

5. DISKUSSION

Die kongenitale Zwerchfellhernie stellt eine der häufigsten Ursachen für die Malposition des fetalen Herzens dar (Comstock, 1987; Allan and Lockhart, 1993). In einer Studie, die 83 Feten mit abnormer Herzposition erfasste, wurde in 55 Fällen mit Dextroposition des Herzens als Ursache die linksseitige kongenitale Zwerchfellhernie festgestellt (Allan and Lockhart, 1993).

Bei gesunden Feten mit normaler Herzposition beträgt der Winkel zwischen Septum interventrikulare und einer Linie zwischen dem Sternum und der Wirbelsäule $45^{\circ} \pm 20^{\circ}$ in der Vierkammerblickeinstellung (Comstock, 1987). Der Großteil des Herzens, einschließlich der Hälfte des linken Vorhofes, der linke Ventrikel und der Großteil des rechten Ventrikels liegen in der linken Thoraxseite (Comstock, 1987).

Bei kongenitaler Zwerchfellhernie führen die in den Thorax prolabierte Abdominalorgane zur Verdrängung des Herzens und der Lunge aus ihrer normalen Position (Allan and Lockhart, 1993; Allan et al., 1996). Allan und Lockhart stellten bei der Untersuchung von 55 Fällen mit linksseitiger kongenitaler Zwerchfellhernie fest, dass bei dieser Malformation das Herz in die rechte Thoraxhälfte verlagert ist und bei Vierkammerblickeinstellung das Septum interventrikulare parallel zu der Linie, die durch Sternum und Wirbelsäule verläuft und den Thorax in zwei gleiche Hälften teilt, verläuft (Allan and Lockhart, 1993). Der Winkel zwischen dieser Linie und dem Septum interventrikulare entspricht dem Winkel α , der in der vorliegenden Arbeit zur Quantifizierung der Herzorientierung gemessen wurde.

Die Ergebnisse vorliegender Arbeit bestätigen nur zum Teil die Studie von Allan und Lockhart. Bei kongenitaler linksseitiger Zwerchfellhernie besteht insgesamt die Tendenz zu einem kleineren Winkel α bis hin zum parallelen Verlauf des Septum interventrikulare zu der sagittalen Mittellinie. Bei dem Durchschnitt der untersuchten Patienten mit kongenitaler Zwerchfellhernie lag der Wert der Herzorientierung außerhalb des Normbereiches. Der Median des Winkels α betrug $13,8^{\circ}$ (Range 0° - 41°) und war damit deutlich kleiner als bei gesunden Feten. Wie klein der Winkel α war, hing

vom Ausprägungsgrad der kongenitalen Zwerchfellhernie und dem Verdrängungsmechanismus des Herzens durch die in den Thorax prolabierte Abdominalorgane ab. Dem steigenden intrathorakalen Druck bei linksseitiger kongenitaler Zwerchfellhernie weicht das Herz entweder vorwiegend durch die Verlagerung nach rechts mit weniger ausgeprägter Änderung der Herzorientierung aus oder durch eine stärkere Deviation der Herzachse, die zu flacherem Winkel α führt, ohne sich wesentlich nach rechts zu verlagern.

In der vorliegenden Arbeit blieb insgesamt die Herzorientierung im Laufe der Schwangerschaft weitestgehend konstant. Mit dem zunehmenden Schwangerschaftsalter läßt sich die Herzorientierung durch die in den Thorax prolabierten Organe weniger beeinflussen. Ab der 20. Schwangerschaftswoche führt die Verdrängung des Mediastinums und der Lungen durch die in den Thorax prolabierten Abdominalorgane nicht mehr zu Änderung der Herzorientierung, aber zur Verdrängung des Herzens und damit zu einer größeren HDTR. Auch in Untersuchungen an gesunden Feten wurde eine ab der dreizehnten Schwangerschaftswoche konstant bleibende Herzorientierung beobachtet (Comstock, 1987). Die Schlußfolgerung daraus ist, dass eine erst spät in der Schwangerschaft stattgefundene Herniation der Abdominalorgane in den Thorax nicht zu einer Deviation der Herzachse führen würde. Lediglich die HDTR des Herzens würde ein Maß für das Verdrängungsgrad des Mediastinums und die Druckverhältnisse im Thorax sein.

In einer retrospektiven Multicenter-Studie wurden potentielle pränatale Prognosefaktoren an 91 Patienten mit isolierter linksseitiger kongenitaler Zwerchfellhernie pränatal sonographisch untersucht. Dabei wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Mortalität und der Mediastinalverschiebung in Kombination mit Polyhydramnion und intrathorakalem Magen festgestellt. Bei Vorhandensein dieser drei Faktoren betrug die Mortalität 94%. Bei Fehlen dieser Faktoren bestand 20%-ige Mortalität. Keiner der untersuchten Faktoren wies einzeln einen signifikanten Zusammenhang mit der Mortalität auf (Dommergues et al., 1996). Die Schwäche dieser Studie bezüglich zur Mediastinalverschiebung bestand in der fehlenden Graduierung und Objektivierung des Ausmaßes der Mediastinalverschiebung. Bis jetzt gab es keine Studien, die das Maß der Mediastinalverschiebung objektiv und reproduzierbar anhand der Herzposition pränatal

erfasst hätten. Die Mediastinalverschiebung wurde in vorliegender Arbeit anhand der Herzposition quantifiziert. Die Herzposition wiederum wurde bezüglich der Deviation der Herzachse (Herzorientierung) und der Herzlokalisierung analysiert.

