

Diplomarbeit

Therapie des kongenitalen Chylothorax
Eine systematische Literaturrecherche

eingereicht von

Gülsen Sever Yildiz

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz,
Klinische Abteilung für Neonatologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Bernhard Resch

Graz, am 03.11.2020

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 03.11.2020

Gülsen Sever Yildiz eh

Danksagungen

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Betreuer Univ.-Prof. Dr. Bernhard Resch für die Unterstützung bei dem Verfassen dieser Diplomarbeit bedanken. Er hat stets Zeit für die Beantwortung meiner Fragen genommen und beriet mich bei Problemen während der Arbeit an der Diplomarbeit. Dank seiner Unterstützung bei diesem außergewöhnlich interessanten Thema, hat er bei mir ein Interesse für das wissenschaftliche Arbeiten geweckt, welches ich in der Zukunft gerne weiterverfolgen werde. Während den Covid19-Ausgangsbeschränkungen betreute er mich zusätzlich über E-Mails und antwortete prompt auf meine Fragen bzw. Ratschläge bezüglich des Weiteren Vorgehens. Bei der Erstellung der Diplomarbeit hatte ich immer das Gefühl gut betreut zu sein, was ich sehr schätze.

Ein besonderes Dankeschön gilt auch an meine Familie, die immer an mich glaubten, mich ermutigten und mir dieses Studium ermöglicht haben. Meine Eltern haben mich während dem Studium nicht nur finanziell unterstützt, sondern waren immer bei der Bewältigung all meiner Probleme bei mir und ich hatte nie das Gefühl allein zu sein. Es ist eine große Stütze zu wissen, dass Sie bei all meinen Entscheidungen und Problemen immer an meiner Seite stehen. Ein Dankeschön gilt auch meine Geschwister, die viel Geduld und Verständnis während des Studiums zeigten, obwohl ich es Ihnen in meinen Stressphasen nicht immer leicht gemacht habe. Ich möchte mich zudem ganz besonders bei meinem Bruder bedanken, der mir viele Ratschläge, nicht nur bei der Verfassung dieser Diplomarbeit erteilte, sondern auch während der Studienzeit und dem Lernen für Prüfungen immer gute Tipps für mich bereithielt.

Weiters möchte ich mich bei meinem Ehegatten, Ibrahim für seine Unterstützung während der gesamten Zeit des Medizinstudiums bedanken. Er hatte immer ein Ohr für meine Probleme und Selbstzweifel meinerseits und zeigte viel Verständnis für die mangelhafte Zeit, die ich aufgrund des Lernens und meiner Tätigkeit in meinem Nebenjob in der Gastronomie für ihn hatte. Er motivierte mich stets und war immer eine große Stütze in den Stresssituationen, die während dieser Berufslaufbahn auf mich kamen.

Zuallerletzt möchte mich auch bei meinen Freunden und Studienkollegen bedanken, die immer gute Bezugspersonen für mich waren. In den schwierigen Lernphasen und der Arbeit als Kellnerin unterstützen sich mich mit all ihren Kräften und ich konnte mich immer auf sie verlassen.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	viii
Abstract	x
Inhaltsverzeichnis	iii
Glossar und Abkürzungen	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Tabellenverzeichnis	vii
1 Einleitung	12
1.1 Anatomie der Lymphgefäße	14
1.2 Physiologie des Lymphgefäßsystems	17
1.3 Klinische Symptomatik des kongenitalen Chylothorax	19
1.4 Diagnostik des kongenitalen Chylothorax	20
1.5 Therapie des kongenitalen Chylothorax	23
1.6 Komplikationen des CCT	29
1.7 Prognose des Chylothorax	30
1.8 Fragestellung	31
2 Material und Methoden	32
3 Ergebnisse – Resultate	36
4 Diskussion	55
4.1 Assoziierte Anomalien bzw. genetische Syndrome und Komplikationen des CCT 58	
4.2 Empfehlungen bezüglich der Therapie des kongenitalen Chylothorax	62
4.2.1 Pränatale Interventionen	62
4.2.2 Postnatale Intervention	66
4.2.3 Konservatives Therapieverfahren	67
4.2.4 Operatives Therapieverfahren	74

4.2.5	Schlussfolgerung	78
5	Literaturverzeichnis.....	83
6	Anhang.....	97
6.1	Literaturübersicht der analysierten Fälle des CCT	97

Glossar und Abkürzungen

ANV	akutes Nierenversagen
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome/akutes Nierenversagen
ASD	Vorhofseptumdefekt
AVC	Artriventrikulärer Kanal-Defekt
BDP	Bronchopulmonale Dysplasie
CCT	Kongenitaler Chylothorax
CT	Computertomographie
CPL	kongenitale pulmonale Lymphangiektasie
GA	Gestationsalter
GI-Organe	Gastrointestinale Organe
MRT	Magnetresonanztomographie
MCT	medium chain triglyceride/ mittelkettige Triglyceride
PDA	persistierender Ductus arteriosus
PFO	persistierende Foramen ovale
PS	Pulmonalstenose
SSW	Schwangerschaftswoche
TPN	totale parenterale Ernährung
VATS	Videoassistierte Thorakoskopie
VSD	Ventrikelseptumdefekt

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verlauf des Ductus thoracicus: Beginn an der Cisterna chyli, anschließend Wanderung durch den Hiatus aorticus, Überkreuzung des Th5 und Einfluss in die linke Vena subclavia (25).....	14
Abbildung 2: Literaturrecherche Entscheidungsbaum.....	35
Abbildung 3: Gesamtanzahl der Fälle.....	36
Abbildung 4: Darstellung der reif- und frühgeborenen Fälle.....	37
Abbildung 5: Daten der Verstorbenen	38
Abbildung 6: Art der Entbindung.....	39
Abbildung 7: Pränatale Diagnosen mit intrauterinen Interventionen	40
Abbildung 8: Auftreten des kongenitalen Chylothorax	42
Abbildung 9: Therapie des kongenitalen Chylothorax	47
Abbildung 10: Darstellung der geheilten und verstorbenen Fallbeschreibungen	52
Abbildung 11: Geschlechtverteilung	56
Abbildung 12: Therapie des CCT.....	77

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Eigenschaften und Biochemie des Chylus (1,5,8,9,10).....	18
Tabelle 2: Therapie des Chylothorax (5)	23
Tabelle 3: Komplikationen assoziiert mit kongenitale Chylothorax	29
Tabelle 4: Assoziierte Anomalien	43
Tabelle 5: Chromosomenanomalien und genetische Syndrome	44
Tabelle 6: Arten der operativen Verfahren	49
Tabelle 7: Ergebnisse der operativen Sanierungen.....	50
Tabelle 8: Gründe der Todesfälle	51
Tabelle 9: Zusammenfassung der Datenanalyse	54
Tabelle 10: Literaturübersicht der analysierten Fallbeschreibungen mit der Krankheit des kongenitalen Chylothorax	97

Zusammenfassung

Hintergrund

Der kongenitale Chylothorax (CCT) ist eine seltene Erkrankung bei Neugeborenen und wird als eine Ansammlung von Lymphflüssigkeit in der Pleurahöhle definiert. Der Chylothorax stellt die häufigste Ursache für Flüssigkeitsansammlungen der Pleura bei Neugeborenen und Feten dar. Der Entstehungsmechanismus einer intrauterin manifesten Form des Chylothorax konnte bisher noch nicht erklärt werden, hierfür wird ein angeborener Defekt des Ductus thoracicus als Ursache vermutet. Im Rahmen dieser Diplomarbeit sollen anhand einer systematischen Literaturrecherche, die optimalen Therapiemöglichkeiten ermittelt werden und diese mit vorangegangenen klinischen Studien verglichen werden.

Methodik

Mithilfe einer systematischen Literaturrecherche wurden in der Datenbank Pubmed durch die Verwendung des Stichwortes ‚congenital chylothorax‘ Daten von Neugeborenen definitionsgemäß Kindern vor dem ersten Lebensmonat, welche die Diagnose CCT erhalten hatten, erfasst. Berücksichtigt wurden Studienergebnisse im Zeitraum von 1990 bis 2018 publiziert wurden. Alle Studien, die sich mit der sekundären Form des CCT befassten, welche beispielsweise postoperativ auftreten können, wurden ausgeschlossen. Alle Fälle mit einer bestätigten Diagnose anhand eines Punktats (Vorhandensein von Lymphozyten >70% oder von Chylomikronen in der Punktatflüssigkeit) wurden bei der Auswertung berücksichtigt. Der Fokus dieser Arbeit wurde auf die Therapie dieser seltenen Erkrankung gelegt.

Ergebnisse

Es wurden 753 Fallbeschreibungen mit der Diagnose des CCT analysiert. Bei 512 Feten (68%) erfolgte eine pränatale Diagnosestellung, mit einer anschließenden intrauterinen Intervention bei 316 (62%) Fällen. Ein bilaterales Auftreten wurde mit 362 Fallbeschreibungen häufiger beobachtet als ein unilaterales. Der Großteil der Neugeborenen entwickelte nach der Entbindung respiratorische Probleme, die eine Beatmung notwendig machten. Konservative Therapiemaßnahmen, wie etwa eine Pleurapunktion bzw. Pleuradrainage, totale parenterale Ernährung, eine MCT-Diät, eine Somatostatin bzw. Octreotid Medikation, oder eine chirurgische Intervention zeigten einen Erfolg von 69 %. Es empfiehlt sich das Durchführen einer frühzeitigen intrauterinen Diagnostik, um somit

eine pränatale Intervention zeitnah setzen zu können. Zudem empfiehlt sich eine schrittweise durchgeführte konservative Therapie, sowie eine Octreotid Therapie. Nach fehlendem konservativem Therapieerfolg konnten mittels chirurgischen Verfahren Behandlungserfolge erzielt werden.

Zusammenfassung

Derzeit bestehen keine internationalen Richtlinien hinsichtlich der Therapie des CCT. Eine frühzeitige pränatale Diagnosestellung mit einer anschließend durchgeführten intrauterinen Intervention zeigten Heilungsergebnisse, bzw. verbesserten den postnatalen Therapieerfolg. Mit einer stufenweisen durchgeführten konservativen Therapie und anschließender Octreotid-Therapie konnte mehrfach ein Erfolg erzielt werden.

Abstract

Background

Congenital Chylothorax is a rare disease of newborns and is defined as an accumulation of lymphatic fluid in the pleural cavity. It is the most common cause of fluid accumulation in the pleural cavity in fetuses and newborns. The mechanism behind the congenital chylothorax has not been explained already, a congenital defect of the thoracic duct is assumed to be the cause. In the context of this thesis, a systematic literature search is used to determine the optimal therapy options and to compare them with previous clinical studies.

Methods

With a systematic literature search in the Pubmed database, by using the keyword 'congenital chylothorax', data from new-born's, by definition children before the first month of life, who had been diagnosed with CCT were recorded. Study results from 1990 to 2018 were considered. All studies with a secondary form of CCT, for example which are caused postoperatively, were excluded. All cases with a confirmed diagnosis based on a punctate (presence of lymphocytes > 70% or chylomicrons in the punctate fluid) were considered in the evaluation. The focus of this work was placed on the therapy of this rare disease.

Results

753 cases with the diagnosis of the CCT were analysed. In 512 fetuses (68%) prenatal diagnosis followed by intrauterine intervention in 316 (62%) cases were performed. With 362 case descriptions, bilateral occurrence was observed more frequently than unilateral. The majority of newborns developed respiratory problems after delivery, which made ventilation necessary. Conservative therapy measures, such as pleural puncture or pleural drainage, total parenteral nutrition, MCT diet, somatostatin or octreotide medication or surgical intervention achieved a success of 69%. An intrauterine early diagnosis with prenatal intervention is recommended, as well as a gradual conservative therapy and an octreotide therapy. A surgical procedure could be successfully performed in the absence of a cure after the conservative or medical therapy.

Conclusion

There are no international guidelines regarding the concerning of CCT. Early prenatal diagnosis with an intrauterine intervention showed healing results or improved the success of a postnatal therapy. With a step-by-step conservative therapy followed by octreotide therapy, success was achieved several times.

1 Einleitung

Der Chylothorax wird als eine Ansammlung von Lymphflüssigkeit in der Pleurahöhle definiert. Eingeteilt durch die Entstehungsursache wird zwischen einer traumatischen, nichttraumatischen und idiopathischen Form unterschieden. Der traumatische Chylothorax, die häufigste Form des Chylothorax wird durch eine Schädigung des Ductus thoracicus verursacht. Die Schädigung kann im Rahmen aller thoraxchirurgischen oder kardiochirurgischen Eingriffe, wie nach operativen Korrekturen von Ösophagealatriesien bzw. Herzfehlbildungen auftreten. Zudem können venöse Thrombosen im Halsbereich als Komplikation nach invasiven Prozeduren, wie beispielsweise nach Legen eines zentralvenösen Katheters oder ähnlichen Prozeduren, auftreten, welche die Drainage der Lymphe und des Chylus in die Vena subclavia verhindern und einen Chylothorax als Folge haben können (1,3,9,11,22).

Während einer Angiografie kann ebenso durch die Schädigung des Ductus thoracicus ein Chylothorax verursacht werden. Des Weiteren können akzidentelle Traumata wie Luxationen von Wirbelkörpern zu einer Schädigung des Ductus thoracicus und in Folge zu einem Chylothorax führen.

Die nichttraumatischen Formen des Chylothorax entstehen ursächlich durch Flussbehinderungen der Lymphbahnen in erster Linie durch Thrombosen der Vena subclavia oder der Vena jugularis, als Folge paraneoplastischer Aktivierung der Blutgerinnung, wie auch durch Obstruktionen verursacht durch Lymphome oder Lungenkarzinome. Lymphome können durch eine Kompression oder Invasion des Ductus thoracicus einen Chylothorax verursachen. Eine weitere mögliche Ursache ist die Obstruktion der Lymphgefäße nach einer Strahlentherapie. Die nichttraumatische Form kann zusätzlich durch Erkrankungen der Lymphbahnen, wie das Yellow-nail Syndrom, oder durch Lymphangiome verursacht werden (1-3,9 20).

Eine Obstruktion des unteren Teils des Ductus thoracicus kann einen rechtsseitigen Chylothorax verursachen. Eine Obstruktion im oberen Abschnitt kann zu einem linksseitigen Chylothorax führen (20). Die bilaterale Form des Chylothorax kommt häufig im Rahmen der Yellow-nail Erkrankung zustande, welche mit hypoplastischen und dilatierten Lymphbahnen einhergeht und als Folge die Ausbildung von Lymphödemen und Flüssigkeitsansammlungen in der Pleura bedingen kann (22).

S.K.Nair et al (22) demonstrieren in ihrer Studie, dass ein Chyloperitoneum ebenfalls zu einem Chylothorax führen kann. Ähnlich dem hepatischen Chylothorax, bei welchem der chylöse Aszites das Zwerchfell passiert und sich in der Pleura ansammelt, kann bei dem Chyloperitoneum die chylöse Flüssigkeit in die Pleuraräume wandern und einen Chylothorax verursachen (22).

Der kongenitale Chylothorax gehört mit einer Inzidenz von 1:10.000 (31,32) zu den selteneren Formen des Chylothorax bei Neugeborenen. Trotz der Seltenheit ist es jedoch die häufigste Ursache für eine Flüssigkeitsansammlung der Pleura in der Neugeborenenperiode. Diese Erkrankung tritt bei männlichen Neugeborenen zweimal häufiger als bei den weiblichen Neugeborenen auf. In zahlreichen Studien wird beschrieben, dass ein einseitiger Chylothorax häufiger als ein bilateraler Chylothorax auftritt, wobei die rechte Seite häufiger betroffen ist (9,31,32). Die Ursache für die Entstehung einer intrauterin manifesten Form des Chylothorax konnte bisher dennoch nicht geklärt werden, hierbei wird ein angeborener Defekt des Ductus thoracicus als Ursache vermutet (160).

Ein Chylothorax infolge einer Ruptur des Ductus thoracicus kann durch übermäßige Ausdehnung der Wirbelsäule oder als Folge eines venösen Druckanstiegs verursacht werden (1).

Eine Assoziation mit Down-Syndrom, Turner-Syndrom, sowie dem Noonan Syndrom, tracheoösophagealen Fisteln, kongenitalen Lymphangiectasien, malignen Erkrankungen und Polyhydramnion wurde beobachtet. Als Ursache werden ebenfalls traumatische Verletzungen während der Geburt diskutiert. Bei diesen Erkrankungen kann ein erhöhter venöser Druck während der Geburt zu einer Ruptur des Ductus thoracicus führen.

Zusätzlich werden pathogenetische Mechanismen, wie eine komplette Atresie des Ductus thoracicus in Betracht gezogen werden. Wie im Vorhergehenden erwähnt, werden verschiedene Mechanismen beschrieben, die zu einer Ausbildung eines Chylothorax führen können, nichtdestotrotz ist die Ätiologie dieser seltenen Erkrankung bisher nicht völlig geklärt (3).

1.1 Anatomie der Lymphgefäße

Das Lymphsystem ist eine anatomische Gefäßstruktur, welches parallel zu dem Venensystem läuft und neben dem Blutkreislauf ein eigenes Transportsystem besitzt. Das Lymphsystem ist ein Drainagesystem unseres Körpers, es ist zuständig für den Abtransport von Flüssigkeit im Gewebe. Die initialen Lymphgefäße sind die Lymphkapillaren, die in der Peripherie blind beginnen. Die Lymphkapillaren entnehmen die Lymphe aus dem Interstitium. Über die für hochmolekulare Stoffe, wie etwa Proteine, durchlässige Wand der Lymphkapillaren, wird die Lymphflüssigkeit aus dem prälymphatischen Kanalsystem des Interstitiums aufgenommen (4). Die Lymphkapillaren vereinigen sich anschließend zu größeren Lymphgefäßen. Zwischen den Lymphgefäßen sind Lymphknoten vorhanden, die Staubpartikel, Bakterien und andere große Moleküle filtern und eliminieren. Den großen Lymphgefäßen sind die Lymphstämme, die Trunci nachgeschaltet, die anschließend in dem Ductus lymphaticus dexter oder dem Ductus thoracicus münden.

