufgeteilt nach der fetalen Überlebensrate.

Zur Verdeutlichung des Einflusses der o/e LHR auf die fetale Überlebensrate wurde die o/e LHR in einem logistischen Regressionsmodell als stetiger Prädiktor verwendet, sodass sich eine bessere Darstellung der fetalen Überlebenswahrscheinlichkeit im Hinblick auf die o/e LHR erstellen lässt, dargestellt in Abbildung 13.

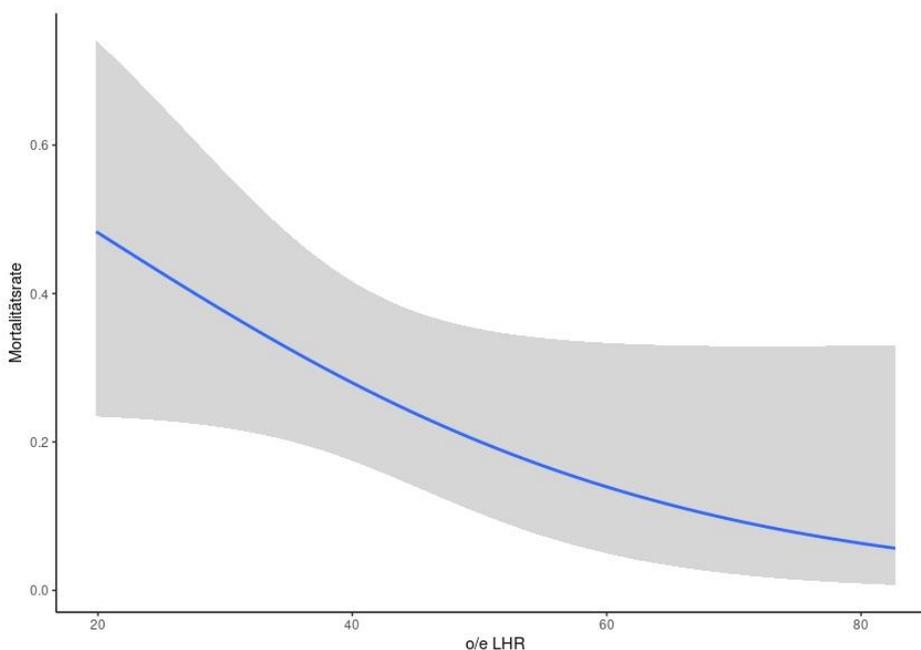


Abbildung 13: Darstellung des Verhältnisses zwischen fetaler Überlebenswahrscheinlichkeit und o/e LHR in Feten mit einer isolierter Zwerchfellhernie. Der graue Bereich stellt das 95% Konfidenzintervall dar.

3.3.3 Einfluss des QLI auf das Outcome

Insgesamt überlebten 19 von 23 Feten mit einem QLI >0.6, während nur 20 von 29 mit einem QLI ≤0.6 überlebten. Mit einem exakten Test nach Fisher konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Überlebensrate und einem QLI >0.6 vs. QLI ≤0.6 ermittelt werden (OR: 2.11, p = 0.34).

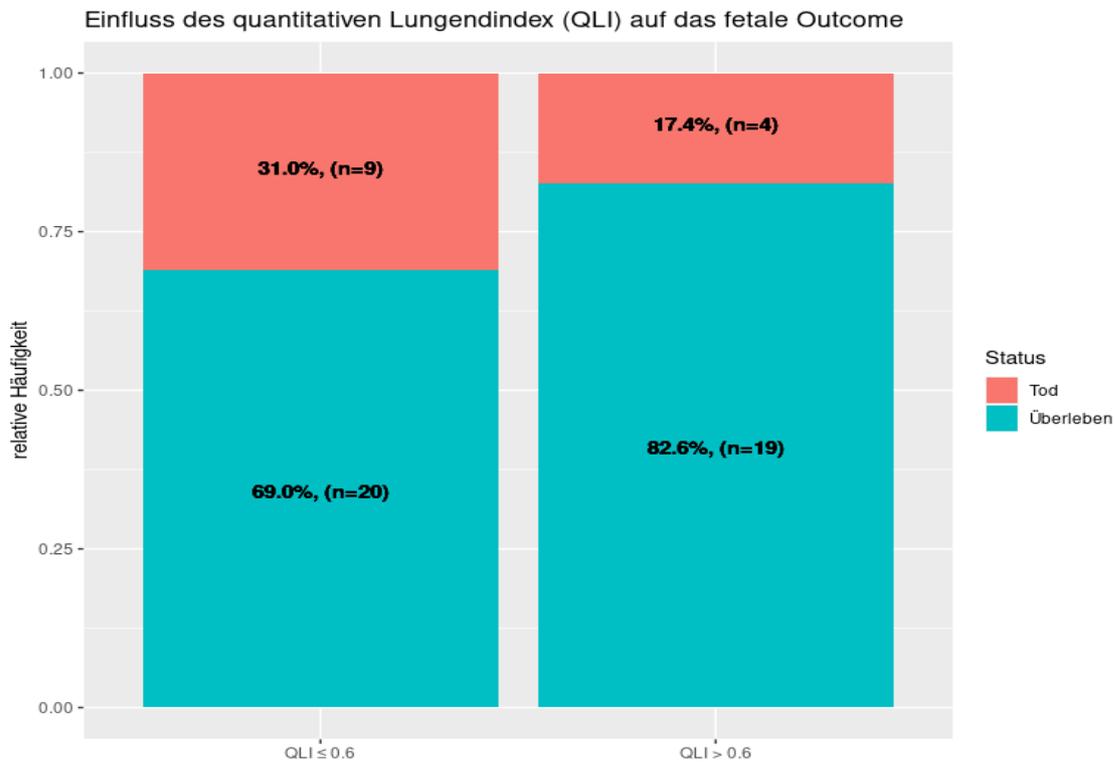


Abbildung 14: Verteilung der Überlebensrate von Feten mit einer isolierten Zwerchfellhernie mit einem QLI ≤0.6 sowie einem QLI >0.6.

Zur Verdeutlichung des Einflusses des QLI auf die fetale Überlebensrate wurde der QLI in einem logistischen Regressionsmodell als stetiger Prädiktor verwendet (Abbildung 15).

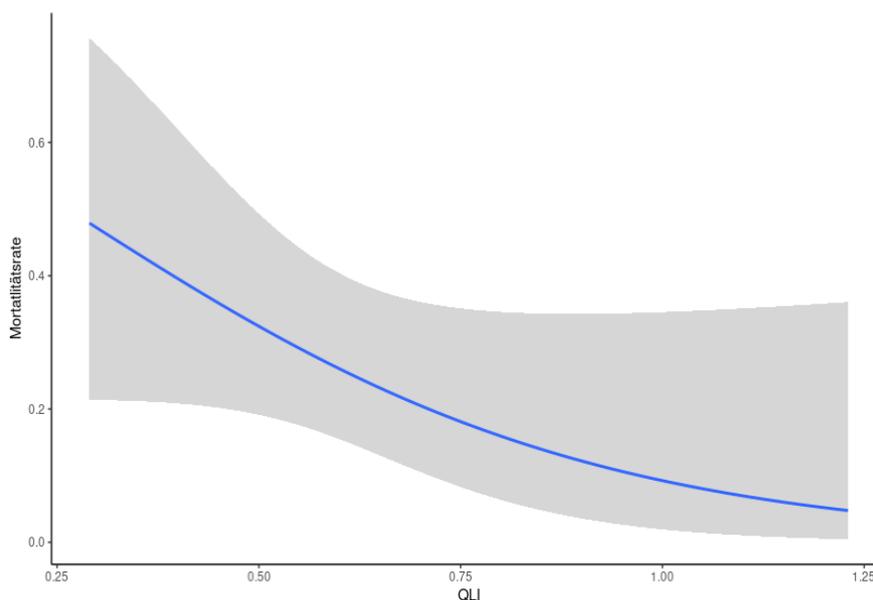


Abbildung 15: Darstellung des Verhältnisses zwischen fetaler Überlebenswahrscheinlichkeit und QLI in Feten mit einer isolierter Zwerchfellhernie. Der graue Bereich stellt das 95% Konfidenzintervall dar.

3.4 Darstellung der Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Prognosefaktoren

Zur besseren Darstellung der Genauigkeit der verschiedenen Prognosefaktoren bei der Vorhersage der Gesamtüberlebensrate erfolgte die Anfertigung einer ROC-Kurve, in der die Sensitivität gegen die Spezifität aufgetragen wurde. Die linke obere Ecke stellt eine Sensitivität und Spezifität von 100 % dar, sodass ein Prognosefaktor, der am nächsten zur linken oberen Ecke liegt, als optimaler Parameter angesehen wird. Ein Klassifikator, der keine Entscheidungskraft aufweist, liegt direkt auf der Diagonalen, da es sich hier um Entscheidungen auf reiner Zufallsbasis handelt. Um die verschiedenen Messmethoden miteinander zu vergleichen, wurde die Fläche unter den jeweiligen ROC-Kurven (AUC) errechnet und miteinander verglichen. Hier ergibt sich der größte Wert für den Prädiktor LHR (AUC = 0.77), sodass sich diese Messmethode im hiesigen Studienkollektiv als genauester Prädiktor herausstellt. Für den Prädiktor o/e LHR ergab sich ein Wert von AUC = 0.67 und für den Prädiktor QLI ein Wert von AUC = 0.69. Paarweise Vergleiche mittels der Venkatraman-Methode ergaben jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Kurven (QLI - LHR: $p = 0.25$; QLI - o/e LHR: $p = 0.37$; LHR - o/e LHR: $p = 0.11$).

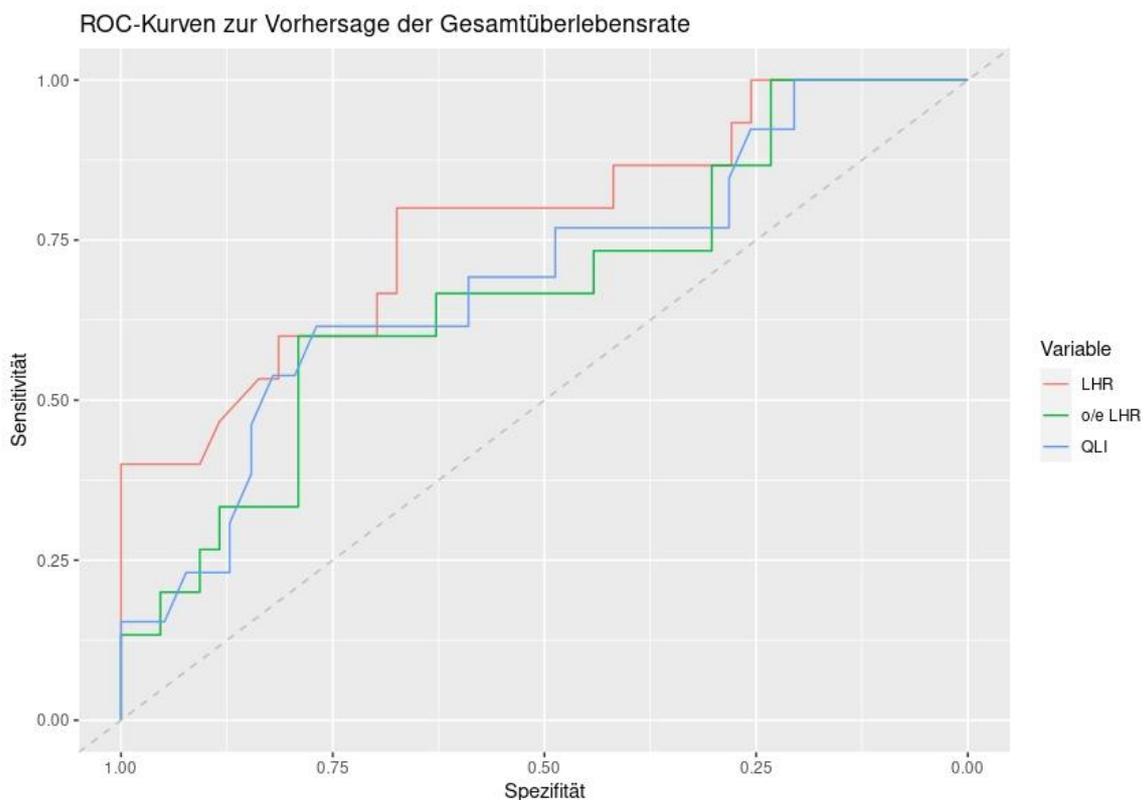


Abbildung 16: ROC-Kurve zur Vorhersage der Gesamtüberlebensrate (Überleben der Schwangerschaft und Neonatalperiode) hinsichtlich der LHR, o/e LHR und QLI.

3.5 Fetale Überlebensrate in Bezug auf die fetale Leberlokalisierung

3.5.1 Stellt der Nachweis von Leberanteilen im Thorax (liver-up) ein schlechteres Outcome dar?

Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem intrathorakalen Lebernachweis und der fetalen Überlebensrate festgestellt werden. Die Überlebensrate von Feten mit isolierter Zwerchfellhernie, bei denen keine Leberanteile im Thorax (liver-down) festgestellt wurden, beträgt 95.2 % (20 von 21), während es bei den Feten mit Leberanteilen im Thorax (liver-up) 62.1 % (23 von 37) waren. Ein exakter Fisher-Test ergab einen p-Wert von <0.01 , womit dieser Zusammenhang signifikant ist. In Abbildung 17 ist die fetale Überlebensrate im Hinblick auf einen intrathorakalen Lebernachweis vs. keinen intrathorakalen Lebernachweis aufgezeigt.

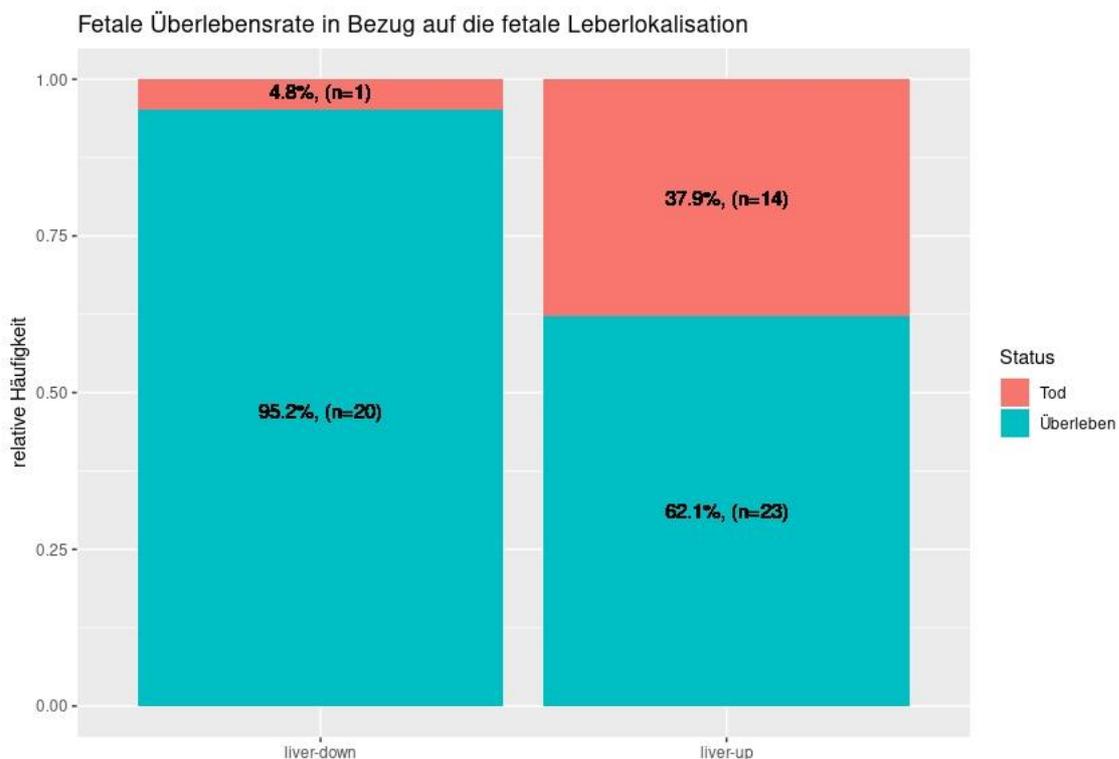


Abbildung 17: Anteil der Feten ohne intrathorakalen Lebernachweis (liver-down) sowie mit intrathorakalen Lebernachweis (liver-up) aufgeteilt nach der fetalen Überlebensrate.

3.5.2 Einfluss des intrathorakalen Lebernachweises auf die LHR

Ist das zuvor in Kapitel 3.5.1 statistisch bewiesene schlechtere Outcome bei Feten mit isolierter Zwerchfellhernie und liver-up zurückzuführen auf den Einfluss der intrathorakalen Leber auf die Lungengröße, oder hat der Lebernachweis im Thorax keine Bedeutung für die fetale Lungengröße?

Bei Patientinnen mit intrathorakalen Leberanteilen zeigte sich die LHR signifikant kleiner als bei Feten ohne Leberanteile im Thorax. Bei Feten mit intrathorakalen Leberanteilen lag die LHR bei durchschnittlich 1.13, während die LHR bei Feten ohne Leberanteile im Thorax bei durchschnittlich 1.90 lag. Ein Welch-Test ergab einen p-Wert von <0.001 , womit dieser Zusammenhang signifikant ist. In Abbildung 18 wird mittels eines Box-Plots die Verteilung der LHR bei Feten mit isolierter Zwerchfellhernie im Hinblick auf die Leberlokalisierung dargestellt.