In einer postnatal durchgeführten Untersuchung wurde die kardiale Malposition bei kongenitaler Zwerchfellhernie anhand des Winkels zwischen dem Septum interventrikuläre und sagitaler Fläche durch die Thoraxmitte objektiviert (Baumgart et al., 1998b). Dreiundzwanzig Neugeborene mit kongenitaler Zwerchfelhernie und ECMO-Bedarf wurden unmittelbar nach der Geburt und nach operativer Behandlung echokardiographisch untersucht. Vor der operativen Behandlung wurde kein Unterschied der kardialen Deviation zwischen den überlebenden und später verstorbenen Patienten festgestellt, aber nach der operativen Behandlung blieb, im Unterschied zu den überlebenden Patienten, bei später verstorbenen Patienten die kardiale Deviation weiterhin bestehen (Baumgart et al., 1998b).

Die vorliegende Studie stellte ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Herzorientierung und dem Outcome oder dem Beatmungsspitzendruck, als dem Ausdruck der Schwere der pulmonalen Hypoplasie, fest. Insgesamt wiesen aber die verstorbenen Patienten flachere Winkel α auf als die überlebenden. Die gleiche Tendenz wurde bei der Analyse des Zusammenhanges von der Herzorientierung und dem Beatmungsspitzendruckes festgestellt. Patienten mit $PiP > 30 \text{ cmH}_2\text{O}$ zeigten im Laufe der untersuchten Schwangerschaftsperiode einen durchschnittlich kleineren Winkel α als die Patienten mit minderen Beatmungsspitzendrücken.

Die Mediastinalverschiebung erschwert maßgeblich nicht nur die postnatale Adaptation der Neugeborenen mit kongenitaler Zwerchfellhernie, sondern ist auch ein Hinweis für das Ausmaß der Störung der kardiopulmonalen Entwicklung. Die pathophysiologischen Zusammenhänge der Mediastinalverschiebung wurden in mehreren Studien untersucht:

- Hämodynamische Auswirkungen auf die fetale Herzentwicklung (Karamanoukian et al., 1995);
- Auswirkungen auf den fetalen systemischen Kreislauf (Sato et al., 2005);

- Mechanische Behinderung der Herz- und Lungenentwicklung durch den gesteigerten intrathorakalen Druck (Karamanoukian et al., 1996a; Karamanoukian et al., 1996b; O'Toole et al., 1996);
- Störungen des Überganges vom fetalen zum neonatalen Kreislauf (Olivet et al., 1978).

In einer quantitativen anatomischen Untersuchung der Herzen von acht verstorbenen Neugeborenen mit kongenitaler linksseitiger Zwerchfellhernie wurden signifikant verringerte kardiale Maße festgestellt, die auf die Hypoplasie des linken Vorhofes, des linken Ventrikels und des Septum interventrikulare zurückzuführen waren (Siebert et al., 1984). Die Autoren dieser Studie kamen zu der Vermutung, dass diese anatomischen Veränderungen des fetalen Herzens auf die mediastinale Kompression zurückzuführen waren, die zur Verminderung der diastolischen Füllung des linken Ventrikels führt. Das unterentwickelte Myokardium des linken Ventrikels stellt einen wichtigen Faktor in der Pathogenese der kardialen Insuffizienz bei Patienten mit linksseitiger Zwerchfellhernie dar (Siebert et al., 1984; Schwartz et al., 1994). Dies wurde durch eine retrospektive echokardiographische Untersuchung an zwanzig Patienten mit linksseitiger kongenitaler Zwerchfellhernie und ohne signifikante kongenitale Herzmissbildung bestätigt (Schwartz et al., 1994). Die linksventrikulären Maße bei Neugeborenen mit kongenitaler Zwerchfellhernie waren signifikant niedriger als bei Neugeborenen mit anderen Ursachen für die pulmonale Hypertension. Darüber hinaus wiesen die Neugeborenen, die vor der operativen Versorgung ECMO benötigten, signifikant niedrigere linksventrikuläre Maße als andere Neugeborene mit kongenitaler Zwerchfellhernie auf, die kein ECMO benötigten. Diese Studie kam zu der Schlussfolgerung, dass das Maß der linksventrikulären Hypotrophie helfen kann, den Bedarf der ECMO vorauszusehen und ein Hinweis für das Outcome der Patienten mit kongenitaler Zwerchfellhernie zu sein (Schwartz et al., 1994). Allerdings gibt es Studien, die die Assoziation der linksventrikulären Hypotrophie mit der Pathogenese und der Prognose der kongenitalen Zwerchfellhernie in Frage stellen (VanderWall et al., 1997; Correia-Pinto et al., 2000). Eine an Ratten durchgeführte Untersuchung fand keinen Unterschied in der Herzentwicklung von 38 Fällen mit nitrofeninduzierter Zwerchfellhernie zu 30 Fällen ohne Zwerchfellhernie (Correia-Pinto et al., 2000). Für den Vergleich wurden der kardioventrikuläre und der linksventrikuläre Indizes bestimmt. Der kardioventrikuläre Index ist das Verhältnis des Volumens des linken Ventrikels zum Volumen des rechten

Ventrikels. Der linksventrikuläre Index errechnet sich aus dem Verhältnis des linksventrikulären Maßes zum Körpergewicht. Eine echokardiographische Studie an zwölf Feten mit kongenitaler Zwerchfellhernie fand zwar verminderte linksventrikuläre Maße aber keinen signifikanten Unterschied in der Herzentwicklung zwischen den Überlebenden und Verstorbenen (VanderWall et al., 1997).

