

## 3. PATIENTEN UND METHODEN

---

### 3.1 Untersuchte Population

Die retrospektive Studie umfasst die im Zeitraum von sieben Jahren (1998-2005) an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Charité Berlin, Campus Mitte mit kongenitaler Zwerchfellhernie diagnostizierten Fälle. Die Patientinnen wurden zum Screeningultraschall in der 22.-24. Schwangerschaftswoche bzw. wegen sonographischer Auffälligkeiten in die Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Charité Berlin Campus Mitte überwiesen. Insgesamt wurden 39 Fälle mit antenatal gestellter Diagnose der kongenitalen Zwerchfellhernie untersucht und die relevanten Daten wie Verlauf der Schwangerschaft und Outcome des Kindes anhand der pränatalen Krankenakte und der Berichte aus Neonatologie bzw. Pathologie verfolgt und in einer Datenbank (FileMaker Pro Version 8.0v1 for Mac OS X) zusammengefasst.

### 3.2 Ultraschalluntersuchung und Datenerhebung

Die Ultraschalluntersuchungen erfolgten mit den Systemen HDI 5000 und 3000 der Firma ATL®. Eingesetzt wurden Konvexschallköpfe mit Arbeitsfrequenz von 3,75 MHz und 5 MHz. Jeden Befund mit Verdacht auf eine Herzanomalie klärte man mit einem farbkodierten Dopplergerät ab. Die Diagnose "Kongenitale Zwerchfellhernie" wurde gestellt, wenn die im Thoraxraum prolabierte Abdominalorgane in zwei Schnittebenen (longitudinale Schnittebene und Vierkammerblickebene) als solche erkannt worden sind. Indirekte Ultraschallzeichen für eine Zwerchfellhernie waren die von Chinn u. Mitarb. 1983 definierten Hinweise:

- Mediastinalverschiebung mit Mesokardie oder Dextrokardie,
- Polyhydramnion,
- abnormes oberes Abdomen mit nicht darstellbarer Magenblase (Chinn et al., 1983).

Eine Mediastinalverschiebung wurde angenommen, wenn das Herz in der Vierkammerblickebene von der normalen Lage abwich. Ein Polyhydramnion wurde als solches definiert, wenn der größte vertikale Fruchtwassersee größer als 8 cm war. Seite und nach Möglichkeit Hernien-Inhalt wurden dokumentiert. Die Assoziation der Hernie

mit einer weiteren Fehlbildung wurde ebenfalls dokumentiert. Als assoziierte Anomalie wurden ein oder mehrere morphologische Defekte, die nicht direkt auf die Hernie zurückzuführen waren, definiert. Sie konnten in zwei Typen unterteilt werden:

- schwerwiegend, wenn die Malformation ein oder mehrere Organsysteme betraf und klinisch signifikant war,
- mild, wenn die Malformation isoliert und klinisch unbedeutend war.

Ausgenommen wurden alle Malformationen oder Veränderungen, die zur Sequenz der kongenitalen Zwerchfellhernie gehören (Harrison et al., 1981; Inselman and Mellins, 1981):

- Lungenhypoplasie,
- Linksherzhypoplasie,
- Darmmalrotation,
- persistierende fetale Zirkulation mit offenem Ductus arteriosus oder Foramen ovale.

Da die kongenitale Zwerchfellhernie mit Chromosomenstörungen einhergehen kann (Cunniff et al., 1990; Bollmann et al., 1995) und diese sonographisch nicht sicher ausgeschlossen werden können, wurde in allen Fällen eine zytogenetische Untersuchung veranlasst. Diese erfolgte entweder durch Amniozentese (15.-20. SSW) bzw. durch Cordozentese (20.-40. SSW).

