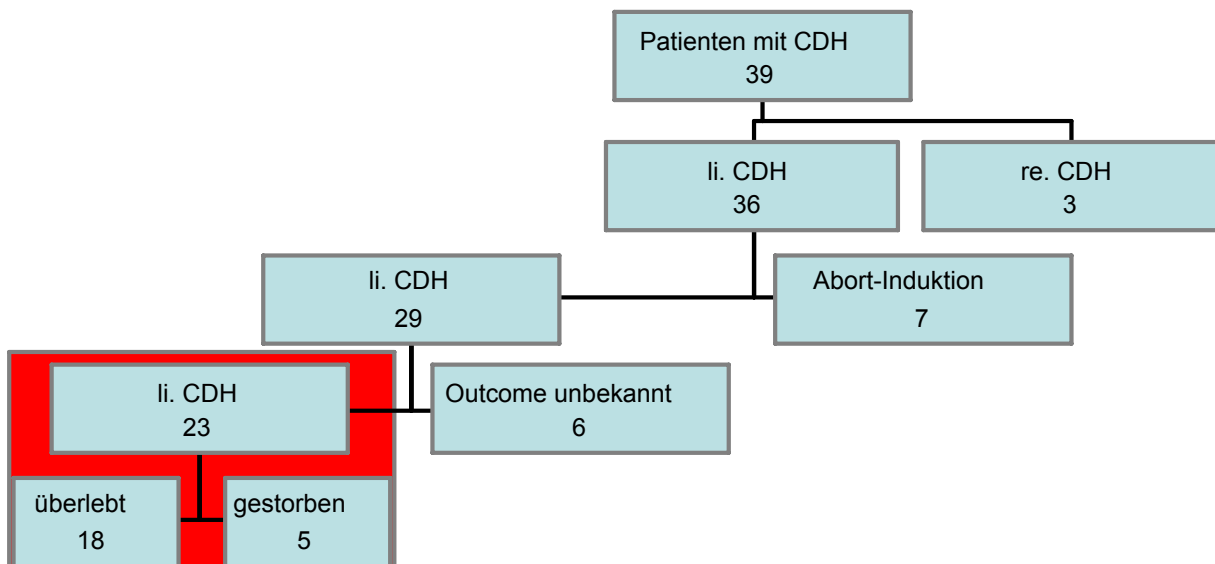


## 4. ERGEBNISSE

Von insgesamt 39 Schwangerschaften mit kongenitaler Zwerchfellhernie waren 3 mit rechtsseitiger Zwerchfellhernie (7,69%). Vorzeitige Schwangerschaftsbeendigungen wurden in 7 Fällen (17,94%) linksseitiger kongenitaler Zwerchfellhernie durchgeführt. Die Ursachen für die Schwangerschaftsunterbrechungen sind multiple schwere Fehlbildungen gewesen (1 Wurmagenesie, 1 Arhinencephalie, 2 Holoprosencephalien, 2 VSD (Ventrikel-Septum-Defekt), 1 komplexes Vitium cordis, 1 Omphalozele, 1 DORV (Double outlet right ventricle), VACTERL-Syndrom). Eine familiäre Häufung ist bei keinem der Fälle bekannt. Von 6 Schwangerschaften mit linksseitiger kongenitaler Zwerchfellhernie ist das Outcome unbekannt, da die Entbindungen nicht an der Frauenklinik der Charité stattgefunden haben und es lagen keine Berichte vor. In dieser Arbeit sind nur die 23 Fälle mit linksseitiger kongenitaler Zwerchfellhernie untersucht worden.

**Abbildung 5:** Darstellung des Studienkollektivs. In die vorliegende Arbeit eingeschlossene und untersuchte Fälle sind rot markiert.



CDH - kongenitale Zwerchfellhernie;  
li - linksseitige;  
re - rechtsseitige.