Die kontroversen Meinungen über die linksventrikuläre Hypoplasie bei kongenitaler Zwerchfellhernie führten zu den Überlegungen, die Störung der Herzentwicklung und ihr Ausmaß durch andere Parameter zu verifizieren. In einer echokardiographischen Untersuchung von neunzehn Feten mit kongenitaler diaphragmatischer Hernie beobachtete man bei allen Feten eine veränderte Position des Herzens (Crawford et al., 1989). In den insgesamt vierzehn Fällen mit isolierter linksseitiger Zwerchfellhernie befand sich bei 13 Feten das Herz komplett in der rechten Thoraxhälfte. Die linksventrikuläre Hypoplasie wurde in Fällen mit isolierter kongenitaler Zwerchfellhernie untersucht. Das Auftreten der linksventrikulären Hypoplasie vor der 24. Schwangerschaftswoche bei insgesamt vier Feten war mit einer hundertprozentigen Mortalität in der neugeborenen Periode assoziiert. Crawford und Mitarb. vermuteten, dass die Distorsion thorakaler Venen als Folge der Verdrängung des Herzens aus seiner normalen Position pränatal in der Reduktion des Blutflusses durch das Foramen ovale resultieren würde (Crawford et al., 1989).

In einem experimentellen Modell wurde festgestellt, dass das Gewicht des Herzens, des Septum interventrikulare, des linken Vorhofes und des linken Ventrikels bei kongenitaler linksseitiger Zwerchfellhernie gegenüber der Kontrollgruppe signifikant verringert waren (Karamanoukian et al., 1995). Durch die Messungen der DNA/Protein-Verhältnisse wurde die Vermutung von Siebert und Mitarb. bestätigt, dass die verringerten linksventrikulären Maße auf die Hypoplasie des linken Ventrikels und nicht auf die Atrophie oder Atrophie in Kombination mit Hypoplasie zurückzuführen sind (Siebert et al., 1984; Karamanoukian et al., 1995). Allerdings muss auf den Unterschied der linksventrikulären Hypoplasie bei kongenitaler Zwerchfellhernie zum hypoplastischen Linksherz-Syndrom (HLHS) hingewiesen werden, der Atresie oder Stenose der Aorten- und Mitralklappe, schwere linksventrikuläre Hypoplasie und Hypoplasie der proximalen Aorta beinhaltet (Zahka et al., 1993; Karamanoukian et al., 1995). Außerdem haben Karamanoukian und Mitarb. die Diameter des Ductus arteriosus, des

pulmonalarteriellen Stammes und des Aortenstammes gemessen. Das erhöhte Verhältnis der Diameter des Aortenstammes zum pulmonalarteriellen, der vergrößerte Diameter des Ductus arteriosus gegenüber der Kontrollgruppe ohne Zwerchfellhernie und die linksatriale Hypoplasie führten zu der Schlussfolgerung eines verringerten Rechts-links-Shunts durch das Foramen ovale (Karamanoukian et al., 1995).

Bei einem normalen fetalen Kreislauf fließt das oxygenierte Blut aus der Vena umbilicalis mit 50-60% durch die Vena cava inferior und der Rest zur Vena portae und dem Ductus venosus. Dieser der Vena cava inferior parallel geschaltete Blutfluss durchströmt teilweise die Leber oder umgeht sie über den Ductus venosus und gelangt wieder in die Vena cava inferior. Studien haben gezeigt, dass das gut oxygenierte Blut aus der Leberdurchblutung und dem Ductus venosus sich nur geringfügig mit dem Blut der Vena cava inferior vermischt (Edelstone et al., 1978; Edelstone and Rudolph, 1979). Diese gut oxygenierte Menge passiert die Vena cava inferior, um direkt, ohne sich mit dem Blut des rechten Vorhofes zu vermischen, durch das Foramen ovale in den linken Vorhof und dann über die Mitralklappe in den linken Ventrikel zu gelangen (Edelstone and Rudolph, 1979; Kiserud et al., 1992).

Bei Feten mit kongenitaler Zwerchfellhernie ist der Blutfluss durch das Foramen ovale in den linken Vorhof und demzufolge auch in den linken Ventrikel verringert (Karamanoukian et al., 1995). Für eine adäquate Entwicklung des linken Ventrikels ist der ungehinderte Durchfluss des gut oxygenierten Blutes aus dem portalen Kreislauf durch das Foramen ovale zum linken Herzen unabdingbar (Allan et al., 1996). Das Blut, das vom linken Ventrikel zur Aorta ascendens gepumpt wird, versorgt unter anderem auch das Myokard. Die kardiale Deviation führt zur Störung der Hämodynamik des Blutflusses. Die Änderung der Orientierung der Herzachse führt zur Störung der optimalen Einstellung des Foramen ovale, um den von unten kommenden und durch den Ductus venosus geflossenen gut oxygenierten Blutstrom mit erhöhtem Druck direkt aus der Vena cava inferior in das linke Atrium zu leiten (Kiserud et al., 1992).

