

## 1. EINLEITUNG

---

Die kongenitale Zwerchfellhernie ist eine komplexe Fehlbildung, die sekundär durch die Verlagerung von Abdominalorganen in den Thorax zu einer Lungenhypoplasie führt. Die Erstbeschreibung der Zwerchfellhernie erfolgte 1575 durch Ambroise Pare. Systematische Beschreibungen stammen von Bochdalek (1848), der die Herniation der Bauchorgane durch die posterolaterale Lücke im Zwerchfell in den Thorax beschrieb (Puri and Wester, 1997). Die genaue Ätiologie der kongenitalen Zwerchfellhernie ist unbekannt. Sie scheint eine multifaktorielle Genese zu haben und leitet sich von unterschiedlichen embryologischen Fehleinstellungen her (Detter u. Mitarb. 1988). In 97% der Fälle ist die Zwerchfellhernie unilateral lokalisiert, wovon wiederum die Mehrzahl linksseitig gelegen ist (75-90%). Bilaterale Zwerchfellhernien sind sehr selten. Es gibt in der Literatur nur vereinzelte Fallberichte dazu (Song et al., 2001).

Die Inzidenz der kongenitalen Zwerchfellhernie beträgt 1/2000 bis 1/5000 Geburten (Wenstrom et al., 1991; Geary et al., 1998). Wenn man die Fälle der sogenannten „hidden mortality“ der kongenitalen Zwerchfellhernie berücksichtigt, die die Fälle beinhalten, die als intrauteriner Fruchttod enden, die stillen Geburten und der Kindstod vor dem Transport in ein entsprechend ausgestattetes Neonatalzentrum, kommt man zu einer Häufigkeit der kongenitalen Zwerchfellhernie von 1/2200 Lebendgeburten (Harrison et al., 1978). Man sieht, dass sie eher eine häufige Fehlbildung ist, die aber trotzdem mit einer hohen Sterblichkeit behaftet ist.

Die Mortalität der kongenitalen Zwerchfellhernie bleibt weiterhin sehr hoch, trotz der großen Fortschritte in der perinatalen und neonatalen Intensivversorgung. In einer von Bohn und Tamura durchgeführten prospektiven Studie, die 66 Neugeborene in den ersten 6 Stunden nach der Geburt erfasste, wurde die Mortalität von 50% bis 77% beschrieben (Bohn et al., 1987). Dabei hing die Höhe der Sterblichkeit hauptsächlich vom Ausprägungsgrad der pulmonalen Hypoplasie ab, die anhand der PaCO<sub>2</sub> beurteilt wurde. In der Studie von Langer und Mitarb. wurde die Mortalität von 54% beschrieben (Langer et al., 1988). Allerdings erfasst diese Studie nur die Neugeborenen, die

mindestens bis zur Durchführung der Operation überlebt haben. Damit wird die im Vergleich zu anderen Untersuchungen relativ niedrige Mortalität verständlich. Nach der Arbeit von Adzick u. Mitarb., die 94 antenatal diagnostizierte Fälle umfasste, beträgt die Mortalität der kongenitalen Zwerchfellhernie 80%, trotz zeitgemäß bestmöglicher Therapie (Adzick et al., 1985a).

Auch später wird die Entwicklung der Kinder, die eine kongenitale Zwerchfellhernie hatten, wesentlich von dieser Malformation geprägt. Die Arbeiten, die sich mit der Langzeitprognose der kongenitalen Zwerchfellhernie befassten, wiesen auf die hohe Morbidität der Kinder hin (Huddy et al., 1999; Stefanutti et al., 2004; Cortes et al., 2005). In einer Studie, die 24 achtjährige Kinder untersuchte, wurden Beeinträchtigungen der Lungenfunktion festgestellt, die auf die Lungenhypoplasie bei kongenitalen Zwerchfellhernien zurückzuführen waren. Bei 20% dieser Kinder wurde eine Verminderung der Lungenperfusion festgestellt und bei 45% wurden überwiegend restriktive Störungen der Lungenventilation gefunden (Stefanutti et al., 2004).