Die 23 Schwangerschaften (58,97%) mit linksseitiger kongenitaler Zwerchfellhernie wurden bis zum geplanten Termin ausgetragen und es kam in allen Fällen zur Geburt (Geschlecht der Kinder: 15 männlich und 8 weiblich). Dabei handelt es sich ausschließlich um Fälle mit isolierten Zwerchfellhernien. Von den 23 geborenen Kindern sind 5 gestorben. Die Überlebensrate betrug 78,3%. Zwanzig Kinder wurden operiert. Drei Kinder sind vor der Operation verstorben. Der Median des Operationszeitpunktes lag in der 16. Lebensstunde (Range 4h - 59h). Die Kinder wurden an der Klinik für Neonatologie der Charité Campus Mitte weiterbehandelt. Die Extrakorporeale Membranoxygenisierung (ECMO) stand im gesamten Untersuchungszeitraum nicht zur Verfügung und es wurden ausschließlich konventionelle Beatmungstechniken angewendet. Der Median der Beatmungsdauer der Kinder lag bei 11 Tagen (Range 1 Tag – 102 Tage). Das Outcome der Kinder wurde bis zum 90. Lebenstag nach der Geburt verfolgt. Mit diesem Zeitpunkt endet die Datenerhebung der Studie. Bis zum 90. Lebenstag haben 18 Kinder überlebt.

Bei 12 Patienten (9 überlebende und 3 verstorbene) wurden longitudinale Messungen der Mediastinalverschiebung durchgeführt. Hier konnten Messungen zwischen 21. und 30. SSW (1. Intervall) und zwischen 31. und 40. SSW (2. Intervall) erhoben werden. Zwischen beiden Gruppen (9 Überlebende und 3 Verstorbene) bestand bezüglich Gestationsalter bei der Diagnose, Polyhydramnion, intrathorakale Magenlage, Gestationsalter bei der Entbindung, pH-Wert, Geburtsmodus und Geburtsgewicht kein signifikanter Unterschied (Tabelle 2).

**Tabelle 2:** Vergleich der prä- und postnatalen Daten von überlebenden und verstorbenen Patienten mit kongenitaler isolierter linksseitiger Zwerchfellhernie, bei denen die Messungen der Mediastinalverschiebung sowohl im ersten als auch im zweiten Schwangerschaftsintervall durchgeführt wurden.

	Überlebende (n = 9)	Verstorbene (n = 3)	p
Gestationsalter bei der Diagnose (Wochen)	23.8 ± 1.2	20.3 ± 2.2	0,198 (ns)
Polyhydramnion	n = 5	n = 2	0,684 (ns)
Magen im Thorax	n = 8	n = 3	0,189 (ns)
Gestationsalter bei der Entbindung (Wochen)	37.2 ± 0.6	37.3 ± 0.3	0,920 (ns)
pH-Wert	7.4 ± 0.1	7.3 ± 0.03	0,383 (ns)
Geburt durch Sectio caesarea	n = 8	n = 3	0,189 (ns)
Gewicht (g)	2814 ± 234.5	3047 ± 105.3	0,594 (ns)

Fälle: n=23;  
ns - nicht signifikant.

Weitere 11 Fälle (9 Überlebende und 2 Verstorbende) wurden lediglich im Abschnitt 31.-40. SSW untersucht. Somit ist die Gesamte Anzahl der Fälle bei denen Messungen im Abschnitt 31-40. SSW durchgeführt worden ist 23 (18 Überlebende und 5 Verstorbene). Zwischen beiden Gruppen (18 Überlebende und 5 Verstorbene) bestand bezüglich Gestationsalter bei der Diagnose, Polyhydramnion, intrathorakale Magenlage, Gestationsalter bei der Entbindung, pH-Wert, Geburtsmodus und Geburtsgewicht kein signifikanter Unterschied (Tabelle 3).

**Tabelle 3:** Vergleich der prä- und postnatalen Daten von überlebenden und verstorbenen Patienten mit kongenitaler isolierter linksseitiger Zwerchfellhernie, bei denen die Messungen der Mediastinalverschiebung lediglich im zweiten Schwangerschaftsintervall durchgeführt wurden.

	Überlebende (n = 18)	Verstorbene (n = 5)	p
Gestationsalter bei der Diagnose (Wochen)	29± 6,7	26± 8,4	0,371 (ns)
Polyhydramnion	n = 9	n = 4	0,781 (ns)
Magen im Thorax	n = 16	n = 5	0,231 (ns)
Gestationsalter bei der Entbindung (Wochen)	36,78± 2,39	37,2± 0,8367	0,706 (ns)
pH-Wert	7,393± 0,1534	7,320± 0,04848	0,299 (ns)
Geburt durch Sectio caesarea	n = 16	n = 5	0,231 (ns)
Geburtsgewicht (g)	2666± 713,1	2943± 529,2	0,436 (ns)

Fälle: n=23;

ns - nicht signifikant,

pH-Wert - pH-Wert in der Arteria umbilicalis nach der Entbindung.