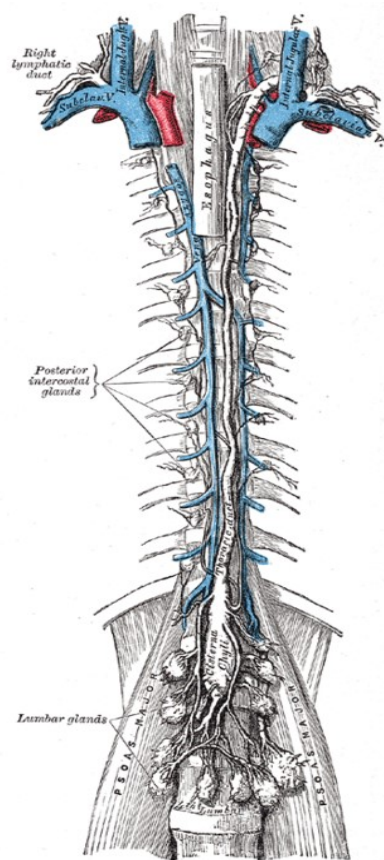


Abbildung 1: Verlauf des Ductus thoracicus: Beginn an der Cisterna chyli, anschließend Wanderung durch den Hiatus aorticus, Überkreuzung des Th5 und Einfluss in die linke Vena subclavia (25).

Der Ductus thoracicus ist mit einer Länge von 37 bis zu 42 cm das größte Lymphgefäß des menschlichen Körpers. Er entspringt, wie in der Abbildung 1 ersichtlich, aus der Cisterna chyli im Bereich des Zwerchfells und transportiert den größten Anteil der Lymphflüssigkeit ($\frac{3}{4}$ der Flüssigkeit) des menschlichen Körpers (4,5). Durch den Ductus thoracicus wird die Lymphflüssigkeit der unteren Extremität, des Magens und des Darms transportiert. Zusätzlich ist er auch für die Drainage der linken Körperseite, demnach der linken Hälfte des Thorax, des Halses und der linken oberen Extremität zuständig (4,5). Er entspringt aus der Cisterna chyli auf Höhe von L2 und zieht anschließend durch den Hiatus aorticus und steigt auf der rechten Seite der Aorta in dem Thorax auf. Auf Höhe der Carina trachea zwischen dem 5. Segment im thorakalen Abschnitt des Rückenmarks (Th5) und dem 6. Segment im thorakalen Abschnitt des Rückenmarks (Th6) zieht er hinter der Aorta auf die linke Seite zu der linken Arteria subclavia. Er verlässt anschließend das Mediastinum und mündet in den Venenwinkel, der linken Vena jugularis interna und der linken Vena subclavia (4). Der in den rechten Venenwinkel einmündende Ductus lymphaticus dexter transportiert nur $\frac{1}{4}$ der Lymphflüssigkeit des menschlichen Körpers (4). Dieser ist für die Drainage der rechten oberen Körperhälfte, somit der rechten oberen Extremität, der rechten Hälfte des Herzens, des Kopfes und Halses und der rechten Hälfte des Thorax bis zur konvexen Oberfläche der Leber zuständig (5). Der Verlauf des Ductus thoracicus ist nicht vorhersehbar und kann bei jedem Menschen variieren, daher bergen chirurgische Eingriffe im Bereich des Thoraxes die Gefahr diesen zu verletzen (20).

Im Review von Soto-Martinez et al. (5) wird für die Einteilung der Schweregrade und für mögliche in Betracht kommende Ursachen der lymphatischen Erkrankungen, die Notwendigkeit der Kenntnisse über die Anatomie des Lymphgefäßsystems, beschrieben.

In dem im Jahre 2019 veröffentlichtem Review wird berichtet, dass eine Ruptur des Ductus thoracicus zwischen dem Zwerchfell und Th5 einen rechtsseitigen CCT verursacht. Weiters beschreiben sie, dass ein rechtsseitiger CCT durch die Ruptur des Ductus thoracicus unterhalb von Th5 zustande kommen kann. Der bilaterale Chylothorax kann durch eine Ruptur auf Höhe von Th5 entstehen (5). Die Lymphflüssigkeit wird durch die in den Lymphgefäßen vorhandenen Klappen nur in eine Richtung transportiert. Der Fluss wird durch die Kompressionen der Cisterna chyli und der Erhöhung des intraabdominellen oder intrathorakalen Druckes während der Atmung ermöglicht. Eine weitere Hilfe beim Transport der Lymphflüssigkeit sind die Muskeln im menschlichen Körper. Diese üben bei Bewegung einen Druck auf die Lymphgefäße aus und ermöglichen den Transport (5,23). Weiters

können Botenstoffe wie Serotonin, Norepinephrin, Histamin, Dopamin und Acetylcholin die Kontraktion des Ductus thoracicus bewirken und somit den Fluss des Chylus steigern. Eine Fastenkur und die Gabe von Opiaten verringern das Volumen des Chylus (20).

1.2 Physiologie des Lymphgefäßsystems

Das Lymphgefäßsystem ist für den Transport von Lipiden, sowie der fettlöslichen Vitamine A, D, E und K zuständig. Die Lipide werden, nachdem sie von den Enterozyten des Dünndarmes in Chylomikronen verpackt wurden, über die Lymphkapillaren in den Blutkreislauf befördert. Neben dem Transport von Lipiden spielt das Lymphgefäßsystem für unser Immunsystem eine sehr wichtige Rolle, da es Lymphozyten in den Blutkreislauf zurücktransportiert. Weiters ist es für die Rückführung von Flüssigkeit aus dem interstitiellen Raum, sowie von extravasierten Proteinen, die nicht direkt von den Blutgefäßen aufgenommen werden können, zuständig. Das Lymphgefäßsystem nimmt diese Proteine auf und führt sie in den Kreislauf zurück. Die Hauptaufgabe des Ductus thoracicus ist der Transport des Chylus aus dem Darm in den Kreislauf, welches zwischen 1.5 bis 2 Liter am Tag beträgt, jedoch können auch größere Mengen Chylus von bis zu 4 Litern pro Tag transportiert werden. Weiters kann durch fettreiche Ernährung, sowie durch die Aufnahme von Wasser, Kohlenhydraten und Proteinen, wie auch durch körperliche Aktivität, die Transportgeschwindigkeit um das Hundertfache gesteigert werden (5).

Als Chylus wird eine nicht-inflammatorische, bakteriostatische, fettreiche und milchig-trübe Lymphflüssigkeit aus dem Verdauungstrakt bezeichnet, welche aus dem Darm aufgenommen und dem venösen System zugeführt wird. Der Fluss durch den Ductus thoracicus variiert je nach Ernährung und Menge der Flüssigkeitsaufnahme. Zusätzlich kann man durch physische Aktivität und Nahrungsaufnahme die Transportgeschwindigkeit der Lymphflüssigkeit beeinflussen (5). Während einer Fastenkur kann die Transportgeschwindigkeit 14 ml/h betragen und postprandial auf 100 ml/h steigen. (20).

Soto-Martinez und Massie (5) veranschaulichen in ihrem Review den Zusammenhang zwischen fettreicher und fettarmer Ernährung und dem Fluss im Ductus thoracicus. Die kurzkettigen und mittelkettigen Fettsäuren werden vom Darm aufgenommen und dem Blut der Pfortader zugeführt, wo sie anschließend über die Leber metabolisiert werden. Die langkettigen Triglyceride, welche nicht wasserlöslich sind, werden über Enterozyten des Darms in Chylomikronen verpackt. In Form von Lipoproteinen ist es möglich die langkettigen Triglyceride im Blut zu befördern. (5,6,7).

Chylomikronen sind Makromoleküle bestehend aus langkettigen Triglyceriden, Cholesterin, Phospholipiden und Proteinen, welche vom Darm unter Umgehung der Leber, über das Lymphgefäßsystem, durch den Ductus thoracicus in den Venenwinkel transportiert werden. Die milchig-trübe und fettreiche Lymphflüssigkeit wird als Chylus bezeichnet. Das Aussehen dieser Flüssigkeit ist nahrungsabhängig und weist während einer Diät oder Fastenkur, aufgrund eines Mangels an Proteinen und Fetten, eine klare Farbe auf (5). Der Chylus weist sowohl einen hohen Fettgehalt, als auch eine beträchtliche Menge an Lymphozyten (etwa 80%-100% des Chylus) auf, welche dem Chylus seine bakteriostatische Eigenschaft verleihen (5,20). Diese Lymphozyten sind hauptsächlich T-Lymphozyten. Wie in der Tabelle 1 ersichtlich, entsprechen der Elektrolytgehalt, der Glucose, sowie der Proteingehalt des Chylus, den Verhältnissen des Plasmas. Zusätzlich befinden sich im Chylus Glukose, Albumine, Globuline, Prothrombin und Fibrinogen (5).

Tabelle 1: Eigenschaften und Biochemie des Chylus (1,5,8,11,10)

pH 7.4 – 7.8
Milchig-trüb (während dem Fasten oder einer Diät klar)
steril und bakterizid
Fettgehalt 0.4 – 6 g/dl
Cholesterol 65 – 220 mg/dl
Triglyceride > 1.1 mmol/L (>110 mg/dl).
Proteingehalt 2 – 6 g/dl
Albumin 1.2 – 4.1g/dl
Globulin 1.1 – 3.1 g/dl
Elektrolyte ähnlich dem Plasma
Glucose 2.7 – 11 mmol/L
Zellen > 1,000 cell/L
Lymphozyten > 80%
Erythrozyten 50 – 600/mm ³
Chylomikronen vorhanden

1.3 Klinische Symptomatik des kongenitalen Chylothorax

Die klinische Symptomatik präsentiert sich im Rahmen des Pleuraergusses und kann je nach Ausmaß des Ergusses, stark oder nur marginal ausgeprägt sein.

Der Beginn kann asymptomatisch verlaufen, während mit der Zeit Dyspnoe, Husten und Thoraxbeschwerden auftreten können. Bei dieser Krankheit sind Thoraxschmerzen und Fieber nicht verbreitet, da ein Chylothorax die Pleuroberfläche nicht irritieren kann (22).

Ein rascher Anstieg der Flüssigkeit in der Pleura kann zu hämodynamischen Komplikationen mit ausgeprägten kardiorespiratorischen Problemen führen. Es kann zu einem akuten Lungenversagen, oder zu einer Hypovolämie kommen (23). Bei Patienten oder Patientinnen mit einem Chylothorax, welcher nicht traumatisch verursacht wurde, treten häufig Thoraxbeschwerden mit Dyspnoe bei Anstrengung, bis hin zum Atemnotsyndrom auf. Ein Chylothorax zeigt sich auch häufig als Zufallsbefund bei einer Röntgenaufnahme des Thorax.

Falls sich ein Chylothorax pränatal als eine Raumforderung manifestiert, kann die normale Entwicklung der Lunge eingeschränkt werden. Bei der Geburt äußert sich der Chylothorax als unterschiedlich ausgeprägte Atemnot, bis hin zur Ateminsuffizienz. Die Symptome können je nach Ausmaß der Lungenentwicklung und der raumfordernden Wirkung des Chylothorax unterschiedlich stark ausgeprägt sein (5, 114,22).

Bei chronischen Formen kann es zu Gewichtsverlust, Mangelernährung, Muskelabbau und Elektrolytstörungen kommen (22).

1.4 Diagnostik des kongenitalen Chylothorax

Bei einem Auftreten eines Pleuraergusses bei Neugeborenen sollte stets an einen Chylothorax gedacht werden.

Dieser kann nicht nur nach der Geburt, sondern auch nach kardialen und mediastinalen Operationen vorliegen. Des Weiteren kann ein Pleuraerguss bei Malformationen der Lymphgefäße, wie dies etwa bei dem Gorham-Stout-Syndrom der Fall ist, entstehen. Bei den meisten Neugeborenen treten Symptome wie Dyspnoe, Tachypnoe, Husten, Zyanose bis zur Atemnot und Ateminsuffizienz, unmittelbar nach der Geburt auf. Bei Neugeborenen und Kleinkindern äußert sich die Atemnot klinisch durch juguläre, intercostale oder xiphoidale Einziehungen, Nasenflügeln und durch eine Schaukelatmung. Neben der Dyspnoe können verminderte Atemgeräusche und Dämpfungen des Klopfschalls auf der betroffenen Seite festgestellt werden (24).

Die Diagnose des kongenitalen Chylothorax kann anhand einer biochemischen Analyse der Pleuraflüssigkeit gestellt werden. Die Pleuraflüssigkeit kann mit einer Pleurapunktion oder durch eine Pleuradrainage gewonnen werden, welche nicht nur postnatal, sondern auch intrauterin pränatal durchgeführt werden kann. Bei Untersuchung der Pleuraflüssigkeit ist die Anzahl der Lymphozyten (70-80% des Anteils der Pleuraflüssigkeit), vor allem vor der enteralen Ernährung und das Vorhandensein von Chylomikronen, sowie eine hohe Anzahl von Triglyzeriden, ausschlaggebend für die Diagnose des CCT. In der Publikation Soto Martinez et al. (5) wird beschrieben, dass bei einer Unsicherheit der Diagnosestellung die Neugeborenen entweder oral oder nasogastral ernährt werden können, wobei eine milchig-trübe Farbe der Pleuraflüssigkeit beobachtet werden kann. Des Weiteren beschreibt er, dass nach einer enteralen Ernährung ein Anstieg der Triglyceride und Chylomikronen in der Pleuraflüssigkeit eine Bestätigung der Diagnose des Chylothorax sichert (5).

Die Diagnose des Chylothorax wird durch die Bestimmung der in Tabelle 1 gezeigten Werte in dem Punktat des Ergusses bestätigt. Mittels einer Thorakozentese ist es möglich, Flüssigkeit aus dem Brustraum zu gewinnen und auf Vorhandensein von Chylomikronen zu untersuchen. Bei enteraler Ernährung ist die durch einen Chylothorax verursachte Pleuraflüssigkeit milchig-trüb und bildet keine Klumpen aus. Während einer Diät oder Fastenkur bei Neugeborenen, die noch keine enterale Nahrung erhalten haben, kann eine klare Farbe der Pleuraflüssigkeit beobachtet werden. Eine milchig-trübe Flüssigkeit kann

ebenfalls bei einem Empyem oder bei einem chronischen Pleuraerguss mit einer erhöhten Anzahl des Cholesteringehalts, nachgewiesen werden. Aufgrund dieser vielen Möglichkeiten der Ursachen der Trübung, ist es notwendig eine biochemische Analyse der Flüssigkeit in der Pleura durchzuführen und Chylomikronen anhand einer Sudanfärbung mit Sudanrot, Sudanorange und Sudangelb zu untersuchen (5, 11).

Im Rahmen der Diagnostik sind positive Triglycerid Werte über 1.1 mmol/L ein wichtiges Kriterium, um einen Chylothorax zu bestätigen. Wenn die Werte der Triglyceride unter 1.1 mmol/L liegen, können anhand einer Lipoproteinanalyse Chylomikronen nachgewiesen werden. Um die Diagnose Chylothorax zu stellen, kann ebenfalls die Verabreichung einer fettreichen Ernährung über den Mund oder über eine nasogastrale Sonde, Hilfe verschaffen. Mithilfe dieser Ernährung kann beobachtet werden, wie sich die Farbe und Beschaffenheit der Flüssigkeit verändert und anhand der Triglyceride und der Chylomikronen im Erguss, kann ein Chylothorax diagnostiziert werden. T-Lymphozyten Werte über 70-80 % sind ein wichtiges diagnostisches Kriterium bei der Abklärung eines Chylothorax (5).

Im Großteil der Studien, welche auf Pubmed veröffentlicht wurden, wurde bei den untersuchten Fällen eine Zellanzahl von über 1000 Zellen/ml, davon über 80% Lymphozyten beschrieben. In den Studien werden als Diagnosekriterien eine hohe Anzahl an Lymphozyten, Chylomikronen und erhöhte Triglyceridwerte herangezogen.

Mithilfe der Sonografie kann während der Schwangerschaft intrauterin ein fetaler Pleuraerguss erkannt werden. Ein CCT wird häufig als Zufallsdiagnose im Rahmen der Routineuntersuchungen pränatal festgestellt. Bei der Geburt kann eine pränatale Diagnose lebensrettend sein, auf diese Weise ist es möglich unmittelbar vor der Geburt eine Pleurapunktion durchzuführen und eine Asphyxie zu verhindern (29).

Neben der Sonografie, welche in der Intrauterindiagnostik zum Einsatz kommt, wird in der Bildgebung das Thoraxröntgen zur Darstellung eines Pleuraergusses angewendet. Mithilfe eines Röntgenbildes ist die Lokalisation des Ergusses möglich, welcher sich als Verschattung präsentiert. Zudem kann mittels eines Röntgenbildes das Ausmaß des Ergusses abgeschätzt werden, da sich durch einen massiven Erguss das Mediastinum, das Herz und die Trachea auf die kontralaterale Seite verschieben.

Ein massiver Erguss kann durch Kompression größerer Blutgefäße den Blutfluss behindern, welches wiederum eine sekundäre Herzinsuffizienz oder einen Hydrops fetalis zu Folge haben kann. Um eine möglicherweise lebensbedrohliche Lage abzuwenden und

Folgeschäden zu vermeiden, sind Therapie und Stabilisierung der hämodynamischen und kardiovaskulären Situation obligat (5,31,32).

Bei dem Vorliegen eines einseitigen Chylothorax kann aufgrund des speziellen anatomischen Verlaufs des Ductus thoracicus in etwa auf die Höhe der Läsion geschlossen werden. Nachdem die Diagnose Chylothorax gesichert ist, kann mittels Bildgebung die Lokalisation und Ursache des Chylothorax festgestellt werden. Das CT, die MRT, eine Lymphangiographie und Lymphszintigraphie sind wichtige diagnostische Mittel bei der Suche nach der Lokalisation des Chylothorax (5).

Ein CT-Befund mit Vorliegen von vergrößerten Lymphknoten im Bereich des Mediastinums, wäre hinweisend auf eine maligne, neoplastische Genese des Chylothorax. Mithilfe einer Lymphangiografie können Undichtigkeiten in den Anastomosen und eventuelle komplette Durchtrennungen und Lazerationen des Ductus thoracicus dargestellt werden (22).