Diese Hypothese geht auch mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie konform, da die verstorbenen Patienten im Durchschnitt kleinere Winkel α hatten als die überlebenden. Der gleiche Zusammenhang wurde zwischen der Herzorientierung und dem Beatmungsspitzenndruck beobachtet. Die Verdrängung des Herzens durch die in

den Thorax prolabierte Abdominalorgane führt wiederum zur Änderung der Druck- und Flussverhältnisse in der Vena cava inferior, die seinerseits zur Störung der Anpassung der Hämodynamik zur anatomischen Einstellung im Herzen führt (Sato et al., 2005). Zusammengefasst stellt man fest, dass die Mediastinalverschiebung den Blutfluss durch den linken Ventrikel wesentlich beeinflusst.

Eine dopplersonographische Arbeit, die 14 Patienten mit antenatal diagnostizierter kongenitaler Zwerchfellhernie erfasste, stellte fest, dass die Überlebenden pränatal einen signifikant niedrigeren mittleren Preload-Index der Vena cava inferior (PLI_{IVC}) aufwiesen als die Verstorbenen (Sato et al., 2005). Der PLI_{IVC} ist das Verhältnis der Spitzenflussgeschwindigkeit während atrialer Kontraktion zur Spitzenflussgeschwindigkeit während der ventrikulären Systole (Kanzaki and Chiba, 1990). Der intrathorakale Druck beeinflusst stark den PLI_{IVC} . Der PLI_{IVC} ist ebenfalls höher bei Feten mit Herzanomalien und bei Feten, die Hydrops entwickeln (Kanzaki and Chiba, 1990). Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen die Hypothese, dass die Mediastinalverschiebung, hervorgerufen seitens der in den Thorax prolabierter Organe, einen optimalen Blutfluss zum Herzen verhindert und sich auf den systemischen Kreislauf auswirkt.

Ein weiterer Pathomechanismus, der zur Verringerung des Blutflusses zum linken Ventrikel führt, ist die durch die Zwerchfellhernie gestörte Lungenentwicklung, die zu einem verminderten Blutfluss aus den Venae pulmonales führt. Zwar ist ein niedriger pulmonaler Blutfluss und hoher pulmonaler Gefäßwiderstand in utero physiologisch, bei Feten mit kongenitaler Zwerchfellhernie ist das jedoch stärker ausgeprägt (Morin and Stenmark, 1995). Die in den Thorax verlagerten Organe, die zur Lungenkompression während der pseudoglandulären Phase der Entwicklung führen, bewirken eine Hypoplasie der Luftwege, der Gefäße und der Alveolen (Reid, 1977).

Der erhöhte intrathorakale Druck bei kongenitaler Zwerchfellhernie führt auch mechanisch zur Störung der Herzentwicklung (Karamanoukian et al., 1996a; Karamanoukian et al., 1996b; O'Toole et al., 1996). Diese Vermutung wurde in einer tierexperimentellen Studie, in der die Herzentwicklung bei Schafen nach trachealer Ligation oder nach dem Verschluss des diaphragmatischen Defektes nach Reposition der prolabierten Organe beurteilt wurde, bestätigt. Nach anatomischer Dissektion

wurden die Herzmaße analysiert und mit den Herzmaßen von Schafen mit kongenitaler Zwerchfellhernie, bei denen keine operative Intervention unternommen wurde, und von Schafen ohne kongenitale Zwerchfellhernie verglichen (Karamanoukian et al., 1996a). Die Schafe, bei denen der Zwerchfelldefekt verschlossen wurde, zeigten keinen Unterschied zu den Herzmaßen bei Schafen ohne kongenitale Zwerchfellhernie, während die Schafe nach trachealer Ligation ähnliche Herzmaße aufwiesen wie die Schafe mit kongenitaler Zwerchfellhernie und ohne operative Intervention. Die gestörte Herzentwicklung äußerte sich in vermindertem totalen Herzgewicht, verminderten septalen, linksventrikulären und kombinierten atrialen Gewichten bei normalen rechtsventrikulären Maßen. Das verminderte totale Herzgewicht wurde hauptsächlich durch die linksventrikuläre Hypoplasie bedingt. Diese Studie kam zu der Schlussfolgerung, dass, obwohl die tracheale Ligation zur Induktion der Lungenentwicklung führt, der bestehen bleibender hoher intrathorakaler Druck die adäquate Herzentwicklung hindert.

Als Folge der linksventrikulären Hypoplasie kommt es zur kardialen Dysfunktion, die zu vermindertem kardialen Output, niedrigem systemischen Blutdruck, größerem Rechts-links-Shunt, Hypoxie und Azidose führt. Die pulmonale Hypertonie trägt wesentlich zur Entwicklung dieser Symptomatik bei (Karamanoukian et al., 1995). Geleitet von der Idee, dass bei gesunden Feten die Herzentwicklung eng mit der Lungenentwicklung verbunden ist, wurde in einer tierexperimentellen Studie der Zusammenhang zwischen dem Herz- und dem Lungengewicht bei kongenitaler Zwerchfellhernie untersucht und mit der Korrelation der Herz- und Lungenentwicklung bei normalen Schafen verglichen (Karamanoukian et al., 1996b). Die Studie stellte einen signifikanten Unterschied der Regressionskurven von Herz- und Lungengewichtsentwicklung bei kongenitaler Zwerchfellhernie zur normalen Entwicklung fest. Auch bei kongenitaler Zwerchfellhernie zeigte das Herzgewicht eine enge Korrelation zum Lungengewicht. In einer pädiatrischen retrospektiven Untersuchung an 32 Neugeborenen mit antenatal diagnostizierter kongenitaler Zwerchfellhernie wurde der enge Zusammenhang zwischen der Herz- und Lungenentwicklung bestätigt (Thebaud et al., 1997). Die Autoren stellten eine Korrelation zwischen dem kardioventrikulären Index und der pulmonalen Hypoplasie fest. Wenn man bedenkt, dass sowohl die pulmonale Hypoplasie als auch die linksventrikuläre Hypoplasie maßgeblich das Outcome der Patienten mit kongenitaler Zwerchfellhernie beeinflussen, so wird auch die Korrelation