#### 4.1 Intraobserver und Interobserver Variabilität

Die Mediastinalverschiebung läßt sich mit der entwickelten Messmethode objektiv und reproduzierbar anhand der Herzorientierung und HDTR quantifizieren. Dies wurde mit der Analyse der inter- und intraobserver Variabilität nach der Methode Bland-Altman bestätigt.

Die Bias der intraobserver Variabilität der Messungen der Herzorientierung beträgt - 0,11 bei einer Standardabweichung von 0,53. Die Bias der interobserver Variabilität der

Messungen der Herzorientierung beträgt  $-0,13$  bei einer Standardabweichung von  $0,58$ . Damit sind die Messergebnisse des Winkels  $\alpha$  objektiv reproduzierbar und die Messmethode zur Beurteilung der Unterschiede in der Herzorientierung bei verstorbenen und überlebenden Patienten geeignet.

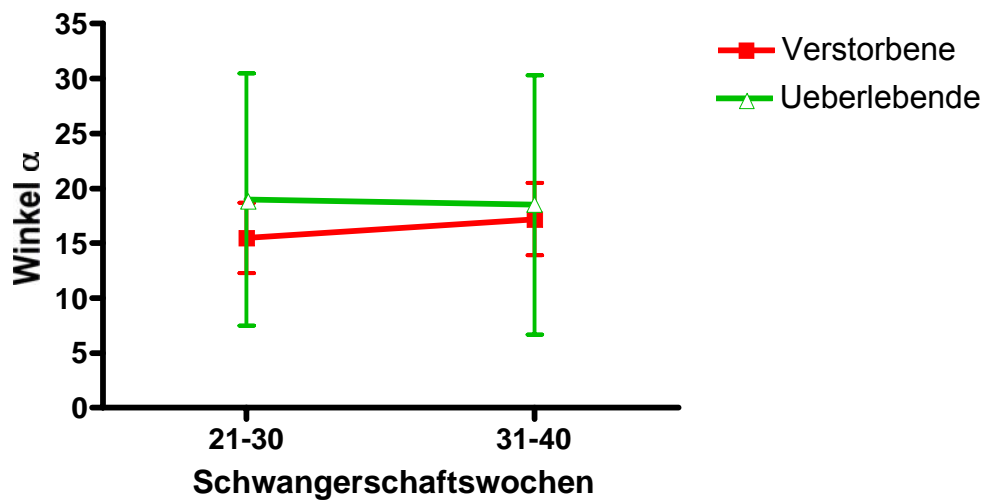
Die Bias der intraobserver Variabilität der Messungen der HDTR beträgt  $-0,001$  bei einer Standardabweichung von  $0,006$ . Die Bias der interobserver Variabilität der Messungen der HDTR beträgt  $-0,002$  bei einer Standardabweichung von  $0,004$ . Damit sind die Messergebnisse des Winkels  $\alpha$ ,  $r_t$  und  $r_p$  objektiv reproduzierbar und die Messmethode zur Beurteilung der Unterschiede der HDTR bei verstorbenen und überlebenden Patienten geeignet.

#### **4.2 Herzorientierung und Outcome**

Bei der Analyse der Herzorientierung wurde aus mehreren Messungen in einem Schwangerschaftsabschnitt jeweils der Median ermittelt und dem entsprechenden Zeitintervall zugeordnet. Bei überlebenden Kindern ( $n=9$ ) mit Messungen in beiden Zeitintervallen beträgt der Median von Winkel  $\alpha$   $15^\circ$  (Range  $0^\circ$ - $31^\circ$ ) im ersten Intervall und  $17,22^\circ$  (Range  $0^\circ$  –  $32^\circ$ ) im zweiten Intervall. Bei verstorbenen Kindern ( $n=3$ ) mit Messungen in beiden Zeitintervallen beträgt der Median  $14^\circ$  (Range  $2^\circ$ -  $41^\circ$ ) zwischen 21. und 30. SSW und  $15^\circ$  (Range  $0^\circ$ -  $40,5^\circ$ ) zwischen 31. und 40. SSW. Weder im ersten noch im zweiten Zeitintervall wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Herzorientierung und dem Outcome festgestellt ( $p>0,05$ ).