Alle Befunde wurden im interdisziplinären Konsilium der Arbeitsgruppe unter Einbeziehung der Neonatologen, Kinderchirurgen, Radiologen, Genetiker sowie Pathologen besprochen und das weitere Procedere festgelegt. Patientinnen wurden bei entsprechender Indikation in dreiwöchigen Abständen einer gründlichen Ultraschalluntersuchung unterzogen. Alle Ultraschalluntersuchungen wurden auf VHS-Videokassetten Typ Maxwell E 240 HGX aufgezeichnet und archiviert. Als Vorbereitung zu dieser Arbeit wurden die insgesamt 56 Videokassetten mit 1819 Aufnahmen zunächst nach der Zeit ihrer Aufzeichnung sortiert. Relevante Untersuchungen wurden nummeriert und mit entsprechender Zeitangabe in einer Datenbank (FileMaker Pro Version 8.0v1 for Mac OS X) festgehalten.

### **3.3 Einschlusskriterien**

Untersucht wurden die Fälle, die folgende Kriterien erfüllten:

- Geburten an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Charité Berlin, Campus Mitte,
- Aufnahme und Untersuchung im Zeitraum von Januar 1998 bis Oktober 2004,
- angeborene linksseitige Zwerchfellhernie, die pränatal diagnostiziert wurde,
- Outcome bekannt,
- Bilder mit Vierkammerblickdarstellung vorhanden oder auf Videokassetten einsehbar.

### **3.4 Ausschlusskriterien**

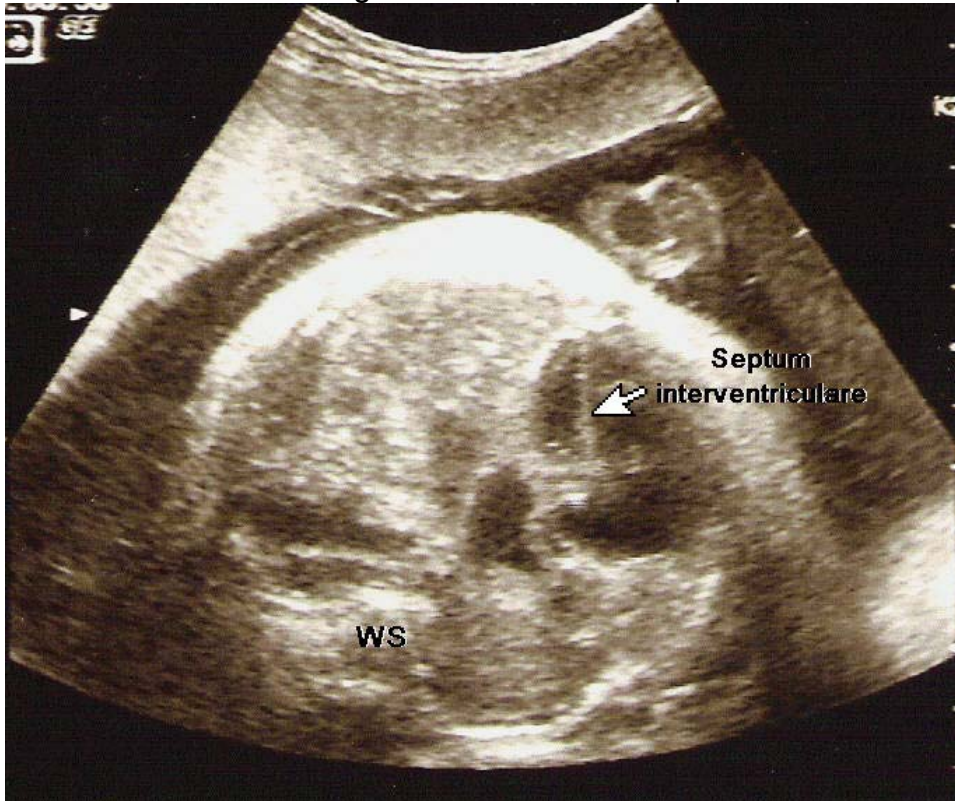
Die Fälle mit folgenden Kriterien wurden aus der Untersuchung ausgeschlossen:

- assoziierte Anomalien, die nicht als unmittelbare Folge der kongenitalen Zwerchfellhernie zu verstehen sind,
- vorzeitige Schwangerschaftsbeendigung,
- keine Bestätigung der antenatal gestellten Diagnose der kongenitalen Zwerchfellhernie nach der Geburt,
- für genaue Messung der Herzposition unzureichende Qualität der Sonographiebilder.