Obwohl die Ultraschalldiagnostik routinemäßig in der Geburtshilfe eingesetzt wird und die Qualität der Sonographiegeräte sich laufend verbessert, wird in 50% der Fälle die Zwerchfellhernie übersehen (Grandjean et al., 1999; Garne et al., 2002). Bei der Diagnosestellung erst nach der Geburt ist die kongenitale Zwerchfellhernie mit höherer Mortalität behaftet (Harrison et al., 1978; Harrison et al., 1981). Bei Vorhandensein assoziierter Anomalien steigt die Wahrscheinlichkeit, dass die Zwerchfellhernie erkannt wird, auf 72% (Garne et al., 2002). Die kongenitale Zwerchfellhernie ist in 25% bis 57% der Fälle mit anderen kongenitalen Anomalien und in 10% bis 20% der Fälle mit chromosomalen Abnormitäten verbunden (Cunniff et al., 1990; Wilson et al., 1994; Bollmann et al., 1995). Diese Begleitfehlbildungen beeinflussen wesentlich die Prognose der Zwerchfellhernie (Sweed and Puri, 1993; Fauza and Wilson, 1994). Fauza und Wilson untersuchten ein Kollektiv von 166 Patienten mit kongenitaler Zwerchfellhernie, die in den ersten sechs Stunden nach der Geburt symptomatisch waren, und fanden in 39,2% der Fälle eine oder mehrere assoziierte Anomalien. Diese Patienten hatten signifikant niedrigere APGAR- und niedrigere postductale  $PO_2$ -Werte (Fauza and Wilson, 1994). In der Studie von Sweed und Puri wiesen 62,5% der vor der Operation gestorbenen Patienten mit Zwerchfellhernie assoziierte Malformationen auf. Zum Vergleich: nur bei 7,7% der operierten Patienten wurden Begleitfehlbildungen

gefunden (Sweed and Puri, 1993). Bei Kindern mit isolierter kongenitaler Zwerchfellhernie ist die Überlebenschance maßgeblich vom Grad der pulmonalen Hypoplasie abhängig (Bohn et al., 1987; Smith et al., 2005).

In zahlreichen Untersuchungen wurde nachgewiesen, dass die folgenden Veränderungen als Sequenz der kongenitalen Zwerchfellhernien anzusehen sind:

- Lungenhypoplasie (Kitagawa et al., 1971; Boyden, 1972)
- verbreiteter Thorax (Benjamin et al., 1988)
- Hypoplasie des linken Herzventrikels (Siebert et al., 1984)
- Malrotation des Intestinaltraktes (Filston and Kirks, 1981).

Die pränatale Diagnose der kongenitalen Zwerchfellhernie bei der Ultraschalluntersuchung wird durch das Beobachten von direkten Zeichen, wie die Verlagerung der abdominalen Organe in den Thoraxraum, oder durch indirekte Zeichen, wie Polyhydramnion, abnormale Herzachse oder Mediastinalverschiebung gestellt. Die indirekten Zeichen wie die Deviation der Herzachse werden immer wichtiger bei der Diagnosestellung. Bei der Ultraschalluntersuchung werden sie öfter beobachtet und führen dazu, dass die Möglichkeit der Zwerchfellhernie in Erwägung gezogen und genauer untersucht wird (Inamura et al., 2005).

Seit der Entwicklung der antenatalen Sonographie im Jahr 1980 wurden zahlreiche Versuche unternommen, antenatale Prognosefaktoren des Outcomes der Patienten mit kongenitaler Zwerchfellhernie zu finden (Adzick et al., 1985a; Benacerraf and Adzick, 1987; Adzick et al., 1989; Harrison et al., 1994; Morin et al., 1994; Geary et al., 1998). Eine frühe Prognoseeinschätzung der Zwerchfellhernie gewinnt im Hinblick auf differenzierte therapeutische Möglichkeiten eine größere Bedeutung (Morin et al., 1994; Moya and Lally, 2005). Dabei ist es aber wichtig, die spätere Morbidität der Patienten nicht zu unterschätzen und die Abort-Induktion, trotz der großen Fortschritte der Intensivversorgung als Alternative zu erwägen (Stefanutti et al., 2004; Smith et al., 2005). Zu den sonographischen Zeichen, die mit einer schlechten Prognose assoziiert sind, gehören:

- Erstdiagnose vor der 25. Gestationswoche (Adzick et al., 1985a; Harrison et al., 1994)

- intrathorakale Magenblase (Goodfellow et al., 1987; Burge et al., 1989; Hatch et al., 1992)
- Polyhydramnion (Adzick et al., 1985a; Benacerraf and Adzick, 1987)
- Hydrops (Graham and Devine, 2005)
- Leber-Herniation (Adzick et al., 1985a; Metkus et al., 1996)
- Lung-to-Head-Ratio kleiner als 1.0 (Metkus et al., 1996; Lipshutz et al., 1997; Laudy et al., 2003)
- linksventrikuläre Hypoplasie (Schwartz et al., 1994; Thebaud et al., 1997; Baumgart et al., 1998a; Baumgart et al., 1998b).