Weder bei den überlebenden noch bei verstorbenen Patienten besteht eine signifikante Änderung der Herzorientierung im Laufe der Schwangerschaft ( $p=0,716$  (ns) bei den Überlebenden und  $p=0,977$  (ns) bei den Verstorbenen).

**Abbildung 6:** Darstellung von Herzorientierung im ersten und im zweiten Zeitintervall bei überlebenden und bei verstorbenen Patienten .



Fälle: n=12;

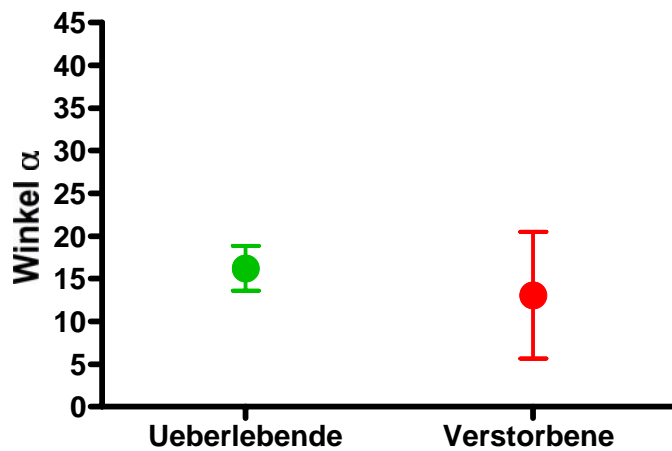
SSW – Schwangerschaftswoche;

Überlebende - Patienten, die bis zum 90. Lebenstag lebten;

Verstorbene - Patienten, die nach der Geburt, aber vor dem 90. Lebenstag verstorben sind.

Die Herzorientierung zwischen der einunddreißigsten und der vierzigsten Schwangerschaftswoche wurde bei insgesamt 23 Patienten der Untersuchungsgruppe ebenfalls gemessen. Der Median von Winkel  $\alpha$  bei den überlebenden Kindern beträgt 17,5° (Range 0°-41°) und bei den verstorbenen Kindern 10° (Range 0°-40,5°). Zwischen der Herzorientierung und dem Outcome der 23 Patienten wurde kein signifikanter Zusammenhang festgestellt ( $p > 0,05$ ).

**Abbildung 7:** Darstellung der Herzorientierung (Mittwert) bei überlebenden und verstorbenen Patienten zwischen der 31. und 40. Schwangerschaftswoche.



Fälle: n=23;

Überlebende - Patienten, die bis zum 90. Lebensjahr lebten (n=18);

Verstorbene - Patienten, die nach der Geburt, aber vor dem 90. Lebensjahr verstorben sind (n=5).

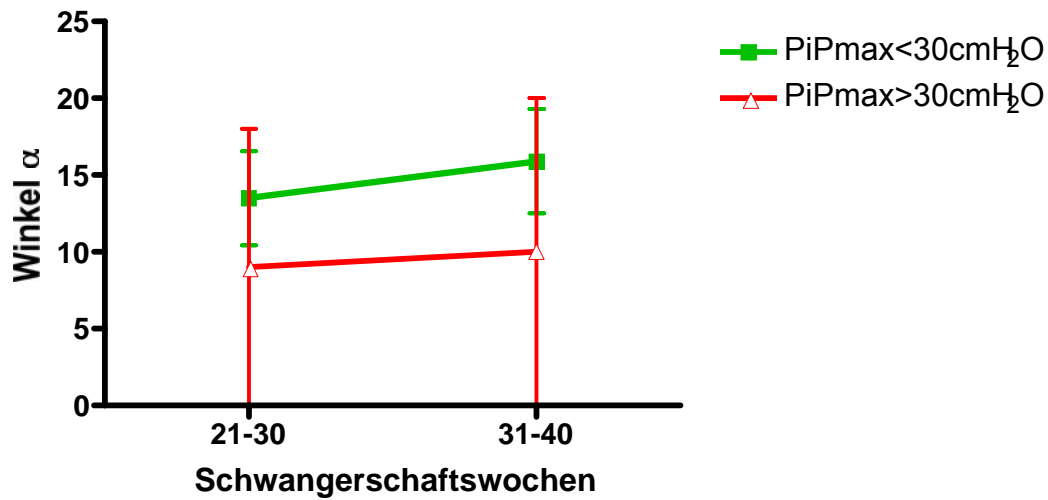
#### 4.3 Beatmungsspitzenndruck und Herzorientierung