### **3.5 Objektivierung der Mediastinalverschiebung**

Den Messungen in dieser Arbeit liegt eine Vierkammerblickdarstellung des Herzens zugrunde. Die notwendige Darstellung wurde bei 19 Patienten aus den Videoaufnahmen wiederhergestellt und anschließend ausgedruckt. Von vier Patienten, bei denen die entsprechenden Bilder in der Akte vorhanden waren, wurden diese verwendet.

**Abbildung 1:** Vierkammerblickdarstellung des Herzens bei einem Patienten mit linksseitiger kongenitaler Zwerchfellhernie. In der linken Thoraxhälfte sind die prolabierte Eingeweide erkennbar, die eine Dextroposition des Herzens bewirkt haben. Über die Herzorientierung kann anhand des Septum interventriculare beurteilt werden.



WS - Wirbelsäule.

Für die Objektivierung der Mediastinalverschiebung wurde folgendermaßen vorgegangen (**Abbildung 2**):

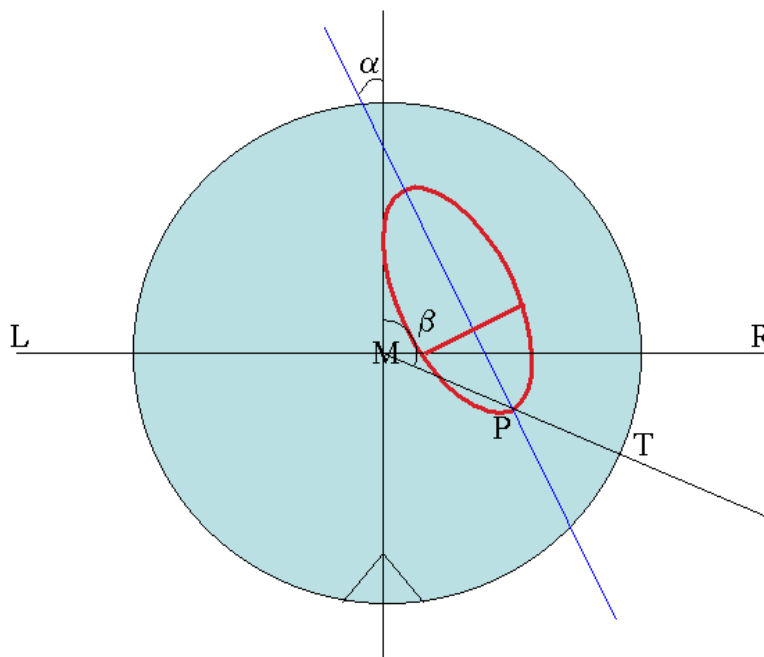
1. Auf einer durchsichtigen Folie, die auf das Ultraschallbild gelegt wurde, wurden die Konturen des Thoraxquerschnittes gezeichnet.
2. Das Bild wurde mit zwei senkrechten Linien in vier annähernd gleiche Quadranten geteilt. Der Mittelpunkt (Punkt M) des Thoraxes liegt am Kreuzungspunkt dieser Linien.
3. Das Septum interventriculare wurde als Richtungsvorgabe zur Stellung der Herzachse genommen und zu einer Linie verlängert, deren posteriore Grenze, an der diese Linie die Herzwand schneidet, als Punkt P bezeichnet wurde. Der Abstand des Punktes P zum Thoraxmittelpunkt wird als  $r_P$  bezeichnet.
4. Vom Thoraxmittelpunkt M ausgehend wird eine Linie durch den Punkt P gezeichnet. Der Kreuzungspunkt dieser Linie mit der Thoraxwand wird als Punkt T bezeichnet. Der Abstand des Punktes T zum Thoraxmittelpunkt M wird als  $r_T$  bezeichnet.