1.5 Therapie des kongenitalen Chylothorax

Eine einheitliche Therapieempfehlung existiert nicht, da bisher keine adäquaten Studiendaten vorhanden sind, die Krankheit sehr selten auftritt und bei den Untersuchungen immer nur einzelne Fälle herangezogen werden können. Um die bestmögliche therapeutische Strategie zu ermitteln, müsste man die verschiedenen therapeutischen Konzepte in größeren Patientengruppen miteinander vergleichen, dies ist jedoch aufgrund der geringen Fallzahl nicht möglich.

Das derzeit bekannte Wissen über die Krankheit und die Therapiestrategien, die heutzutage bekannt sind, wurde aus kleinen Studiengruppen gewonnen (5,8,13). In erster Linie wird unabhängig von der Ursache des CCT immer der gleiche Therapieweg verfolgt (siehe Tabelle 2). Wie in der Tabelle 2 herauszulesen ist, wird eine Thorakozentese bei einem ausgeprägtem CCT, trotz des Risikos eines akuten Lungenversagens, durchgeführt. Die bevorzugte Methode ist hier eine interkostal gelegte Thoraxdrainage.

Tabelle 2: Therapie des Chylothorax (5)

A. Konservative Maßnahmen

Thorakozentese (einzelner Eingriff oder mehrere Wiederholungen)

Kontinuierliche Drainage

Modifizierte Diät

Fettfreie Diät

Medium-chain triglyceride Diät

Totale parenterale Ernährung

Somatostatin und Analoga (Octreotide)

Pleurodese

B. Operative Maßnahmen

Ligatur des Ductus Thoracicus

Thorakotomie

VATS ("*Video Assisted Thoracoscopic Surgery*")

Thoraxdrainage oder thorakoskopische Pleurodese

Pleuroperitonealer Shunt

Die wichtigste Maßnahme, die zuallererst durchgeführt werden sollte, ist eine Aspiration der Pleuraflüssigkeit, um die Lunge zu entfalten und eine suffiziente Atmung gewährleisten zu können. Da ein CCT bereits pränatal in utero diagnostiziert werden kann, können solche Interventionen frühzeitig gesetzt werden, welches das Outcome der Erkrankung deutlich verbessert. Das Ziel der pränatalen Therapie besteht darin, eine ausreichende Entwicklung der Lunge gewährleisten zu können, sowie die Beeinträchtigung des Blutflusses und der Herzfunktion, verursacht durch die Akkumulation der Pleuraflüssigkeit, zu minimieren (2,19,32).

Bei Neugeborenen mit einem stark ausgeprägtem Pleuraerguss kann eine schnelle und frühzeitige Reanimation, Intubation und eine mechanische Beatmung mit einem hohen Peak notwendig sein, um die Entfaltung der Lunge zu gewährleisten. Mit diesen unterstützenden Maßnahmen kann eine ausreichende Oxygenierung gesichert werden. Mithilfe antibiotischer Therapie kann das Risiko einer Infektion minimiert und als solche bekämpft werden. Weiters ist eine Thorakozentese für die Diagnostik grundlegend. Im Falle einer aufgrund der vermehrten Pleuraflüssigkeit vital gefährdeten respiratorischen Lage, und einer erhöhten Gefahr eines Rezidivs, ist es notwendig eine Thoraxdrainage für die kontinuierliche Entleerung der pleuralen Flüssigkeit einzusetzen. Bei einer Behinderung der Lungenentfaltung durch die Bildung einer fibrinösen Membran, kann ein chirurgischer Eingriff notwendig werden (5,13,20,28,32).

Durch Mengenbestimmung des Punktats kann der Verlauf der Erkrankung und die Wirkung der therapeutischen Methoden beobachtet werden. Die Punktion von einer Menge unter 500 ml Pleuraflüssigkeit innerhalb der ersten 24 Stunden nach Beginn einer enterischen Pause mit einer totalen parenteralen Ernährung, ist ein Indikator für einen einsetzenden Therapieerfolg.

Um einen Therapieerfolg der klinischen Symptomatik festzustellen wird der tägliche Einsatz einer Drainage vorgenommen (5,13).

Bei der Drainage und Punktion der Pleuraflüssigkeit ist zu beachten, die Flüssigkeit langsam und in kleineren Mengen abzulassen, um so größere Blutdruckabfälle zu verhindern (5,20). Nach einer Drainage sollten engmaschige Kontrollen des Gewichts, der Serumproteine wie dem Albumin, der absoluten Lymphozytenzahl und der Elektrolyte durchgeführt werden, um Entgleisungen ausgleichen zu können (6,20).

Das Ziel des Managements eines Chylothorax besteht in Reduktion des Chylus durch den Ductus thoracicus. Durch die Reduktion des Chylus kann ein Verschließen des Lymphlecks und somit eine Heilung des Chylothorax ermöglicht werden. Das Ziel ist es eine spontane Heilung zu beschleunigen bzw. zu ermöglichen, wobei eine spontane Heilung in den Studien bei einer sehr geringen Anzahl der Fälle beschrieben wird. Ein konservatives Vorgehen und supportive Maßnahmen können wiederum die Behandlung des Chylothorax erleichtern. Durch eine fettfreie Diät und einer zusätzlichen Diät mit mittelkettigen Triglyzerid (MCT) kann die Reduktion des Chylus durch den Ductus thoracicus erreicht werden. Die MCT sind Triglyceride, die aus gesättigten Fettsäuren mit 8 bis 12 Kohlenhydratketten bestehen und nicht durch die Lymphgefäße des Ductus thoracicus transportiert werden. Sie werden direkt über das portalvenöse System aufgenommen und transportiert. Eine Durchführung einer kompletten enterischen Pause mit einer totalen parenteralen Ernährung (TPN) ist eine sehr intensive Maßnahme, welche bei der Heilung eines CCT ausschlaggebend sein kann (5,29,30). Auf diesem Weg können die Fette direkt in das Blut abgegeben werden, ohne die Lymphgefäße zu erreichen. Diese Methode ist jedoch nicht bei kardiorespiratorisch instabilen Patientinnen und Patienten geeignet, in diesem Falle wird eine fettarme Diät angeraten.

Durch das konservative Management kann es zu einem Mangel an essenziellen Fettsäuren kommen, welches sich durch eine schuppige Haut, verzögerte Wundheilung, Haarverlust oder auch Wachstumsmangel äußern kann (27).

Mithilfe einer medikamentösen Therapie mit Somatostatin und seinem Analogon Octreotid ist es möglich den Lymphfluss zu reduzieren. Somatostatin ist ein endogenes Hormon, welches sich bei der Behandlung des CCT etabliert hat. Dieses hemmt die Sekretion im GI-Trakt und bewirkt eine Reduktion des Chylus. Somatostatin und Octreotid inhibieren die Sekretion mehrerer Organe des endokrinen Systems. Die Wirkungen des zentralvenösen Systems können ebenfalls durch diese Pharmaka beeinflusst und inhibiert werden. Die Sekretion der gastrointestinalen Organe kann gehemmt und der splenische Blutfluss reduziert werden (26,12).

Mit seiner positiven Wirkung auf den gastrointestinalen Trakt, konnte das Hormon Somatostatin und sein langwirksames Analog, das Octreotid, sehr erfolgreich in der Therapie des CCT eingesetzt werden. Der Vorteil der Octreotide gegenüber dem Somatostatin ist die längere Halbwertszeit und eine höhere Potenz, weshalb es auch subkutan verabreicht werden kann (5,15). Somatostatin und Octreotide sind die einzigen pharmakologischen Mittel, die

in der Behandlung des CCT bei Kindern eine positive Wirkung zeigten (5,14, 15,16). Der Mechanismus von Somatostatin und der Octreotide bei der Behandlung des Chylothorax ist noch nicht geklärt (5). Buettiker V. et al. beschreiben in ihrer Studie, dass durch die Octreotide und Somatostatine der intestinale Blutfluss durch Vasokonstriktion des splenischen Blutflusses, reduziert wird. Dies führt zu einer verminderten Produktion der Lymphflüssigkeit (5,16). Zusätzlich führen diese zu einer Reduktion der gastrointestinalen Motilität und Sekretion der GI-Organen, wodurch der Fluss der Lymphflüssigkeit im Ductus thoracicus sinkt (5,6,15).

Die standardisierte Einleitung der Therapie und die Therapiedauer mit Somatostatin und deren Analoga bei Neugeborenen konnte bisher aufgrund mangelnder Datenlage nicht festgesetzt werden. Es wird angenommen, dass durch den Einsatz der Octreotide im Frühstadium der Erkrankung, Komplikationen reduziert werden können und vermutlich eine frühzeitige Entfernung der Thoraxdrainage möglich wird. Die Medikamente können sowohl als kontinuierliche intravenöse Infusion, sowie als Bolus, zweimal pro Tag verabreicht werden. Octreotide können zudem subkutan verabreicht werden. Eine Hyperglykämie, Hypothyreose, Krämpfe, Übelkeit, Diarrhoe, nekrotisierende Enterokolitis, sowie hepatische Dysfunktionen, zählen zu den Nebenwirkungen der beiden Medikamente (5,15).

Eine operative Therapie zur Behandlung des CCT wird erst dann in Betracht gezogen, wenn durch die medikamentösen Maßnahmen die Lymphflüssigkeit nicht reduziert werden kann und infolgedessen der Defekt des Ductus thoracicus nicht adäquat ausheilen kann. Beghetti et al. (13) sowie Buttiker et al. (8) empfehlen in ihren Studien eine drei- bis vierwöchige medikamentöse Therapie (5,8,13). Eine frühzeitige chirurgische Therapie kann im Falle einer sicheren Darstellung des Defektes, sowie bei Vorliegen eines verstärkten Lymphflusses, welches eine spontane Heilung unmöglich macht, herangezogen werden. Eine erfolgreiche Operation kann den Aufenthalt im Krankenhaus verkürzen und die Risiken einer Malnutrition und Immunsuppression verhindern.

Eine direkte chirurgische Ligatur des Ductus thoracicus und die endgültige Behandlung des CCT kann nach einer Darstellung der Ruptur durchgeführt werden (3,30). Die bevorzugte Lokalisation für eine Ligatur ist der Oberbauch, da dort konstante anatomische Verhältnisse vorliegen. Eine Reduktion der postoperativen Schmerzen und Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes kann nach erfolgreicher Ligatur des Ductus thoracicus in der

Thorakoskopie mithilfe eines Fibrinklebers oder eines endoskopischen Clips erreicht werden (3,20,30,12).

Die Entscheidung eine Ligatur durchzuführen, sollte nach dem Versagen einer konservativen Therapie getroffen werden. Ein chirurgischer Eingriff soll erst durchgeführt werden, wenn die Menge des Chylus immer weiter ansteigt oder die Menge des Chylus über eine Zeitspanne von 14 Tagen nicht reduziert werden kann und Symptome einer Malnutrition auftreten (6,23).

Für die chirurgische Ligatur des Ductus thoracicus gibt es verschiedene Ansätze, die in der Literatur beschrieben wurden.

Diese Ansätze können aufgrund der unterschiedlichen Entstehungsmechanismen des Chylothorax und der Variabilität der Pleurodese, sehr schwer miteinander verglichen werden. Doerr et al (6) beschreiben in ihrer Studie, dass bei einem einseitigen Chylothorax, die betroffene Seite operativ versorgt werden sollte, während bei einer bilateralen Form des Chylothorax die rechte Seite versorgt werden sollte. Die Ligatur sollte in diesem Fall unterhalb des Diaphragmas auf der rechten Seite erfolgen. Durch die Ligatur auf diesem Level kann der Fluss des Chylus aus allen akzessorischen Lymphgefäßen gestoppt werden (6).

Bei der videoassistierten thorakoskopische Chirurgie (VATS) konnten nur wenige Komplikationen aufgezeigt werden. Graham et al (21) zeigten in ihrer Studie anhand der Fälle von 10 Patienten, den erfolgreichen Einsatz eines VATS bei einem Chylothorax und empfehlen eine frühzeitige operative Intervention mit dieser Prozedur. Wenn eine Identifizierung der Ruptur nicht möglich ist, kann eine Massenligatur des Ductus thoracicus und des umgebenden Gewebes durchgeführt werden (5,30).

Ein pleuroperitonealer Shunt, welcher einen subkutanen Weg zwischen der Pleura und dem Peritoneum sicherstellt, ermöglicht eine Chylusdrainage aus dem Pleuraraum, ohne den Verlust von Chylus. Dieses System weist einen Weg in nur eine Richtung auf und ermöglicht die Drainage von der Pleura in die Peritonealhöhle, wo die Drainageflüssigkeit anschließend resorbiert wird. In der Peritonealhöhle wird diese Flüssigkeit von den Lymphgefäßen des Diaphragmas aufgenommen und in den Ductus thoracicus dexter drainiert. Dies hat sich als eine effektive und sichere Methode bei Neugeborenen erwiesen (5,17,10).

Eine weitere Behandlungsform stellt die transabdominelle Embolisation des Ductus thoracicus dar. Ein Chylothorax kann in schweren Fällen zu einem Hydrops fetalis führen.

Um eine Hypoplasie der Lunge und eine Asphyxie zu vermeiden, ist in diesen Fällen ein pränatales Management mit einer intrauterinen Thorakozentese oder das Legen eines Shunts zielführend. Weiterführende atemunterstützende Maßnahmen können eine Ateminsuffizienz oder einen fetalen persistierenden Kreislauf vorbeugen (1,5,29). Weiters kann eine Pleurodese mithilfe von Fibrinklebern, Talk oder Tetrazyklinen, das Entstehen einer pulmonalen Hypoplasie verhindern, welches sich positiv auf die respiratorische Funktion bei der Geburt auswirkt. Diese Prozedur kann vor allem bei malignen Erkrankungen, die eine Darstellung des Ductus thoracicus unmöglich machen, angewendet werden (20).

Bei einem sekundärem Chylothorax mit komplexen lymphatischen Malformationen kann eine Radiotherapie zum Einsatz kommen (5).

1.6 Komplikationen des CCT

Zu den Komplikationen des CCT zählen Malnutrition, Hyponatriämie, metabolische Azidose, akutes Lungenversagen, Flüssigkeits- und Elektrolyt-Dysbalance, ein steigendes Risiko von Thrombosen, sowie sekundäre Immunschwäche (5,18,92). Ein prolongiertes CCT kann mit einem Mangel an T-Zellen einhergehen und zu einer Hybalbuminämie und Lymphopenie führen. Dies kann das Risiko einer systemischen bakteriellen oder viralen Infektion erhöhen (20).

Tabelle 3: Komplikationen assoziiert mit kongenitale Chylothorax

Hypoplastische Lunge
beeinträchtigte Lungenfunktion
Herzinsuffizienz in Folge beeinträchtigtem venösem Fluss
Verlust von Lymphflüssigkeitskomponenten
Dehydration
Malnutrition
Verlust der Gerinnungsfaktoren
Infektionen i.e.L. nosokomial

1.7 Prognose des Chylothorax

Die Prognose des Chylothorax hat sich aufgrund der aggressiven Therapiemethoden und Managements wesentlich verbessert. Bevor die Methode der Ligatur des Ductus thoracicus eingeführt wurde, war die Mortalität bei der CCT sehr hoch. Die hohe Mortalität wurde durch Malnutrition und Infektionen bedingt. Eine rasche Behebung der Ruptur mithilfe einer Ligatur verbessert die Überlebensrate um weitere 10%. Bei CCT, die durch maligne Geschehen verursacht wurden oder bei Auftreten eines bilateralen CCT, ergibt sich eine deutlich schlechtere Prognose (11,22,23). Ein sich intrauterin präsentierender Chylothorax kann eine Hypoplasie der Lungen verursachen, welcher bei einer bilateralen Form letal enden kann. Weiters können andere Anomalien, wie z.B. ein Hydrops fetalis, chromosomale Anomalien, kongenitale Herzfehler und viele weitere kongenitale Erkrankungen die Prognose und den Therapieverlauf des CCT negativ beeinflussen (28).

1.8 Fragestellung

Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es, die Therapien des Chylothorax wie Pleuradrainage, Pleurapunktion, Beatmung invasiv oder nichtinvasiv, Somatostatin bzw, Octreotide, operative Sanierung, chemische Pleurodese, parenterale Ernährung und MCT-Diät durch systematische Analyse der publizierten Fallberichte und Fallserien zu analysieren und die bestmögliche Therapiestrategie zu finden.

Bei der Therapie des Chylothorax gibt es keine internationalen Richtlinien, jedoch zahlreiche Empfehlungen, nichtdestotrotz wird jede Therapie individuell durchgeführt. Die Dauer der konservativen Therapie entscheidet jede Abteilung für sich selbst und auch ob eine intrauterine Intervention einen Erfolg verspricht. In Bezug auf chirurgische Interventionen und die Wahl der operativen Verfahren gibt es verschiedene Empfehlungen. Welche operativen Verfahren am sinnvollsten sind, wird in der Literatur unterschiedlich dokumentiert. Des Weiteren gibt es auch zahlreiche Studien, die eine parenterale Ernährung einer MCT-Diät vorziehen, hier stellt sich wiederum die Frage wie lange eine bestimmte Ernährungsform fortgeführt werden kann oder soll.

Die Gabe von Somatostatin bzw. Octreotid und der Erfolg dieser Medikamente werden in der Literatur unterschiedlich behandelt und die Analyse dieser Therapiestrategien in dieser Diplomarbeit ebenfalls genau untersucht.

Anhand dieser Diplomarbeit wird versucht durch die systematische Analyse des Krankheitsverlaufs, der assoziierten Erkrankungen, der Komplikationen, des Therapieerfolgs und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes von 157 Studien und 753 Fallbeschreibungen eine erfolgsversprechende Therapie zu erarbeiten. Zusätzlich besteht das Ziel auch darin, die Prognose und das Outcome des CCT darzustellen. Die Methodik besteht aus einer systemischen Literaturrecherche von Fallbeschreibungen oder Fallserien.