des kardioventrikulären Indexes mit dem Outcome bei diesen Neugeborenen verständlich (Thebaud et al., 1997). Eine Tendenz des kardioventrikulären Indexes, bei den Überlebenden zu sinken, während es bei den verstorbenen Patienten in der fetalen Periode eine steigende Tendenz zeigte, wurde ebenfalls festgestellt. Diese Tatsache war auf das Wachstum des linken Ventrikels zurückzuführen, da das Wachstum des rechten Ventrikels sowohl bei Überlebenden als auch bei Verstorbenen die gleiche Kinetik aufwies. Die geschilderten Zusammenhänge als Folgen des hohen intrathorakalen Druckes bei kongenitaler Zwerchfellhernie werden durch die Ergebnisse unserer Studie klarer, wenn man die Entwicklung der HDTR im Verlaufe der Schwangerschaft betrachtet. Mit dem Fortschreiten der Schwangerschaft tendiert die HDTR immer größer zu werden und damit entfernt sich das Herz immer mehr von seiner normalen Lokalisation. Dies ist deutlicher bei Fällen mit schlechtem Outcome und höheren Beatmungsspitzen drücken ausgeprägt. Die HDTR lässt nicht nur Schlüsse über die Herzentwicklung ziehen, sondern auch über den Ausprägungsgrad der pulmonalen Hypoplasie.

Durch die pulmonale Hypoplasie verursachte ventilatorische Effekte in Zusammenhang mit den hämodynamischen Abnormitäten führen zu einer enormen Verschlechterung des Zustandes der Neugeborenen mit kongenitaler Zwerchfellhernie (Olivet et al., 1978; Karamanoukian et al., 1995). Als Konsequenz der abnormen intrathorakalen Verhältnisse kommt es bei der Geburt zur Störung des Überganges vom fetalen zum neonatalen Kreislauf. Bei gesunden Neugeborenen reduziert sich mit dem Einsetzen der Atmung der Druck in den Lungen drastisch und es erfolgt daraufhin ein Durchstrom des Lungenkapillarnetzes. Dadurch sinkt der Druck im rechten Atrium verglichen mit dem im linken. Durch diese Druckumkehr in den Atrien wird der Shunt zwischen linkem und rechtem Atrium funktionell geschlossen. Durch das Abnabeln nach der Geburt fällt auch das Niederdruckgebiet der Plazenta weg und der periphere Widerstand im großen Kreislauf steigt an, was auch hier zu einer Druckumkehr zwischen Aorta und Truncus pulmonalis führt. Der vorgeburtliche Rechts-Links-Shunt über den Ductus arteriosus wird zu einem Links-Rechts-Shunt umgedreht. Die Sauerstoffsättigung in der Aorta nimmt durch die Lungenatmung zu, denn das Blut wird nun direkt in den Lungen des Kindes oxygeniert. Folglich kommt es in der Wand des Ductus arteriosus zur Kontraktion der glatten Muskulatur und damit zum funktionellen Verschluss. Bei Neugeborenen mit kongenitaler Zwerchfellhernie sind die normalen

Druckveränderungen nach der Geburt durch die pulmonale und linksventrikuläre Hypoplasie erheblich gestört. Das wurde auch in einer tierexperimentellen Studie, die die postnatale hämodynamische Adaptation bei Schafen mit kongenitaler Zwerchfellhernie untersuchte und mit der Hämodynamik von normalen Schafen verglich, bestätigt (Olivet et al., 1978). Bei Schafen mit kongenitaler Zwerchfellhernie wurde pulmonale Hypertonie festgestellt. Sie wiesen einen höheren pulmonalarteriellen Druck und zweimal größeren Wert des Verhältnisses von pulmonalarteriellem Widerstand zu dem systemischen Widerstand auf. Die normalen Schafe wiesen bessere Sauerstoffsättigung und größeren mittleren Herzindex auf. Der Herzindex ist das Verhältnis vom Herzminutenvolumen zur Körperoberfläche. Die konstant niedrige arterielle Sauerstoffsättigung, mit einem kleinen Unterschied zwischen dem prä- und postduktalen Bereich, führte zu der Vermutung eines Rechts-links-Shunts auf der Vorhofebene oder eines physiologischen Shunts durch die hypoplastischen, nicht entfalteten Lungen. Die nachfolgende Dekompression durch die operative Verschließung der Zwerchfellhernie führte nicht zur Expansion der hypoplastischen Lungen, lediglich eine vorübergehende Verbesserung der Hämodynamik war in einigen Fällen zu verzeichnen.