Zur Analyse der Entwicklung der Deviation der Herzachse im Laufe der Schwangerschaft und dem postnatal erforderlichen maximalen Beatmungsspitzenndruck (PIPmax) wurden die überlebenden Patienten mit Messungen der Herzorientierung in beiden Schwangerschaftsintervallen in zwei Gruppen eingeteilt:

- Patienten mit  $PiP_{max} < 30$  cmH<sub>2</sub>O (Gruppe 1) und
- Patienten mit  $PiP_{max} > 30$  cmH<sub>2</sub>O (Gruppe 2).

Bei sechs Kindern mit niedrigem Beatmungsspitzenndruck ( $PiP_{max} < 30$  cmH<sub>2</sub>O) und Messungen der Herzorientierung in beiden Intervallen betragen die Mediane der Herzorientierung 9° (Range 0°-18°) im ersten Zeitintervall und 10° (Range 0°-20°) im zweiten Zeitintervall. Die entsprechenden Werte von drei Kindern mit hohem Beatmungsspitzenndruck ( $PiP_{max} > 30$  cmH<sub>2</sub>O) sind 14° (Range 4°-23°) und 18° (Range 4°-23°). Die entsprechenden Signifikanzwerte betragen  $p=0,548$  (ns) im ersten Zeitintervall und  $p=0,484$  (ns) im zweiten Zeitintervall.

**Abbildung 8:** Darstellung der Herzorientierung bei überlebenden Patienten mit Messungen der Herzorientierung in beiden Schwangerschaftsintervallen und Beatmungsspitzenndruck.



Fälle: n=9;

SSW – Schwangerschaftswoche;

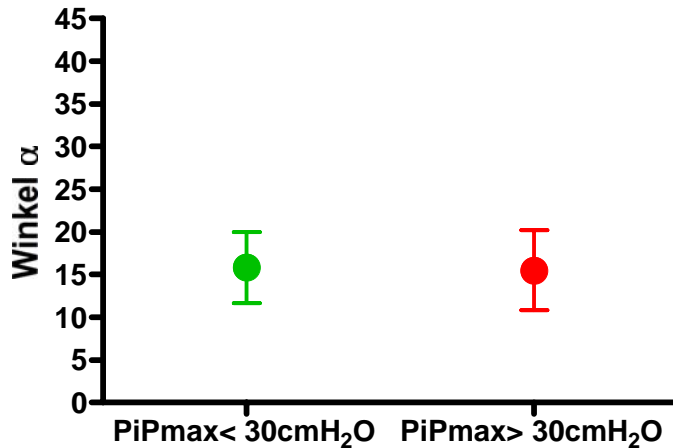
PiPmax>30 - Patienten, die mit einem maximalem Beatmungsspitzenndruck beatmet wurden, der höher als 30 cmH<sub>2</sub>O war;

PiPmax<30 - Patienten, deren maximaler Beatmungsspitzenndruck 30 cmH<sub>2</sub>O nicht überschritt.

Bei allen 18 überlebenden Patienten wurde die Herzorientierung in der zweiten Schwangerschaftsperiode im Zusammenhang mit dem inspiratorischen Druck analysiert.



**Abbildung 9:** Darstellung der Herzorientierung (Mittelwert) im zweiten Schwangerschaftsintervall bei Patienten mit hohem und niedrigem maximalen Beatmungsspitzenwert



Fälle: n=18;

PiPmax>30 - Patienten, die mit einem maximalem Beatmungsspitzenwert beatmet wurden, der höher als 30 cmH<sub>2</sub>O war;

PiPmax<30 - Patienten, deren maximaler Beatmungsspitzenwert 30 cmH<sub>2</sub>O nicht überschritt.

Der Median des Winkels  $\alpha$  bei den 13 überlebenden Patienten mit relativ niedrigem Beatmungsspitzenwert (PiP<30 cmH<sub>2</sub>O) betrug im zweiten Schwangerschaftsintervall 17° (Range 0°-41°). Bei den fünf überlebenden Patienten mit hohem Beatmungsspitzenwert (PiP>30 cmH<sub>2</sub>O) betrug der Median der Herzorientierung im zweiten Intervall 18° (Range 0°-28°). Kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Herzorientierung und dem Beatmungsspitzenwert wurde festgestellt (p=0,961; ns).