2 Material und Methoden

Mithilfe einer systematischen Literaturrecherche in der Datenbank Pubmed mit dem Stichwort, „congenital chylothorax“, werden Daten von Neugeborenen, definitiongemäß Kinder unter einem Monat, mit der Diagnose CCT erfasst. Die Literaturrecherche wurde zwischen August 2018 und Oktober 2019 durchgeführt. Da es sich um eine seltene Erkrankung handelt, führt eine Literaturrecherche zu einer höheren Fallzahl und damit zur Möglichkeit eine generelle Aussage zur optimalen Therapie zu erstellen. Mithilfe des Schlagworts „congenital chylothorax“, wurden 594 Ergebnisse zu Verfügung gestellt. Die Suche wurde insofern weiterhin eingeschränkt, indem ausschließlichen Studien ab dem Jahr 1990 bis 2018 eingeschlossen wurden. Nachdem dieser Filter gesetzt wurde, lieferte die Recherche 467 Studien. Um die Literaturrecherche detaillierter durchzuführen wurde die Suche noch weiter eingeschränkt, indem nur Ergebnisse mit dem Kriterium „species: humans“ eingeschlossen wurden, welches 423 Ergebnisse lieferten. Um genauere Informationen zu erhalten, wurde die Suche mit dem Filter „newborn 0-27 days“ auf 246 Ergebnisse eingeschränkt. Weiters wurde die Literaturrecherche auf Basis deutschsprachiger und englischsprachiger Studien fortgesetzt, welches eine endgültige Studienanzahl von 222 lieferte (siehe Abbildung 2).

Diese 222 Studien wurden entweder als einzelne Fälle oder Fallserien beschrieben. Es wurden beim Durchsuchen dieser veröffentlichten Studien ausschließlich Fälle in die Arbeit miteinbezogen, bei welchem ein eindeutiger kongenitaler Chylothorax nachweisbar war. Um diese genauen Informationen zu erhalten wurde jede einzelne Studie anhand von Titel und Abstract ausgewählt. Die Veröffentlichungen mussten das Schlagwort „kongenitaler Chylothorax“ oder „kongenitaler Pleuraerguss“ im Titel oder im Abstract enthalten. Diese wurden durchgelesen und anhand von bestimmten Einschlusskriterien nach dem Veröffentlichungsjahr in verschiedene Ordner gespeichert.

Es wurden ausschließlich Studien mit Fallbeschreibungen oder Fallserien von Kindern unter 1 Monat mit der Diagnose kongenitaler Chylothorax erhoben. Ein weiteres Einschlusskriterium ist der Nachweis eines Chylothorax durch die Punktion der Pleuraflüssigkeit und die anschließende biochemische Analyse. Die Diagnose wurde durch den mikroskopischen Nachweis von Chylomikronen oder das Vorhandensein einer Lymphozytenzahl von über 70 % oder eine hohe Triglyceridzahl gestellt.

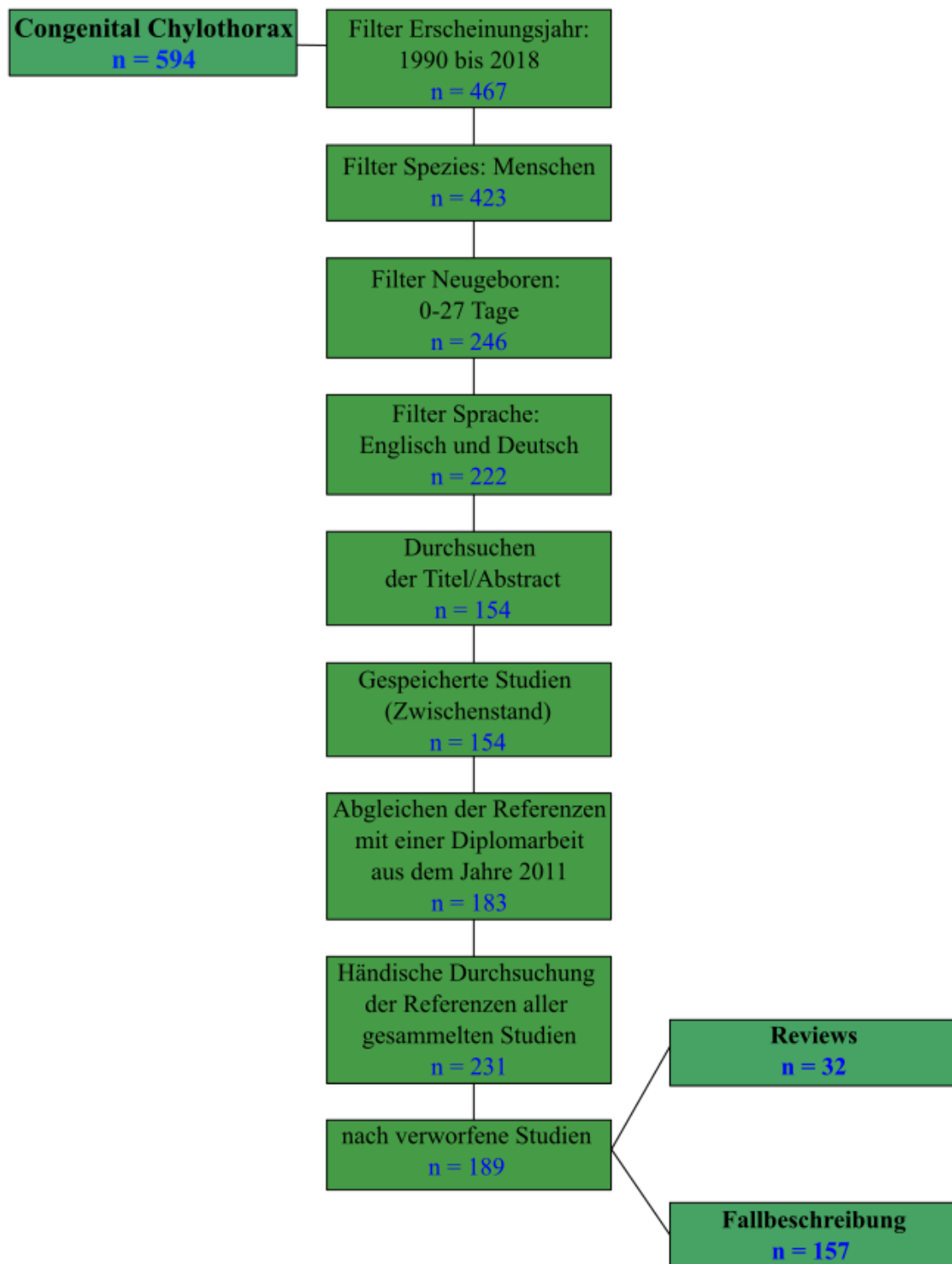
Alle Studien, bei welchen ein kongenitaler Chylothorax nicht nachweisbar war, wurden ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren sekundäre Formen des Chylothorax, die durch einen operativen Eingriff oder iatrogen verursacht worden sind. Fallbeschreibungen ohne biochemische Analyse der Pleuraflüssigkeit und ohne Nachweis von Chylomikronen, Triglyceride oder Lymphozyten wurden ebenfalls nicht in der Studie berücksichtigt. Jede Studie wurde durchgesehen, analysiert und die Anzahl der Fälle in einer Exceldatei erfasst.

Als nächstes wurde eine Diplomarbeit aus dem Jahre 2011 durchsucht und die Referenzen abgehandelt. Diese lieferten 29 weiterer Publikationen, die in die Studie miteinbezogen wurden. Nachdem die gesammelten 183 Publikationen auf die Referenzen händisch durchsucht wurden, ergaben sich 231 Ergebnisse. Diese lieferten insgesamt 32 Reviews, die für die Einleitung dieser Diplomarbeit ausgearbeitet wurden.

Es wurden 42 Publikationen verworfen, darunter auch 5 Publikationen, die nicht zu erhalten waren. Weiters waren bei 9 dieser Ergebnisse ein Chylothorax im Erwachsenenalter bedingt durch einen operativen Eingriff, beschrieben, weshalb sie nicht berücksichtigt werden konnten. Bei der Analyse von weiteren 8 Publikationen, handelte es sich um Fallserien, die im Rahmen eines thoraxchirurgischem Eingriffs verursacht wurden. Eine Studie mit 5 Fallbeschreibungen wurde doppelt beschrieben und aus der Literaturliste ausgeschlossen. Bei weiteren 3 Publikationen entwickelte sich der Chylothorax erst nach dem 4. Lebensmonat. Zusätzlich wurden 6 weitere Fallbeschreibungen aus der Studie aufgrund eines erst nach dem ersten Lebensjahr aufgetretenen Chylothorax ausgeschlossen. Bei weiteren 7 Studien wurde keine biochemische Analyse des Punktats durchgeführt, weshalb diese ebenfalls exkludiert wurden. Bei diesen Publikationen wurde ein Chylothorax ohne einen Nachweis beschrieben. Zusätzlich war bei einer weiteren Studie ein kongenitaler Chylothorax nicht nachweisbar. In einer Publikation mit 245 Fallserien konnte nicht nachgewiesen werden, ob der Chylothorax angeboren oder erworben war. Bei einer weiteren Studie, wurde als Ursache eines CCT, eine Traumatisierung des Ductus thoracicus durch die Thoraxdrainage vermutet, und konnte somit nicht in diese Diplomarbeit miteingeschlossen werden. Die endgültige Literaturliste lag bei 157 Publikationen, die für die Studie berücksichtigt wurde (siehe Abbildung 2).

Alle diese Publikationen wurden nach bestimmten Daten analysiert und dokumentiert. Diese dokumentieren Daten waren Therapien des CCT und die Dauer dieser Therapien wie Pleuradrainage, Punktat, Beatmung invasiv oder nichtinvasiv, Somatostatin bzw. Octreotid, operative Sanierung, chemische Pleurodese sowie der jeweilige Zeitpunkt bzw. die Dauer dieses Eingriffes sowie die Dauer des Spitalsaufenthaltes, eine parenterale Ernährung oder MCT-Diät und die Dauer dieser Ernährungsformen. Weiters wurden andere konservative Maßnahmen, der Zeitpunkt der Heilung oder der Tod der Neugeborenen analysiert. Es wurden zusätzlich, das Geschlecht, das Geburtsgewicht, das Gestationsalter bei Diagnosestellung, das Vorhandensein eines bilateralen Chylothorax, die Art der Entbindung, die Durchführung einer pränatalen Pleurapunktion, die Durchführung einer intrauterinen Intervention, eine Frühgeburt, eine pränatale Diagnosestellung, das Gestationsalter bei Entbindung, die Ausprägung des Chylothorax, die Dauer des Krankenhausaufenthaltes, die Dauer der Beatmung, die Dauer der Pleuradrainage, das Auftreten von nosokomialen Infektionen, konservative Therapieverfahren, die Notwendigkeit von operativer Sanierung, die Dauer der parenteralen Ernährung, das Vorliegen eines Hydrops fetalis und assoziierte Fehlbildungen bzw. Chromosomenanomalien dokumentiert. Anhand dieser gesammelten Daten wurden die einzelnen Fallbeschreibungen präzise dargestellt.

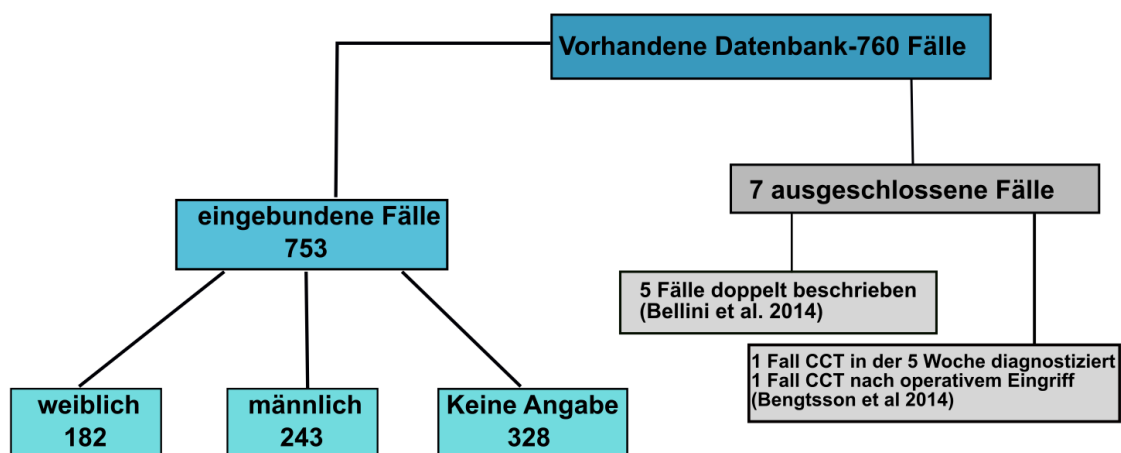
Abbildung 2: Literaturrecherche Entscheidungsbaum



3 Ergebnisse – Resultate

Im untersuchten Studienzeitraum von 1990 bis 2018 wurden insgesamt 231 Publikationen mit einem kongenitalen Chylothorax in englischer und deutscher Sprache analysiert. Es wurden einige Publikationen mit Fällen aufgrund eines Auftretens des Chylothorax nach dem ersten Lebensmonat und einige Fälle, bei denen ein Chylothorax durch die biochemische Analyse nicht sicher nachweisbar war, ausgeschlossen. Weiters wurden Studien, bei denen ein Chylothorax durch eine Verletzung im Rahmen einer Intervention nicht sicher ausgeschlossen werden konnte, nicht berücksichtigt. Nach dem Aussortieren dieser Publikationen und der Analyse aller Publikationen anhand der Einschlusskriterien ergab sich eine Zahl von 189 Publikationen mit 760 Fallbeschreibungen bzw. Fallserien (33-189) mit einem kongenitalem Chylothorax sowie 32 Reviews (1-32), die für die Einleitung der Diplomarbeit verwendet wurden. Die Studie von Bellini C. et al (190), welche 2014 veröffentlicht wurde, wurde nicht in diese Arbeit miteinbezogen, da es sich um die gleichen Fälle handelt, welche Bellini et al (132) im Jahre 2008 beschrieben haben. Zusätzlich wurden aus eine Fallserie von Bengtsson BO. (171) mit 10 Fallbeschreibungen, ein Fall aufgrund des Auftretens des Chylothorax nach der 5. Woche und ein Fall aufgrund einer operativ bedingtem Chylothorax, ausgeschlossen. Nach Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien blieben noch 157 Publikationen mit 753 Fallbeschreibungen, die in der Statistik berücksichtigt wurden (siehe Abbildung 3).

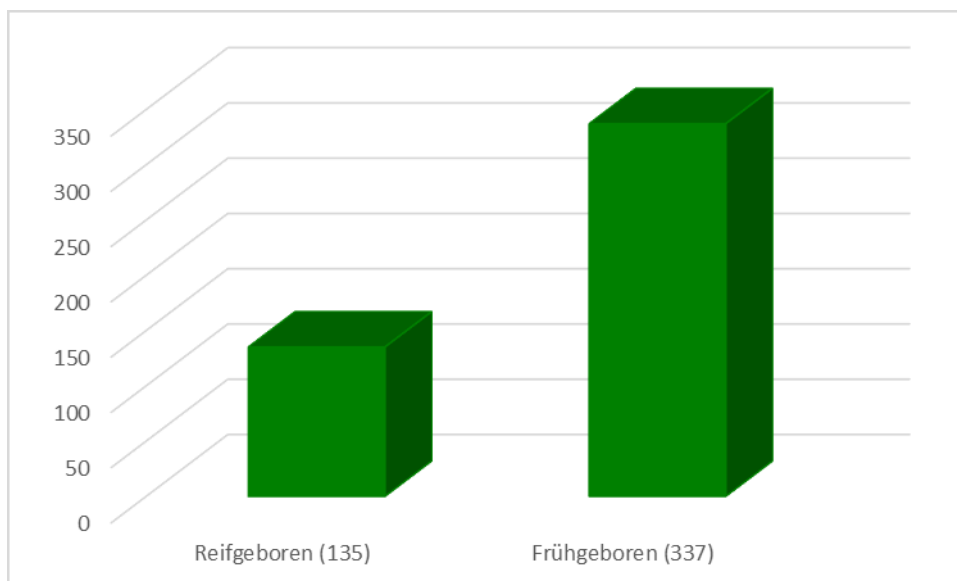
Abbildung 3: Gesamtanzahl der Fälle



Nach Analyse der 753 beschriebenen Fälle, welche die Kriterien eines kongenitalen Chylothorax erfüllten, wurde bei 425 Fallbeschreibungen Angaben zum Geschlecht gemacht. Bei den restlichen 328 Fallbeschreibungen war in den Publikationen eine Information zum Geschlecht nicht angegeben. Unter den beschriebenen 425 Fallbeschreibungen mit der Diagnose eines kongenitalen Chylothorax, waren 243 (57%) männliche und 182 (43%) weibliche Neugeborene (siehe Abbildung 3).

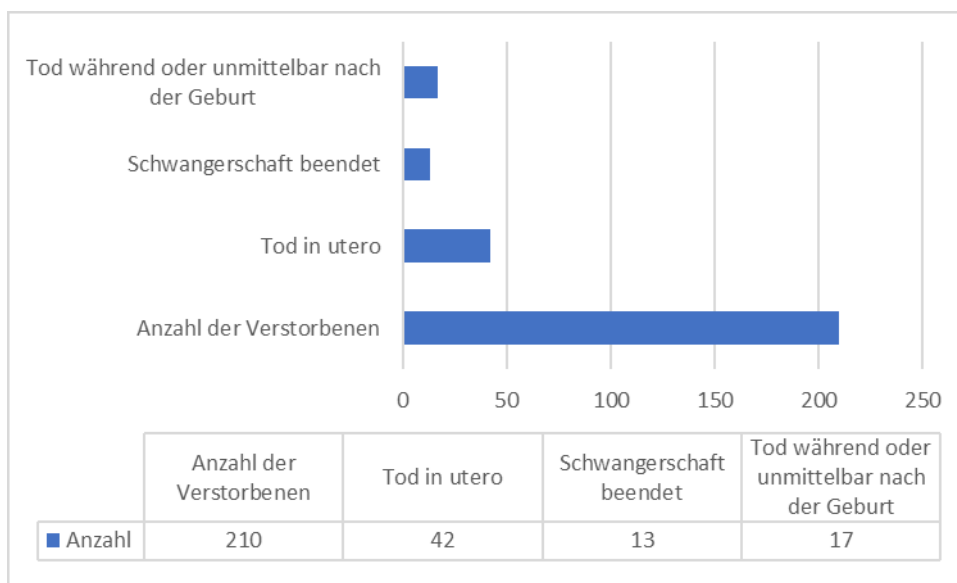
In den Publikationen wurden 135 Reifgeborene (29%) mit einem Gestationsalter ab der 37. SSW angegeben, wobei bei 11 Publikationen keine Angabe zum Zeitpunkt gemacht wurde (33,35,41,76,80,87,123,129,140,148), sondern die Bezeichnung „Reifgeboren“ verwendet wurde. Es handelte sich bei 337 Fallbeschreibungen (71 %) um Frühgeborene mit einem Gestationsalter unter 37 SSW. Wie man in der Abbildung 4 entnehmen kann, übersteigt die Zahl der Frühgeborenen mit einem kongenitalem Chylothorax die der Reifgeborenen mit selber Erkrankung.