5. Die Linie vom Thoraxmittelpunkt M zum Punkt P bildet mit der Linie vom Punkt M zur Thoraxvorderwand einen Winkel. Dieser Winkel wird als Winkel  $\beta$  bezeichnet.

6. Die Linie in Verlängerung des Septum interventrikulare bildet mit der antero-posterioren Linie durch Thoraxmitte einen Winkel. Dieser Winkel wird als Winkel  $\alpha$  bezeichnet.

Die Parameter  $r_P$ ,  $r_T$  und Winkel  $\beta$  charakterisieren die Lokalisation des Herzens. Der Winkel  $\alpha$  ist die Herzorientierung.

**Abbildung 2:** Veranschaulichung der Messmethode anhand der schematischen Darstellung des Thoraxquerschnittes bei Vierkammerblickeinstellung des fetalen Herzens bei linksseitiger kongenitaler Zwerchfellhernie.



rot dargestellt - fetales Herz bei Vierkammerblickeinstellung;

blau dargestellt - Linie durch das Septum interventrikulare;

M – Thoraxmittelpunkt;

P - Punkt, an der posterioren Kreuzung der Linie in Verlängerung des Septum interventrikulare mit der Herzwand;

T - Punkt, der durch die Verlängerung der Linie aus dem Thoraxmittelpunkt M zum Punkt P bei der Kreuzung mit der Thoraxwand entsteht;

L – links;

R – rechts;

$\alpha$  - Winkel zwischen der Linie in Verlängerung des Septum interventrikulare und der postero-anterioren Linie durch den Thoraxmittelpunkt bzw. durch das Sternum und die Wirbelsäule;

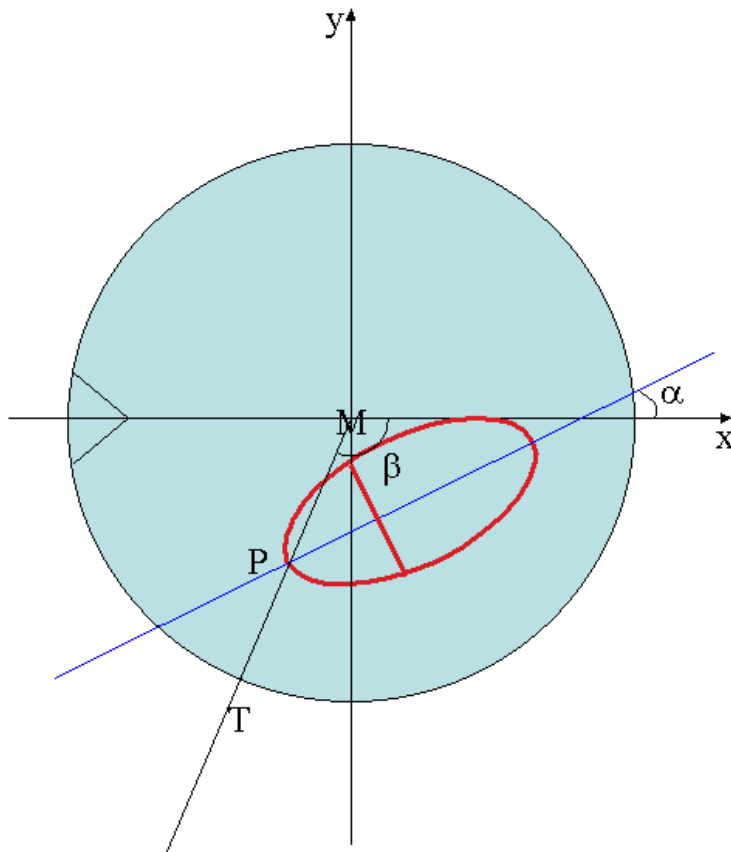
$\beta$  - Winkel zwischen der Linie vom Mittelpunkt M zum Punkt P und der postero-anterioren Linie.