Die pulmonale Hypoplasie und ihre Folgen haben entscheidenden Einfluß auf die Mortalität und Morbidität der Patienten mit kongenitaler Zwerchfellhernie (Harrison et al., 1981; Bohn et al., 1987; Stefanutti et al., 2004; Cortes et al., 2005). Allerdings lassen sich die Maße der fetalen Lunge und damit auch der Grad der pulmonalen Hypoplasie sonographisch schlecht einschätzen. Da die Lungen eine Kegelform haben, ist eine zuverlässige Biometrie der fetalen Lunge erschwert. Die bei kongenitaler Zwerchfellhernie prolabierte Organe stellen einen zusätzlichen Störfaktor für die genaue Einschätzung der Lungenmaße dar. Das führte zu den Bestrebungen, die Lungenfunktion durch die Doppler-sonographische Erfassung des bewegten Flüssigkeitsvolumens in Mund und Nase oder direkt in der fetalen Trachea während der fetalen Atmung zu beurteilen (Badalian et al., 1994; Kalache et al., 1998). Andererseits führt die Kompression durch die prolabierte Organe nicht nur zur Beeinträchtigung der Lungenentwicklung, sondern auch zur Mediastinalverschiebung. Damit könnte man das Ausmaß der Beeinträchtigung der Lungenentwicklung durch die Objektivierung der Mediastinalverschiebung indirekt erfassen. So wäre man in der Lage, die Lungenhypoplasie und die linksventrikuläre Hypotrophie einzuschätzen und damit eine

Aussage über die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit kongenitaler Zwerchfellhernie zu treffen. Nach der Geburt kann die Lungenentwicklung anhand der Beatmungsparameter beurteilt werden (O'Rourke et al., 1988; Wilson et al., 1991; Norden et al., 1994). Postnatal wurde der Ausprägungsgrad der pulmonalen Hypoplasie durch den für eine ausreichende Oxygenierung erforderlichen Beatmungsspitzen- druck (PiP) erfasst. Um den Einfluss der HDTR bei kongenitaler diaphragmatischer Hernie auf das Outcome zu verifizieren, wurde der Zusammenhang zwischen der Herzposition und postnatal maximal erforderlichem inspiratorischen Druck (PiPmax) untersucht. Patienten, die höhere Beatmungsspitzen- drücke benötigten, wiesen in der pränatalen Periode größere HDTR auf. Der Unterschied in der HDTR zwischen den Kindern mit $\text{PiPmax} > 30 \text{ cmH}_2\text{O}$ und $\text{PiPmax} < 30 \text{ cmH}_2\text{O}$ wurde gegen Ende der Schwangerschaft noch deutlicher. Auch bei Patienten mit Messungen der Position des Herzens im zweiten Zeitintervall zwischen der 31. und 40. Schwangerschaftswoche wurde ein deutlicher Unterschied in der HDTR festgestellt. Die HDTR bei Patienten mit höheren inspiratorischen Drücken wies größere Werte auf als die der Patienten mit niedrigeren inspiratorischen Drücken. Dieses Ergebnis verdeutlicht die Bedeutung der HDTR als einen Parameter zur Schätzung des Ausprägungsgrades der pulmonalen Hypoplasie. Dieser Zusammenhang benötigt allerdings eine Bestätigung durch weitere Untersuchungen.

Die kongenitale Zwerchfellhernie gehört zu den Fehlbildungen, die von einem chirurgischen fetalen Eingriff profitieren könnten. Der Schaden, der sekundär zu dieser Malformation entsteht, könnte durch eine pränatale Intervention verhindert oder zumindest verringert werden. Zu solchen Schäden gehören die Lungenhypoplasie und die linksventrikuläre Hypotrophie. Eine Reduktion der Raumforderung durch die in den Thorax herniierten Organe und Schließung des Zwerchfelldefektes würde zur Verbesserung des respiratorischen und kardiovaskulären Zustandes nach der Geburt und eventuell zum Überleben führen (Adzick et al., 1985b; Smith et al., 2002; Hosie et al., 2005).

Die fetale Chirurgie der kongenitalen Zwerchfelhernie hat große Fortschritte gemacht. Sie verzeichnet drei Entwicklungsphasen:

- den offenen endgültigen Verschluss des Zwerchfelldefektes,
- die tracheale Okklusion mit offener Technik und

- die tracheale Okklusion mit endoskopischer oder „fetoskopischer“ Technik.

Die ersten therapeutischen Versuche des chirurgischen Verschlusses der menschlichen fetalen Zwerchfellhernie waren nicht erfolgreich (Harrison et al., 1990). Die Reposition der fetalen Leber aus dem Thorax in das Abdomen führte zum Abknicken der Lebervene und zum fetalen Tod. Von den 21 Feten, die mit offener fetaler Chirurgie behandelt wurden, überlebten nur 5 (21%) (Harrison et al., 1993). Gerade aber die Patienten mit der in den Thorax prolabierte Leber haben eine schlechte Prognose und hätten von einer fetalen Korrektur profitieren können. Die offene fetale Chirurgie der kongenitalen Zwerchfellhernie wurde verlassen.