Abbildung 4: Darstellung der reif- und frühgeborenen Fälle



Unter den 753 Fallbeschreibungen kam es bei 42 Fällen zu einem intrauterinen Tod und bei 13 Fallbeschreibungen wurde die Schwangerschaft beendet. Somit kamen 698 Neugeborene (93%) mit einem kongenitalen Chylothorax zur Welt, wobei es bei 17 Fällen (3%) bei der Geburt bzw. unmittelbar nach der Geburt zum Tod kam (siehe Tabelle 5). Von den 681 überlebten Neugeborenen (90%) wurden bei 565 Fallbeschreibungen Angaben zum Zeitpunkt der Entbindung gemacht und bei 11 Neugeborenen die Beschreibung „Reifgeboren“ verwendet, welches nicht bei der Berechnung des Gestationsalters verwendet werden konnte. Somit ergab das Gestationsalter von 565 Fallbeschreibungen einen Mittelwert von 34,3 Wochen (26-41 SSW). In der Publikation von Yang et al. (157) mit einer Fallserie von 49 Neugeborenen, wurde der Zeitpunkt der Entbindung bei den einzelnen Fallbeschreibungen nicht genannt. In diesen Publikationen wird nur erwähnt, dass das Gestationsalter bei der Entbindung zwischen der 16-29 SSW betrug und somit wurde dieses auch bei der Berechnung des Mittelwerts aller Fallbeschreibungen vernachlässigt (157).

Abbildung 5: Daten der Verstorbenen

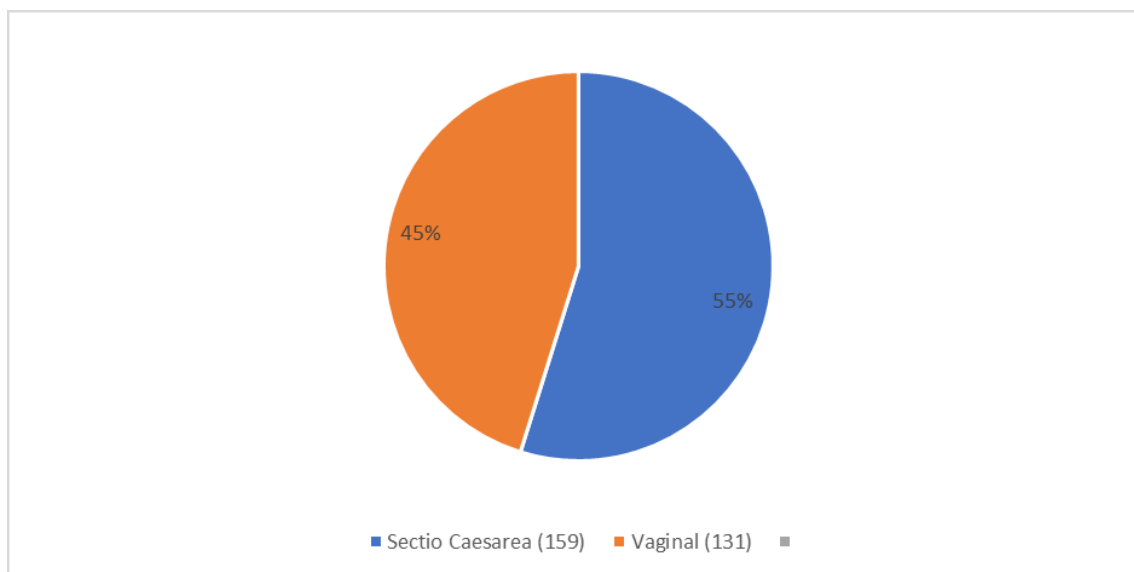


Bei 469 Fallbeschreibungen von den 698 Lebendgeborenen wurden Angaben zum Geburtsgewicht gemacht und es konnte ein mittleres Geburtsgewicht von 2654,3 Gramm (467-4715g) berechnet werden. Bei der Studie von Shih YT et al (152) mit 4 Fallbeschreibungen wurde kein Durchschnittswert des Gewichts bei der Geburt angegeben. Es wurde in der Studie lediglich beschrieben, dass die Kinder bei der Geburt zwischen 780-3110 Gramm wogen, weshalb dies nicht in den Durchschnittswert des Geburtsgewichts einfließen konnte (152).

Bei 96 Fallbeschreibungen (13%) wurde in der Schwangerschaft die Komplikation eines Polyhydramnions beschrieben.

Es wurden bei 290 Fallbeschreibungen Informationen zur Art der Entbindung gegeben. Die Entbindung erfolgte bei 159 Neugeborenen (55 %) durch eine Sectio Caesarea und in 131 Fällen (45%) wurde vaginal entbunden (siehe Abbildung 6).

Abbildung 6: Art der Entbindung



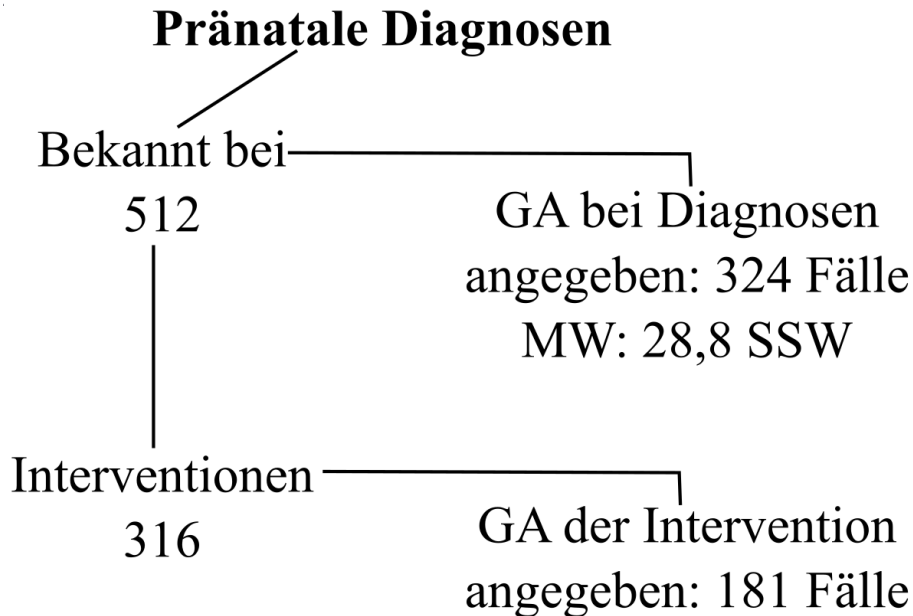
Es wurden bei 579 Fallbeschreibungen (77%), welche in dieser Diplomarbeit analysiert wurden, ein prozentueller Anteil an Lymphozyten in der untersuchten Pleuraflüssigkeit über 70 % beschrieben. In zwei Publikationen wurde statt einer Angabe der prozentuellen Zahl der Lymphozyten, der Begriff „viele Lymphozyten“ verwendet (39,43). Bei 15 Fallbeschreibungen (2%) wurden die Begriffe „dominant“ oder „prädominant“ bezüglich der Lymphozytenzahl angegeben (40,41,144).

Es wurden nur bei 7 Fallbeschreibungen (1%) ein prozentueller Anteil der Lymphozyten knapp unter 70 % angegeben (50,114).

Die pränatale Diagnose eines Chylothorax wurde in vielen Publikationen sonographisch gestellt und anhand biochemischer Analyse der Pleuraflüssigkeit nach der Durchführung einer Pleurapunktion oder einer Pleuradrainage intrauterin bestätigt. Bei 512 von den 753 Fallbeschreibungen wurde eine pränatale Diagnose eines fetalen Chylothorax gestellt. Unter den 512 pränatal bestätigten Fällen (68%) wurden bei 324 Fallbeschreibungen das

Gestationsalter bei der Diagnose in utero angegeben (siehe Abbildung 7) Das mittlere Gestationsalter von den 324 Fallbeschreibungen betrug 28,8 Woche (16-38 SSW).

Abbildung 7: Pränatale Diagnosen mit intrauterinen Interventionen



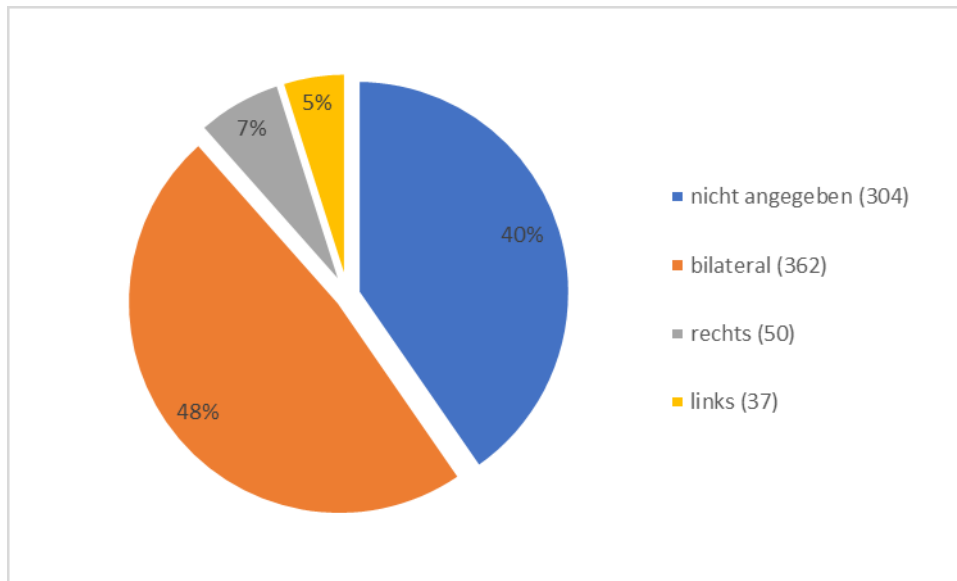
Von den 512 pränatal diagnostizierten Feten (68%) wurde bei 316 (62%) Fallbeschreibungen eine intrauterine Intervention durchgeführt. Unter den 316 beschriebenen Fällen (62%) mit einer intrauterin durchgeführten Intervention, wurde bei 181 Fällen mit einem durchschnittlichen Gestationsalter von 29,7 Wochen (17-38 SSW) eine Intervention gesetzt (siehe Abbildung 7). Es wurden bei den restlichen 135 Feten der Zeitpunkt der intrauterinen Intervention nicht angegeben. Die häufigsten Interventionen, die in der Literatur beschrieben wurden, waren bei 128 beschriebenen Feten (40%) eine einmalige oder mehrmalige Pleurapunktion. Eine weitere intrauterine Intervention war das Setzen eines thorako-amnialen Shunts bei 137 beschriebenen Feten (43%). Bei weiteren 17 Fallbeschreibungen (5%) wurde eine Pleurapunktion mit anschließendem Setzen eines thorako-amnialen Shunts beschrieben. In der Publikation von Mussat et al. (50) wurden 20 Fälle mit einem intrauterin gesetzten thorako-amnialen Shunt und 4 Fälle mit einer intrauterinen Pleurapunktion beschrieben, die bei 16 Feten den Verlauf und die Therapie postnatal deutlich besserten. In der Studie von Picone et al. (91) werden 44 Fallbeschreibungen beschrieben, bei denen ein intrauterin gesetzter thorako-amnialer Shunt durchgeführt wurde. Chen M. et al (128) publizierten im Jahre 2007 eine Studie mit 17 Fallbeschrieben, die intrauterin eine

Pleurapunktion erhalten haben. In einigen Studie wird ebenfalls über eine Pleurapunktion unmittelbar vor der Entbindung berichtet. In der Publikation von Gonen et al. (62) werden 4 Fallbeschreibungen genannt, die bis zur Geburt mehrmals punktiert wurden und kurz vor der Entbindung eine erneute Pleurapunktion stattgefunden hat.

Eine weitere intrauterine Behandlungsmethode, welches in der Literatur beschrieben wurde, war eine intrapleurale Injektion von OK-432. Die intrapleurale Injektion von OK-432 in utero wurde insgesamt bei 87 (27%) Feten durchgeführt. Die meisten Fallbeschreibungen mit 45 Feten, bei welchen diese Therapiemethode intrauterin angewendet wurde, wurde von Yang et al. (157) beschrieben. Die erste Therapie mit einer intrapleuralen Injektion von OK-432, welches intrauterin angewendet wurde, wurde in der Literatur im Jahre 2001 von Tanemura et al (75) und Okawa et al. (76) beschrieben. Bei 13 Fallbeschreibungen von den 87 Feten, die mit einer intrapleuralen Injektion mit OK-432 behandelt wurden, wurde der Zeitpunkt des Setzens Intervention mit einem durchschnittlichen Wert von 21,5 Wochen (16-33) angegeben. Bei 54 Fällen wurde die Art der intrauterinen Intervention nicht angegeben. Lee et al. (182) beschreiben 29 pränatal diagnostizierte Fälle mit 16 intrauterin therapierten Fallbeschreibungen, wobei er die Art der Intervention nicht erwähnt. In der Publikation beschreiben die Autoren kurz, dass bei einer pränatalen Intervention 3 Wege gewählt wurden, eine Pleurodese, Thorakozentese oder das Setzen eines thorako-amnialen Shunts (182). Eine Fallbeschreibung, bei der intrauterin eine intrapleurale Instillation des mütterlichen Bluts, als pränatales Therapiemanagement durchgeführt wurde, wurde von Parra et al. (82) im Jahre 2003 beschrieben.

Bei 460 Fallbeschreibungen wurden die Lokalisation des CCT beschrieben. Wie im Kreisdiagramm (Abbildung 8) ersichtlich ist, wurde ein bilaterales Auftreten des CCT in der englisch- und deutschsprachigen Literatur zwischen 1990 bis 2018 am häufigsten beschrieben. Das bilaterale Auftreten des CCT wurden bei 362 Fällen (79%) beschrieben. Bei 98 (21 %) Fallbeschreibungen wurde ein unilaterales Auftreten beschrieben, wobei dieser bei 50 Fällen rechts (11%) und bei 37 Fällen links (8%) ausgeprägt war. Bei elf weiteren unilateral (2%) auftretenden CCT unter 98 Fallbeschreibungen, wurde keine genauere Lokalisation, bezüglich der rechten oder linken Seite angegeben.

Abbildung 8: Auftreten des kongenitalen Chylothorax



Bei 288 Fallbeschreibungen (38%) wurde ein gemeinsames Auftreten des kongenitalen Chylothorax mit Hydrops fetalis beschrieben, wobei meistens ein nichtimmunologischer Hydrops fetalis vorlag.

Es wurden bei 217 Fällen (29%) von den 753 analysierten Fallbeschreibungen eine assoziierte Anomalie mit dem Auftreten eines CCT beschrieben (siehe Tabelle 4). Das von Anomalien assoziiert mit einem CCT am häufigsten betroffene Organ war die Lunge mit 102 Fällen, wobei von den Anomalieformen die kongenitale pulmonale Lymphangiektasie (CPL) am häufigsten vertreten war, die bei 47 Fallbeschreibungen diagnostiziert wurde. Weitere Anomalien, welche die Lunge betrafen, war eine pulmonale Hypoplasie bei 43 Fällen, eine Lungensequestrierung bei 4 Fallbeschreibungen und 5 Fälle mit einer bronchopulmonalen Dysplasie (BPD). In der Publikation von Thibeault et al. (49) wird über einen Fall mit einer Fehlbildung der rechten Lunge, bei dem nur 2 Lungenlappen auf der rechten Seite ausgebildet war, berichtet. Resch et al. (81) beschreibt ein hämorrhagisches Lungenödem unmittelbar nach der Geburt. Die zweithäufigsten Anomalien bei denen ein CCT ausgebildet wurde, betrafen das Herz und die Blutgefäße mit 52 Fallbeschreibungen. Die einzelnen Herzfehlbildungen sind in Tabelle 4 aufgelistet. Bei 21 Fallbeschreibungen waren die Lymphgefäße betroffen. Bellini et al. (161) berichten in ihrer Publikation über 33 Fallbeschreibungen, bei denen in 15 Fällen eine kongenitale pulmonale Lymphangiektasie vorhanden war und in 11 Fällen dieser Fallbeschreibungen eine lymphatische Dysplasie vorlag. Des Weiteren wurden in der Publikation von Bellini et al. (161) Fälle mit

Vorhandensein einer Lungensequestrierung, pulmonalen Hypoplasie, Herzfehlern, sowie das Auftreten eines hereditär primären Lymphödems, angegeben.