Dieser Vorgehensweise liegt eine Arbeit zugrunde, die sich mit der normalen Lage des Herzens befasste (Comstock, 1987). In dieser Studie wurden bei 183 gesunden Feten, die sich in der 13-40 Schwangerschaftswoche befanden, sonographisch die Position des Herzens anhand des Punktes P und des Winkels  $\alpha$  gemessen. Anhand dieser Untersuchungen wurde die wahrscheinliche Lokalisation des Herzens und die Herzachse bei physiologischen Verhältnissen im Thorax definiert (Comstock, 1987).

Die von Comstock verwendeten Parameter wurden durch zusätzliche Kriterien ergänzt. Die Entfernung ( $r_P$ ) des Punktes P von der Normallage zeigt das Ausmaß der Mediastinalverschiebung. Allerdings, damit die Größe der Ultraschallaufnahme, der Thoraxdurchmesser und das Alter des Feten die Messungen nicht beeinflussen, wurde es ins Verhältnis zum Thoraxradius  $r_T$  gesetzt. Zur eindeutigen Beschreibung der Lage vom Punkt P benötigt man neben der Entfernung zum Mittelpunkt einen weiteren Parameter, der als Winkel  $\beta$  bezeichnet wurde.

Um die Veränderung der Herzlokalisierung bei kongenitaler Zwerchfellhernie von der wahrscheinlichen Herzlokalisierung bei normalen Verhältnissen im Thorax zu bestimmen, wird der schematische Thoraxquerschnitt des Herzens in einem zweidimensionalen Koordinatensystem dargestellt, deren einzelne Achsen bereits durch die Teilung des Bildes in vier gleiche Quadranten vorhanden sind. Dabei läuft die x-Achse durch die Wirbelsäule zur Mitte der Thoraxvorderwand und die y-Achse entsprechend im rechten Winkel dazu. Die Überführung des Thoraxquerschnittes in ein zweidimensionales Koordinatensystem wird in der **Abbildung 3** dargestellt.

**Abbildung 3:** Schematische Darstellung des Thoraxquerschnittes bei Vierkammerblickeinstellung des fetalen Herzens bei linksseitiger kongenitaler Zwerchfellhernie im zweidimensionalen Koordinatensystem



rot dargestellt - fetales Herz bei Vierkammerblickeinstellung;

blau dargestellt - Linie durch das Septum interventrikulare;

P - Punkt, an der posterioren Kreuzung der Linie in Verlängerung des Septum interventrikulare mit der Herzwand;

T - Punkt, der durch die Verlängerung der Linie aus dem Thoraxmittelpunkt zum Punkt P bei der Kreuzung mit der Thoraxwand entsteht;

$\alpha$  - Winkel zwischen der Linie in Verlängerung des Septum interventrikulare und der x-Achse;

$\beta$  - Winkel zwischen der Linie vom Thoraxmittelpunkt zum Punkt P und der x-Achse.

Die Koordinaten vom Punkt P liegen in Form eines Abstandes  $r_p$  und eines Winkels  $\beta$  vor. Zur Bestimmung der Verschiebung des Punktes P sind einige mathematische Umformungen notwendig.

Die wahrscheinliche Lage des Punktes P bei gesunden Feten mit normaler Herzlage wird als Punkt P\* bezeichnet (Comstock, 1987; Allan and Lockhart, 1993). Seine Koordinaten betragen im gewählten Koordinatensystem

$$\vec{P}^* = \begin{Bmatrix} X_{P^*} \\ Y_{P^*} \end{Bmatrix} = \begin{Bmatrix} 0 \\ -\frac{r_t}{4} \end{Bmatrix} \quad (I)$$

Daraus ergibt sich die Lageabweichung des Herzens als Abstand zwischen den Punkten P und P\*, bezogen auf den Thoraxradius in Richtung des Punktes P.