Die zur Zeit beste fetale chirurgische Option ist die fetoskopische tracheale Okklusion (Deprest et al., 2004; Kohl et al., 2006). Die Grundlage dieser Operation entstand aus der Beobachtung, dass bei Atresie der oberen Luftwege übergroße Lungen entstehen. Die Ursache hierfür liegt in der Dynamik des Fruchtwassers, das teilweise in den Lungen produziert wird. Fehlt der Widerstand der Glottis, die einen Druckgradienten zwischen Luftwegen und Amnionhöhle unterhält, oder besteht ein erhebliches Oligohydramnion, so ist das Ergebnis eine Lungenhypoplasie. Umgekehrt führt ein erhöhter hydrostatischer Druck in den Luftwegen zu hyperplastischen Lungen. Dieses Prinzip wird für die fetale Therapie der lebensgefährlichen Lungenhypoplasie bei angeborener Zwerchfellhernie genutzt (DiFiore et al., 1994).

Deprest und Mitarbeiter haben bei 21 Patienten mit angeborener Zwerchfellhernie eine fetoskopische Trachealokklusion vorgenommen. Die mittlere Operationszeit betrug 20 min. Von den ersten 10 Patienten überlebten 30%, von den nächsten 11 Patienten überlebten 63,6%. Dieser deutliche Unterschied wird von den Autoren zurückgeführt auf eine frühzeitigere Tracheaokklusion (im 2. statt im 3. Trimester), der Verwendung von Periduralanästhesie und einer pränatalen Entfernung des Trachealballons bei den Patienten der zweiten Gruppe. Von 12 Patienten, die innerhalb des gleichen Zeitraums die Kriterien für den pränatalen Eingriff erfüllten, dieser jedoch von den Eltern abgelehnt wurde, verstarben 11 an den Folgen der Lungenhypoplasie (Deprest et al., 2004). Die Ergebnisse anderer Arbeiten lassen dagegen vermuten, dass man durch eine spätere Trachealocclusion (zwischen der 29. und 32. SSW) bessere Ergebnisse erreichen kann (Kohl et al., 2006). Der Zeitpunkt der Trachealokklusion spielt somit eine wichtige Rolle.

Die klinische Relevanz vorliegender Arbeit liegt zunächst darin, dass die Messung einer stark abweichenden Herzposition schon vermutlich solche Feten erkennen lässt, bei denen nachgeburtlich eine ECMO Therapie zur Verbesserung ihrer Prognose erwünscht wäre. Hierdurch ließe sich eine in-utero Verlegung der Feten in ein spezialisiertes ECMO Zentrum planen. Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen vermuten, dass die vorgeburtliche Bestimmung der Herzlokalisation (HDTR) bei Ungeborenen mit Zwerchfellhernie mittels der entwickelten Methode auch zur Patientenauswahl für den noch spät in der Schwangerschaft durchführbaren Eingriff, Anwendung finden könnte.

Um zu entscheiden, welche Patienten für eine fetale Intervention in Frage kommen, ist es notwendig, diejenigen zu identifizieren, die mit ausschließlich postnataler Therapie nicht überleben würden (Cass, 2005). Die fetale chirurgische Therapie kommt nur für die am schwersten betroffenen Feten mit 25% oder weniger Überlebenschancen in Frage (Cass, 2005). Für die Einschätzung der Überlebenschancen hat sich mittlerweile die Lung-To-Head Ratio durchgesetzt (Deprest et al., 2006; Jani et al., 2006b). In vorliegender Arbeit entwickelte Methode könnte dieses Verfahren zur Patientenauswahl sinnvoll ergänzen.

Wenn man die HDTR analysiert, so stellt man fest, dass sich die Werte von postnatal verstorbenen und überlebenden Patienten im Zeitintervall zwischen der 21. und 30. Schwangerschaftswoche nicht signifikant ($p=0,476$) unterscheiden. Allerdings kommt es im Verlauf der Schwangerschaft zu einer starken Zunahme der HDTR der postnatal verstorbenen Patienten, während bei Überlebenden keine signifikante Änderung der HDTR festgestellt wurde. Im Zeitintervall zwischen der 31. und 40. Schwangerschaftswoche unterschieden sich die HDTR-Werte von postnatal verstorbenen und überlebenden Patienten signifikant ($p=0,037$). Daraus folgt, dass die HDTR zwar eine Vorhersage des Outcomes ermöglicht, aber keinen geeigneten prädiktiven Parameter für die fetale Chirurgie darstellt, da sie eine Einschätzung der Überlebenschancen erst gegen Ende der Schwangerschaft zulässt.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Methode vorgestellt, die erstmals eine objektive und reproduzierbare Quantifizierung der Mediastinalverschiebung ermöglicht.

Die Mediastinalverschiebung stellt einen aufschlußreichen Aspekt der kongenitalen Zwerchfellhernie dar, der viele pathophysiologische Zusammenhänge dieser Malformation aufdeckt. Die Mediastinalverschiebung lässt aber erst gegen Ende der Schwangerschaft eine zuverlässige Prognoseeinschätzung zu, und ist damit für die Therapieentscheidung während der Schwangerschaft und zur Planung des Schwangerschaftsverlaufs nicht geeignet. Dies erklärt auch das Scheitern bisheriger Versuche, die Überlebenswahrscheinlichkeit schon im zweiten Trimester der Schwangerschaft mit 2D-Sonographie zuverlässig einzuschätzen. Die Beeinträchtigung der Entwicklung der Lungenfunktion setzt zwar früh mit der Manifestation der kongenitalen Zwerchfellhernie ein, die komplizierten räumlichen Verhältnisse im Thorax machen die zuverlässige Einschätzung der Auswirkungen der kongenitalen Zwerchfellhernie mit 2D-Sonographie unmöglich. Die Problematik dieser Malformation kann nicht auf die Einschätzung der Fläche der Lunge oder der prolabierten Organe reduziert werden. Die Dynamik der Herniation, der Zeitpunkt ihrer Entstehung, die Anpassungsmöglichkeiten der Organe und des gesamten Organismus und letztendlich die Ausweichmodalitäten der komprimierten Organe müssen berücksichtigt werden.