Zusätzlich wurde in der Literatur über viele weitere assoziierte Anomalien anderer Organe, mit Auftreten von einer Häufigkeit zwischen ein- bis viermal berichtet. Diese werden in der Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Assoziierte Anomalien

Assoziierte Anomalien (Anzahl der Fälle: 217)	
Lunge	
kongenitale pulmonale Lymphangiektasie (CPL)	47
Pulmonale Hypoplasie	43
Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)	5
Lungensequestrierung	4
Fehlbildung der rechten Lunge (2 Lappen ausgebildet)	1
Zystische adenomatoide Malformation der Lunge	1
Hämorrhagisches Lungenödem	1
Gesamt	102
Lymphgefäße	
Lymphatische Dysplasie	13
Abnormales Ductus thoracicus	2
generalisierte Lymphangiektasie	3
primär hereditäres Lymphödem	1
Lymphangiomatosis	1
Lymphodysplastisches Syndrom	1
Gesamt	21
Malformationen	
Lymphatische Malformation	1
multiple Malformationen (nicht näher bezeichnet)	1
Venöse Malformation	1
Arteriovenöse Malformation	2
Gesamt	5
Gehirn	
Hypoplasie des Gehirns (nicht näher bezeichnet)	2
Enzephalopathy	1
Corpus-callosum-Agenesie	1
Intraventrikuläre Hämorrhagie	1
Intrakranielle Blutungen	1
Ventrikulomegaly	1
Gesamt	7
Herz und Gefäße	
Ventrikelseptumdefekt (VSD)	7
Vorhofseptumdefekt (ASD)	6
Artriventrikulärer Kanal-Defekt (AVC)	6
Herzfehler (nicht näher bezeichnet)	6
persistierender Ductus arteriosus (PDA)	4
persistierende foramen ovale (PFO)	3
Hypoplasie bzw. Dysplasie der Vena cava superior	3
Fallot Tetralogie (Ventrikelseptumdefekt, Pulmonalstenose, Rechtssherzhypertrophie und Überreiten der Aorta)	3
Aortenisthmusstenose	2
Pulmonalstenose (PS)	2
Hypertrophe Kardiomyopathie	2
Kardiale Hypoplasie	1
Fehlen der Pulmonalklappe	1
Perikardial Teratom	1
Fehlen der linken Arteria subclavia	1
Sinus venosus Defekt	1
Fehlen der Vena Azygos	1
Fehlen der rechten Umbilikalnabel	1
Ebstein-Anomalie	1
Gesamt	52
weitere Anomalien	
Myelodysplastisches monozytäre Leukämie	2
Zervikal Teratom	1
Kongenitale Zwerchfellhernie	1
Pylorus-Stenose	1
Subglottische Stenose	2
Laryngomalazie	1
Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte	2
Hygroma colli	2
Gastrochisis	1
Mediastinal Neuroblastom	1
Hypertelorismus	3
Polydaktylie	1
Hydrocele	4
Omphalozele	1
Kongenitale Hypothyreose	2
Hydronephrose	1
Hufeisenniere	1
Kongenitale Lipodystrophy	1
Hypospadias	1
Kryptorchismus	1
Gesamt	30

In der Literaturliste dieser Diplomarbeit wurden bei 118 Fällen (16%) Chromosomenanomalien bzw. genetische Syndrome, beschrieben (siehe Tabelle 5). Das am häufigsten in den Publikationen dokumentierte genetische Syndrom war das Down-Syndrom, vorkommend in 48 Fällen, von denen in einem Fall eine Chromosomenanomalie

des Typs Mosaik-Trisomie 21, vorlag. Das zweithäufigste vertretene Syndrom war das Noonan-Syndrom mit 26 beschriebenen Fällen. Von den gesamten Fallbeschreibungen wurde bei 11 Fällen das Turner-Syndrom beschrieben, bei diesen war zudem eine Mosaik 47XXX/45X-Chromosomenanomalie (Mosaik Triple X-Syndrom) vorliegend. Alle weiteren Chromosomenanomalien bzw. genetische Syndrome wurden ein- bis dreimal in der Literaturrecherche zwischen 1990 bis 2018 publiziert. Die Auflistung dieser Chromosomenanomalien, bzw. genetischen Syndrome ist in der Tabelle 5 angegeben.

Tabelle 5: Chromosomenanomalien und genetische Syndrome

Chromosomenanomalien und genetische Syndrome (Anzahl der Fälle: 118)	
Down-Syndrom	47
Mosaik-Trisomie 21	1
Noonan-Syndrom	26
Turner-Syndrom	10
Mosaik 47XXX/45X	1
Klinefelter-Syndrom	2
C-Syndrom	2
Edward-Syndrom	2
Hennekam-Syndrom	2
Opitz G/BBB-Syndrom	1
Kabuki-Syndrom	1
Gorlin-Syndrom	1
Cornelia-de-Lange-Syndrom	1
Ehlers-Danlos-Syndrom	1
Inversion von Chromosom 2	1
Inversion von Chromosom 9	1
Deletion kurzer Arm von Chromosom 13	3
Alagille-Syndrom	1
X-linked myotubular Myopathie	2
Mitochondriale Myopathie	1
Schienezel-Giedion-Syndrom	1
Trisomy X (mosaik 47XXX/46XX)	1
Mukopolysaccharidose type 7	1
Robertson-Translokation (Chromosom 13 und 14 Translokation)	2
Translokation in Chromosom 2	1
Translokation in Chromosom 7	1
Jackobs-Syndrom (47XYY- Trisomie)	1
Jackobsen-Syndrom	1
Syndrom des isozentrischen Chromosoms 15	1
Angeborene Glykolyisierungsstörungen	1

Bei 70 Neugeborenen (10%) entwickelte sich im Laufe des Krankenhausaufenthaltes ein Pneumothorax und bei 78 Fallbeschreibungen (11%) wurde eine Sepsis angegeben.

In der Literatur wird in frühen Erkrankungsstadien des kongenitalen Chylothorax das Durchführen fast ausschließlich konservativer Therapieformen, wie etwa einer totalen parenteraler Ernährung, Diät mittels Fettsäuren mittlerer Kettenlänge (MCT-medium chain triglycerides), Somatostatin- bzw. Octreotid Verabreichung, beschrieben.

Operative Eingriffe (chemische oder chirurgische Pleurodese, pleuroperitonealer Shunt, Ligatur des Ductus thoracicus) wurden erst nach Versagen konservativer Maßnahmen, durchgeführt. In manchen Publikationen wurde beschrieben, dass den Feten über das mütterliche Blut, oder den Neugeborenen unterstützend zu den vorhin genannten Maßnahmen, Antibiotika, Steroide oder Surfactant verabreicht wurden.

In der Literatur wurde bei 381 Fallbeschreibungen (56%) eine Beatmung notwendig, die sofort nach der Geburt eingeleitet wurde. Bei 213 Neugeborenen wurde die genaue Dauer der Beatmung erfasst hierbei zeigte sich ein durchschnittlicher Wert von 17 Beatmungstagen (1-120 Tage). Ein Fall aus der Publikation von Ergaz et al. (139) wurde aufgrund einer deutlichen Abweichung eine Beatmungsdauer von 885 Tagen in der Berechnung des Mittelwertes nicht berücksichtigt, um eine Fälschung des Mittelwertes zu verhindern. In der Publikation von Zenker et al. (56) mit 17 Fallserien wurde kein Mittelwert der Angaben der Beatmungsdauer zu den einzelnen Fällen angegeben. Es wurde nur eine Dauer zwischen 9 und 47 Tagen angegeben, weshalb diese im Mittelwert nicht eingeschlossen wurde (56). Der genaue Zeitraum der Beatmungsdauer wurde bei 152 Fallbeschreibung nicht dokumentiert.

Bei 218 Fallbeschreibungen (32%) wurde eine Punktion der Pleuraflüssigkeit zur Entlastung der Lunge durchgeführt. Eine kontinuierliche Pleuradrainage wurde bei 438 Fällen (64%) eingeleitet, wobei nur bei 225 Neugeborenen die Dauer der Drainage mit einem Mittelwert von 19,6 Tage (1-150 Tage) angegeben wurde. In der Publikation von Zenker et al (56) mit 17 Fallserien wurde kein Mittelwert oder Angaben zu der Dauer der Pleuradrainage bei den einzelnen Fällen angegeben. Es wurde nur eine Dauer zwischen 10 und 44 Tagen angegeben, weshalb diese im Mittelwert nicht eingeschlossen wurde (56). Fernandez Alvarez et al. (64) publizierten sechs Fälle mit einer Drainage der Pleuraflüssigkeit, wobei in dieser Publikation keine Liegedauer der Drainage dokumentiert wurde, stattdessen wurde bei den Fallbeschreibungen eine Anzahl der gesetzten Pleuradrainagen zwischen ein- bis 15-mal angegeben (64).

Bei 296 in der englisch- und deutschsprachigen Literatur publizierten Fällen (44%) wurde eine totale parenterale Ernährung als konservative Therapie des kongenitalen Chylothorax begonnen. Unter den 296 Fallbeschreibungen wurden bei 113 Fällen die Zeitdauer der TPN mit einem durchschnittlichen Wert von 20,7 Tage (2-81 Tage) beschrieben. Bei 183 Fallbeschreibungen konnte keine Dauer der TPN aus den Publikationen erfasst werden.

Eine MCT-Diät wurde bei 315 Fallbeschreibungen (46%) angewendet, wobei bei nur 19 Fällen eine Dauer der Diät mit einem durchschnittlichen Wert von 37,4 Tagen (5-50 Tage) angegeben wurde. Bei 13 Fallbeschreibungen wurde der genaue Zeitpunkt des Behandlungsbeginns mit einer MCT-Diät mit einem Durchschnitt von 21,4 Tage (7-68 Tage) dokumentiert. Die MCT-Diät wurde bei 96 Fällen in utero durch eine mütterliche Diät ernährung durchgeführt.

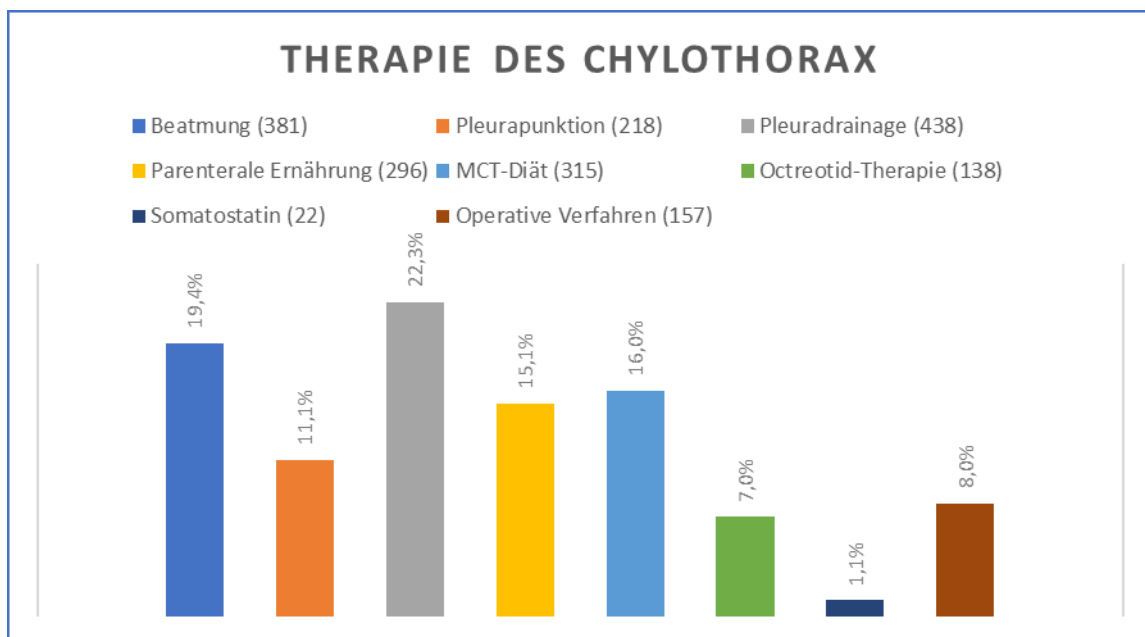
In der Therapie des CCT wurden als medikamentöse Therapie das Arzneimittel Somatostatin und/oder das Somatostatin-Analogon Octreotid angewendet. Diese Arzneimittel wurden erstmals im Jahre 2003 als Therapieform bezüglich der Therapie des CCT eingesetzt. Der erste therapeutische Einsatz von Somatostatin und/oder Octreotid als Therapieansatz wurde von Goto et al. (88) im Jahre 2003 in einem Fall beschrieben. In den Publikationen von Cleveland et al. (144) zeigte sich die häufigste Anwendung von Somatostatin bzw. Octreotiden, bei insgesamt 13 Fällen.

Es wurden insgesamt 138 Fallbeschreibungen (20%) mit einer Octreotid-Therapie in der Literatur beschrieben. Bei 76 Neugeborenen wurde die Dauer dieser medikamentösen Behandlungsform mit einem durchschnittlichen Wert von 22,1 Tagen (3-151 Tage) dokumentiert. Bei 62 Fällen wurden keine Angaben zu der Dauer der Octreotid-Behandlung gemacht. Bei 70 Fallbeschreibungen wurden Angaben zu der Dosis und der Applikationsart der Octreotid-Therapie gemacht. Die Therapie wurde bei 66 Fällen intravenös und sechs Fällen subkutan verabreicht, wobei bei zwei Fällen (95,189) nach einer dreitägigen intravenösen Therapie eine subkutane Therapie eingeleitet wurde. Eine Einleitung der medikamentösen Therapie wurde zwischen dem zweiten und 109. Tag begonnen. Die Initialdosis bei der intravenösen Applikation variierte zwischen 0,3 µg/kg/h und 4 µg/kg/h und erreichte eine Maximaldosis zwischen 6 µg/kg/h und 12 µg/kg/h. In der subkutanen Therapie wurde eine Initialtherapie mit 1 µg/kg/Tag bis zu 40 µg/kg/Tag begonnen und erreichte eine Maximaldosis zwischen 24 µg/kg/Tag bis zu 70 µg/kg/Tag. In 30 Fällen wurde

kein Rückgang der Pleuraflüssigkeit unter einer Octreotid-Therapie beobachtet, weshalb anschließend ein chirurgischer Eingriff durchgeführt wurde. In der Publikation von Coulter et al. (95) wird über einen Fall berichtet, bei dem nach einem operativen Eingriff mit Ligatur des Ductus thoracicus kein Erfolg erzielt wurde und eine Octreotid-Therapie schließlich zum Erfolg führte.

In 22 Fallbeschreibungen (3%) wurde eine Therapie mit Somatostatin beschrieben, wobei nur bei 3 Fällen die Dauer der Behandlung mit einem Durchschnitt von 16,9 Tagen (10,18,23 Tage). Bei den restlichen 19 Fällen wurde keine Behandlungsdauer dokumentiert. In einer Fallserie von Cannizarro et al. (116) bestehend aus 3 Fallbeschreibungen, wurde eine intravenöse Somatostatin-Behandlung mit einer Initialdosis von 3,5 µg/kg/h begonnen und anschließend bis zu 12 µg/kg/h gesteigert.

Abbildung 9: Therapie des kongenitalen Chylothorax



In diversen Studien wurden zusätzliche Mittel in der Therapie des kongenitalen Chylothorax ergriffen. So wurde bei 48 Fällen (7%) eine Antibiotikatherapie, zusätzlich der bereits gesetzten konservativen Therapie, verabreicht. Bei 40 Fallbeschreibungen (6%) wurden Steroide verabreicht und bei 56 Neugeborenen (8%) wurden Surfactant-Präparate eingesetzt.

Bei 29 Fallbeschreibungen (4%) wurde im Laufe der Behandlung des CCT eine Immunglobulingabe beschrieben, wobei 23-mal die Gabe nur kurz erwähnt wurde. In einer

Publikation wird von einer wöchentlichen Gabe und bei einem weiteren Fall eine zweimalige wöchentliche Therapie berichtet (72, 183).

Bei zwei Neugeborenen wurde angegeben, dass eine Immunglobulingabe während der Behandlung gegeben wurde (129). Bulbul et al. (140) beschreiben einen Fall mit einer Immunglobulingabe von 1 g/kg in der ersten Woche und Gupta et al. (169) publizierten einen Fall mit einer Gabe von Immunglobulinen von 2g/kg alle 24 Stunden (169).

Ein operativer Eingriff zur Behandlung des CCT wurde in 157 Fallbeschreibungen (23%) zwischen 1990 und 2008 durchgeführt. Der Zeitpunkt der operativen Sanierung wurde bei 41 Neugeborenen mit einem durchschnittlichen Wert von 39 Tagen (11-150 Tage) durchgeführt. Der Zeitpunkt der Operation war bei 114 Fallbeschreibungen nicht dokumentiert. Belini et al. (161) beschreibt in seiner Publikation einen Fall mit einer leichten mentalen Retardierung, bei dem eine Pleurodese im Alter von 2 Jahren erfolgreich durchgeführt wurde. Dieser wurde aufgrund der großen Abweichung der Operationszeitpunkts nicht in den Mittelwert von den bekannten 36 Fällen einbezogen (161). Bei 150 Fallbeschreibungen wurde die Art der operativen Therapie dokumentiert, wobei zu beachten ist, dass bei 13 Fällen zwei verschiedene und bei einem Fall drei verschiedene operative Therapieformen durchgeführt wurden (siehe Tabelle 6).

Die häufigste operative Therapie, die in der Behandlung des kongenitalen Chylothorax eingesetzt wurde, war die durch eine intrapleurale Injektion verabreichte chemische Pleurodese mit 116 Fallbeschreibungen (74%), wobei bei 29 Fällen (25%) diese Methode postnatal und bei 87 Fällen (75%) intrauterin durchgeführt wurde. Bei der chemischen Pleurodese postnatal wurden bei 12 Fällen (10%) Povidon-Iod, bei 5 Fällen (4%) Minocyclin, bei 2 Fallbeschreibungen (2%) je einmal OK-432, Oxytetracyclin und Dextrose injiziert. Weiters wurden autologes Blut, Bleomycin und Fibrinkleber bei je einem Fall (1%) angewendet. Es wurde zweimal in der Literatur die Information über eine angewendete chemische Pleurodese ohne nähere Informationen zum injizierten Mittel, gegeben. Eine chirurgische Pleurodese wurde bei 25 Fallbeschreibungen (16%) durchgeführt, wobei bei 2 Neugeborenen eine partielle chirurgische Pleurodese dokumentiert wurde. Eine direkte Ligatur des Ductus thoracicus wurde bei 15 Neugeborenen (10%) als Behandlungsform durchgeführt. Es wurden bei 8 von 157 Fallbeschreibungen (5%) ein pleuroperitonealer Shunt eingesetzt. Bei 7 Fällen wurden keine Angaben zur Art der operativen Sanierung gemacht.

Weiters ist zu beachten, dass bei 87 Fallbeschreibungen eine chemische Pleurodese durch Injektion von OK-432 und bei einem Fall eine intrapleurale Instillation des mütterlichen Bluts pränatal durchgeführt wurde. Unter den in utero durchgeführten intrapleuralen Injektionen von OK-432 wurden bei 13 Feten der Zeitpunkt des Eingriffes mit einem Durchschnitt von 21,5 Wochen (16-34 SSW) angegeben.