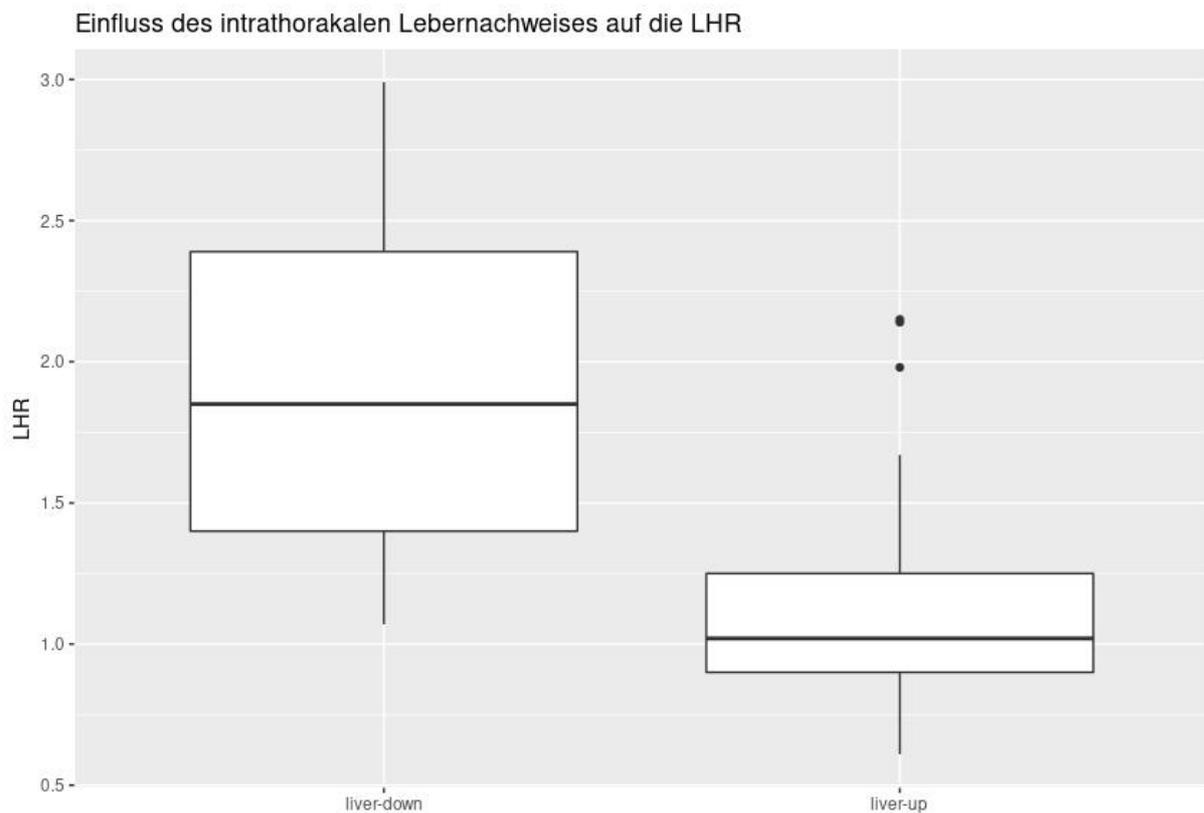


Abbildung 18: Verteilung der LHR bei Feten mit isolierter Zwerchfellhernie im Hinblick auf die Leberlokalisierung.

3.5.3 Einfluss des intrathorakalen Lebernachweises auf die o/e LHR

Für die o/e LHR konnte der gleiche Zusammenhang zwischen fetaler Lungengröße und Leberlokalisierung beobachtet werden. Bei Patientinnen mit intrathorakalen Leberanteilen zeigte sich die o/e LHR signifikant kleiner als bei Feten ohne Leberanteile im Thorax. Bei Feten mit intrathorakalen Leberanteilen lag die o/e LHR bei durchschnittlich 38.23 %, während die o/e LHR bei Feten ohne Leberanteile im Thorax bei durchschnittlich 57.84 % lag. Ein Welch-Test ergab einen p-Wert von <0.001 , womit dieser Zusammenhang signifikant ist. In Abbildung 19 wird mittels eines Box-Plots die Verteilung der o/e LHR bei Feten mit isolierter Zwerchfellhernie im Hinblick auf die Leberlokalisierung dargestellt.

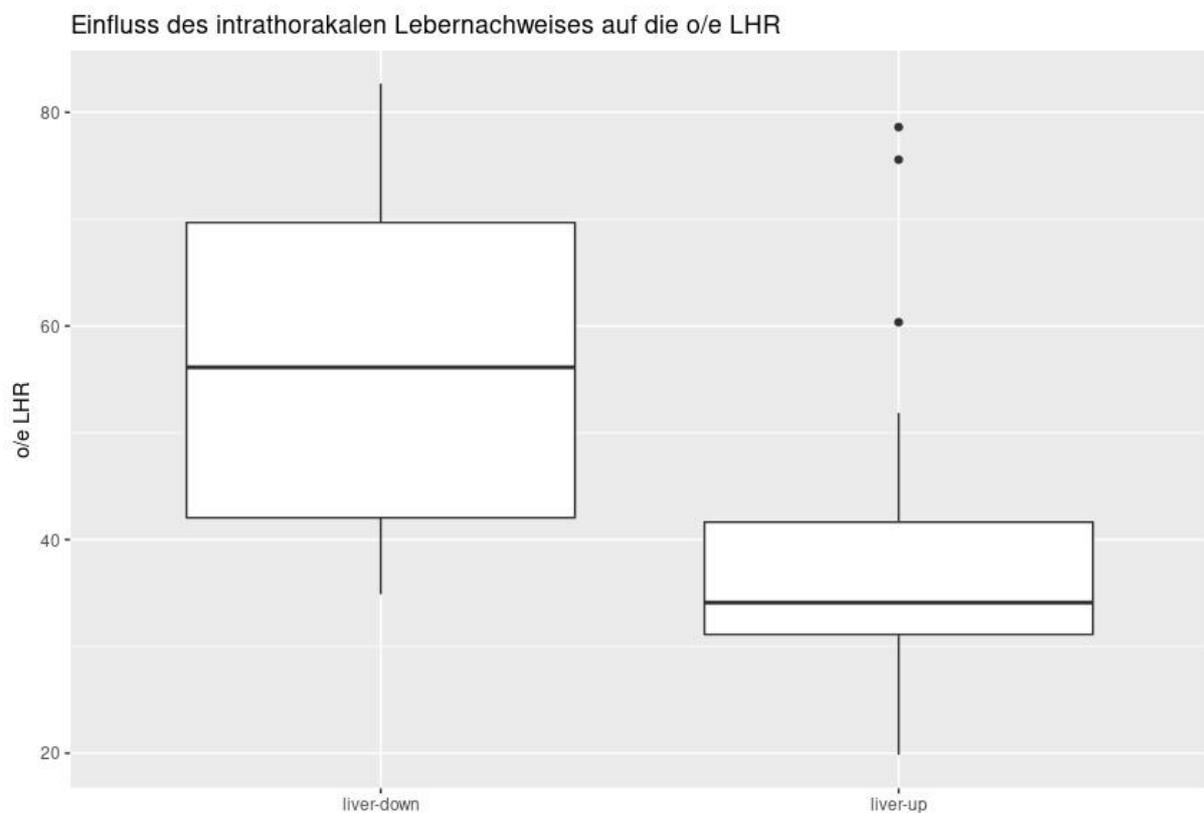


Abbildung 19: Verteilung der o/e LHR bei Feten mit isolierter Zwerchfellhernie im Hinblick auf die Leberlokalisierung.

3.5.4 Einfluss des intrathorakalen Lebernachweises auf den QLI

Für den QLI konnte der gleiche Zusammenhang zwischen fetaler Lungengröße und Leberlokalisierung beobachtet werden. Bei Patientinnen mit intrathorakalen Leberanteilen zeigte sich der QLI signifikant kleiner als bei Feten ohne Leberanteile im Thorax. Bei Feten mit intrathorakalen Leberanteilen lag der QLI bei durchschnittlich 0.53, während der QLI bei Feten ohne Leberanteile im Thorax bei durchschnittlich 0.86 lag. Ein Welch-Test ergab einen p-Wert von <0.001 , womit dieser Zusammenhang signifikant ist. In Abbildung 20 wird mittels eines Box-Plots die Verteilung des QLI bei Feten mit isolierter Zwerchfellhernie im Hinblick auf die Leberlokalisierung dargestellt.

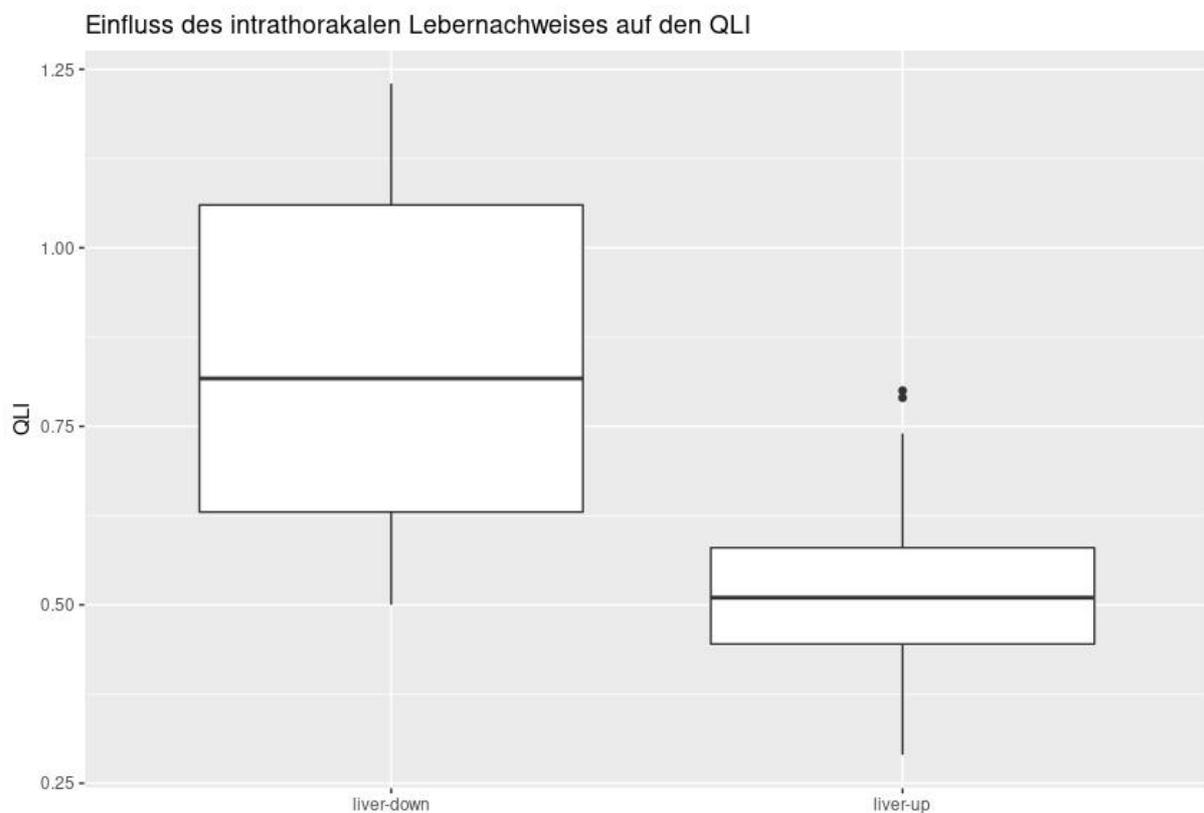


Abbildung 20: Verteilung des QLI bei Feten mit isolierter Zwerchfellhernie im Hinblick auf die Leberlokalisierung.

3.6 Fetale Überlebensrate in Bezug auf die Seitenlokalisierung der Zwerchfellhernie

3.6.1 Einfluss der Seitenlokalisierung der fetalen Zwerchfellhernie auf die fetale Überlebensrate

Es konnte keine signifikant erhöhte Sterblichkeit für Feten mit einer Zwerchfellhernie auf der rechten Seite (2 von 6 verstorben) im Vergleich zu Feten mit Zwerchfellhernie auf der linken Seite (13 von 52 verstorben) festgestellt werden. Ein exakter Fisher-Test ergab einen p-Wert von 0.64 (OR: 1.49) (Abbildung 21).

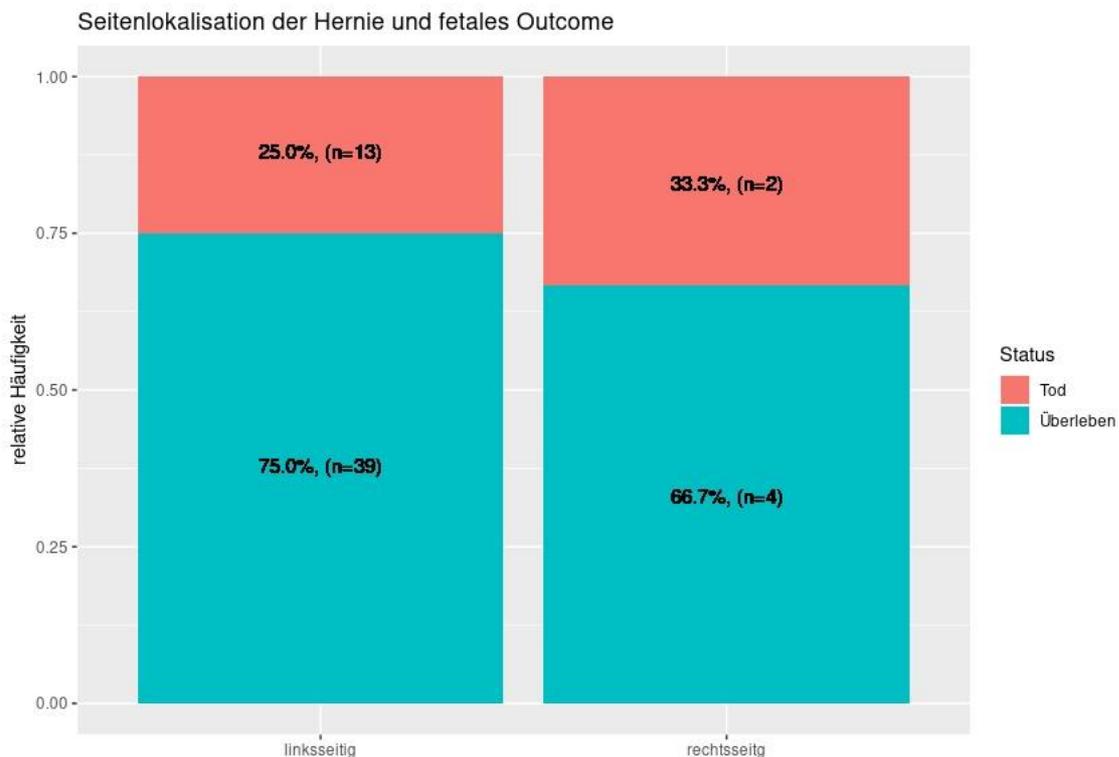


Abbildung 21: Verteilung der fetalen Überlebensrate, aufgeteilt nach Seitenlokalisierung der fetalen Zwerchfellhernie.

3.6.2 Einfluss der Seitenlokalisierung der fetalen Zwerchfellhernie auf die LHR

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der LHR und Feten mit einer Zwerchfellhernie auf der rechten Seite (LHR 1.25) im Vergleich zu Feten mit einer Zwerchfellhernie auf der linken Seite (LHR 1.43) festgestellt werden (Welch-Test: $p = 0.57$).

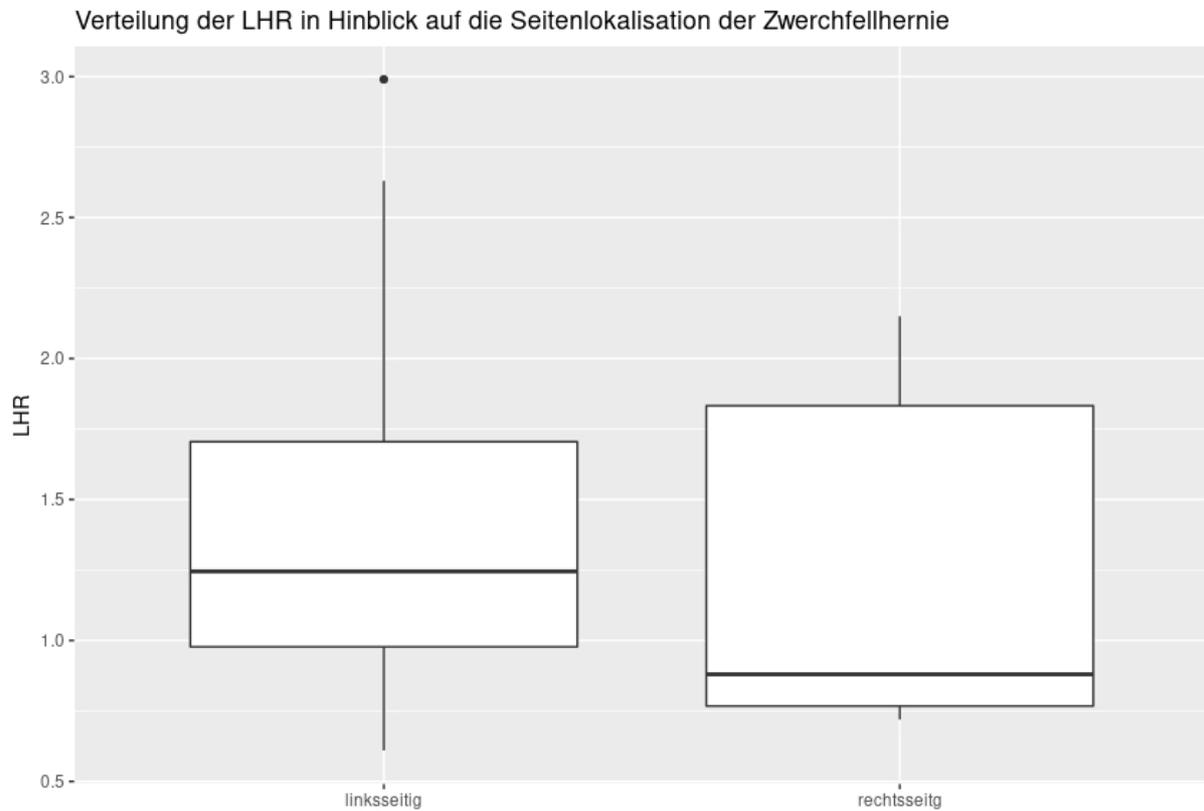


Abbildung 22: Verteilung der LHR bei Feten mit isolierter Zwerchfellhernie im Hinblick auf die Seitenlokalisierung der Zwerchfellhernie.

3.6.3 Einfluss der Seitenlokalisierung der fetalen Zwerchfellhernie auf die o/e LHR

Im hiesigen Patientinnenkollektiv zeigte sich eine durchschnittlich größere o/e LHR bei Feten mit einer Zwerchfellhernie auf der rechten Seite (o/e LHR 55.34 %) im Vergleich zu Feten mit einer Zwerchfellhernie auf der linken Seite (o/e LHR 44.17 %). Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der o/e LHR und Feten mit einer rechtsseitigen Zwerchfellhernie im Vergleich zu Feten mit einer linksseitigen Zwerchfellhernie festgestellt werden (Welch-Test: $p = 0.22$).