Bis lang erlaubt nur die Bestimmung der Lung-to-head Ratio eine relativ gute Einschätzung der nachgeburtlichen Prognose von Feten mit Zwerchfellhernie (Jani et al., 2006a). So stellten Adzick u. Mitarb. fest, dass Polyhydramnion nicht nur ein Marker für die fetale diaphragmatische Hernie, sondern auch ein guter Prognosefaktor für schwer ausgeprägte Fälle der Zwerchfellhernie mit schlechter Prognose ist (Adzick et al., 1985a). Später relativierten Benacerraf und Adzick die Bedeutung des Polyhydramnions als Prognosefaktor, weil es meistens erst am Anfang des dritten Trimesters manifest wird und damit nicht zu einer frühen Einschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit und Morbidität des Kindes beiträgt (Benacerraf and Adzick, 1987).

Die Diagnose der kongenitalen Zwerchfellhernie bedeutet einen immensen respiratorischen Distress unmittelbar nach der Geburt, der durch die pulmonale Hypoplasie verursacht wird (Puri, 1989). Der Grad der pulmonalen Hypoplasie hat einen großen Einfluss auf die Prognose der Patienten mit kongenitaler Zwerchfellhernie (Bohn et al., 1987). Die meisten Neugeborenen mit angeborener Zwerchfellhernie sterben an den Folgen der pulmonalen Insuffizienz (Harrison et al., 1978; Harrison et al., 1981). Die Lungenkompression während der pseudoglandulären Phase der Entwicklung durch die in den Thorax verlagerten Organe führt zu einer Hypoplasie der Luftwege, der Gefäße und der Alveolen (Reid, 1977). Die Lungenhypoplasie in Zusammenhang mit der kongenitalen Zwerchfellhernie beinhaltet anatomische und funktionelle Fehlentwicklungen des Parenchyms und der Vaskularisierung der Lunge (Levin, 1978; Soper et al., 1984; Glick et al., 1992a; Glick et al., 1992b; Jsselstijn and Tibboel, 1998).

So stellten Levin u. Mitarb. an einem experimentellen Tiermodell mit postduktaler Stenose fest, dass die Anzahl der arteriellen Äste reduziert war und dass die kleinen Pulmonalarterien verengte Lumina sowie verdickte Tunica muscularis aufwiesen. Die Erklärung dafür war, dass durch die Mediastinalverschiebung ein vermehrter Durchfluss durch den Ductus arteriosus und damit ein vermehrter Fluss im Lungengefäßbett entsteht, was zu der beschriebenen Muskelhypertrophie führt. Das führt dazu, dass postnatal der Widerstand der pulmonalen Gefäße hoch bleibt und es zu einem idiopathischen pulmonalen Hypertonus kommt, der auch als persistierender fetaler Kreislauf bezeichnet wird (Levin, 1978; Jsselstijn and Tibboel, 1998). Dieser Zustand führt zu einem Rechts-links-Shunt. Dadurch entstehen Hypoxämie und Azidose, die ebenfalls den pulmonalen vaskulären Druck steigern, damit den Rechts-links-Shunt verstärken und letztendlich zu einem Circulus viciosus führen.