Für den Winkel  $\beta$  gilt folgende Konvention: die Winkel, bei denen die durch den Punkt P gezeichnete Linie im Uhrzeigersinn von der X-Achse liegt, werden als negative Werte betrachtet, und diejenigen, bei denen die Linie gegen Uhrzeigersinn von der X-Achse liegt, als positive. Dies ist eine gängige mathematische Konvention. In dem Beispiel aus der **Abbildung 3** würde sich ein negativer Winkel ergeben.

Wie vorher bereits erwähnt, liegen die Koordinaten vom Punkt P in Form eines Abstandes  $r_p$  und eines Winkels  $\beta$  vor. Dies sind die Koordinaten in einem polaren Koordinatensystem  $[R, \varphi]$ , das dem rechtwinkligen Koordinatensystem  $[X, Y]$  überlagert ist.

Die Koordinaten des Punktes P im polaren Koordinatensystem  $[R, \varphi]$  betragen

$$\vec{P} = \begin{Bmatrix} R_P \\ \varphi_P \end{Bmatrix} = \begin{Bmatrix} r_p \\ \beta \end{Bmatrix} \quad (II)$$

Die Transformation in das rechtwinklige Koordinatensystem ergibt für den Punkt P aus (II):

$$\vec{P} = \begin{Bmatrix} X_P \\ Y_P \end{Bmatrix} = \begin{Bmatrix} r_p \cdot \cos(\beta) \\ r_p \cdot \sin(\beta) \end{Bmatrix} \quad (III)$$

Da die Koordinaten des Punktes P\*, der die Normallage bezeichnet, bekannt sind, kann aus (I, III) der Differenzvektor errechnet werden:



$$\overrightarrow{P - P^*} = \begin{Bmatrix} X_P - X_{P^*} \\ Y_P - Y_{P^*} \end{Bmatrix} = \begin{Bmatrix} r_p * \cos(\beta) - 0 \\ r_p * \sin(\beta) + \frac{r_t}{4} \end{Bmatrix} \quad (IV)$$

Die Länge des Differenzvektors stellt die gesuchte Veränderung der Herzlokalisierung dar und berechnet sich aus (IV) wie folgt:

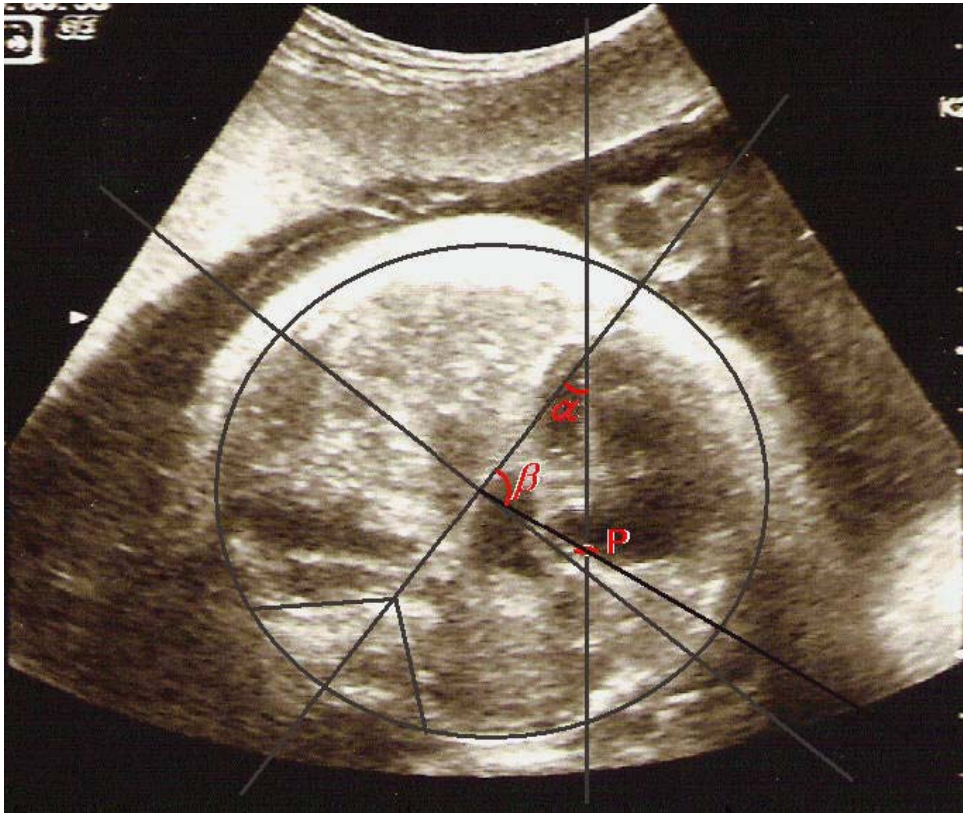
$$\begin{aligned} |\overrightarrow{P - P^*}| &= \sqrt{(X_P - X_{P^*})^2 + (Y_P - Y_{P^*})^2} = \\ &= \sqrt{(r_p * \cos(\beta))^2 + (r_p * \sin(\beta) + \frac{r_t}{4})^2} \end{aligned} \quad (V)$$