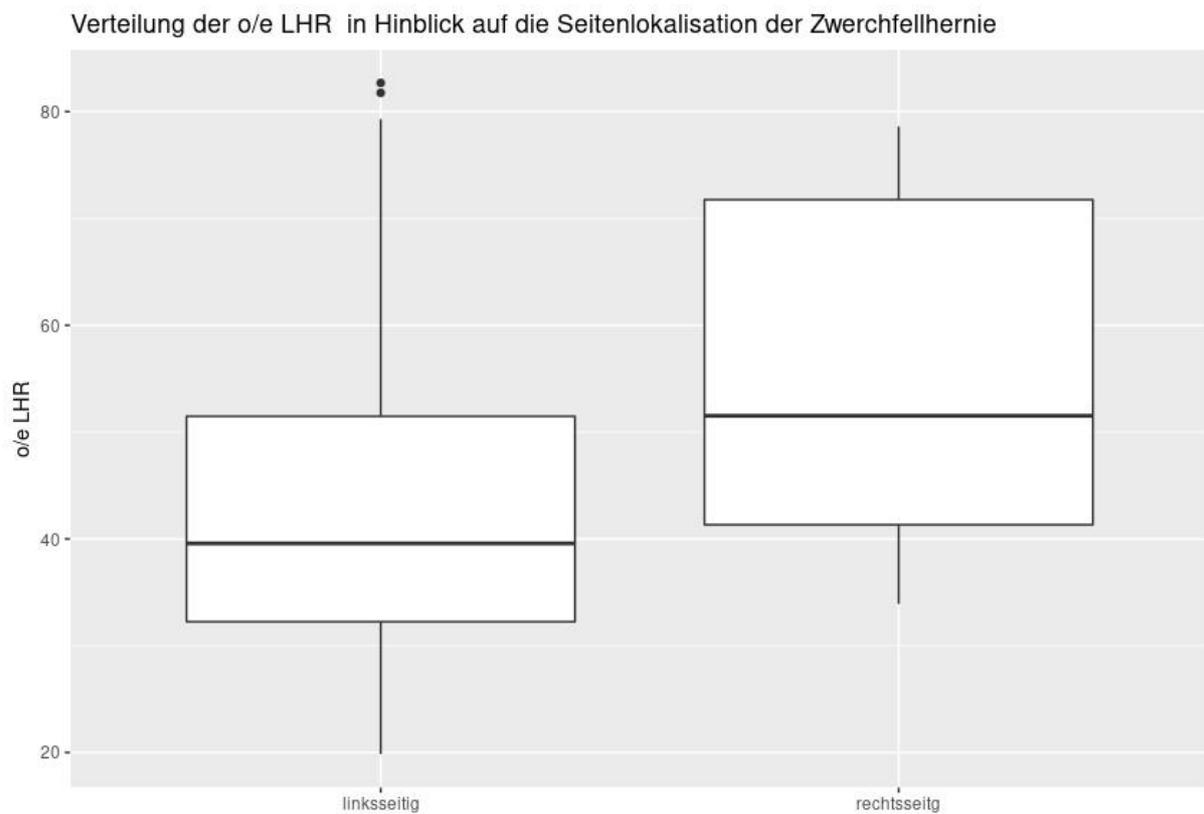


Abbildung 23: Verteilung der o/e LHR bei Feten mit isolierter Zwerchfellhernie im Hinblick auf die Seitenlokalisierung der Zwerchfellhernie.

3.7 Fetale Überlebensrate in Bezug auf das Auftreten eines Polyhydramnions

3.7.1 Einfluss des Auftretens eines Polyhydramnions auf die fetale Überlebensrate

Es konnten keine signifikanten Unterschiede in der Sterblichkeit für Feten mit Polyhydramnion festgestellt werden (exakter Fisher-Test: $p = 0.48$, OR 2.21). Die Überlebensrate liegt mit 84.6 % (11 von 13) bei Feten mit Polyhydramnion sogar etwas höher als bei Feten mit normaler Fruchtwassermenge mit 71.1 % (32 von 45).

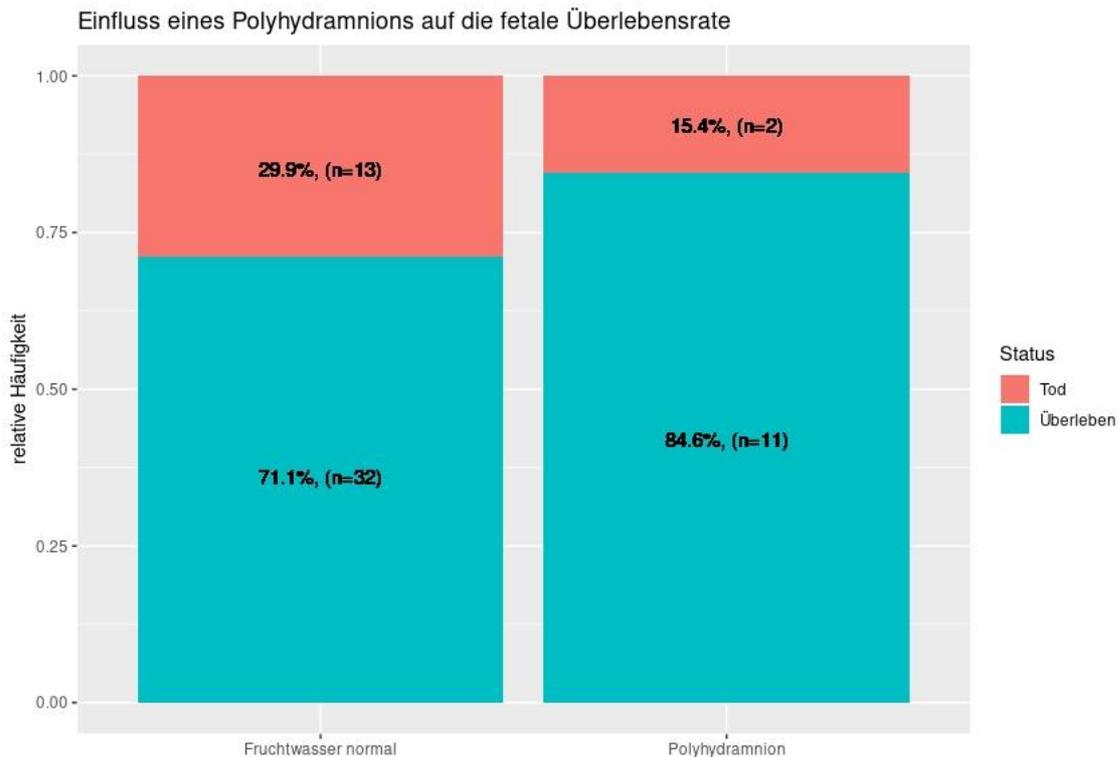


Abbildung 24: Anteil der Feten mit Polyhydramnion (rechts) sowie mit normaler Fruchtwassermenge (links) aufgeteilt nach der fetalen Überlebensrate.

3.7.2 Einfluss des Auftretens eines Polyhydramnions auf die LHR

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der LHR und Feten mit einem Polyhydramnion (LHR 1.35) im Vergleich zu Feten mit normaler Fruchtwassermenge (LHR 1.43) festgestellt werden (Welch-Test: $p = 0.69$).

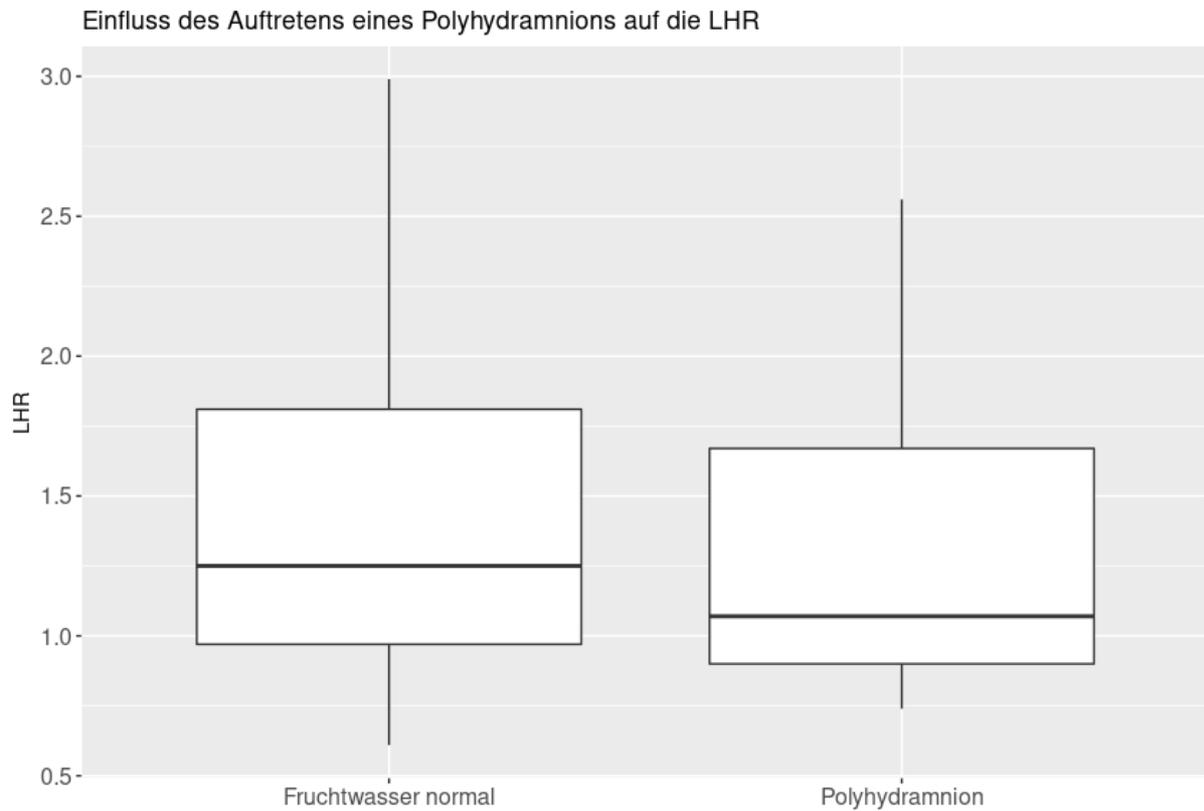


Abbildung 25: Verteilung der LHR bei Feten mit Polyhydramnion und bei Feten mit normaler Fruchtwassermenge.

3.7.3 Einfluss des Auftretens eines Polyhydramnions auf die o/e LHR

Es konnte auch kein signifikanter Zusammenhang zwischen der o/e LHR und Feten mit einem Polyhydramnion (o/e LHR 43.77 %) im Vergleich zu Feten ohne Polyhydramnion (observed LHR 45.78 %) festgestellt werden (Welch-Test: $p = 0.72$).

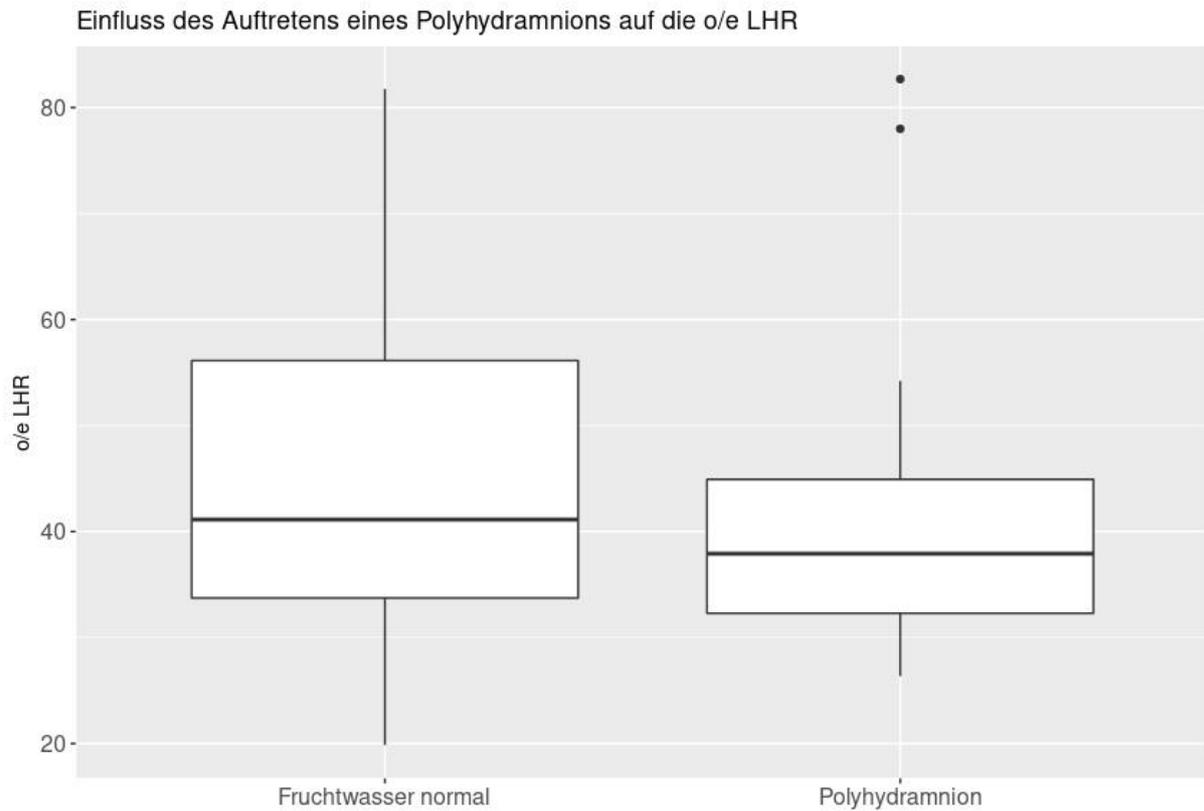


Abbildung 26: Verteilung der o/e LHR bei Feten mit Polyhydramnion und bei Feten mit normaler Fruchtwassermenge.

3.7.4 Einfluss des Auftretens eines Polyhydramnions auf den QLI

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang im Hinblick auf den QLI und Feten mit einem Polyhydramnion (QLI 0.66) im Vergleich zu Feten ohne Polyhydramnion (QLI 0.66) festgestellt werden (Welch-Test: $p = 0.97$).

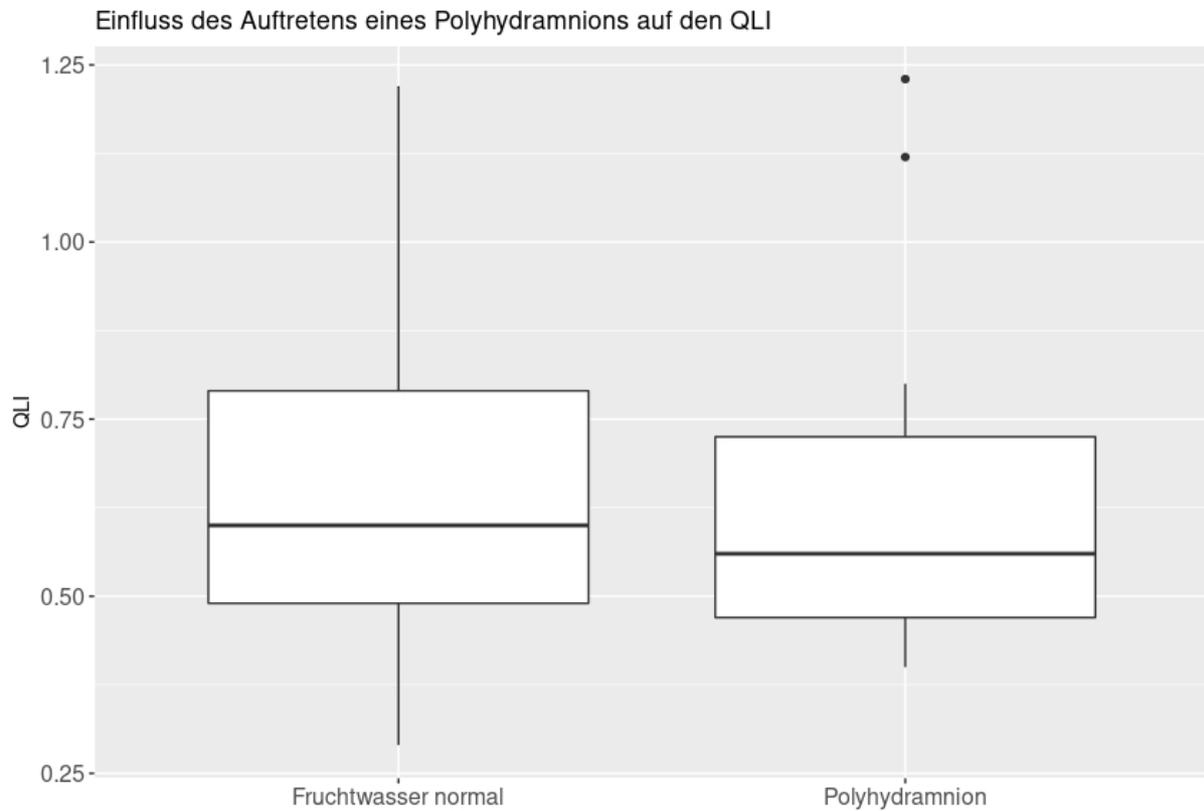


Abbildung 27: Verteilung des QLI bei Feten mit Polyhydramnion und bei Feten mit normaler Fruchtwassermenge.

3.8 Vergleich des prognostischen Einflusses einer o/e LHR >45 % sowie einer LHR >1 im Hinblick auf das Outcome

Ist eine o/e LHR >45 % mit einem besseren fetalen Outcome assoziiert als mit einer LHR >1?
Es konnten keine signifikanten Unterschiede in der Überlebensrate bei Feten mit einer o/e LHR >45 % (17 von 21 überlebten, 81,0 %) als bei Feten mit einer LHR >1 (34 von 40 überlebten, 85,0 %) festgestellt werden (exakter Fisher-Test: $p = 0.39$, OR 1.98).