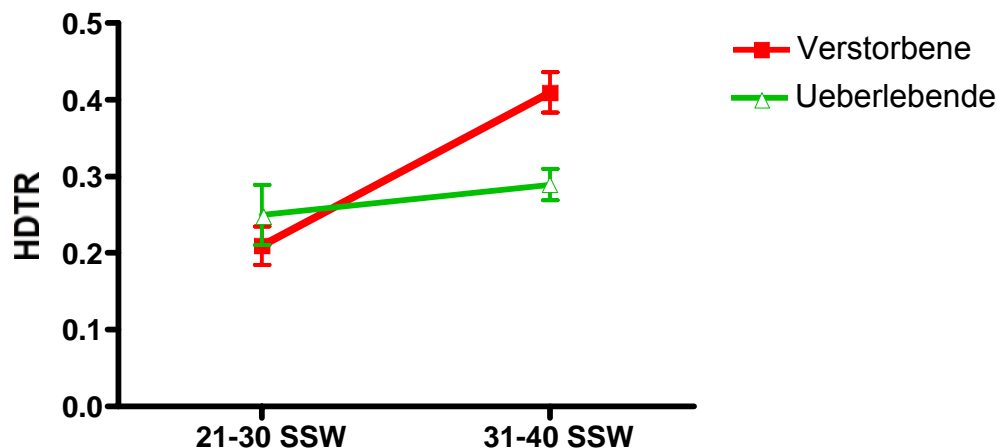
#### 4.4 Herzlokalisierung und Outcome

Die Herzlokalisierung wird anhand der HDTR quantifiziert. Aus mehreren Messungen in einem Schwangerschaftsabschnitt wurde jeweils der Mittelwert ermittelt und dem entsprechenden Zeitintervall zugeordnet. Die durchschnittliche HDTR bei den neun überlebenden Patienten mit Messungen in beiden Zeitintervallen beträgt  $0.253 \pm 0.0753$  im ersten Intervall und  $0,291 \pm 0,0789$  im zweiten Intervall. Bei den drei verstorbenen Kindern mit Messungen in beiden Zeitintervallen betragen die Mittelwerte  $0.217 \pm 0.0702$  im ersten Zeitintervall und  $0,407 \pm 0,0404$  im zweiten Zeitintervall. Eine deutliche Divergenz der Werte zwischen überlebenden und verstorbenen Kindern wurde gegen

Ende der Schwangerschaft beobachtet. Im ersten Zeitintervall beträgt der Signifikanzwert der HDTR zum Outcome  $p=0,4764$  (ns). Die Werte der HDTR im zweiten Zeitintervall zeigen einen signifikanten Zusammenhang zum Outcome der Patienten mit linksseitiger kongenitaler Zwerchfellhernie ( $p=0,037$ ).

Bei den Überlebenden Patienten besteht keine signifikante Änderung der Herzlokalisierung im Laufe der Schwangerschaft ( $p=0,328$  (ns)). Bei den Verstorbenen Patienten wird das Herz im Laufe der Schwangerschaft zunehmend nach rechts verdrängt, so daß die HDTR zunehmend größer wird. Die Änderung der HDTR im Laufe der Schwangerschaft ist signifikant ( $p=0,0153$ ).

**Abbildung 10:** Darstellung der HDTR im ersten und zweiten Zeitintervall bei überlebenden und verstorbenen Patienten.



Fälle:  $n=12$ ;

SSW – Schwangerschaftswoche;

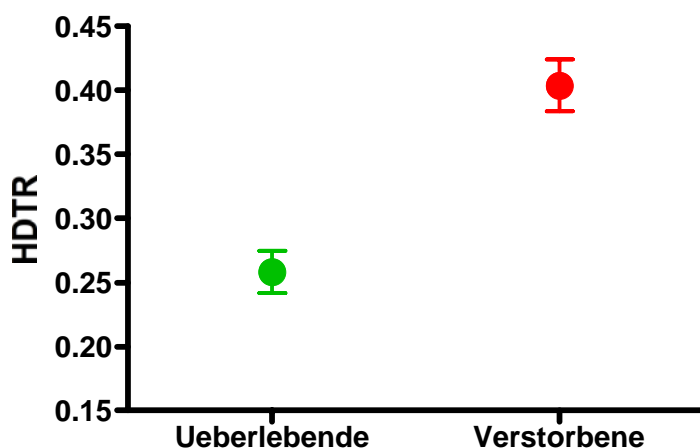
Überlebende - Patienten, die bis zum 90. Lebensstag lebten;

Verstorbene - Patienten, die nach der Geburt, aber vor dem 90. Lebensstag verstorben sind.