Der letzte Schritt stellt die Normierung auf den Thoraxradius  $r_t$  dar, der zuvor gemessen wurde:

$$HDTR = \frac{\sqrt{(r_p * \cos(\beta))^2 + (r_p * \sin(\beta) + \frac{r_t}{4})^2}}{r_t} \quad (VI)$$

HDTR (Heart-Displacement-to-Thorax-Ratio) zeigt das Außmass der Abweichung der Herzlokalisierung von seiner normalen wahrscheinlichen Lokalisation. Bei normaler Herzlokalisierung nimmt HDTR den Wert 0 an. Je stärker die Verdrängung des Herzens von seiner normalen Lage ist, desto größer ist der HDTR-Wert.

**Abbildung 4:** Messung der Herzorientierung und der Herzlokalisaton anhand der Vierkammerblickdarstellung des Herzens bei einem Patienten mit linksseitiger kongenitaler Zwerchfellhernie. Das Herz befindet sich in der rechten Thoraxhälfte.



P - Punkt, an der posterioren Kreuzung der Linie in Verlängerung des Septum interventrikulare mit der Herzwand;

$\alpha$  - Winkel zwischen der Linie in Verlängerung des Septum interventrikulare und der postero-anterioren Linie durch das Sternum und die Wirbelsäule;

$\beta$  - Winkel zwischen der Linie vom Thoraxmittelpunkt zum Punkt P und der Linie vom Thoraxmittelpunkt zur Mitte der Thoraxvorderwand.

### 3.6 Datenauswertung

Nachdem alle beschriebenen Messungen und Berechnungen über den Ausprägungsgrad der Mediastinalverschiebung durchgeführt wurden, wurden die Patienten in zwei Gruppen (Gruppe I: Untersuchungen sowohl zwischen der 20 + 0 und 31 + 6 SSW als auch zwischen der 32+0 und 40+6 SSW verfügbar und Gruppe II: Untersuchung nur zwischen 32 + 0 und 40 + 6 SSW verfügbar) eingeteilt, um gleichwertige Bedingungen für statistische Vergleiche zu schaffen. Für die statistische Auswertung wurden die Messungen nach ihrem Zeitpunkt einem dieser Abschnitte zugeordnet. Aus mehreren Messungen in einem Schwangerschaftsabschnitt wurde der Median von Winkel  $\alpha$  und der Mittelwert von HDTR ermittelt und dies für den

statistischen Vergleich herangezogen. Anhand der postnatalen Daten wurden Schlüsse über die Morbidität der Patienten gezogen und die Signifikanz der gemessenen Werte zum Outcome beurteilt. Als überlebt gelten die Patienten, die länger als 90 Tage lebten. Außerdem wurde innerhalb der jeweiligen Schwangerschaft die Entwicklung der Mediastinalverschiebung verfolgt. Die Veränderungen von HDTR und Winkel  $\alpha$  wurden im Laufe der Schwangerschaft gemessen und mit vorherigen Werten verglichen.