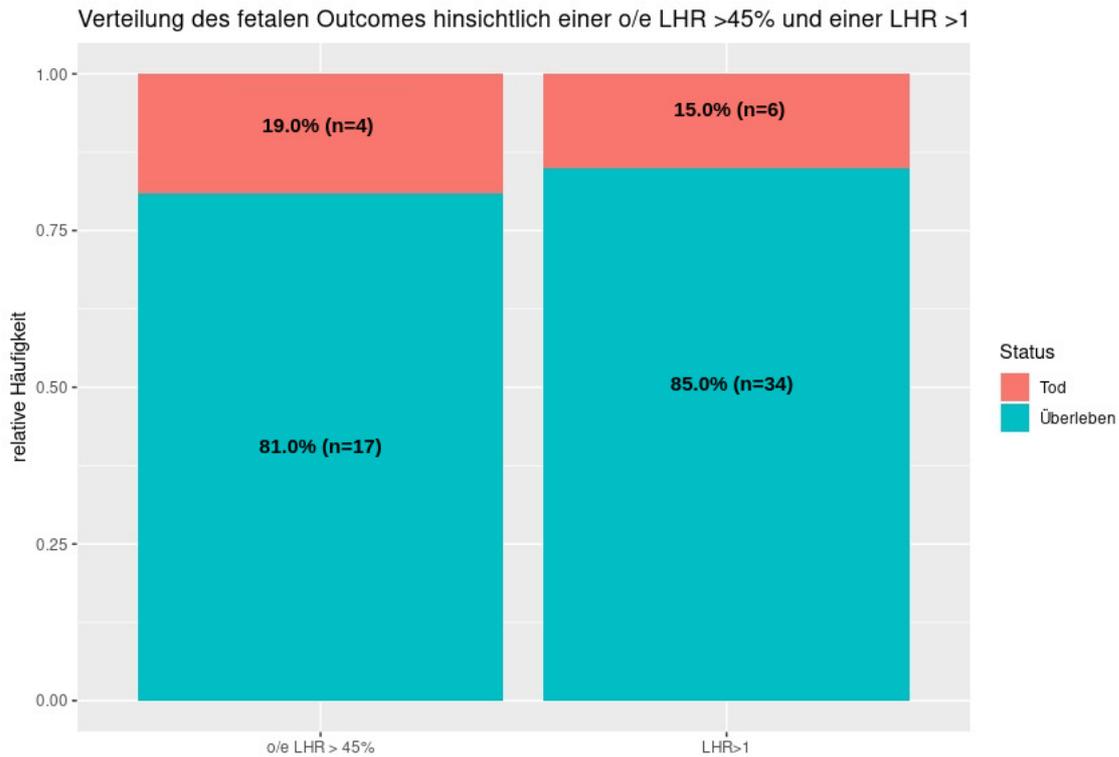


Abbildung 28: Verteilung des fetalen Outcomes bei Feten mit einer o/e LHR >45 % sowie einer LHR >1.

3.9 Vergleich des prognostischen Einflusses eines $QLI \leq 0,6$ sowie einer $LHR \leq 1$ im Hinblick auf das Outcome

Ist ein $QLI \leq 0,6$ mit einem besseren Outcome assoziiert als mit einer $LHR \leq 1$? Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Überlebensrate bei Feten mit isolierter Zwerchfellhernie mit einem $QLI \leq 0,6$ (20 von 29 überlebten, 69,0 %) und bei Feten mit einer $LHR \leq 1$ (9 von 18 überlebten, 50,0 %) festgestellt werden (exakter Fisher-Test: $p = 0,23$, OR 2,18).

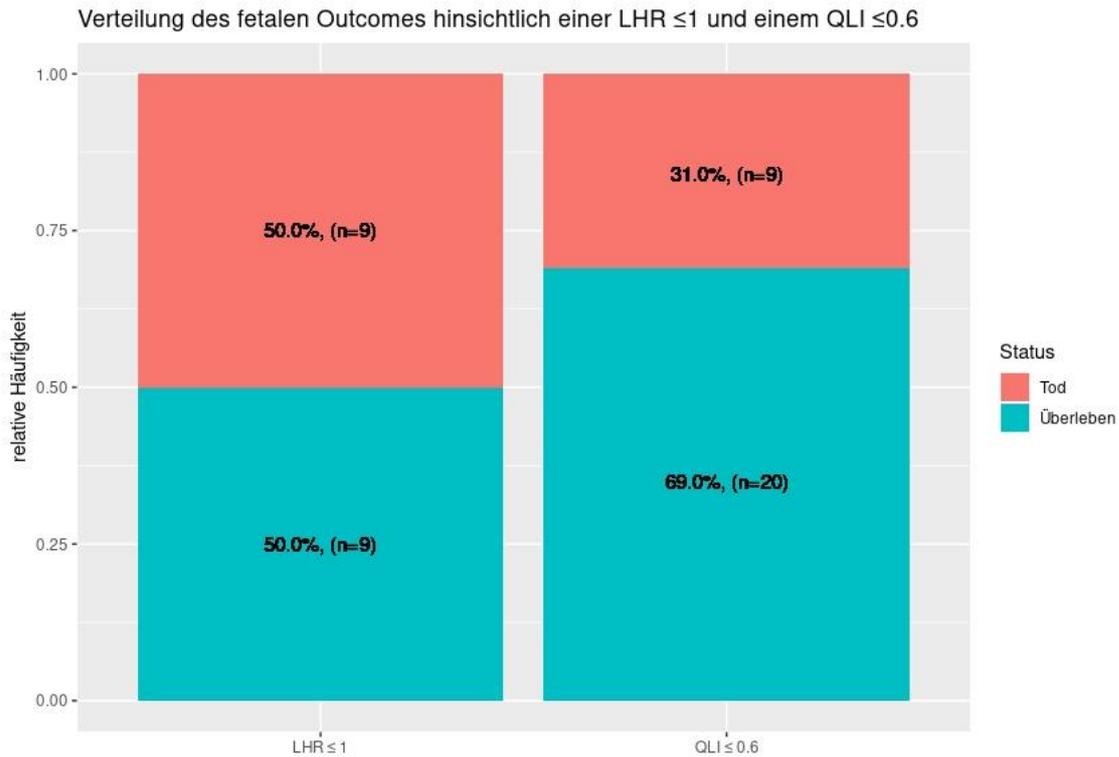


Abbildung 29: Vergleich des Outcomes bei Feten mit einer $LHR \leq 1$ sowie einem $QLI \leq 0,6$.

3.10 Überlebenszeitanalyse der lebendgeborenen Feten mit isolierter Zwerchfellhernie

Für die Gruppe Lebendgeburten wurde eine Überlebenszeitanalyse für die ersten 28 Tage nach der Geburt mittels einer Cox-Regression durchgeführt. Dabei ergab sich für die Gruppe der Neugeborenen mit einer LHR >1 eine Hazard Ratio von 0.29 (SE = 0.82), d. h. das Risiko, zu versterben, war in dieser Gruppe niedriger als in der Gruppe von Feten mit einer LHR ≤ 1 . Dieses Ergebnis ist jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0.11$). Die Aussagekraft dieser Analyse ist aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen bei nur sechs Neugeborenen, die in den ersten 28 Tagen postnatal verstarben, stark eingeschränkt.

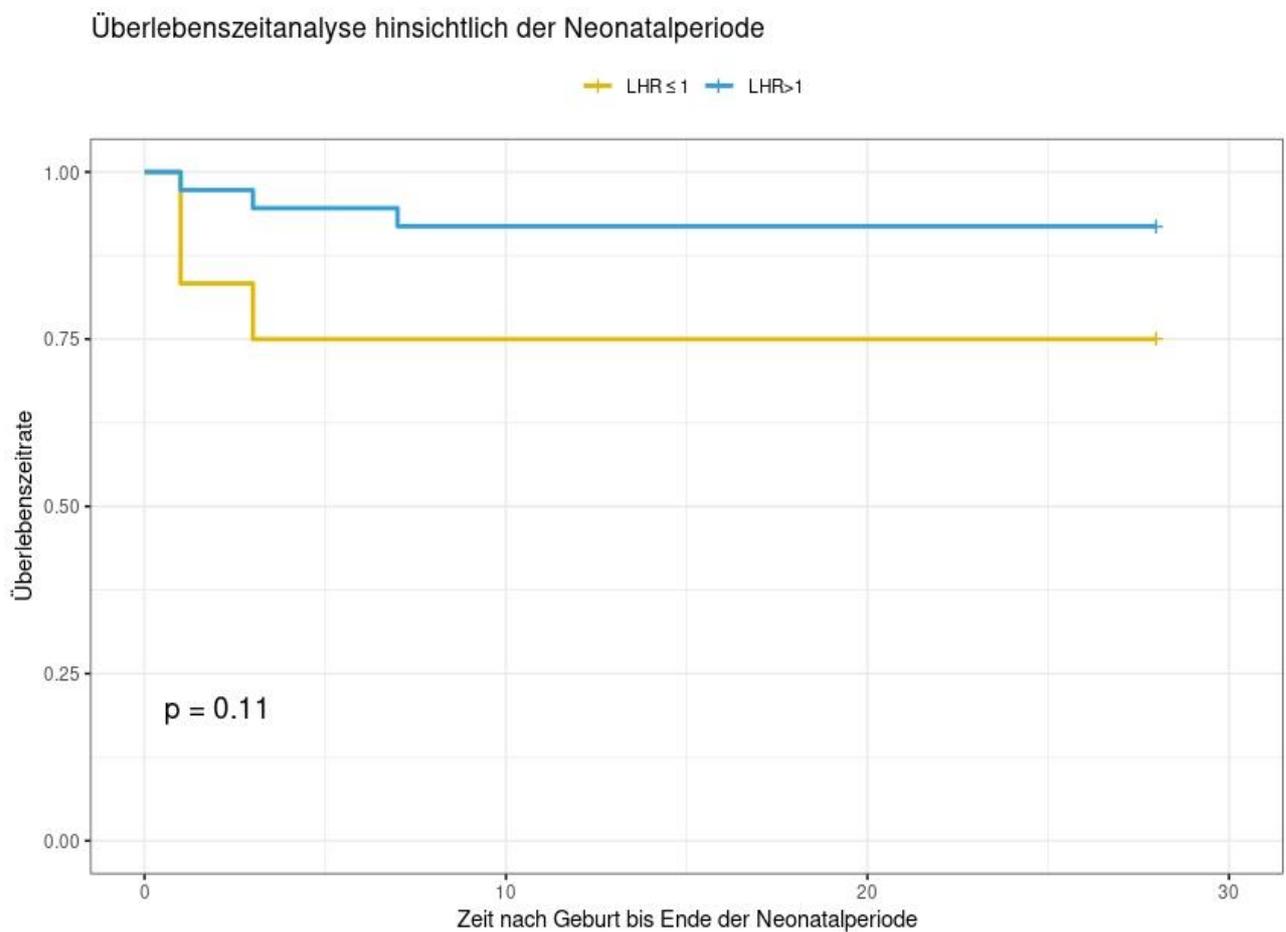


Abbildung 30: Überlebenszeitanalyse für die ersten 28 Tage nach Geburt für Neugeborene mit einer observed LHR > 1 sowie Neugeborene mit einer observed LHR ≤ 1 .

4. Diskussion

Welche pränatalen Prognosefaktoren der kongenitalen fetalen Zwerchfellhernie die höchste prognostische Wertigkeit in Bezug auf die Mortalität und Morbidität besitzen, wurde in der hiesigen Studie an einem Patientenkollektiv von 58 Feten mit isolierter Zwerchfellhernie untersucht. Mit einer Inzidenz von 1:2000 bis 1:3000 Lebendgeburten und einer Gesamtmortalität von ca. 20 bis 35 % stellt die Einschätzung des postnatalen Outcomes dieses komplexen Fehlbildungsbildes eine wichtige Rolle dar (1-5). In der vorliegenden Studie berichten wir über unsere Erfahrungen hinsichtlich verschiedener pränataler sonografischer Prognoseparameter und vergleichen diese mit der in der Literatur bekannten Daten.

Von den 74 Feten mit diagnostizierter Zwerchfellhernie nach 20+0 SSW und möglicher postnataler Datenerhebung wiesen 58 Feten (ca. 78 %) eine isolierte Zwerchfellhernie auf. Verglichen mit dem in der Literatur beschriebenen Anteil an isolierten Zwerchfellhernien von ca. 60 % liegt dieser in unserem Kollektiv etwas höher (4, 7, 16-18, 29). Dies ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass bei sieben Feten mit kongenitaler Zwerchfellhernie keine Datenerhebung zum postnatalen Outcome möglich war sowie bei weiteren acht Feten ein Schwangerschaftsabbruch vor der 20+0 SSW durchgeführt wurde und diese somit nicht im finalen Patientenkollektiv beinhaltet sind. Bei allen acht Schwangerschaftsabbrüchen sowie bei einem Großteil der Feten ohne nachträgliche Datenerhebung wurden schwerwiegende Begleitfehlbildungen diagnostiziert, die für die Gruppe der Feten mit Begleitfehlbildung nicht berücksichtigt werden konnten (fünf Feten mit Trisomie 18, ein Fetus mit Trisomie 13 sowie sechs Feten mit multiplen anatomischen Begleitfehlbildungen).

In dem Kollektiv der Feten mit isolierter Zwerchfellhernie erfolgte bei acht Feten ein Schwangerschaftsabbruch (ca. 14 %), ebenso wurde ein intrauteriner Fruchttod in der 24+4 SSW diagnostiziert (ca. 2 %). Die Anzahl der Schwangerschaftsbeendigungen ähneln den Daten einer Meta-Analyse von Skari und Mitarb. aus dem Jahr 2000 sowie einer Single-Center-Studie von Teo und Mitarb. aus dem Jahr 2020, in der eine Schwangerschaftsabbruchrate von 4,7 bis 20,9 % [18] sowie von 12,5 % [32] beschrieben wurde (18, 155).

Im hiesigen Patientenkollektiv zeigte sich eine Gesamtmortalitätsrate von ca. 26 %, die den Mortalitätsraten in der Literatur von 20 bis 35% entspricht (28-33).

Bei insgesamt 43 Kindern (ca. 88 %) erfolgte die Entbindung mittels Sectio, davon bei 37 geplant, und bei weiteren sechs Fällen kam es zur sekundären Sectio. Nur sechs von 49 Kindern

(ca. 12 %) sind vaginal geboren, obwohl sich in der Literatur keine Vorteile einer Entbindung mittels Kaiserschnitt gegenüber dem vaginalen Geburtsmodus zeigen (124, 127). Gründe hierfür sind am ehesten, dass sich eine elektive Sectio als Entbindungsmodus zur Planung der sofortigen postnatalen Betreuung durch die Neonatologen am besten eignet, sodass dieser Geburtsmodus bevorzugt gewählt wird. Als limitierender Faktor der Aussagekraft dieser Zahlen war es in der Datenerhebung nicht möglich zu differenzieren, ob es sich bei den sechs sekundären Sectiones um initial geplante Kaiserschnitte handelte, die aufgrund von Komplikationen (vorzeitiger Blasensprung, pathologisches Kardiotokogramm etc.) vorgezogen werden mussten, oder ob es im Rahmen eines angestrebten vaginalen Entbindungsmodus zu Komplikationen während der Geburt kam, sodass eine sekundäre Sectio indiziert wurde.

Die pränatale Sonographie zählt längst zum Standard der nicht invasiven Überwachung einer Schwangerschaft, und vor allem in Bezug auf die Früherkennung von fetalen Fehlbildungen hat diese in den letzten Jahrzehnten an Bedeutung gewonnen. Die erste pränatale Ultraschallaufnahme eines Fetus erfolgte durch Donald und Mitarb. im Jahr 1958 (156). Anschließend kam es durch die Ausreifung der Ultraschalltechnik sowie der wachsenden Erfahrung der Untersucher zu immer höheren Erkennungsraten an fetalen Fehlbildungen über die Jahrzehnte (157). Im Jahr 1979 wurden erstmals fetale Zwerchfellhernien in einem Risikokollektiv im Rahmen einer Ultraschalluntersuchung pränatal diagnostiziert (158, 159). In den nachfolgenden Jahren wurde den sonografischen Begleitfaktoren der fetalen Zwerchfellhernie (Polyhydramnion, Seitenlokalisation, Herniation von Magen und/oder Leber, Gestationsalter bei Diagnosestellung, Lungengröße) eine hohe prognostische Wertigkeit zugesprochen, sodass diese im Fokus von Studien verschiedener Arbeitsgruppen lagen (1, 60, 65, 72). Im anschließenden Abschnitt vergleichen wir die Daten der Literatur mit unseren Ergebnissen in Hinblick auf die antenatalen Prognosefaktoren einer isolierten fetalen Zwerchfellhernie.

Adzick und Mitarb. kamen 1985 zu dem Entschluss, dass das Gestationalalter bei Diagnosestellung das fetale Outcome beeinflusst (60). Anschließend untersuchten zahlreiche Arbeitsgruppen diese Komponente mit gegenteiligen Aussagen. In der Studie von Metkus und Mitarb. 1996 überlebten alle Feten mit einer Diagnosestellung der kongenitalen Zwerchfellhernie nach der 25. SSW. Die Überlebensrate von Feten mit Diagnosestellung vor der 25. SSW lag im gleichen Studienkollektiv bei nur 56 %. (67) In der Arbeitsgruppe um Laudy und Mitarb. 2003 zeigte sich auch eine erhöhte Mortalität von ca. 71 % von Feten mit Diagnosestellung vor der 25. SSW, verglichen mit einer Mortalitätsrate von 44 % bei Feten mit

Diagnosestellung nach der 25. SSW. Dieser Korrelation konnte aber keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden (61). Wiederum konnten Geary und Mitarb. 1998 sowie Macken und Mitarb. 1993 keinen Trend erkennen, der für ein besseres Outcome bei Diagnosestellung nach der 24. SSW spricht (1, 75). In dem hiesigen Studienkollektiv zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Diagnosestellung vor der 25. SSW und dem fetalen Outcome. Den Feten mit Diagnosestellung in oder nach der 25. SSW konnte eine höhere Mortalitätsrate von ca. 31 % zugeordnet werden als den Feten mit Diagnosestellung vor der 25. SSW, die bei ca. 24 % liegt. Die Aussagekraft der Mortalitätsrate bei den Feten mit Diagnosestellung in oder nach der 25. SSW ist aufgrund der kleinen Gruppengröße von 13 Fällen eingeschränkt.