Tabelle 6: Arten der operativen Verfahren

Operative Verfahren (Anzahl der Fälle: 150/7 Fälle nicht bekannt)	
13 Patienten Doppeltherapie und 1 Patient dreifach therapiert	
chemische Pleurodese:	
mit OK-432	89 (87 in utero OK-432 injektion)
mit Povidon-Iod	12
mit Dextrose	2
mit autologes Blut	1
mit Bleomycin	1
mit Minocyclin	5
mit Oxytetracyclin	2
mit Fibrinkleber	1
Pleurodese nicht näher bezeichnet	2
mit mütterlichem Blut (in utero)	1
Pleuroperitonealer Shunt	8
Ligatur des Ductus thoracicus	15
chirurgische Pleurodese	23
partielle chirurgische Pleurodese	2

Es wurde bei 105 Fallbeschreibungen (67%) ein operativer Eingriff mit Erfolg durchgeführt. In der Tabelle 7 werden die Anzahl der erfolgreich durchgeführten bzw. gescheiterten Wege der operativen Sanierung aufgelistet. Wie man aus der Tabelle 7 entnehmen kann waren 71 von den 116 Fallbeschreibungen (62%) mit einer durchgeführten chemischen Pleurodese erfolgreich, 44 davon (38%) wurden in utero erfolgreich eingesetzt. Bei dem Fall mit der intrapleuralen Instillation vom mütterlichen Blut konnte ebenfalls ein Erfolg beobachtet werden. Weitere erfolgreich eingesetzte Methoden war die chirurgische Pleurodese bei 20 (80%) von 25 Fällen, die Ligatur des Ductus thoracicus bei 10 (67%) von 15 Fällen und ein pleuro-peritonealer Shunt bei 4 (50%) von 8 Fällen. Bei 34 Fallbeschreibungen konnten keine Informationen bezüglich der Ergebnisse der Operationen erfasst werden (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Ergebnisse der operativen Sanierungen

Operative Ergebnisse:			
Erfolg: 105 Fälle		Kein Erfolg : 25 Fälle	
chemische Pleurodese:		chemische Pleurodese:	
mit OK-432	46 (44 davon in utero)	mit OK-432	14
mit Povidon-Iod	11	Minocyclin	1
mit Dextrose	2	mit Povidon-Iod	1
mit autologes Blut	1		
mit Bleomycin	1	Ligatur des Ductus thor	3
mit Minocyclin	4	chemische Pleurodese	5
mit Oxytetracyclin	2	Pleuroperitonealer Shu	1
mit Fibrinkleber	1		
Pleurodese nicht näher bezeichnet	2		
mit mütterlichem Blut (in utero)	1		
Pleuroperitonealer Shunt	4		
Ligatur des Ductus thoracicus	10		
chirurgische Pleurodese	18		
partielle chirurgische Pleurodese	2		

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche mit Analyse der 753 eingeschlossenen Fälle, wurden 210 publizierte Todesfälle (31%) im Rahmen eines kongenitalen Chylothorax dokumentiert. Es kam bei 42 Fallbeschreibungen zum intrauterinen Tod, bei 13 Fällen wurde die Schwangerschaft abgebrochen und 17 Fälle, bei welchen die Neugeborenen bei der Geburt keine Lebenszeichen zeigten. Vernachlässigt man diese Todesfälle und die Todgeburten, bleibt eine Zahl von 138 dokumentierten Lebendgeborenen, die im Laufe der weiteren Lebensstage gestorben sind. Bei 77 von den 138 Neugeborenen wurden Angaben zum Todeszeitpunkt mit einem Mittelwert von 25,1 Tage (1-202 Tage) dokumentiert. Bei 12 Fallbeschreibungen kam es innerhalb von 24h und bei 6 Fällen innerhalb von 48h zum Tod. Lee et al. (182) publizierte 13 Todesfälle mit einem durchschnittlichen Wert des Todeszeitpunkts am ersten Lebenstag (1-28 Tage), wobei nur bei einem Fall eine Sepsis als Todesursache angegeben wurde. Bei 61 Fallbeschreibungen wurden keine Informationen zum Todeszeitpunkt dokumentiert.

Der Todesursache des kongenitalen Chylothorax wurde in 89 Fallbeschreibungen publiziert. In Tabelle 8 wurden dokumentierte Ursachen, die zum Tod führten, dargestellt. Wie man in Tabelle 8 entnehmen kann, wurde als häufigste Todesursache eine respiratorische Insuffizienz und eine pulmonale Hypoplasie angegeben. Als weitere häufigere Ursache wurde eine Infektion begleitet von einer Sepsis beschrieben. Picone et al. (91) dokumentiert 3 Fälle mit einem Schwangerschaftsabbruch aufgrund von chromosomalen Störungen, während in der Publikation von Yang et al. (157) ein Fall mit einer VEGFR5-Mutation als

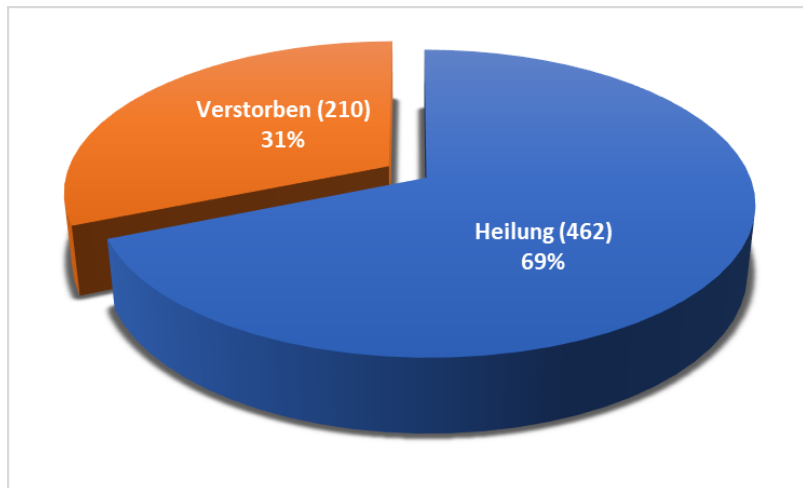
Ursache des Schwangerschaftsabbruches angegeben wurde. In den englisch- und deutschsprachigen Publikationen zwischen 1990 bis 2018 dokumentiert Caserio et al. (149) mit 9 Fällen die meisten Todesfälle in einer Fallserie aufgrund einer pulmonalen Hypoplasie.

Tabelle 8: Gründe der Todesfälle

Grund des Todes (Anzahl der Fälle: 89)	
Respiratorische Insuffizienz	24
Pulmonale Hypoplasie	24
Infektion bzw. Sepsis	15
Aspirationspneumonie	2
Multiorganversagen	3
Respiratorisch Insuffizienz mit Lymphödem	1
Lymphangieektasie	3
Durchblutungsstörungen und Lungenstörungen	1
Lungenerguss mit Hypoplasie der Lungen	1
C-Syndrom	1
Pulmonale Obstruktion	2
Interstitielle Lungenfibrose	1
Intraalveoläre und interstitielle Hämorrhagie	1
Pulmonale Hypertension	1
Pneumoperikardium	1
ANV	6
Pulmonale Obstruktion durch Dilatation der Lymphgefäße	1
Ebstein Anomalie mit pulmonalvenöse Obstruktion	1

Eine Heilung wurde von den Autoren der von 1990 bis 2018 publizierten Fallbeschreibungen 462-mal (69%) deutlich dokumentiert, davon wurden 34 Fälle (7%) intrauterin und 428 Fälle (93%) mithilfe einer Behandlung nach der Geburt geheilt (siehe Abbildung 10). Der Zeitpunkt einer Heilung wurde bei 79 Fällen mit einem Durchschnitt von 28,4 Tagen (1-148 Tage) publiziert. Unter den 34 intrauterin geheilten Fälle wurde bei 8 Fallbeschreibungen der Zeitpunkt angegeben und ergab einen Mittelwert von 23,8 Wochen (19-26 SSW). 17 Fälle mit einer intrauterinen Therapie (Thorakozentese und/oder thorako-amnialen Shunt, intrapleurale Injektion von OK-432 und einer MCT-Diät) wurde von Chen et al. (128) beschrieben. Unter den 17 intrauterin therapierten Feten konnten 12 erfolgreich in utero geheilt werden (128).

Abbildung 10: Darstellung der geheilten und verstorbenen Fallbeschreibungen



Es wurden bei 223 Neugeborenen die Dauer des Krankenhausaufenthaltes mit einem durchschnittlichen Wert von 40,9 Tagen (4-386 Tage) analysiert. Zu beachten ist, dass bei weiteren 48 Fällen der Begriff „überlebt“ oder „gesund“ dokumentiert wurde. Bellini et al. (161) publizierte 33 Fälle mit einem kongenitalem Chylothorax und beschreibt 26 Fälle, in welchen die Neugeborenen während dem Krankenhausaufenthalt überlebten und mit einer MCT-Diät entlassen wurden. Es starben im Krankenhaus 3 Neugeborene im Rahmen eines septischen Schocks, bei zwei wurde eine respiratorische Insuffizienz und pulmonale Hypoplasie als Todesgrund angeführt und bei einem Fall kam es aufgrund eines Pneumoperikardiums zum Tod. Der Todesgrund wurde bei einem Fall mit Down-Syndrom, Herzfehler und lymphatischer Dysplasie nicht eindeutig dokumentiert (161).

Bei 133 Neugeborenen (19%) von den 681 Lebendgeborenen publizierten die Autoren der Studien bezüglich der Krankheit des CCT ein Follow-up mit einem durchschnittlichen Wert von 14,7 Monaten (1-84 Monate). In der Publikation von Chen et al. (128) wird bei 12 Fällen ein Follow-up über einem Monat beschrieben. Da kein genauer Zeitpunkt des Follow-up beobachtet wurde, konnten die Nachkontroll-Daten dieser 12 Fälle nicht in die Berechnung des Mittelwertes berücksichtigt werden. Die längste Dauer eines Follow-up wurde von Resch et al. (160) im Jahre 2012 bei 6 Patienten mit einer Dauer zwischen 3.5-12 Jahren beschrieben, wobei bei allen Kindern kein erneutes Auftreten des Chylothorax beobachtet wurde. King et al. (36) und Kolben et al. (39) beschreiben im Jahre 1991 und 1992 veröffentlichte Fallbeschreibungen, die nach einem Follow-up (ohne Zeitangabe) im guten Zustand waren. Bei 11 Fallbeschreibungen wurde in der Publikation von Mussat et al. (50) eine Kontrolle zwischen 6 bis 72 Monaten angegeben und es konnte ein Rezidiv des

Chylothorax nicht beobachtet werden. Bei 2 Fällen konnte eine interstitielle Infiltration, bei einem Fall ein Asthma bronchiale und einem weiteren Fall mit einer pulmonalen Stenose eine zusätzlich vorliegende Pleuraschwarte beobachtet werden (50). Der vom Dutheil (60) beschriebene Fall mit einem CCT zeigte in der Kontrolle nach einigen Monaten immer noch eine rechtsseitige Pleuraflüssigkeit, die nach einem Jahr geheilt war. Bei weiteren 4 Fällen fand ein Follow-up sowohl nach 6 als auch nach 12 Monaten mit guten Ergebnissen statt. Al-Tawil et al. (70) führte bei 18 von 19 publizierten Fällen (ein Fall mit Edward-Syndrom konnte nicht aufgefunden werden) ein Follow-up zwischen 6 Monaten und 7 Jahren durch. Es werden 17 Fälle in einem gesunden Zustand ohne Revision des CCT beobachtet, ein Fall mit einem Down-Syndrom starb im Alter von 7 Monaten an einem kongenitalen Herzfehler (70).

Es konnten in der Analyse der 753 Publikationen beobachtet werden, dass bei einigen Fallbeschreibungen, bei denen eine Heilung des CCT erzielt wurde, ein erneuter Krankenhausaufenthalt aufgrund von Harnwegsinfekten oder respiratorischen Problemen notwendig wurde. Bei 47 Fallbeschreibungen wurden zusätzliche Krankheiten oder Komplikationen festgestellt. Resch et al. (81) beschreibt ein Neugeborene mit einem CCT begleitet von einer pulmonalen eosinophilen Vaskulitis als Komplikation, welcher erfolgreich therapiert werden konnte und der Neugeborene konnte somit nach 104 Tagen entlassen werden. Dieser Neugeborene zeigte nach 7 Wochen immer noch respiratorische Symptome und war schließlich nach 2 Jahren symptomlos (81). Andere Krankheiten und Komplikationen, die beschrieben wurden, waren Harnwegsinfekte, Asthma bronchiale, Pneumonien, Schocknieren begleitet von akutem Nierenversagen, Schlaganfälle, Hepatopathien und Enzephalopathien, pulmonale Hypertensionen, ARDS-Syndrome, nekrotisierende Enterokolitiden usw., welche die Prognose des CCT verschlechterten. In der Publikation von Bellini et al. (161) mit 33 dokumentierten Fallbeschreibungen, wurde bei 26 überlebten Fällen ein Follow-up von 6 Monaten durchgeführt. Die Klinik dieser Überlebenden zeigte trotz der chronischen Lungenerkrankung, der Lymphödeme und der pulmonalen Lymphangiektasie gute Ergebnisse in 22 Fällen. In einem Fall mit Klinefelter-Syndrom und einer lymphatischen Dysplasie konnte im Rahmen des Follow-up eine mentale Retardierung beobachtet werden. Weiters wird über einen Fall mit einer motorischen und mentalen Retardierung berichtet, in welchem eine rezidivierende Pneumonie auftrat (161).

Tabelle 9: Zusammenfassung der Datenanalyse

1	Anzahl der Fälle	753
2	männlich / weiblich / k.A	243 (57%) / 182 (43%) / 328
3	Durchschnittliches GA bei der Geburt (in Wochen bei 565 bekannten Fällen)	34,3 Woche (23-41)
4	Anzahl der Frühgeborenen/Reifgeborene	337 (71%) / 135 (29%)
5	Sectio Caesarea/Vaginal/k.A	159 (55%) / 131 (45%) / 447
6	Durchschnittliches Geburtsgewicht (in Gramm bei 469 bekannten Fällen)	2654,3 g (467-4715)
7	Anzahl der Fälle mit Lymphozyten-Anteil über 70%	579 (77%)*
8	Anzahl der Fälle mit pränataler Diagnose	512 (68%)*
9	Durchschnittliches GA bei der intrauterinen Diagnose (in Wochen bei 324 bekannten Fällen)	28,8 SSW (16-38)
10	Anzahl der Fälle mit pränataler Intervention	316 (62%)**
11	Durchschnittliches GA bei der intrauterinen Intervention (in Wochen bei 181 bekannten Fällen)	29,7 Woche (17-38)
12	Auftreten des CCT: bilateral/rechts/links/unilateral (n.A)/k.A unilateral (n.A)/k.A	362 (79%) / 50 (11%) / 37 (8%) 11 (2%) / 293
13	Anzahl der Fälle mit Hydrops fetalis	288 (38%)*
14	Anzahl der Fälle mit Pneumothorax	70 (10%)*
15	Anzahl der Fälle mit Sepsis	78 (11%)*
16	Anzahl der Fälle mit assoziierten Anomalien	217 (29%)*
17	Anzahl der Fälle mit Chromosomenanomalien bzw. genetische Syndrome	118 (16%)*
18	Anzahl der Fälle mit Polyhydramnion	96 (13%)*
19	Anzahl der Fälle mit der Notwendigkeit einer Beatmung	381 (56%***)
20	Durchschnittliche Dauer der Beatmung (in Tagen bei 213 bekannten Fällen)	17 Tage (1-120)
21	Anzahl der Fälle mit Pleurapunktion	218 (32%***)
22	Anzahl der Fälle mit Pleuradrainage	438 (64%***)
23	Durchschnittliche Dauer der Drainage (in Tagen bei 225 bekannten Fällen)	19,6 Tage (1-150)
24	Anzahl der Fälle mit parenteraler Ernährung	296 (44%***)
25	Durchschnittliche Dauer der parenteralen Ernährung (in Tagen bei 113 Fällen)	20,7 Tage (2-81)
26	Anzahl der Fälle mit einer MCT-Diät	315 (46%***)
27	Durchschnittliche Dauer der MCT-Diät (in Tagen bei 19 bekannten Fällen)	37,4 Tage (5-50)
28	Anzahl der Fälle mit einer Octreotid-Therapie	138 (20%***)
29	Durchschnittliche Dauer der Octreotid-Therapie (in Tagen bei 76 bekannten Fällen)	22,1 Tage (3-151)
30	Anzahl der Fälle mit einer Somatostatin-Therapie	22 (3%***)
31	Durchschnittliche Dauer der Somatostatin-Therapie (in Tagen bei 3 bekannten Fällen)	16,9 Tage (8-23)
32	Anzahl der Fälle mit einer Antibiotika-Therapie	48 (7%***)
33	Anzahl der Fälle mit einer Surfactant-Therapie	56 (8%***)
34	Anzahl der Fälle mit einer Steroid-Therapie	40 (6%***)
35	Anzahl der Fälle mit einer Immunglobulingabe	29 (4%***)
36	Anzahl der Fälle mit einem operativen Eingriff	157 (23%***)
37	Durchschnittlicher Zeitpunkt des operativen Eingriffs (in Tagen bei 41 bekannten Fällen)	39 Tage (11-150)
38	Anzahl der erfolgreich durchgeführten operativen Verfahren	105 (67%***)
39	Anzahl der geheilten Fälle	462 (69%)
40	Durchschnittlicher Zeitpunkt der Heilung (in Tagen bei 79 bekannten Fällen)	28,4 Tage (1-148)
41	Anzahl der verstorbenen Fälle	210 (31%)
42	Durchschnittlicher Zeitpunkt des Todes (in Tagen bei 77 bekannten Fällen)	25,1 Tage (1-202)
43	Durchschnittliche Dauer des Krankenhausaufenthaltes (in Tagen bei bekannten 223 Fällen)	40,9 Tage (4-386)
44	Durchschnittliche Dauer der Kontrollen nach der Entlassung (in Monaten bei 133 bekannten Fällen)	14,7 Monate (1-84)

GA = Gestationsalter, MCT=mittelkettige Triglyceride, SSW=Schwangerschaftswoche, k.A=keine Angabe, n.A=nicht angegeben