### **3.7 Statistik**

Die beschriebene Messmethode wurde auf die Reproduzierbarkeit und Variabilität geprüft. Es wurde überprüft, inwieweit sich die Ergebnisse beim gleichen Untersucher in einem zeitlichen Abstand unterscheiden (Intraobserver Variabilität), und ob sich bei verschiedenen Untersuchern unabhängig voneinander ähnliche Messresultate erzielen lassen (Interobserver Variabilität). Dafür wurde der Vorgang in etwa vier Wochen nach der ersten Messung wiederholt, indem bei zehn willkürlich ausgesuchten Patientinnen erneut Ultraschallbilder mit der Vierkammerblickeinstellung neu eingestellt und ausgedruckt wurden. Das Gleiche wurde von einem erfahrenen Untersucher ohne Kenntnis vorheriger Resultate einmal wiederholt. Die Ergebnisse wurden nach der Methode Bland-Altman ausgewertet (Bland and Altman, 1986).

Folgende statistische Tests und Methoden wurden verwendet: Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimalwert, Maximalwert, Korrelationskoeffizient. Für die Signifikanzprüfung wurde der t-Test angewendet. Als signifikant wurde  $p < 0,05$  erachtet. Zur statistischen Auswertung wurde GraphPad Prism Version 4.0 for Mac OS X (GraphPad Software, San Diego, CA) verwendet. Zwischenauswertungen wurden nicht durchgeführt.

### **3.8 Kenndaten des Untersuchungskollektivs oder Patientenbasisdaten**

Das Untersuchungskollektiv der Studie kann durch folgende klinische Daten charakterisiert werden:

- Geschlecht,
- Gestationsalter bei der Diagnostizierung der Zwerchfellhernie,

- Entbindungsmodus,
- das Überleben oder Versterben nach der Geburt.

Die klinischen Daten der insgesamt 23 in dieser Arbeit untersuchten Patienten wurden in der **Tabelle 1** zusammengefasst.

**Tabelle 1:** Übersicht über die klinischen Daten der Patienten mit isolierter linksseitiger kongenitaler Zwerchfellhernie, die in der vorliegenden Arbeit untersucht wurden.

<i>ID Nr</i>	<i>SSW bei Diagnose</i>	<i>E-Modus</i>	<i>Geschlecht</i>	<i>Outcome</i>
1	31+0	SC	m	überlebt
2	40+6	V	w	überlebt
3	37+0	SC	m	überlebt
4	36+0	SC	m	überlebt
5	34+0	SC	m	überlebt
6	37+0	SC	m	verstorben
7	39+2	SC	m	überlebt
8	40+1	V	w	überlebt
9	38+6	SC	m	verstorben
10	38+0	SC	m	überlebt
11	35+0	SC	m	überlebt
12	38+0	SC	m	überlebt
13	37+6	SC	m	überlebt
14	34+6	SC	m	überlebt
15	39+0	SC	m	überlebt
16	36+0	SC	m	überlebt
17	37+2	SC	w	verstorben
18	39+0	SC	w	überlebt
19	36+0	SC	w	verstorben
20	38+0	SC	m	verstorben
21	35+0	SC	w	überlebt
22	38+0	SC	w	überlebt
23	36+0	SC	m	überlebt

SSW bei Diagnose - Gestationsalter bei der Diagnosestellung der kongenitalen Zwerchfellhernie;

E-Modus - Entbindungsmodus;

SC - Sectio caesarea; V - vaginale Entbindung;

m - männlich; w - weiblich;

überlebt - Patient überlebte den 90. Lebenstag;

verstorben - Patient ist nach der Geburt, aber vor dem 90. Lebenstag verstorben.