Das Auftreten eines Polyhydramnions wurde in 13 von 58 Fällen im hiesigen Kollektiv beschrieben. Es konnte keine statistisch signifikant erhöhte Sterblichkeit für Feten mit einer überdurchschnittlich großen Menge an Fruchtwasser festgestellt werden. Im Gegenteil liegt die Überlebensrate in unserem Studienkollektiv von Feten mit Polyhydramnion bei 84.6 % und die der Feten mit normaler Fruchtwassermenge bei 71.1 %, sodass die in Studien zuvor beschriebene Annahme eines schlechteren fetalen Outcomes bei Nachweis eines Polyhydramnions in unserer Studie nicht bestätigt werden konnte (7, 60, 72).

Hinsichtlich der Seitenlokalisierung der Zwerchfellhernie konnte eine vergleichbare Verteilung von linksseitigen und rechtsseitigen Zwerchfellhernien in unserem Studienkollektiv und großen multizentrischen Studien (linksseitig 80 bis 85 %, rechtsseitig 15 bis 20 %) festgestellt werden (6, 7). Das hiesige Kollektiv beinhaltet 89.7 % linksseitige und 10.3 % rechtsseitige Zwerchfellhernien. Zum negativen Einfluss der rechtsseitigen Zwerchfellhernie auf das fetale Outcome gibt es konträre Meinungen in der Literatur (18, 71, 75, 77, 78). In unserer Studienpopulation konnte keine signifikant erhöhte Sterblichkeit für Feten mit einer rechtsseitigen Zwerchfellhernie nachgewiesen werden. Es kann eine geringfügig erhöhte Sterblichkeitsrate von 33.3 % zu 25 % bei rechtsseitigen Zwerchfellhernien beobachtet werden, doch aufgrund einer zu geringen Fallzahl von sechs Feten ist es nicht möglich, Schlussfolgerungen für diese Gruppe der Zwerchfellhernien zu ziehen.

Klare Übereinstimmungen bezüglich des Einflusses des intrathorakalen Lebernachweises auf die fetale Überlebensrate finden sich zwischen der Literatur und unseren Daten. Viele Studien bestätigen eine Korrelation zwischen Feten mit „liver-up“ und einem verschlechterten fetalen Outcome, sodass die Leberposition derzeit einen der am häufigsten verwendeten pränatalen

Prädiktoren für das postnatale Outcome darstellt (32, 62, 65-68). Nicht ohne Grund wird der Nachweis von Leberanteilen im Thorax zur Risikostratifizierung des Patientenkollektivs genutzt, das für eine fetal endoskopische Trachealokklusion infrage kommt (83, 112, 115-117). Die in der hiesigen Arbeit beobachtete Überlebensrate von Feten ohne intrathorakalen Lebernachweis liegt deutlich höher mit 95.2 % als die Überlebensrate von Feten mit „liver-up“ bei 62.1 %, sodass ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem intrathorakalen Lebernachweis und einer geringeren fetalen Überlebensrate nachgewiesen werden konnte. Auf welche Faktoren der Zusammenhang zwischen der Leberherniation und dem fetalen Outcome basiert, ist offen für Spekulation. Eine Tierstudie von Langwieler und Mitarb. aus dem Jahr 2004 konnte ein erhöhtes Lebergewicht bei neugeborenen Ratten mit Zwerchfellhernie nachweisen. Ebenso zeigte sich eine Korrelation zwischen dem Lebergewicht und der Größe des Zwerchfelldefektes (160). Die Arbeitsgruppe vermutet auch eine gestörte Regulierung des Leberwachstums beim Auftreten einer Zwerchfellhernie, da als Ursache der Leberherniation nicht eine einfache Luxation der Leber, sondern ein aktives Einwachsen in den Throax beobachtet wurde. Außerdem wird im Rahmen der Studie von einer direkten Verkleinerung der Lungengröße durch das Vorhandensein eines „liver-up“ berichtet. Diese Daten sind vergleichbar mit dem hiesigen Kollektiv, in dem sich eine signifikant kleinere Lungengröße (LHR, o/e LHR, QLI) bei den Feten zeigte, bei denen eine Leberherniation festgestellt wurde.

Arbeitsgruppe	Liver-up (Überlebensrate)	Liver-down (Überlebensrate)
Pfleghaar 1995 (62)	37.5%	70.8%
Metkus 1996 (67)	55.6%	100%
Albanese 1998 (65)	43.0%	93.0%
Heling 2005 (85)	42.9%	87.5%
Jani 2007 – linksseitige Zwerchfellhernie (87)	52.8%	75.0%
Jani 2007 - rechtsseitige Zwerchfellhernie (87)	44.0%	/
Hedrick 2007 (32)	43.0%	93.0%
Beck 2008 (20)	37.5%	90.0%
Tsukimori 2008 (161)	60.0%	80.0%
Mullassery 2010 (66) (Metaanalyse)	45.5%	74.5%
Alfaraj 2011 (92)	72.0%	68.0%
Aspelund 2012 (162)	81.0%	89.3%
Bebbington 2014 (58)	45.0%	94.0%
Hiesiges Studienkollektiv	62.1%	95.2%

Table 2: Verteilung der Überlebensrate hinsichtlich der Leberlokalisierung. In der Studie von Jani und Mitarb. (2007) wurde kein Fetus beschrieben mit rechtsseitiger Zwerchfellhernie und liver-down.

In Hinblick auf die genaue Definition des intrathorakalen Lebernachweises zeigte eine Meta-Analyse von Mullassery und Mitarb. aus dem Jahr 2010, dass sich diese zwischen verschiedenen Untersuchungszentren stark unterscheidet, sodass eine Empfehlung zur Standardisierung der Definition ausgesprochen wurde (66). Im hiesigen Studienkollektiv wurde eine Leberherniation beschrieben beim sonographischen Nachweis von Leberparenchym im Brustkorb. Die Verbesserung der sonographischen Geräte sowie die Verfügbarkeit von Farbdoppler-Bildgebung resultieren in einer gesteigerten pränatalen Erkennungsrate von Leberherniation bei Feten mit Zwerchfellhernie (163).

Die fortschreitende Entwicklung der Ultraschalltechnik erlaubt immer detaillierte Aufnahme der fetalen Organe zur besseren Beurteilung der Größe und Echogenität sowie zur Suche nach Auffälligkeiten oder Fehlbildungen. Nachdem erstmals zum Ende der 1970er-Jahre fetale Zwerchfellhernien im Rahmen einer Ultraschalluntersuchung pränatal diagnostiziert werden konnten, wurde anschließend nach sonografischen Parametern mit hoher prognostischer Wertigkeit gesucht. Schon 1990 hat die Arbeitsgruppe um Hasegawa und Mitarb. das Verhältnis der transversalen Fläche von der kontralateralen Lunge zum Thorax (LTR) untersucht und eine kleine LTR als Indikator eines schlechten postnatalen Outcomes von isoliertem Zwerchfellhernien gesehen (164). Spätere Untersuchungen weiterer japanischer Arbeitsgruppen konnten die Aussagekraft der LTR bestätigen, doch die Nutzung dieses Parameters bleibt trotzdem hauptsächlich auf japanische Institutionen beschränkt (161, 165, 166). Der weltweit am häufigste verwendete Parameter zur Vorhersage des postnatalen Outcomes in der pränatalen Sonographie ist die LHR, die erstmals durch Metkus und Mitarb. 1996 beschrieben wurde (67). Die retrospektiven sowie prospektiven Studien, welche die Aussagekraft der LHR überprüften, konnten eine 100 % Mortalitätsrate bei Feten mit einer LHR <0.6 (67) sowie LHR <1 (82, 83) feststellen. Feten mit einer LHR >1.4 werden mit einem guten postnatalen Outcome in Verbindung gesetzt, nachdem Studien diesen Feten Überlebensraten von 85 bis 100 % nachgewiesen hatten (61, 67, 82, 83). In der vorliegenden Arbeit konnte den Feten mit einer LHR >1 (85 % Überlebensrate) ein signifikant besseres postnatales fetales Outcome (Lebendgeburt + Überleben der Neonatalperiode) nachgewiesen werden als den Feten mit einer LHR <1 (50 % Überlebensrate). Obwohl nicht statistisch signifikant, ergab sich in der Überlebenszeitanalyse des hiesigen Patientenkollektivs für die Gruppe der Neugeborenen mit einer LHR >1 eine Hazard Ratio von 0.29 (SE = 0.82). Das bedeutet, dass das Risiko zu versterben in dieser Gruppe niedriger war als in der Gruppe von Feten mit einer LHR ≤ 1 (Abbildung 30). Ab einer LHR >1.4 konnte bei 90.9 % der Feten (20/22) ein positives fetales Outcome festgestellt werden. Obwohl die Aussagekraft der LHR

international anerkannt ist, gibt es trotzdem Studien mit konträren Ergebnissen zur prognostischen Wertigkeit der LHR. Sbragia und Mitarb. (2000) und Heling und Mitarb. (2005) konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen einer LHR >1.4 und <1.4 und der Überlebensrate von Feten mit isolierter Zwerchfellhernie feststellen (84, 85).

Arbeitsgruppe	LHR <1 (Überlebensrate)	LHR >1 (Überlebensrate)	LHR >1.4 (Überlebensrate)
Metkus 1996 (67)	0.0%	k.A.	100%
Lipshutz 1997 (82)	0.0%	68.8%	100%
Flake 2000 (83)	0.0%	k.A.	85.0%
Sbragia 2000 (84)	k.A.	k.A.	72.7%
Laudy 2003 (61)	0.0%	k.A.	100%
Heling 2005 (85)	75.0%	53.3%	40%
Yoshimura 2005 (167)	25.0%	100%	/
Jani 2006 (168)	30.4%	75.4%	k.A.
Hedrick 2007 (32)	35.0%	75.0%	k.A.
Tsukimori 2008 (161)	50.0%	79.0%	k.A.
Aspelund 2012 (162)	50.0%	98.0%	100%
Hiesiges Studienkollektiv	50.0%	85.0%	90.9%

Tabelle 3: Verteilung der Überlebensrate hinsichtlich der LHR.

Im Rahmen einer Querschnittsstudie von 650 unauffälligen Einlingsschwangerschaften in der 12. bis 32. SSW konnten Peralta und Mitarb. (2005) nachweisen, dass die akkurateste Methode zur Messung der Lungengröße bei gesunden Feten darin besteht, die Lungenkonturen zu verfolgen (Tracing-method) anstatt die Längsdurchmesser zu verwenden (86). Die Arbeitsgruppe um Jani und Mitarb. (2007) haben später diese Messmethode als genaueste für Feten mit Zwerchfellhernie bestätigt (169). Aktuell gibt es keine standardisierte Messmethode für die LHR und die Entscheidung, ob die Tracing-method oder die Längsdurchmesser verwendet werden, liegt bei den jeweiligen Untersuchungszentren. Im hiesigen Kollektiv wurden die fetalen Lungen anhand der Längsdurchmesser vermessen.

Im Zuge der gleichen Studie von Peralta und Mitarb. (2005) wurde gezeigt, dass bei gesunden Feten die LHR mit dem Gestationsalter zunimmt (86). Dies bedeutet, dass die LHR abhängig vom Gestationsalter ist, sodass die Einführung einer unabhängigen neuen Messmethode, die o/e LHR, durch Jani und Mitarb. (2007) erfolgte (87). Jani und Mitarb. beobachteten eine Steigerung der postnatalen Überlebensrate von 18 % bei einer o/e LHR <25% auf 66 % bei einer o/e LHR von 26 bis 45 % bis hin zu 89 % bei einer o/e LHR >45 % sowie eine deutlich verbesserte Mortalität und Morbidität ab einer o/e LHR >45 % (87, 91). Alfaraj und Mitarb. (2011) bestätigten die hohe prognostische Wertigkeit der o/e LHR und beschrieben eine

Überlebensrate von 100 % bei Feten mit einer o/e LHR >45 %, während es nur wenige Überlebende gab bei einer o/e LHR <25 % (92). In der vorliegenden Studie konnte keine signifikante Korrelation zwischen der o/e LHR >45 % vs. LHR ≤45 % und dem fetalen Outcome festgestellt werden. Dennoch zeigte sich eine Mortalität von 100 % bei Feten mit einer o/e LHR <25 %, während bei 81.0 % der Feten mit einer o/e LHR >45 % ein positives Outcome beobachtet wurde. Die statistische Signifikanz dieser Aussage wurde nur knapp verfehlt (p = 0.06) und die Aussagekraft der Statistik aufgrund von nur zwei Beobachtungen in der Gruppe der Feten mit o/e LHR <25 % ist eingeschränkt. Beim Versuch, die LHR mit der neueren o/e LHR zu vergleichen, haben wir überprüft, ob ein Fetus mit einer o/e LHR >45 % mit einem besseren fetalen Outcome assoziiert ist als mit einer LHR >1. Im hiesigen Kollektiv zeigte sich eine vergleichbare Überlebensrate bei den Feten mit einer LHR >1 (85 %) und den Feten mit o/e LHR >45 % (81 %). In einer prospektiven Beobachtungsstudie untersuchten Ruano und Mitarb. (2012) verschiedene Ultraschall-Messmethoden und konnten keinen Unterschied zwischen der LHR und der o/e LHR hinsichtlich der prognostischen Wertigkeit entdecken (93). Stattdessen zeigte sich die durch Ruano und Mitarb. in 2004 beschriebene dreidimensionale Ultraschallmessung des totalen Lungenvolumens (o/e total lung volume) als bester Prädiktor für das fetale Outcome (93-95). Diese Untersuchungsmethode wurde in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht, sodass wir keinen Vergleich ziehen können.

Arbeitsgruppe	o/e LHR <25% (Überlebensrate)	o/e LHR 25-35% (Überlebensrate)	LHR >35% (Überlebensrate)	LHR>45% (Überlebensrate)
Jani 2007 (liver-down) (87)	30.0%	65.0%	75.0%	k.A.
Jani 2007 (liver-up) (87)	15.0%	55.0%	65.0%	k.A.
Jani 2009 (91)	18.0%	k.A.	k.A.	89.0%
Alfaraj 2011 (92)	24.0%	50.0%	68.0%	100%
Madenci 2013 (90)	0.0%	25.0%	78.1%	k.A.
Kehl 2014 (89)	12.5%	47.0%	88.0%	k.A.
Hiesiges Studienkollektiv	0.0%	53.3%	80.0%	81.0%

Tabelle 4: Verteilung der Überlebensrate hinsichtlich der o/e LHR.

Im Jahr 2011 belegten Quintero und Mitarb. mathematisch, dass weder die LHR noch die o/e LHR vom Gestationsalter unabhängig ist, sodass die Erstellung eines neuen Parameters zur Messung des fetalen rechtsseitigen Lungenwachstums bei Feten mit isolierter linksseitiger Zwerchfellhernie erfolgte, den sogenannten quantitativen Lungenindex (QLI). Dieser zeichnet sich dadurch aus, dass den errechneten Perzentilen der Lungengröße eine relative Stabilität zugesprochen wird und sich diese somit zur Beurteilung der Lungengröße sowie zur Einteilung

in Hoch- und Niedrigrisikopatienten während des kompletten zweiten Trimesters anbieten. Eine kleine Lunge (<1. Perzentil) wurde definiert als $QLI \leq 0.6$ (96). Im hiesigen Kollektiv zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem $QLI > 0.6$ und einem $QLI \leq 0.6$ in Bezug auf das postnatale Outcome, sodass sich ein $QLI \leq 0.6$ als Abgrenzungspunkt hinsichtlich des fetalen Outcomes in unserem Studienkollektiv nicht anbietet. In einer Studie von Ruano und Mitarb. (2013) wurden wieder einmal verschiedene sonographische Untersuchungsmethoden im Hinblick auf deren prädiktiven Wert bezüglich der fetalen Mortalität verglichen. Es zeigte sich, dass der QLI eine geringere prognostische Wertigkeit besitzt im Hinblick auf das fetale Outcome als die LHR und die o/e LHR (97). Zur optischen Darstellung der Vorhersagewerte der drei Formeln (LHR, o/e LHR, QLI) erfolgte die Anfertigung einer ROC-Kurve mit den Daten unserer Arbeit. Hier zeigte sich auch, dass der prädiktive Wert hinsichtlich der fetalen Mortalität sowohl bei der QLI als auch bei der o/e LHR geringer ist als der Vorhersagewert der LHR (Abbildung 16). Diese Aussage ist jedoch nicht statistisch signifikant. Konträre Ergebnisse zu denen unserer Arbeit sind in der Studie von Illescas und Mitarb. mit 31 Feten mit isolierter Zwerchfellhernie zu finden. Hier schnitt der QLI als Prädiktor für das fetale Überleben besser ab als die LHR (98). Aktuell gibt es nur relativ wenige Studien, die den QLI in ihre Analyse einbezogen haben, sodass Aussagen zu diesem Untersuchungsparameter weiterhin nur eingeschränkt getroffen werden können (97, 98, 170).

Seitdem Metkus und Mitarb. 1996 die Aussagekraft verschiedener Ultraschallfunktionen zur Vorhersage des postnatalen Outcomes bei Feten mit isolierter Zwerchfellhernie beschrieben haben, zeigen sich selbst in den jüngsten Veröffentlichungen Kontroversen zu diesem Thema, die nicht vollständig geklärt sind (28, 99, 171, 172). In der hiesigen Arbeit stellt sich die LHR (AUC = 0.77) im Vergleich zum QLI (AUC = 0.69) und der o/e LHR (AUC = 0.67) als Prädiktor für das fetale Outcome als aussagekräftigster Parameter dar (QLI - LHR: $p = 0.25$; QLI - o/e LHR: $p = 0.37$; LHR - o/e LHR: $p = 0.11$).

In den letzten Jahren etablierten sich immer neue Untersuchungsmethoden zur Vorhersage des fetalen Outcomes. Im Rahmen der Sonographie waren dies die o/e LHR und die dreidimensionale Ultraschallmessung des totalen Lungenvolumens (o/e total lung volume) als Untersuchungsmethoden der Wahl (87, 97, 172, 173). Doch auch MRT-gesteuerte Messmethoden zeigen eine hohe prognostische Wertigkeit, da hier das ipsilaterale sowie kontralaterale Lungenvolumen exakt vermessen werden kann und diese eine bessere Einteilung der Leberherniation erlauben (59, 66, 174). Als Messmethode hat sich hier die o/e TFLV bewährt (59, 172, 173). Aufgrund der schnellen Weiterentwicklung der bildgebenden

Untersuchungsmethoden bedarf es weiterer großer multizentrischer Studien, die sich mit der prognostischen Wertigkeit der etablierten sowie neuen Messmethoden auseinandersetzen.