Bei den 23 Patienten des Untersuchungskollektivs wurde die HDTR zwischen der einunddreißigsten und vierzigsten Schwangerschaftswoche ermittelt. Dabei beträgt die durchschnittliche HDTR bei Überlebenden ( $n=18$ )  $0,258 \pm 0,0703$  und bei Verstorbenen ( $n=5$ )  $0,404 \pm 0,046$ . Damit besteht ein deutlicher Unterschied in der Herzlokalisierung in der Vierkammerblickeinstellung zwischen den überlebenden und verstorbenen Patienten zwischen der 31. und 40. Schwangerschaftswoche und die HDTR zeigt einen

signifikanten Zusammenhang zum Outcome der Patienten mit linksseitiger isolierter kongenitaler Zwerchfellhernie ( $p=0,0003$ ).

**Abbildung 11:** Darstellung der HDTR zwischen der 31. und der 40. Schwangerschaftswoche bei überlebenden und bei verstorbenen Patienten



Fälle: n=23;

Überlebende - Patienten, die bis zum 90. Lebensjahr lebten (n=18);

Verstorbene - Patienten, die nach der Geburt, aber vor dem 90. Lebensjahr verstorben sind (n=5).

Zusammenfassend aus den Werten der HDTR von der Gruppe mit Messungen im Verlauf der Schwangerschaft und der Gruppe mit Messungen nur im letzten Zeitintervall der Schwangerschaft lässt sich schlussfolgern, dass eine objektive Aussage über das Outcome der Patienten mit kongenitaler Zwerchfellhernie anhand der Herzlokalisierung in der Vierkammerblickeinstellung zwar möglich ist, aber erst ab der 31. Schwangerschaftswoche.

#### 4.5 Beatmungsspitzenndruck und HDTR

Der Beatmungsspitzenndruck (PIP) hängt eng mit der Lungengröße zusammen. Bei einer normalen Lungengröße würde man einen niedrigen Beatmungsspitzenndruck erwarten, während er bei einer hypoplastischen Lunge hoch gewählt werden muß, um eine Ventilation der Lungen zu erzielen.

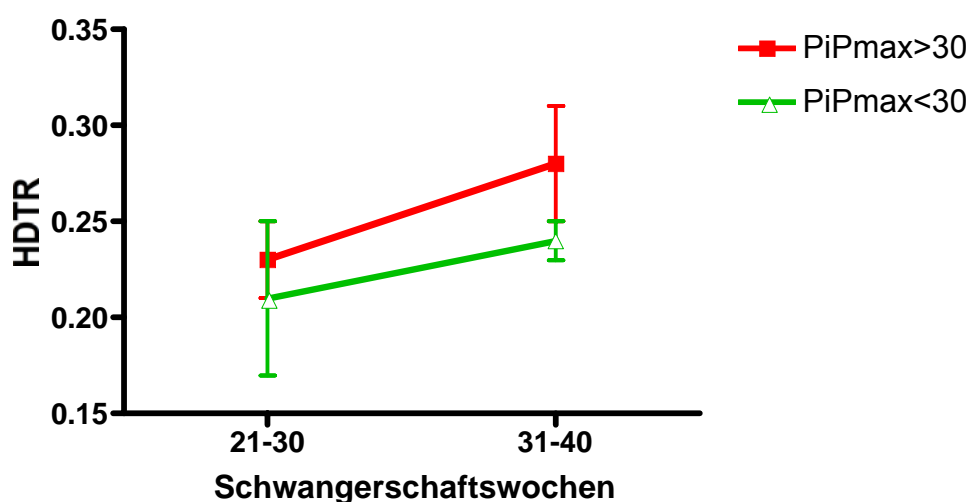
Die HDTR zeigt eine enge Korrelation zum postnatal eingesetzten maximalen Beatmungsspitzenndruck (Korrelationskoeffizient 0,75).