Diese immensen Auswirkungen der Lungenhypoplasie bei der kongenitalen diaphragmatischen Hernie führten zur Überlegung, den Entwicklungsgrad der Lunge mit dem sogenannten Lung-to-Head-Ratio (LHR) objektiv zu erfassen, obwohl eine antenatale sonographische Einschätzung des fetalen Lungenvolumens technisch schwierig durchführbar ist. Die Bestimmung der LHR setzt die Restlungenfläche der kontralateralen Seite in Beziehung zum Kopfumfang. Die LHR wird in der Ebene des Vierkammerblicks bestimmt. Man misst den anterior-posterioren und den seitlichen Durchmesser der kontralateralen Restlunge, wobei die Durchmesser in einem rechten Winkel zueinander stehen sollen. Es wird der größte Durchmesser gemessen. Die beiden Lungendurchmesser werden miteinander multipliziert und anschließend durch den Kopfumfang dividiert. Den Kopfumfang erhält man im Rahmen der üblichen Biometrie des Feten durch Bestimmung des biparietalen und des fronto-occipitalen Durchmessers. Eine retrospektive Studie mit 55 Feten mit pränatal diagnostizierter linksseitiger kongenitaler Zwerchfellhernie zeigte keine Überlebenden, wenn die LHR kleiner als 0,6, und 100%-iges Überleben, wenn die LHR größer als 1.35 gemessen wurde. Die Überlebensrate von Feten mit LHR zwischen 0,6 und 1,34 war 61% (Metkus et al., 1996). Daraus folgt, dass LHR ein prädiktiver Faktor des Outcomes nur bei Fällen mit sehr hohen oder sehr niedrigen LHR-Werten ist. Aber die Mehrzahl der Fälle weist mittlere LHR-Werte auf, und somit sind die Untersucher immer noch in ihrer Fähigkeit eingeschränkt, eine genauere Aussage über die Prognose dieser Patienten zu treffen, deren Überlebensraten zwischen 38% und 61% liegen (Metkus et al., 1996; Lipshutz et

al., 1997).

Siebert u. Mitarb. führten eine quantitative anatomische Untersuchung der Herzen von acht an Komplikationen der linksseitigen kongenitalen Zwerchfellhernie gestorbenen Patienten durch. Sie stellten fest, dass der linke Vorhof um 75%, der linke Ventrikel um 65% und das Septum interventrikulare um 70% kleiner ausfielen (Siebert et al., 1984). Diese Untersuchung wurde durch spätere Arbeiten nicht nur bestätigt, sondern man ging weiter und analysierte, inwiefern die linksventrikulären Maße die Prognose der kongenitalen Zwerchfellhernie beeinflussen (Schwartz et al., 1994; Thebaud et al., 1997; Baumgart et al., 1998a; Baumgart et al., 1998b). So stellten Schwartz u. Mitarb. in einer retrospektiv angelegten Studie an 20 Patienten fest, dass Neugeborene mit niedrigeren linksventrikulären Maßen öfter ECMO benötigten. In dieser Untersuchung hatten Kinder, die überlebten, höhere linksventrikuläre Maße als die gestorbenen (Schwartz et al., 1994). Diese Ergebnisse führten dazu, Linksherzhypoplasie als Prognosefaktor des Outcomes bei linksseitiger kongenitaler Zwerchfellhernie näher zu untersuchen. So wurde in einer echokardiographischen Studie an 40 Neugeborenen mit kongenitaler Zwerchfellhernie keine Korrelation zwischen linksventrikulären Maßen und dem Überleben der Patienten festgestellt (Suda et al., 2000).

Der fetale pulmonale Blutfluss des Menschen beträgt ca. 20% des Gesamtblutflusses (Sutton et al., 1994). Die Summe des pulmonalen Blutflusses und des Blutflusses durch das Foramen ovale vom rechten Vorhof zum linken stellt den Preload des linken Ventrikels des Feten dar. Demzufolge spielt der pulmonale Blutfluss eine wichtige Rolle für die Entwicklung des fetalen linken Ventrikels (Momma et al., 1992). Die Folge davon ist ein unterentwickelter linker Ventrikel mit unzureichender Pumpfunktion, die vom rechten Ventrikel durch den Ductus arteriosus kompensiert wird. Bei Feten mit kongenitaler Zwerchfellhernie führt die hypoplastische Lunge wegen mangelnden Preloads zur Verhinderung der regelrechten Entwicklung des linken Ventrikels synergistisch der Verdrängung durch prolabiertes Baucheingeweide (Siebert et al., 1984). Die großen Volumina der Bauchorgane im Thorax bewirken eine Mediastinalverschiebung, die wiederum eine abnorme Herzposition oder anders ausgedrückt, eine Lageabweichung des Herzens bei Vierkammerblickeinstellung verursacht. Große Läsionen führen durch Abdrücken des Ösophagus zum Polyhydramnion. Letztlich kann die Kompression des Herzens und der großen Gefäße einen fetalen Hydrops zur Folge haben. Durch Betrachtung dieser

pathophysiologischen Zusammenhänge wird die Rolle der Mediastinalverschiebung einerseits als Indikator der mechanischen Behinderung der normalen Lungenentwicklung und andererseits als Ursache der Störungen im gesamten Organismus eindeutig.