Die Datenerhebung der vorliegenden Arbeit erfolgte retrospektiv in der Feindiagnostik-Sprechstunde in einem Tertiärzentrum über einen knapp 15-jährigen Zeitraum. Ein Nachteil dieser Art der Datenanalyse ist die teilweise unvollständige und nicht standardisierte Dokumentation. Aufgrund fehlender Daten bei sieben Fällen mit bestätigter Zwerchfellhernie mussten diese aus dem Studienkollektiv entfernt und konnten nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, was wiederum in einem kleineren Patientenkollektiv resultierte. Der Vorteil der retrospektiven Datenerhebung ist die Möglichkeit der Auswertung von Daten über einen langen Zeitraum, somit eines deutlich größeren Datensatzes, was sich vor allem bei seltenen Fehlbildungen anbietet. Außerdem erfolgte der Großteil der Vermessungen der fetalen Lungen, ohne dass eine nachträgliche Nutzung dieser Daten zur Analyse bekannt war, sodass eine Beeinflussung der Datenerhebung durch etwaige Voreingenommenheit der Untersucher ausgeschlossen werden kann.

Eine ausführliche Datenerhebung zur postnatalen Betreuung (postnatale Ventilationsparameter und Einsatz von ECMO) gestaltete sich schwierig, da in der Feindiagnostikpraxis nur die pränatale Überwachung sowie ausführliche Dokumentation dieser gewährleistet werden konnte. Ein in Zukunft engerer Austausch mit den Kollegen der Neonatologie zum postnatalen Outcome und die anschließende ausführliche Dokumentation dieser Daten im Archiv des Tertiärzentrums kann diese Lücke in der Datenerhebung schließen.

Ein weiterer Vorteil dieser Studie zeigte sich in der Kompetenz des Tertiärzentrums, das im deutschsprachigen Raum eine hohe Fallzahl von Zwerchfellhernien vorweisen kann. Jüngst zeigte eine multizentrische Studie von Senat und Mitarb. (2018), dass der prädiktive Wert der o/e LHR in Zentren mit hohen Fallzahlen gesteigert ist (28).

Hinsichtlich der Messmethode der fetalen Lungen erfolgte diese im hiesigen Kollektiv mittels des längsten Längsdurchmessers. Peralta und Mitarb. (2005) konnten der tracing-method die höchste Reproduzierbarkeit zusprechen, während die Vermessung mittels der längsten Längsdurchmesser-Methode die geringste Reproduzierbarkeit vorweisen konnte. Es zeigte sich auch eine Überschätzung der Lungenfläche beim Vermessen der fetalen Lunge per Längsdurchmesser von ca. 45 % (86). Die Arbeitsgruppe um Kehl und Mitarb. (2013) wies stattdessen der Messung der längsten Längsdurchmesser das beste Bestimmtheitsmaß bei der Berechnung der rechten und linken Lungenareale zu, im Vergleich zur tracing-method und der

anterior-posterior Durchmesser-Messmethode (175). Zur besseren Objektivierbarkeit der Messungen der fetalen Lunge empfiehlt es sich, in zukünftigen Untersuchungen verschiedene Messmethoden zu integrieren.

5. Zusammenfassung

Die kongenitale Zwerchfellhernie stellt eine komplexe Fehlbildung mit einer Inzidenz von 1:2000 bis 1:3000 Lebendgeburten dar. Durch einen Defekt im Zwerchfell kommt es zur konsekutiven Herniation von Bauchorganen in den Brustkorb mit anschließender Entwicklung einer Lungenhypoplasie. Infolge der reduzierten Lungenfunktion kommt es nach der Geburt vermehrt zu kardiopulmonalen Einschränkungen bei den Kindern, die aktuell immer noch von einer hohen Mortalität und Morbidität überschattet sind.

Schon früh wurden sonographische Parameter gesucht und studiert, denen man einen großen Einfluss auf die Prognose der Feten mit Zwerchfellhernie zuschreibt. Hier haben sich vor allem die Lungengröße und der Nachweis von intrathorakalen Leberanteilen mit hoher prognostischer Wertigkeit gezeigt. Da seit der Einführung der LHR durch Metkus und Mitarb. 1996 mit der Zeit immer neue Untersuchungsmethoden der fetalen Lunge entwickelt wurden, zu denen weiterhin konträre Meinungen in der Literatur bestehen, war das Ziel dieser Arbeit, die etablierten pränatalen sonografischen Prognosefaktoren der kongenitalen fetalen Zwerchfellhernie anhand ihrer Aussagekraft zum fetalen Outcome zu untersuchen. Der Schwerpunkt dieser Studie liegt auf der prognostischen Qualität der verschiedenen sonographischen Messmethoden der fetalen Lunge, die durch Metkus und Mitarb. (1996), Jani und Mitarb. (2007) und Quintero und Mitarb. (2011) eingeführt wurden, und diese dann untereinander zu vergleichen.

Im Rahmen dieser retrospektiven Datenanalyse an einem Tertiärzentrum über einen Zeitraum von knapp 15 Jahren konnten Daten von 58 Feten mit isolierter Zwerchfellhernie hinsichtlich der antenatalen Prognoseparameter und dem fetalen Outcome untersucht und verglichen werden. Hier konnte die prognostische Aussagekraft der Leberherniation und der LHR auf das fetale Outcome bestätigt werden, mit signifikant erhöhten Überlebensraten bei Feten ohne intrathorakalen Lebernachweis und bei Feten mit einer LHR >1 . Im hiesigen Untersuchungskollektiv hatte sich die LHR, obwohl der älteste Parameter unter den Messmethoden zur Lungengröße, gegen die o/e LHR und den QLI als bester Prädiktor für das fetale Outcome herauskristallisiert.

Die klinische Bedeutung dieser Arbeit zeigt sich in der Bestätigung der Leberherniation und der LHR als wichtige Bestandteile der Prognosestellung bei Feten mit isolierter Zwerchfellhernie. Unsere Ergebnisse zeigen deutliche Übereinstimmungen mit früheren Arbeiten in der Literatur und festigen die Etablierung dieser zwei Parameter.

In Zeiten der schnellen Weiterentwicklung der Untersuchungsmethoden, hier vor allem der MRT-Untersuchungsmethode, bleibt es spannend zu sehen, ob die Sonographie und deren antenatalen Prognoseparameter in ihrem Stellenwert in Bezug auf das Outcome von Feten mit kongenitaler Zwerchfellhernien bestehen bleiben werden. Zur weiteren Validierung empfehlen sich Studien, die sich mit der prognostischen Wertigkeit der etablierten sowie neuen Messmethoden auseinandersetzen.

6. Literaturverzeichnis

1. Geary MP, Chitty LS, Morrison JJ, Wright V, Pierro A, Rodeck CH. Perinatal outcome and prognostic factors in prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12(2):107-11.
2. Nobuhara KK, Wilson JM. Pathophysiology of congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg.* 1996;5(4):234-42.
3. Kardon G, Ackerman KG, McCulley DJ, Shen Y, Wynn J, Shang L, Bogenschutz E, Sun X, Chung WK. Congenital diaphragmatic hernias: from genes to mechanisms to therapies. *Disease Models & Mechanisms.* 2017;10(8):955-70.
4. Torfs CP, Curry CJ, Bateson TF, Honoré LH. A population-based study of congenital diaphragmatic hernia. *Teratology.* 1992;46(6):555-65.
5. Yang W, Carmichael SL, Harris JA, Shaw GM. Epidemiologic characteristics of congenital diaphragmatic hernia among 2.5 million California births, 1989-1997. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2006;76(3):170-4.
6. Clark RH, Hardin WD, Jr., Hirschl RB, Jaksic T, Lally KP, Langham MR, Jr., Wilson JM. Current surgical management of congenital diaphragmatic hernia: a report from the Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. *J Pediatr Surg.* 1998;33(7):1004-9.
7. Colvin J, Bower C, Dickinson JE, Sokol J. Outcomes of congenital diaphragmatic hernia: a population-based study in Western Australia. *Pediatrics.* 2005;116(3):e356-63.
8. Song MS, Yoo SJ, Smallhorn JF, Mullen JB, Ryan G, Hornberger LK. Bilateral congenital diaphragmatic hernia: diagnostic clues at fetal sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17(3):255-8.
9. Neville HL, Jaksic T, Wilson JM, Lally PA, Hardin WD, Jr., Hirschl RB, Lally KP. Bilateral congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2003;38(3):522-4.
10. Longoni M, Pober BR, High FA. Congenital Diaphragmatic Hernia Overview. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, et al., editors. *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2021, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.
11. Eber E. Adult outcome of congenital lower respiratory tract malformations. *Swiss Med Wkly.* 2006;136(15-16):233-40.
12. Greer JJ. Current concepts on the pathogenesis and etiology of congenital diaphragmatic hernia. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013;189(2):232-40.
13. Veenma DC, de Klein A, Tibboel D. Developmental and genetic aspects of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Pulmonol.* 2012;47(6):534-45.
14. Clugston RD, Greer JJ. Diaphragm development and congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg.* 2007;16(2):94-100.
15. Minneci PC, Deans KJ, Kim P, Mathisen DJ. Foramen of Morgagni hernia: changes in diagnosis and treatment. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(6):1956-9.
16. Pober BR. Overview of epidemiology, genetics, birth defects, and chromosome abnormalities associated with CDH. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2007;145c(2):158-71.
17. Langham MR, Jr., Kays DW, Ledbetter DJ, Frentzen B, Sanford LL, Richards DS. Congenital diaphragmatic hernia. Epidemiology and outcome. *Clin Perinatol.* 1996;23(4):671-88.
18. Skari H, Bjornland K, Haugen G, Egeland T, Emblem R. Congenital diaphragmatic hernia: a meta-analysis of mortality factors. *J Pediatr Surg.* 2000;35(8):1187-97.
19. Bielinska M, Jay PY, Erlich JM, Mannisto S, Urban Z, Heikinheimo M, Wilson DB. Molecular genetics of congenital diaphragmatic defects. *Ann Med.* 2007;39(4):261-74.
20. Beck C, Alkasi O, Nikischin W, Engler S, Caliebe A, Leuschner I, von Kaisenberg CS. Congenital diaphragmatic hernia, etiology and management, a 10-year analysis of a single center. *Arch Gynecol Obstet.* 2008;277(1):55-63.
21. Scott DA. Genetics of congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg.* 2007;16(2):88-93.

22. Schlembach D, Zenker M, Trautmann U, Ulmer R, Beinder E. Deletion 15q24-26 in prenatally detected diaphragmatic hernia: increasing evidence of a candidate region for diaphragmatic development. *Prenat Diagn.* 2001;21(4):289-92.
23. Beurskens LW, Tibboel D, Lindemans J, Duvekot JJ, Cohen-Overbeek TE, Veenma DC, de Klein A, Greer JJ, Steegers-Theunissen RP. Retinol status of newborn infants is associated with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics.* 2010;126(4):712-20.
24. Beurskens LW, Tibboel D, Steegers-Theunissen RP. Role of nutrition, lifestyle factors, and genes in the pathogenesis of congenital diaphragmatic hernia: human and animal studies. *Nutr Rev.* 2009;67(12):719-30.
25. Wat MJ, Veenma D, Hogue J, Holder AM, Yu Z, Wat JJ, Hanchard N, Shchelochkov OA, Fernandes CJ, Johnson A, Lally KP, Slavotinek A, Danhaive O, Schaible T, Cheung SW, Rauen KA, Tonk VS, Tibboel D, de Klein A, Scott DA. Genomic alterations that contribute to the development of isolated and non-isolated congenital diaphragmatic hernia. *J Med Genet.* 2011;48(5):299-307.
26. Kling DE, Schnitzer JJ. Vitamin A deficiency (VAD), teratogenic, and surgical models of congenital diaphragmatic hernia (CDH). *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2007;145c(2):139-57.
27. Norio R, Kääriäinen H, Rapola J, Herva R, Kekomäki M. Familial congenital diaphragmatic defects: aspects of etiology, prenatal diagnosis, and treatment. *Am J Med Genet.* 1984;17(2):471-83.
28. Senat MV, Bouchghoul H, Stirnemann J, Vaast P, Boubnova J, Begue L, Carricaburu E, Sartor A, Jani J, Benachi A, Bouyer J. Prognosis of isolated congenital diaphragmatic hernia using lung-area-to-head-circumference ratio: variability across centers in a national perinatal network. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(2):208-13.
29. Wynn J, Krishnan U, Aspelund G, Zhang Y, Duong J, Stolar CJ, Hahn E, Pietsch J, Chung D, Moore D, Austin E, Mychaliska G, Gajarski R, Foong YL, Michelfelder E, Potolka D, Bucher B, Warner B, Grady M, Azarow K, Fletcher SE, Kuty S, Delaney J, Crombleholme T, Rosenzweig E, Chung W, Arkovitz MS. Outcomes of congenital diaphragmatic hernia in the modern era of management. *J Pediatr.* 2013;163(1):114-9.e1.
30. Soni S, Moldenhauer JS, Rintoul N, Adzick NS, Hedrick HL, Khalek N. Perinatal Outcomes in Fetuses Prenatally Diagnosed with Congenital Diaphragmatic Hernia and Concomitant Lung Lesions: A 10-Year Review. *Fetal Diagn Ther.* 2020;47(8):630-5.
31. Boloker J, Bateman DA, Wung JT, Stolar CJ. Congenital diaphragmatic hernia in 120 infants treated consecutively with permissive hypercapnea/spontaneous respiration/elective repair. *J Pediatr Surg.* 2002;37(3):357-66.
32. Hedrick HL, Danzer E, Merchant AM, Bebbington MW, Zhao H, Flake AW, Johnson MP, Liechty KW, Howell LJ, Wilson RD, Adzick NS. Liver position and lung-to-head ratio for prediction of extracorporeal membrane oxygenation and survival in isolated left congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(4):422.e1-4.
33. McGivern MR, Best KE, Rankin J, Wellesley D, Greenlees R, Addor MC, Arriola L, de Walle H, Barisic I, Beres J, Bianchi F, Calzolari E, Doray B, Draper ES, Garne E, Gatt M, Haeusler M, Khoshnood B, Klungsoyr K, Latos-Bielenska A, O'Mahony M, Braz P, McDonnell B, Mullaney C, Nelen V, Queisser-Luft A, Randrianaivo H, Rissmann A, Rounding C, Sipek A, Thompson R, Tucker D, Wertenlecker W, Martos C. Epidemiology of congenital diaphragmatic hernia in Europe: a register-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(2):F137-44.
34. Peetsold MG, Heij HA, Kneepkens CM, Nagelkerke AF, Huisman J, Gemke RJ. The long-term follow-up of patients with a congenital diaphragmatic hernia: a broad spectrum of morbidity. *Pediatr Surg Int.* 2009;25(1):1-17.
35. Dunwoodie SL, Rodriguez TA, Beddington RSP. *Msg1* and *Mrg1*, founding members of a gene family, show distinct patterns of gene expression during mouse embryogenesis. *Mechanisms of Development.* 1998;72(1):27-40.
36. Merrell AJ, Ellis BJ, Fox ZD, Lawson JA, Weiss JA, Kardon G. Muscle connective tissue controls development of the diaphragm and is a source of congenital diaphragmatic hernias. *Nature Genetics.* 2015;47(5):496-504.

37. Clugston RD, Zhang W, Greer JJ. Early development of the primordial mammalian diaphragm and cellular mechanisms of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2010;88(1):15-24.
38. Carmona R, Cañete A, Cano E, Ariza L, Rojas A, Muñoz-Chápuli R. Conditional deletion of WT1 in the septum transversum mesenchyme causes congenital diaphragmatic hernia in mice. *eLife*. 2016;5:e16009.
39. Laudy JA, Wladimiroff JW. The fetal lung. 1: Developmental aspects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000;16(3):284-90.
40. Inselman LS, Mellins RB. Growth and development of the lung. *J Pediatr*. 1981;98(1):1-15.
41. Roberts A. Prenatal diagnosis of pulmonary hypoplasia. *Prenat Diagn*. 2001;21(4):304-7.
42. Areechon W, Reid L. Hypoplasia of lung with congenital diaphragmatic hernia. *Br Med J*. 1963;1(5325):230-3.
43. Lauria MR, Gonik B, Romero R. Pulmonary hypoplasia: pathogenesis, diagnosis, and antenatal prediction. *Obstet Gynecol*. 1995;86(3):466-75.
44. Kitagawa M, Hislop A, Boyden EA, Reid L. Lung hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. A quantitative study of airway, artery, and alveolar development. *Br J Surg*. 1971;58(5):342-6.
45. Keijzer R, Liu J, Deimling J, Tibboel D, Post M. Dual-hit hypothesis explains pulmonary hypoplasia in the nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia. *Am J Pathol*. 2000;156(4):1299-306.
46. Thébaud B, Mercier JC, Dinh-Xuan AT. Congenital diaphragmatic hernia. A cause of persistent pulmonary hypertension of the newborn which lacks an effective therapy. *Biol Neonate*. 1998;74(5):323-36.
47. Schwartz SM, Vermilion RP, Hirschl RB. Evaluation of left ventricular mass in children with left-sided congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr*. 1994;125(3):447-51.
48. Mohseni-Bod H, Bohn D. Pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg*. 2007;16(2):126-33.
49. North AJ, Moya FR, Mysore MR, Thomas VL, Wells LB, Wu LC, Shaul PW. Pulmonary endothelial nitric oxide synthase gene expression is decreased in a rat model of congenital diaphragmatic hernia. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1995;13(6):676-82.
50. Karamanoukian HL, Peay T, Love JE, Abdel-Rahman E, Dandonna P, Azizkhan RG, Glick PL. Decreased pulmonary nitric oxide synthase activity in the rat model of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 1996;31(8):1016-9.
51. Kobayashi H, Puri P. Plasma endothelin levels in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 1994;29(9):1258-61.
52. Gallot D, Boda C, Ughetto S, Perthus I, Robert-Gnansia E, Francannet C, Laurichesse-Delmas H, Jani J, Coste K, Deprest J, Labbe A, Sapin V, Lemery D. Prenatal detection and outcome of congenital diaphragmatic hernia: a French registry-based study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;29(3):276-83.
53. Garne E, Haeusler M, Barisic I, Gjergja R, Stoll C, Clementi M. Congenital diaphragmatic hernia: evaluation of prenatal diagnosis in 20 European regions. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;19(4):329-33.
54. Russo FM, Cordier AG, De Catte L, Saada J, Benachi A, Deprest J. Proposal for standardized prenatal ultrasound assessment of the fetus with congenital diaphragmatic hernia by the European reference network on rare inherited and congenital anomalies (ERNICA). *Prenat Diagn*. 2018;38(9):629-37.
55. Syngelaki A, Hammami A, Bower S, Zidere V, Akolekar R, Nicolaides KH. Diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities on routine ultrasound examination at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;54(4):468-76.
56. Mahieu-Caputo D, Sonigo P, Dommergues M, Fournet JC, Thalabard JC, Abarca C, Benachi A, Brunelle F, Dumez Y. Fetal lung volume measurement by magnetic resonance imaging in congenital diaphragmatic hernia. *Bjog*. 2001;108(8):863-8.