Im Untersuchungskollektiv sind die Kinder, die einen hohen Beatmungsspitzen­druck benötigten, verstorben.

Zur Analyse der Veränderung der Herzlokalisierung im Laufe der Schwangerschaft und dem Beatmungsspitzen­druck wurden die überlebenden Patienten mit Messungen der Herzlokalisierung in beiden Schwangerschaftsintervallen in zwei Gruppen eingeteilt:

- Patienten mit  $PiP_{max} < 30 \text{ cmH}_2\text{O}$  (Gruppe 1) und
- Patienten mit  $PiP_{max} > 30 \text{ cmH}_2\text{O}$  (Gruppe 2).

**Abbildung 12:** Die Veränderungen der HDTR im Verlauf der Schwangerschaft und der Beatmungsspitzen­druck bei überlebenden Patienten mit Messungen der Herzlokalisierung im ersten und zweiten Schwangerschaftsintervall.



Fälle: n=9;

SSW – Schwangerschaftswoche;

$PiP_{max} > 30$  - Patienten, die mit einem maximalem Beatmungsspitzen­druck beatmet wurden, der höher als  $30 \text{ cmH}_2\text{O}$  war;

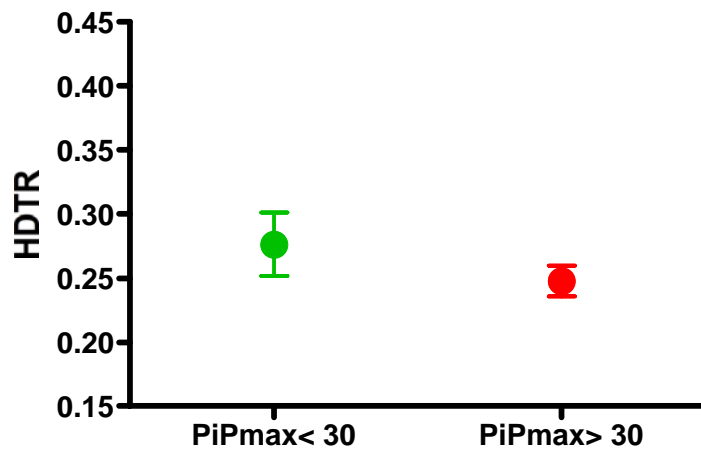
$PiP_{max} < 30$  - Patienten, deren maximaler Beatmungsspitzen­druck  $30 \text{ cmH}_2\text{O}$  nicht überschritt.

Bei den Patienten der ersten Gruppe (n=6) betrug die mittlere HDTR im ersten Intervall  $0,215 \pm 0,064$  und im zweiten Intervall  $0,245 \pm 0,021$ . Bei den Patienten der zweiten Gruppe (n=3) betrug die entsprechenden Werte  $0,234 \pm 0,054$  und  $0,286 \pm 0,083$ .

Es wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen der pränatal gemessenen HDTR und Beatmungsspitzen­druck festgestellt ( $p=0,703$  zwischen der 21-30 Schwangerschaftswoche und  $p=0,544$  zwischen der 31. und 40. Schwangerschaftswoche).

Bei 18 überlebenden Patienten wurde ebenfalls die HDTR zwischen der 31. und 40. Schwangerschaftswoche in Abhängigkeit vom maximalem Beatmungsspitzenndruck analysiert. Bei den Kindern mit einem  $PiP < 30 \text{ cmH}_2\text{O}$  ( $n=13$ ) betrug die mittlere HDTR  $0,276 \pm 0,082$  und bei Kindern mit  $PiP > 30 \text{ cmH}_2\text{O}$  ( $n=5$ )  $0,248 \pm 0,027$ . Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der HDTR und Beatmungsspitzenndruck bestand nicht ( $p > 0,05$ ).

**Abbildung 13:** Die HDTR bei überlebenden Patienten zwischen der 31. und 40. Schwangerschaftswoche und der Beatmungsspitzenndruck.



Fälle:  $n=18$ ;

SSW – Schwangerschaftswoche;

$PiP_{max} > 30$  - Patienten, die mit einem maximalem Beatmungsspitzenndruck beatmet wurden, der höher als  $30 \text{ cmH}_2\text{O}$  war;

$PiP_{max} < 30$  - Patienten, deren maximaler Beatmungsspitzenndruck  $30 \text{ cmH}_2\text{O}$  nicht überschritt.