Genauere Einblicke in die räumlichen Verhältnisse im Thorax und eine bessere Einschätzung des fetalen Lungenvolumens ermöglicht die 3D-Sonographie (Kalache et al., 2003; Ruano et al., 2004a). Dabei ist die multiplanare Methode hinsichtlich der interobserver Variabilität der Rotationstechnik (VOCAL) überlegen (Kalache et al., 2003). In der Arbeit von Kalache u. Mitarb. zeigten beide Methoden bei der Einschätzung des Lungenvolumens bei 32 Feten mit hohem Risiko für eine pulmonale Hypoplasie eine gute Korrelation zueinander (Kalache et al., 2003). Die 3D-Sonographie zeigte ebenfalls eine hohe Übereinstimmung mit MRT bei der Einschätzung des fetalen Lungenvolumens bei kongenitaler Zwerchfellhernie (Ruano et al., 2004b).

In manchen Fällen ist es schwierig, die kongenitale Zwerchfellhernie von cystischen Lungenmalformationen zu differenzieren. Bei diesen Patienten erhöht die fetale MRT die diagnostische Genauigkeit (Hubbard et al., 1999; Walsh et al., 2000). Die MRT ermöglicht auch eine gute Einschätzung der Ausprägung der pulmonalen Hypoplasie bei der in den Thorax hernierten Leber (Walsh et al., 2000; Brewerton et al., 2005). Die Studie von Brewerton definierte aus 141 MRT-Untersuchungen von normalen Lungen

Grenzwerte für das Verhältnis der Signalintensität der Lunge zur Leber (LLSIR), die eine 95%-Prediktion der normalen Lungenmaße erlaubt. Bei Feten mit retrospektiv bestätigter Lungenhypoplasie lagen die Werte für LLSIR unterhalb der minimalen Grenze (Brewerton et al., 2005).

Trotz der engen Übereinstimmung bei der Einschätzung der Lungenvolumina mittels 3D-Sonographie und MRT weist der Ultraschalleinsatz wesentliche praktische Vorteile gegenüber der MRT auf. Das sind unter anderem die niedrigeren Kosten der 3D-Sonographie. Die 3D-Sonographie weist eine schnellere Volumenerfassung auf (2-8 sec) als die MRT (32 sec) und ist damit weniger empfindlich für die Artefakte, die durch die Bewegungen des Feten entstehen können (Ruano et al., 2004b). Nicht zuletzt kann die 3D-Sonographie wesentlich flexibler eingesetzt werden als die MRT. Damit stellt die 3D-Sonographie eine wichtige zukunftsorientierte diagnostische Option für die Einschätzung des fetalen Lungenvolumens und weiterer Störungen bei den Feten mit kongenitaler Zwerchfellhernie dar.

Zum Abschluss noch einmal kurz zusammengefasst die zentralen Erkenntnisse und Schlussfolgerungen aus der vorliegenden Arbeit:

- Entwicklung einer Messtechnik zur genauen Messung der Herzposition
- Einführung eines Parameters (HDTR), der erstmalig eine Quantifizierung der Abweichung des Herzens aus seiner normalen Lage erlaubt
- Bestätigung der Objektivität und der Reproduzierbarkeit der entwickelten Messmethode zur Beurteilung der Herzposition und seiner Abweichung von der wahrscheinlichen Normallage
- Erstmalige objektive und reproduzierbare Quantifizierung der Mediastinalverschiebung anhand der Herzposition.

Aus der Untersuchung des Einflusses der in den Thorax prolabierte Organe auf die Herzposition im Verlauf der Schwangerschaft folgt:

- Die Herzorientierung bleibt ab der 20. Schwangerschaftswoche konstant (keine signifikante Änderung des Winkels α im Verlauf der Schwangerschaft bei seriellen Messungen ($p > 0,05$)).

- Die Feten mit kongenitaler linksseitiger Zwerchfellhernie weisen einen kleineren Winkel α auf als gesunde Feten aus anderen Studien (Comstock, 1987; Allan and Lockhart, 1993).
- Die Herzorientierung erlaubt keine Aussage über das Outcome der Patienten mit isolierter linksseitiger kongenitaler Zwerchfellhernie ($p > 0,05$).
- Es findet eine zunehmend stärkere Verdrängung des Herzens aus seiner normalen Lage ab der 20. SSW bei postnatal verstorbenen Patienten statt.
- Die HDTR weist eine enge Korrelation mit dem Beatmungsspitzendruck auf (Korrelationskoeffizient 0,75).
- Die HDTR als Parameter für die Herzlokalisierung und die Mediastinalverschiebung erlaubt eine signifikante Prädiktion des Outcomes der Patienten mit linksseitiger kongenitaler Zwerchfellhernie. Der praktische Nutzen der HDTR für die Therapie ist jedoch eingeschränkt, da eine eindeutige Aussage erst ab der 31. SSW möglich ist.