57. Gorincour G, Bouvenot J, Mourot MG, Sonigo P, Chaumoitre K, Garel C, Guibaud L, Rypens F, Avni F, Cassart M, Maugey-Laulom B, Bourlière-Najean B, Brunelle F, Durand C, Eurin D. Prenatal prognosis of congenital diaphragmatic hernia using magnetic resonance imaging measurement of fetal lung volume. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26(7):738-44.
58. Bebbington M, Victoria T, Danzer E, Moldenhauer J, Khalek N, Johnson M, Hedrick H, Adzick NS. Comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging parameters in predicting survival in isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(6):670-4.
59. Ruano R, Lazar DA, Cass DL, Zamora IJ, Lee TC, Cassady CI, Mehollin-Ray A, Welty S, Fernandes CJ, Haeri S, Belfort MA, Olutoye OO. Fetal lung volume and quantification of liver herniation by magnetic resonance imaging in isolated congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(6):662-9.
60. Adzick NS, Harrison MR, Glick PL, Nakayama DK, Manning FA, deLorimier AA. Diaphragmatic hernia in the fetus: prenatal diagnosis and outcome in 94 cases. *J Pediatr Surg.* 1985;20(4):357-61.
61. Laudy JA, Van Gucht M, Van Dooren MF, Wladimiroff JW, Tibboel D. Congenital diaphragmatic hernia: an evaluation of the prognostic value of the lung-to-head ratio and other prenatal parameters. *Prenat Diagn.* 2003;23(8):634-9.
62. Pflighaar KM, Wapner RJ, Kuhlman KA, Spitzer AR. Congenital diaphragmatic hernia: prognosis and prenatal detection. *Fetal Diagn Ther.* 1995;10(6):393-9.
63. Harrison MR, Langer JC, Adzick NS, Golbus MS, Filly RA, Anderson RL, Rosen MA, Callen PW, Goldstein RB, deLorimier AA. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero, V. Initial clinical experience. *J Pediatr Surg.* 1990;25(1):47-55; discussion 6-7.
64. Adzick NS, Vacanti JP, Lillehei CW, O'Rourke PP, Crone RK, Wilson JM. Fetal diaphragmatic hernia: ultrasound diagnosis and clinical outcome in 38 cases. *J Pediatr Surg.* 1989;24(7):654-7; discussion 7-8.
65. Albanese CT, Lopoo J, Goldstein RB, Filly RA, Feldstein VA, Calen PW, Jennings RW, Farrell JA, Harrison MR. Fetal liver position and perinatal outcome for congenital diaphragmatic hernia. *Prenat Diagn.* 1998;18(11):1138-42.
66. Mullassery D, Ba'ath ME, Jesudason EC, Losty PD. Value of liver herniation in prediction of outcome in fetal congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(5):609-14.
67. Metkus AP, Filly RA, Stringer MD, Harrison MR, Adzick NS. Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 1996;31(1):148-51; discussion 51-2.
68. Tudorache S, Chiuțu LC, Iliescu DG, Georgescu R, Stoica GA, Simionescu CE, Georgescu EF, Nemeș RN. Prenatal diagnosis and perinatal outcome in congenital diaphragmatic hernia. Single tertiary center report. *Rom J Morphol Embryol.* 2014;55(3):823-33.
69. Goodfellow T, Hyde I, Burge DM, Freeman NV. Congenital diaphragmatic hernia: the prognostic significance of the site of the stomach. *Br J Radiol.* 1987;60(718):993-5.
70. Hatch EI, Jr., Kendall J, Blumhagen J. Stomach position as an in utero predictor of neonatal outcome in left-sided diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 1992;27(6):778-9.
71. Fisher JC, Jefferson RA, Arkovitz MS, Stolar CJ. Redefining outcomes in right congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2008;43(2):373-9.
72. Dommergues M, Louis-Sylvestre C, Mandelbrot L, Oury JF, Herlicoviez M, Body G, Gannerre M, Dumez Y. Congenital diaphragmatic hernia: can prenatal ultrasonography predict outcome? *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(4):1377-81.
73. Benacerraf BR, Adzick NS. Fetal diaphragmatic hernia: ultrasound diagnosis and clinical outcome in 19 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;156(3):573-6.
74. Singh SJ, Cummins GE, Cohen RC, Cass D, Harvey JG, Martin HC, Pitkin J, Shun A, Glasson MJ. Adverse outcome of congenital diaphragmatic hernia is determined by diaphragmatic agenesis, not by antenatal diagnosis. *J Pediatr Surg.* 1999;34(11):1740-2.
75. Macken MB, Thompson DL. Antenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. *Can Assoc Radiol J.* 1993;44(6):439-42.

76. Bedoyan JK, Blackwell SC, Treadwell MC, Johnson A, Klein MD. Congenital diaphragmatic hernia: associated anomalies and antenatal diagnosis. Outcome-related variables at two Detroit hospitals. *Pediatr Surg Int.* 2004;20(3):170-6.
77. Bryner BS, Kim AC, Khouri JS, Drongowski RA, Bruch SW, Hirschl RB, Mychaliska GB. Right-sided congenital diaphragmatic hernia: high utilization of extracorporeal membrane oxygenation and high survival. *J Pediatr Surg.* 2009;44(5):883-7.
78. Partridge EA, Peranteau WH, Herkert L, Rendon N, Smith H, Rintoul NE, Flake AW, Adzick NS, Hedrick HL. Right- versus left-sided congenital diaphragmatic hernia: a comparative outcomes analysis. *J Pediatr Surg.* 2016;51(6):900-2.
79. Thébaud B, Azancot A, de Lagausie P, Vuillard E, Ferkadji L, Benali K, Beaufils F. Congenital diaphragmatic hernia: antenatal prognostic factors. Does cardiac ventricular disproportion in utero predict outcome and pulmonary hypoplasia? *Intensive Care Med.* 1997;23(10):10062-9.
80. VanderWall KJ, Kohl T, Adzick NS, Silverman NH, Hoffman JI, Harrison MR. Fetal diaphragmatic hernia: echocardiography and clinical outcome. *J Pediatr Surg.* 1997;32(2):223-5; discussion 5-6.
81. Jani JC, Cannie M, Peralta CF, Deprest JA, Nicolaides KH, Dymarkowski S. Lung volumes in fetuses with congenital diaphragmatic hernia: comparison of 3D US and MR imaging assessments. *Radiology.* 2007;244(2):575-82.
82. Lipshutz GS, Albanese CT, Feldstein VA, Jennings RW, Housley HT, Beech R, Farrell JA, Harrison MR. Prospective analysis of lung-to-head ratio predicts survival for patients with prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 1997;32(11):1634-6.
83. Flake AW, Crombleholme TM, Johnson MP, Howell LJ, Adzick NS. Treatment of severe congenital diaphragmatic hernia by fetal tracheal occlusion: clinical experience with fifteen cases. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(5):1059-66.
84. Sbragia L, Paek BW, Filly RA, Harrison MR, Farrell JA, Farmer DL, Albanese CT. Congenital diaphragmatic hernia without herniation of the liver: does the lung-to-head ratio predict survival? *J Ultrasound Med.* 2000;19(12):845-8.
85. Heling KS, Wauer RR, Hammer H, Bollmann R, Chaoui R. Reliability of the lung-to-head ratio in predicting outcome and neonatal ventilation parameters in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(2):112-8.
86. Peralta CF, Cavoretto P, Csapo B, Vandercruys H, Nicolaides KH. Assessment of lung area in normal fetuses at 12-32 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26(7):718-24.
87. Jani J, Nicolaides KH, Keller RL, Benachi A, Peralta CF, Favre R, Moreno O, Tibboel D, Lipitz S, Eggink A, Vaast P, Allegaert K, Harrison M, Deprest J. Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(1):67-71.
88. Straňák Z, Krofta L, Haak LA, Vojtěch J, Hašík L, Rygl M, Pýcha K, Feyereisl J. Antenatal assessment of liver position, rather than lung-to-head ratio (LHR) or observed/expected LHR, is predictive of outcome in fetuses with isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(1):74-8.
89. Kehl S, Siemer J, Brunnemer S, Weiss C, Eckert S, Schaible T, Sütterlin M. Prediction of postnatal outcomes in fetuses with isolated congenital diaphragmatic hernias using different lung-to-head ratio measurements. *J Ultrasound Med.* 2014;33(5):759-67.
90. Madenci AL, Sjogren AR, Treadwell MC, Ladino-Torres MF, Drongowski RA, Kreutzman J, Bruch SW, Mychaliska GB. Another dimension to survival: Predicting outcomes with fetal MRI versus prenatal ultrasound in patients with congenital diaphragmatic hernia. *Journal of Pediatric Surgery.* 2013;48(6):1190-7.
91. Jani JC, Benachi A, Nicolaides KH, Allegaert K, Gratacós E, Mazkereth R, Matis J, Tibboel D, Van Heijst A, Storme L, Rousseau V, Greenough A, Deprest JA. Prenatal prediction of neonatal morbidity in survivors with congenital diaphragmatic hernia: a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(1):64-9.

92. Alfaraj MA, Shah PS, Bohn D, Pantazi S, O'Brien K, Chiu PP, Gaiteiro R, Ryan G. Congenital diaphragmatic hernia: lung-to-head ratio and lung volume for prediction of outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(1):43.e1-8.
93. Ruano R, Takashi E, da Silva MM, Campos JA, Tannuri U, Zugaib M. Prediction and probability of neonatal outcome in isolated congenital diaphragmatic hernia using multiple ultrasound parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(1):42-9.
94. Ruano R, Benachi A, Martinovic J, Grebille AG, Aubry MC, Dumez Y, Dommergues M. Can three-dimensional ultrasound be used for the assessment of the fetal lung volume in cases of congenital diaphragmatic hernia? *Fetal Diagn Ther.* 2004;19(1):87-91.
95. Ruano R, Benachi A, Joubin L, Aubry MC, Thalabard JC, Dumez Y, Dommergues M. Three-dimensional ultrasonographic assessment of fetal lung volume as prognostic factor in isolated congenital diaphragmatic hernia. *Bjog.* 2004;111(5):423-9.
96. Quintero RA, Quintero LF, Chmait R, Gómez Castro L, Korst LM, Fridman M, Kontopoulos EV. The quantitative lung index (QLI): a gestational age-independent sonographic predictor of fetal lung growth. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(6):544.e1-8.
97. Ruano R, Takashi E, da Silva MM, Haeri S, Tannuri U, Zugaib M. Quantitative lung index, contralateral lung area, or lung-to-head ratio to predict the neonatal outcome in isolated congenital diaphragmatic hernia? *J Ultrasound Med.* 2013;32(3):413-7.
98. Illescas T, Rodó C, Arévalo S, Giné C, Peiró JL, Carreras E. The quantitative lung index and the prediction of survival in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;198:145-8.
99. Kontopoulos EV, Quintero LF, Chmait R, Quintero RA. The quantitative lung index: the left lung. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020:1-7.
100. Downard CD, Jaksic T, Garza JJ, Dzakovic A, Nemes L, Jennings RW, Wilson JM. Analysis of an improved survival rate for congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2003;38(5):729-32.
101. Cohen MS, Rychik J, Bush DM, Tian ZY, Howell LJ, Adzick NS, Flake AW, Johnson MP, Spray TL, Crombleholme TM. Influence of congenital heart disease on survival in children with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr.* 2002;141(1):25-30.
102. Harrison MR, Jester JA, Ross NA. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. I. The model: intrathoracic balloon produces fatal pulmonary hypoplasia. *Surgery.* 1980;88(1):174-82.
103. Harrison MR, Bressack MA, Churg AM, de Lorimier AA. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. II. Simulated correction permits fetal lung growth with survival at birth. *Surgery.* 1980;88(2):260-8.
104. Harrison MR, Ross NA, de Lorimier AA. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. III. Development of a successful surgical technique using abdominoplasty to avoid compromise of umbilical blood flow. *J Pediatr Surg.* 1981;16(6):934-42.
105. Harrison MR, Adzick NS. The fetus as a patient. Surgical considerations. *Ann Surg.* 1991;213(4):279-91; discussion 7-8.
106. Harrison MR, Adzick NS, Bullard KM, Farrell JA, Howell LJ, Rosen MA, Sola A, Goldberg JD, Filly RA. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero VII: a prospective trial. *J Pediatr Surg.* 1997;32(11):1637-42.
107. Harrison MR, Adzick NS, Flake AW, VanderWall KJ, Bealer JF, Howell LJ, Farrell JA, Filly RA, Rosen MA, Sola A, Goldberg JD. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero VIII: Response of the hypoplastic lung to tracheal occlusion. *J Pediatr Surg.* 1996;31(10):1339-48.
108. Skarsgard ED, Meuli M, VanderWall KJ, Bealer JF, Adzick NS, Harrison MR. Fetal endoscopic tracheal occlusion ('Fetendo-PLUG') for congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 1996;31(10):1335-8.
109. VanderWall KJ, Skarsgard ED, Filly RA, Eckert J, Harrison MR. Fetendo-clip: a fetal endoscopic tracheal clip procedure in a human fetus. *J Pediatr Surg.* 1997;32(7):970-2.
110. Harrison MR, Mychaliska GB, Albanese CT, Jennings RW, Farrell JA, Hawgood S, Sandberg P, Levine AH, Lobo E, Filly RA. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero

- IX: fetuses with poor prognosis (liver herniation and low lung-to-head ratio) can be saved by fetoscopic temporary tracheal occlusion. *J Pediatr Surg.* 1998;33(7):1017-22; discussion 22-3.
111. Khan PA, Cloutier M, Piedboeuf B. Tracheal occlusion: a review of obstructing fetal lungs to make them grow and mature. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2007;145c(2):125-38.
112. Deprest J, Gratacos E, Nicolaidis KH. Fetoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe congenital diaphragmatic hernia: evolution of a technique and preliminary results. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24(2):121-6.
113. Deprest J, De Coppi P. Antenatal management of isolated congenital diaphragmatic hernia today and tomorrow: ongoing collaborative research and development. *Journal of Pediatric Surgery Lecture. J Pediatr Surg.* 2012;47(2):282-90.
114. Jani JC, Nicolaidis KH, Gratacós E, Valencia CM, Doné E, Martínez JM, Gucciardo L, Cruz R, Deprest JA. Severe diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(3):304-10.
115. Ali K, Bendapudi P, Polubothu S, Andradi G, Ofuya M, Peacock J, Hickey A, Davenport M, Nicolaidis K, Greenough A. Congenital diaphragmatic hernia-influence of fetoscopic tracheal occlusion on outcomes and predictors of survival. *Eur J Pediatr.* 2016;175(8):1071-6.
116. Al-Maary J, Eastwood MP, Russo FM, Deprest JA, Keijzer R. Fetal Tracheal Occlusion for Severe Pulmonary Hypoplasia in Isolated Congenital Diaphragmatic Hernia: A Systematic Review and Meta-analysis of Survival. *Ann Surg.* 2016;264(6):929-33.
117. Dekoninck P, Gratacos E, Van Mieghem T, Richter J, Lewi P, Ancel AM, Allegaert K, Nicolaidis K, Deprest J. Results of fetal endoscopic tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia and the set up of the randomized controlled TOTAL trial. *Early Hum Dev.* 2011;87(9):619-24.
118. Wegrzyn P, Weigl W, Szymusik I, Ejmočka-Ambroziak A, Kamińska A, Dziadecki W, Lazowski T, Wielgoś M. Premature labor after fetal endoscopic tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia: post-procedure management problems. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(1):124-5.
119. Lally KP, Bagolan P, Hosie S, Lally PA, Stewart M, Cotten CM, Van Meurs KP, Alexander G. Corticosteroids for fetuses with congenital diaphragmatic hernia: can we show benefit? *J Pediatr Surg.* 2006;41(4):668-74; discussion -74.
120. Logan JW, Rice HE, Goldberg RN, Cotten CM. Congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and summary of best-evidence practice strategies. *J Perinatol.* 2007;27(9):535-49.
121. Keijzer R, van Tuyl M, Tibboel D. Hormonal modulation of fetal pulmonary development: relevance for the fetus with diaphragmatic hernia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000;92(1):127-33.
122. Shaw KS, Filiatrault D, Yazbeck S, St-Vil D. Improved survival for congenital diaphragmatic hernia, based on prenatal ultrasound diagnosis and referral to a combined obstetric-pediatric surgical center. *J Pediatr Surg.* 1994;29(9):1268-9.
123. Downard CD, Wilson JM. Current therapy of infants with congenital diaphragmatic hernia. *Semin Neonatol.* 2003;8(3):215-21.
124. Stevens TP, van Wijngaarden E, Ackerman KG, Lally PA, Lally KP. Timing of delivery and survival rates for infants with prenatal diagnoses of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics.* 2009;123(2):494-502.
125. Conforti AF, Losty PD. Perinatal management of congenital diaphragmatic hernia. *Early Hum Dev.* 2006;82(5):283-7.
126. Snoek KG, Reiss IK, Greenough A, Capolupo I, Urlesberger B, Wessel L, Storme L, Deprest J, Schaible T, van Heijst A, Tibboel D. Standardized Postnatal Management of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus - 2015 Update. *Neonatology.* 2016;110(1):66-74.
127. Safavi A, Lin Y, Skarsgard ED. Perinatal management of congenital diaphragmatic hernia: when and how should babies be delivered? Results from the Canadian Pediatric Surgery Network. *J Pediatr Surg.* 2010;45(12):2334-9.

128. Bagolan P, Casaccia G, Crescenzi F, Nahom A, Trucchi A, Giorlandino C. Impact of a current treatment protocol on outcome of high-risk congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2004;39(3):313-8; discussion -8.
129. Wung JT, James LS, Kilchevsky E, James E. Management of infants with severe respiratory failure and persistence of the fetal circulation, without hyperventilation. *Pediatrics.* 1985;76(4):488-94.
130. Tovar JA. Congenital diaphragmatic hernia. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:1.
131. Suda K, Bigras JL, Bohn D, Hornberger LK, McCrindle BW. Echocardiographic predictors of outcome in newborns with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics.* 2000;105(5):1106-9.
132. Herich K, Schaible T, Reinhard J, Rafat N, Otto C, Schleaf R, Büttner S, Lange B. iNO Therapy in Patients with Congenital Diaphragmatic Hernia - Discrepancy between Widespread Use and Therapeutic Effects. *Klin Padiatr.* 2019;231(6):320-5.
133. Konduri GG, Solimano A, Sokol GM, Singer J, Ehrenkranz RA, Singhal N, Wright LL, Van Meurs K, Stork E, Kirpalani H, Peliowski A. A randomized trial of early versus standard inhaled nitric oxide therapy in term and near-term newborn infants with hypoxic respiratory failure. *Pediatrics.* 2004;113(3 Pt 1):559-64.
134. McNamara PJ, Shivananda SP, Sahni M, Freeman D, Taddio A. Pharmacology of milrinone in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn and suboptimal response to inhaled nitric oxide. *Pediatr Crit Care Med.* 2013;14(1):74-84.
135. Uslu S, Kumtepe S, Bulbul A, Comert S, Bolat F, Nuhoglu A. A comparison of magnesium sulphate and sildenafil in the treatment of the newborns with persistent pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr.* 2011;57(4):245-50.
136. Weinberger B, Weiss K, Heck DE, Laskin DL, Laskin JD. Pharmacologic therapy of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacol Ther.* 2001;89(1):67-79.
137. Buss M, Williams G, Dilley A, Jones O. Prevention of heart failure in the management of congenital diaphragmatic hernia by maintaining ductal patency. A case report. *J Pediatr Surg.* 2006;41(4):e9-11.
138. Morini F, Goldman A, Pierro A. Extracorporeal membrane oxygenation in infants with congenital diaphragmatic hernia: a systematic review of the evidence. *Eur J Pediatr Surg.* 2006;16(6):385-91.
139. Bartlett RH, Gazzaniga AB, Toomasian J, Coran AG, Roloff D, Rucker R. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in neonatal respiratory failure. 100 cases. *Ann Surg.* 1986;204(3):236-45.
140. Barbaro RP, Paden ML, Guner YS, Raman L, Ryerson LM, Alexander P, Nasr VG, Bembea MM, Rycus PT, Thiagarajan RR. Pediatric Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016. *Asaio j.* 2017;63(4):456-63.
141. Langer JC, Filler RM, Bohn DJ, Shandling B, Ein SH, Wesson DE, Superina RA. Timing of surgery for congenital diaphragmatic hernia: is emergency operation necessary? *J Pediatr Surg.* 1988;23(8):731-4.
142. Hazebroek FW, Tibboel D, Bos AP, Pattenier AW, Madern GC, Bergmeijer JH, Molenaar JC. Congenital diaphragmatic hernia: impact of preoperative stabilization. A prospective pilot study in 13 patients. *J Pediatr Surg.* 1988;23(12):1139-46.
143. Schnitzer JJ, Kikiros CS, Short BL, O'Brien A, Anderson KD, Newman KD. Experience with abdominal wall closure for patients with congenital diaphragmatic hernia repaired on ECMO. *J Pediatr Surg.* 1995;30(1):19-22.
144. Loff S, Wirth H, Jester I, Hosie S, Wollmann C, Schaible T, Ataman O, Waag KL. Implantation of a cone-shaped double-fixed patch increases abdominal space and prevents recurrence of large defects in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2005;40(11):1701-5.
145. Losty PD. Congenital diaphragmatic hernia: where and what is the evidence? *Semin Pediatr Surg.* 2014;23(5):278-82.

146. Grethel EJ, Cortes RA, Wagner AJ, Clifton MS, Lee H, Farmer DL, Harrison MR, Keller RL, Nobuhara KK. Prosthetic patches for congenital diaphragmatic hernia repair: Surgisis vs Gore-Tex. *J Pediatr Surg.* 2006;41(1):29-33; discussion 29-33.
147. Tsao K, Lally PA, Lally KP. Minimally invasive repair of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2011;46(6):1158-64.
148. St Peter SD, Valusek PA, Tsao K, Holcomb GW, 3rd, Ostlie DJ, Snyder CL. Abdominal complications related to type of repair for congenital diaphragmatic hernia. *J Surg Res.* 2007;140(2):234-6.
149. Laituri CA, Garey CL, Valusek PA, Fike FB, Kaye AJ, Ostlie DJ, Snyder CL, St Peter SD. Outcome of congenital diaphragmatic hernia repair depending on patch type. *Eur J Pediatr Surg.* 2010;20(6):363-5.
150. Masumoto K, Nagata K, Souzaki R, Uesugi T, Takahashi Y, Taguchi T. Effectiveness of diaphragmatic repair using an abdominal muscle flap in patients with recurrent congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2007;42(12):2007-11.
151. Mitchell IC, Garcia NM, Barber R, Ahmad N, Hicks BA, Fischer AC. Permacol: a potential biologic patch alternative in congenital diaphragmatic hernia repair. *J Pediatr Surg.* 2008;43(12):2161-4.
152. Urita Y, Komuro H, Chen G, Shinya M, Saihara R, Kaneko M. Evaluation of diaphragmatic hernia repair using PLGA mesh-collagen sponge hybrid scaffold: an experimental study in a rat model. *Pediatr Surg Int.* 2008;24(9):1041-5.
153. Vijfhuize S, Deden AC, Costerus SA, Sloots CE, Wijnen RM. Minimal access surgery for repair of congenital diaphragmatic hernia: is it advantageous?--An open review. *Eur J Pediatr Surg.* 2012;22(5):364-73.
154. Focus Information Technology: „The Lung area to Head circumference Ratio (LHR), The Observed/expected lung-to-head ratio (o/e LHR), and The Quantitative Lung Index (QLI)", in: Internetseite perinatology, n.d., URL: <http://perinatology.com/calculators/LHR.htm>, Abruf am 08.06.2021.
155. Teo WY, Sriram B, Alim AA, Ruan X, Rajadurai VS. A single-center observational study on congenital diaphragmatic hernia: Outcome, predictors of mortality and experience from a tertiary perinatal center in Singapore. *Pediatr Neonatol.* 2020;61(4):385-92.
156. Donald I, Macvicar J, Brown TG. Investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound. *Lancet.* 1958;1(7032):1188-95.
157. Carrera JM, Torrents M, Mortera C, Cusí V, Muñoz A. Routine prenatal ultrasound screening for fetal abnormalities: 22 years' experience. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;5(3):174-9.
158. Crane JP. Familial congenital diaphragmatic hernia: prenatal diagnostic approach and analysis of twelve families. *Clin Genet.* 1979;16(4):244-52.
159. Hobbins JC, Grannum PA, Berkowitz RL, Silverman R, Mahoney MJ. Ultrasound in the diagnosis of congenital anomalies. *Am J Obstet Gynecol.* 1979;134(3):331-45.
160. Langwieler T, Fiegel HC, Alaamian M, Mann O, Beshir I, Izbicki JR, Kluth D. The relationship of diaphragmatic defect, liver growth, and lung hypoplasia in nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia in the rat. *Pediatr Surg Int.* 2004;20(7):509-14.
161. Tsukimori K, Masumoto K, Morokuma S, Yoshimura T, Taguchi T, Hara T, Sakaguchi Y, Takahashi S, Wake N, Suita S. The lung-to-thorax transverse area ratio at term and near term correlates with survival in isolated congenital diaphragmatic hernia. *J Ultrasound Med.* 2008;27(5):707-13.
162. Aspelund G, Fisher JC, Simpson LL, Stolar CJ. Prenatal lung-head ratio: threshold to predict outcome for congenital diaphragmatic hernia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(7):1011-6.
163. Bootstaylor BS, Filly RA, Harrison MR, Adzick NS. Prenatal sonographic predictors of liver herniation in congenital diaphragmatic hernia. *J Ultrasound Med.* 1995;14(7):515-20.
164. Hasegawa T, Kamata S, Imura K, Ishikawa S, Okuyama H, Okada A, Chiba Y. Use of lung-thorax transverse area ratio in the antenatal evaluation of lung hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. *J Clin Ultrasound.* 1990;18(9):705-9.

165. Kamata S, Hasegawa T, Ishikawa S, Usui N, Okuyama H, Kawahara H, Kubota A, Fukuzawa M, Imura K, Okada A. Prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia and perinatal care: assessment of lung hypoplasia. *Early Hum Dev.* 1992;29(1-3):375-9.
166. Nakata M, Sase M, Anno K, Sumie M, Hasegawa K, Nakamura Y, Kato H. Prenatal sonographic chest and lung measurements for predicting severe pulmonary hypoplasia in left-sided congenital diaphragmatic hernia. *Early Hum Dev.* 2003;72(1):75-81.
167. Yoshimura S, Masuzaki H, Hiraki K, Miura K, Nakayama D, Ishimaru T. Congenital diaphragmatic hernia: an evaluation of the prognostic value of the lung-to-head ratio. *J Med Ultrason (2001).* 2005;32(3):115-9.
168. Jani J, Keller RL, Benachi A, Nicolaidis KH, Favre R, Gratacos E, Laudy J, Eisenberg V, Eggink A, Vaast P, Deprest J. Prenatal prediction of survival in isolated left-sided diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(1):18-22.
169. Jani J, Peralta CF, Benachi A, Deprest J, Nicolaidis KH. Assessment of lung area in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(1):72-6.
170. Rodó C, Illescas T, Arévalo S, Pérez-Hoyos S, Carreras E. Follow-up of fetuses with congenital diaphragmatic hernia: The quantitative lung index. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;225:22-5.
171. Cordier AG, Russo FM, Deprest J, Benachi A. Prenatal diagnosis, imaging, and prognosis in Congenital Diaphragmatic Hernia. *Semin Perinatol.* 2020;44(1):51163.
172. Petroze RT, Caminsky NG, Trebichavsky J, Bouchard S, Le-Nguyen A, Laberge JM, Emil S, Puligandla PS. Prenatal prediction of survival in congenital diaphragmatic hernia: An audit of postnatal outcomes. *J Pediatr Surg.* 2019;54(5):925-31.
173. Oluyomi-Obi T, Kuret V, Puligandla P, Lodha A, Lee-Robertson H, Lee K, Somerset D, Johnson J, Ryan G. Antenatal predictors of outcome in prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia (CDH). *Journal of Pediatric Surgery.* 2017;52(5):881-8.
174. Walsh DS, Hubbard AM, Olutoye OO, Howell LJ, Crombleholme TM, Flake AW, Johnson MP, Adzick NS. Assessment of fetal lung volumes and liver herniation with magnetic resonance imaging in congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(5):1067-9.
175. Kehl S, Eckert S, Berlit S, Tuschy B, Sütterlin M, Siemer J. New formulas for calculating the lung-to-head ratio in healthy fetuses between 20 and 40 weeks' gestation. *J Ultrasound Med.* 2013;32(11):1939-43.

7. Anhang

Pränataldiagnostik Friedrichstraße 147



Informationen zur Ultraschalluntersuchung in der Schwangerschaft

(basierend auf den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM), der Arbeitsgemeinschaft (AG) für Ultraschalldiagnostik in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und der Deutschen Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin (DGGP))

Sehr geehrte Schwangere,

Sie sind zur Durchführung einer Ultraschalluntersuchung Ihres ungeborenen Kindes in unsere Praxis gekommen. Mit der Ultraschalluntersuchung sind wir in der Lage, viele Auffälligkeiten – darunter auch eine Vielzahl von kindlichen Fehlbildungen und Erkrankungen, zu erkennen bzw. auszuschließen.

Vor der Untersuchung bitten wir Sie, folgendes zur Kenntnis zu nehmen:

Die Ultraschalluntersuchung ist ein bildgebendes Verfahren, das nach heutigem Wissensstand keine negativen Auswirkungen und Schäden beim ungeborenen Kind hervorruft. Dies gilt auch für wiederholte Untersuchungen.

Auch bei guter Gerätequalität, größter Sorgfalt und Erfahrung des Untersuchers kann nicht erwartet werden, dass zu jedem Zeitpunkt der Schwangerschaft alle Fehlbildungen und Veränderungen erkannt werden können. Es ist möglich, dass bestehende Defekte nicht erkannt werden, (z.B. ein Loch in der Herzwand, eine kleine Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, kleine Defekte im Bereich der Wirbelsäule, Finger- und Zehenmissbildungen, Stoffwechselerkrankungen). Auch kann die Beurteilbarkeit des ungeborenen Kindes durch ungünstige Untersuchungsbedingungen (z.B. verminderte Fruchtwassermenge, ungünstige Kindslage, kräftige mütterliche Bauchdecken, Narben) erschwert sein. Dementsprechend bleibt ein Restrisiko im Prozentbereich für das Vorliegen von Entwicklungsstörungen bestehen. Aufmerksam möchten wir auch darauf machen, dass Chromosomenstörungen (z.B. Trisomie 21) in der Mehrzahl der Fälle mit Ultraschall nicht erkannt werden können. Für eine zuverlässige Diagnose sind invasive Eingriffe notwendig (z.B. Fruchtwasserpunktion, Plazentapunktion, Nabelschnurpunktion).

Aus einem normalen Ultraschallbefund kann nicht abgeleitet werden, dass das Kind normal entwickelt und gesund ist. Mit Ihrer Unterschrift erklären Sie, dass Sie die Grenzen der Ultraschalluntersuchung zur Kenntnis genommen und verstanden haben.

Ich habe dazu weitere Fragen und wünsche ein Gespräch: nein ja

Ich wünsche eine Kopie des Informationsbogens: nein ja

Ferner bin ich damit einverstanden, dass Ultraschallbilder meiner Untersuchungen zu Qualitätssicherungszwecken von der Praxis „Pränataldiagnostik Friedrichstraße 147“ sicher aufbewahrt und anonymisiert ausgewertet werden.

Berlin, den _____

Unterschrift der Schwangeren _____ Unterschrift Arzt _____

Friedrichstraße 147, 10117 Berlin, Tel: +49 30 20456677, Fax: +49 30 20456678, Steuernummer: 34/251/53856,
Bankverbindung: Deutsche Apotheker und Ärztebank, Konto-Nr.: 6046207, BLZ: 30060601,
IBAN: DE 1430 0606 0100 0604 6207, BIC: DAAEDED0

8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Carl Bruno Neisser, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Kongenitale Zwerchfellhernie – Outcome an einem Tertiärzentrum: welche prognostischen Parameter sind hilfreich (Congenital diaphragmatic hernia - Outcome at a tertiary centre: which prognostic parameters are useful) 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

9. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

10. Publikationsliste

Arnolda Marija Baškytė, Agnė Kavaliauskaitė, Saulius Lukoševičius, Carl Bruno Neisser,
Influence of risk factors on size and localization of infrarenal abdominal aortic aneurysms,
Radiology Update 2021-04-28. Vol. 5 (8), p. 6-12

11. Danksagung

Zu allererst möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater PD Dr. Kai-Sven Heling für die Überlassung des Themas bedanken. Jederzeit war er ein zuverlässiger Ansprechpartner bei allen auftretenden Problemen, sodass ich durch seine ausgezeichnete Unterstützung und fachliche Expertise die Arbeit stetig verbessern und fertigstellen konnte.

Herrn Björn Luther danke ich für die Hilfestellung bei der retrospektiven Datenerhebung.

Ich danke Thomas Zwanowetz für die ausdauernde und konstruktive Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Darja Schlothauer danke ich für die unermüdliche Motivation und aufmunternden Worte in beschwerlichen Schreibphasen.

Besonders möchte ich mich aber bei meiner Familie und hier vor allem bei meinen Eltern bedanken, für die große Unterstützung auf meinem beruflichen Weg sowie für die stetige Motivation und den fachlichen Austausch während der Fertigstellung der Doktorarbeit.

12. Bescheinigung Statistik



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>

Name, Vorname: Neisser, Carl Bruno

Emailadresse: carl-bruno.neisser@charite.de

Matrikelnummer: 227744

PromotionsbetreuerIn: PD Dr. med. Kai-Sven Heling

Promotionsinstitution/ Klinik: Klinik für Geburtsmedizin der
medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin



UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie
Campus Charité Mitte
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herr Carl Bruno Neisser innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu ihrem Promotionsvorhaben „Kongenitale Zwerchfellhernie – Outcome an einem Tertiärzentrum: welche prognostischen Parameter sind hilfreich“ wahrgenommen hat.

Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 24.04.2020
- Termin 2: 08.02.2022
- Termin 3: 22.02.2022

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Empfehlung zur adäquaten Deskription der Patientengruppe je nach Art und Verteilung der Variablen
- Empfehlungen zur korrekten Anwendung geeigneter statistischer Tests in Abhängigkeit von den Fragestellungen
- Erstellung von Vierfeldertafeln und Auswertung mittels Fisher-Test
- Analyse der Daten mittels logistischer Regressionsmodelle
- Hinweis zur Darstellung der Parameter mittels einer ROC-Kurve
- Erstellung einer Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Kurve
- Hinweise zur Interpretation der Ergebnisse
- Bitte explizit erwähnen, dass dies eine retrospektive Studie mit explorativem Charakter ist und die p-Werte entsprechend keinen konfirmatorischen Charakter haben und dass keine Adjustierung bzgl. multiplen Testens (z.B. Bonferroni-Korrektur) vorgenommen wird.

- Bitte in der Diskussion aufgreifen, dass die in dieser explorativen Arbeit gefundenen Resultate durch weitere unabhängige Studien bestätigt werden müssen.

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 13.04.2022

Name des Beraters/ der Beraterin:

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel


UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie
Campus Charité Mitte
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin

CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Gliedkörperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de