* ... Prozent bezogen auf Zeile 1

** ... Prozent bezogen auf Zeile 8

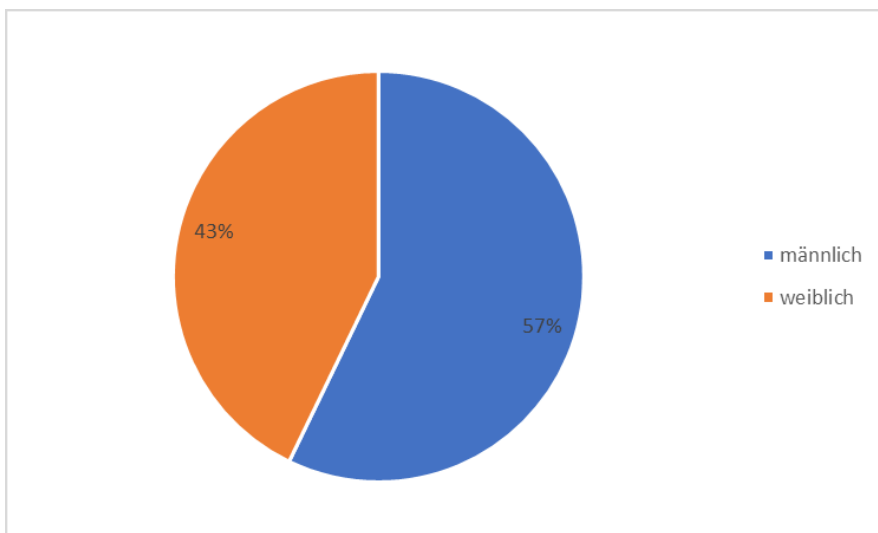
***... Prozent bezogen auf 681 Lebendgeborene

4 Diskussion

Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es die Therapien der seltenen Erkrankung des kongenitalen Chylothorax durch eine systematische Analyse der Fallbeschreibungen zu erfassen. Der kongenitale Chylothorax ist trotz der Seltenheit die häufigste Ursache für das Auftreten einer Pleuraflüssigkeit bei Feten und Neugeborenen. In der Literatur haben sich die Maßnahmen wie Pleuradrainage, Pleurapunktion, invasive oder nichtinvasive Beatmung, Somatostatin bzw. Octreotid, parenterale Ernährung, MCT-Diät oder die operative Sanierung als Behandlung etabliert. Bezüglich der Krankheit des kongenitalen Chylothorax und der Dauer der einzelnen Behandlungsregime gibt es nur Empfehlungen, die nichtdestotrotz individuell durchgeführt werden. Die Empfehlungen bezüglich einer chirurgischen Intervention und die sinnvollsten operativen Verfahren sind unterschiedlich dokumentiert. In der Analyse durchgeführt im Rahmen dieser Diplomarbeit, wurden 753 Fälle mit der Krankheit eines kongenitalen Chylothorax analysiert. Die Diagnose wurde durch eine biochemische Analyse der Pleuraflüssigkeit, gewonnen durch eine Pleurapunktion bzw. Pleuradrainage, bestätigt. Der mikroskopische Nachweis von Chylomikronen oder das Vorhandensein einer Lymphozytenzahl von über 70 % bzw. eine hohe Triglyceridzahl wurden für eine sichere Diagnose herangezogen. Die Lymphozytenanzahl über 70 % wurde bei 579 Fallbeschreibungen (77%) dokumentiert, wobei bei 17 Fällen (2%) die Bezeichnungen „viele, dominante bzw. prädominante Lymphozyten“ beschrieben wurden. Unter den analysierten 753 Fallbeschreibungen waren 243 (57%) männliche und 182 (43%) weibliche Patienten und Patientinnen, die dokumentiert wurden. Wie man im Kreisdiagramm (Abbildung 11) erkennen kann, überwiegt die Erkrankung des kongenitalen Chylothorax bei den männlichen Fallbeschreibungen mit einem Verhältnis von 57 männlich zu 43 weiblich. Attar MA et al. (32) beschreibt in einem Review, veröffentlicht im Jahre 2007, ein Verhältnis zwischen männlichen zu weiblichen Erkrankten von 2:1. Weiters wurde in dieser Publikation das Auftreten eines rechtsseitigen Chylothorax am häufigsten beschrieben (32). Huggins JT. et.al. (23) beschreibt ein unilaterales Auftreten mit einer Häufigkeit von 84 % (rechts 50% und links 34%) und ein bilaterales Auftreten mit 16 %. In einigen Fällen wird jedoch ein bilaterales Auftreten häufiger beschrieben, so beschreibt Yin et al. (184) ein bilaterales Auftreten der pleuralen Flüssigkeit bei 10 Fällen und ein unilaterales Auftreten bei 4 Fällen (184). In der Analyse der 753 Fallbeschreibungen im Rahmen dieser Diplomarbeit zeigten 460 Fallbeschreibungen, bei welchen die Lokalisation der Pleuraflüssigkeit beschrieben wurde, ein häufigeres Auftreten von bilateralen als

unilateralen Pleuraergüssen. Es wurde bei 362 Fallbeschreibungen ein bilaterales Auftreten mit einer Häufigkeit von 79 % und ein unilaterales Auftreten mit einer Häufigkeit von 21 % (51% rechts, 38% links, 11% unilateral nicht näher bezeichnet) angegeben.

Abbildung 11: Geschlechterverteilung



Bei den, in dieser Diplomarbeit analysierten Fällen, konnten bei 337 der Fälle (71 %) eine Frühgeburt, per definitionem eine Geburt vor der 37. SSW, beobachtet werden. Wie in der Publikation von Attar et al. (32) und Shillitoe et al. (187) berichtet wird, sorgte eine Frühgeburt, assoziiert mit anderen Anomalien für ein schlechteres Outcome der Betroffenen mit kongenitalem Chylothorax. Es wurde bei 565 Fällen das Gestationsalter bei der Geburt mit einem Mittelwert von 34,3 Wochen angegeben, wobei bei 11 Neugeborenen die Bezeichnung „Reifgeborenen“ verwendet wurde. Eine vaginale Entbindung wurde bei 131 Fällen (45%) und bei 159 Fällen (55%) eine Sectio Caesarea angegeben. Die Art der Entbindung wurden bei 447 Fällen von den Autoren der Publikationen zwischen dem Zeitraum von 1990 bis 2018 nicht angegeben. Das Geburtsgewicht wurde bei 469 Fällen mit einem Durchschnitt von 2654,3 g angegeben. Bei dem Großteil der Neugeborenen (56%) trat unmittelbar nach der Geburt ein beatmungspflichtiges respiratorisches Problem auf. Rocha et al. (114) publizierte 13 Fallbeschreibungen mit respiratorischen Problemen, aufgetreten unmittelbar nach der Geburt, bei denen eine maschinelle Beatmung durchgeführt wurde, wobei es bei 3 dieser Fälle, bei denen ein bilateraler Chylothorax vorliegend war, innerhalb der nächsten Tage zum Tod aufgrund einer respiratorischen Insuffizienz kam (144). Belini et al. (161) publizierten 33 Fallbeschreibungen mit kongenitalem Chylothorax, wobei bei 31 Fällen eine mechanische Beatmung durchgeführt wurde. In der Publikation

wird über einen Fall berichtet, der aufgrund eines akuten Lungenversagens, als Folge einer pulmonalen Hypoplasie verstorben ist. Bei diesem Fall wurde die Diagnose des CCT in der 27. SSW gestellt und nach der Geburt in der 28. SSW konnte trotz der konservativen Therapie mit zusätzlicher Octreotid-Gabe, keine Reduktion der Pleuraflüssigkeit beobachtet werden (161). In einer weiteren Studie mit 7 Fallbeschreibungen wurde eine maschinelle Beatmung mit einer Dauer zwischen 5 und 30 Tagen unmittelbar nach der Geburt eingeleitet (92). Anhand der Fallbeschreibungen kann beobachtet werden, dass in Großteil aller Fälle mit Vorliegen eines CCT, nach der Entbindung eine Beatmung vonnöten ist.

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurde durch Analyse der 753 eingeschlossenen Fälle, 210 publizierte Todesfälle (31%) aufgetreten aufgrund eines kongenitalen Chylothorax, dokumentiert. Es kam bei 42 Fallbeschreibungen (20%) zu einem intrauterinen Tod, bei 13 Fällen (6%) wurde die Schwangerschaft abgebrochen und bei 17 Fällen (9%) zeigten sich bei der Geburt, bzw. unmittelbar nach der Entbindung, keine Lebenszeichen. Der häufigste Todesgrund war eine pulmonale Hypoplasie und eine respiratorische Insuffizienz. Eine Heilung wurde von den Autoren der von 1990 bis 2018 publizierten Fallbeschreibungen 462-mal (69%) deutlich dokumentiert, davon wurden 34 Feten (7%) intrauterin und 428 Neugeborene (93) mithilfe einer Behandlung nach der Geburt geheilt. Es wurde bei 223 Fallbeschreibungen die Zeitdauer des Krankenhausaufenthalts mit einem Mittelwert von 40,9 Tagen angegeben.

4.1 Assoziierte Anomalien bzw. genetische Syndrome und Komplikationen des CCT

Im Rahmen der Analyse der in dieser Arbeit eingeschlossenen 157 Publikationen mit 753 Fallbeschreibungen und der 32 Reviews konnten assoziierte Anomalien, genetische Syndrome und auch Komplikationen des kongenitalen Chylothorax dokumentiert werden. Zu berücksichtigen ist, dass in dieser Arbeit nur jene Informationen, die in den Publikationen angegeben wurden, analysiert werden konnten. Deshalb ist davon auszugehen, dass die Häufigkeit der Anomalien bzw. genetischen Syndrome, sowie auch der zusätzlichen Krankheiten, Infektionen und Komplikationen höher sind als jene, die in dieser Diplomarbeit dokumentiert wurden. Ein kongenitaler Chylothorax kann zu einer fehlenden Entwicklung der Lunge und somit zu einer Lungenhypoplasie führen. Ein Hydrops fetalis oder Polyhydramnion kann ebenfalls aufgrund eines Chylothorax verursacht werden. Aufgrund dessen ist es wichtig beim Auftreten dieser Komplikationen, die häufig in der Sonografie diagnostiziert werden, als Differenzialdiagnose einen kongenitalen Chylothorax in Erwägung zu ziehen. Ein kongenitaler Chylothorax kann häufig (38%) im Rahmen eines generalisierten Hydrops fetalis, der neben Ödemen der Haut auch Pleuraergüsse verursachen kann, auftreten (39). Die Prognose des kongenitalen Chylothorax kann sich aufgrund eines Hydrops fetalis deutlich verschlechtern. Devine et al. (29) beschreiben eine Mortalitätsrate des CCT mit einem Hydrops fetalis über 50 %. Mussat et al. (50) publizierten 23 Fallbeschreibungen mit einem CCT begleitet von einem Hydrops fetalis, in dessen Fällen mittels eines thorako-amnialen Shunt interveniert wurde. Bei 14 Fällen konnten mit dieser Methode Erfolge erzielt werden. Bei 9 Feten kam es zum Tod, wobei in 3 der Fälle die Schwangerschaft aufgrund eines Turner-Syndroms, Down-Syndroms und einer fehlenden Besserung des Hydrops fetalis trotz des thorako-amnialen Shunts, beendet wurde. Bei 5 Feten kam es zu einem intrauterinen Tod aufgrund des Hydrops fetalis trotz Intervention und bei einem Fall kam es unter der Geburt zum Tod, bei welchem auch eine Lungenhypoplasie post-mortem diagnostiziert wurde. Die Autoren empfehlen einen thorako-amnialen Shunt bei einem Vorhandensein einer Komorbidität von CCT mit Hydrops fetalis, welches einen positiven Effekt auf die Dauer der Schwangerschaft hat und das postpartale Outcome verbessert. Nichtsdestotrotz kann ein CCT bei Vorliegen eines Hydrops fetalis, bei einer gut ausgebildeten Lunge ohne ARDS, postpartal eine gute Prognose aufweisen (50). Unter den beschriebenen 753 Fallbeschreibungen, mit CCT in 288 Fällen (38%), wurde ein gemeinsames Auftreten mit einem Hydrops fetalis beschrieben. Bei 96 Fallbeschreibungen

(13%) wurde in der Schwangerschaft die Komplikation eines Polyhydramnions beschrieben. Die Differenzialdiagnose des kongenitalen Chylothorax, ein Pleuraerguss mit Auftreten eines Polyhydramnions ist zu berücksichtigen. Ein Pleuraerguss kann zu einer Kompression des Oesophagus führen, die eine Komplikation des Polyhydramnions mit sich ziehen kann (43). King et al. (36) berichten über eine Störung der Homöostase der Amnionflüssigkeit aufgrund von Lungenkollaps oder über Erhöhung des intrathorakalen Drucks, die bei CCT auftreten können. Diese Komplikationen können zu einem erschwerten Schluckakt der Feten führen. Der erhöhte intrathorakale Druck begleitet von einem Lungenkollaps kann ebenfalls zu einer Herzinsuffizienz und einem anschließendem Hydrops fetalis führen, was häufig zu einem intrauterinen Tod führen kann (36). Es kann im Rahmen eines Polyhydramnions zu frühzeitigen Wehen bzw. einer Frühgeburt kommen.

Bei 217 Fällen (29%), von den 753 analysierten Fallbeschreibungen, wurde eine assoziierte Anomalie mit dem CCT beschrieben. Am häufigsten betroffen war die Lunge mit 105 Fällen, wobei am häufigsten die CPL bei 47 Fällen und eine pulmonale Hypoplasie bei 43 Fällen vertreten war. Die zweithäufigsten Anomalien betrafen das Herz und die Blutgefäße in 52 Fallbeschreibungen. Bei 118 Fallbeschreibungen (16%) wurden Chromosomenanomalien bzw. genetische Syndrome dokumentiert. Das am häufigsten in den Publikationen dokumentierte genetische Syndrom war das Down-Syndrom mit 47 Fällen und ein Fall mit einer Mosaik-Trisomie 21. Das am zweithäufigsten vertretene Syndrom war das Noonan-Syndrom, mit 26 beschriebenen Fällen. Das Turner-Syndrom wurde mit einer Häufigkeit von 10-mal, mit einer zusätzlichem Mosaik 47XXX/45X-Chromosomenanomalie (Mosaik Triple X-Syndrom), beschrieben. Zu beachten ist, dass die endgültigen Zahlen der Anomalien, bzw. genetischer Syndrome, nicht reproduzierbar sind, weil nur jene Angaben dokumentiert werden konnten, die von den Autoren angegeben wurden. Nichtsdestotrotz kann man anhand der Zahlen erkennen, dass ein Zusammenhang zwischen dem kongenitalen Chylothorax und bestimmten Chromosomenanomalien bzw. genetischen Syndromen besteht. Aufgrund dessen sollten beim Vorhandensein des CCT mithilfe einer gezielten sonographischen Untersuchung mögliche Fehlbildungen dargestellt und weitere diagnostische und therapeutische Maßnahmen getroffen werden. Eine Dopplersonografie und eine fetale Echokardiografie sind weitere wichtige nicht-invasive diagnostische Hilfsmittel. Eine sorgfältige sonografische Untersuchung der Mutter und der Feten sind von großer Bedeutung. Der chromosomale Ansatz des Kindes sollte auf chromosomale Störungen untersucht werden. Ein genetisches Syndrom bzw. chromosomale Störungen

können mit einer Chordozentese, eine Punktion der Plazenta oder einer Amniozentese erfolgen. Al-Tawil et al. (70) dokumentieren, dass beim Auftreten eines Pleuraergusses eine Amniozentese zur Darstellung des Chromosomensatzes und eine Untersuchung auf chromosomale Störungen notwendig sind. In der Publikation von Chen et al. (99) wird die Untersuchung des mütterlichen Blutes auf TORCH, Parvovirus B19, Rhesus-Inkompatibilität und eine Chordozentese des Kindes auf chromosomale Störungen dokumentiert. Bei den Feten mit CCT ist ein Ausschluss einer Infektion mithilfe eines Screenings notwendig (9,99)

In einigen Studien wird über einen Zusammenhang zwischen genetischer Disposition und CCT diskutiert. So wurden bei wenigen Fallbeschreibungen ein Chylothorax bei ein oder mehreren Geschwistern beschrieben. Chang et al. (101) publizierten 3 Fallbeschreibungen bei Geschwistern mit einem kongenitalen Chylothorax und dokumentierten die Möglichkeit einer autosomal-rezessiven Vererbung. Es wird empfohlen, bei den nachfolgenden Geschwistern von Kindern mit einem CCT an das Risiko eines Auftretens des CCT zu denken, um gegebenenfalls eine frühzeitige neonatale Therapie durchzuführen (101). King et al. (36) und Fox et al. (59) publizierten einen Fall mit sich wiederholendem CCT bei einem Geschwisterteil und nehmen an, dass es bei diesem Krankheitsbild zu einem sporadischen Auftreten kommt. Die Wahrscheinlichkeit einer Wiederholung des CCT bei einem Geschwisterteil ist sehr selten und es bedarf für eine eindeutige Aussage eines familiär bedingtem Chylothorax weitere Fallbeschreibungen mit Untersuchungen und näheren Informationen. (36,59).

Bei 70 Neugeborenen (10%) entwickelte sich im Laufe des Krankenhausaufenthaltes ein Pneumothorax, welches das Outcome der Neugeborenen deutlich verschlechterte. Caserio et al. (149) haben in der Publikation im Jahre 2010 beschrieben, dass Fälle mit einem Pleuraerguss gefolgt von einem Hydrops fetalis, Pneumothorax und einer Frühgeburt vor dem 34 SSW eine schlechtere Prognose zeigten. Ein Pneumothorax stellt einen großen Risikofaktor für einen neonatalen Tod dar. Dieses wird meistens verursacht durch eine mechanische Ventilation mit höheren Beatmungsdrücken. Weiters wird beschrieben, dass ein early-onset Pneumothorax, der innerhalb der ersten 12 h nach der Entbindung auftritt, häufig eine Komplikation einer hypoplastischen Lunge ist (136,149). In der Fallstudie von Diomande et al. (136) wurden 15 Fallbeschreibungen mit einem CCT dokumentiert. Eine Assoziation der 6 Todesfälle mit einem early-onset Pneumothorax wird dokumentiert. Es

wird verdeutlicht, dass ein early-onset Pneumothorax, ein früheres Auftreten des CCT, sowie eine Frühgeburt vor der 33. SSW mit einem hohem Todesrisiko einhergehen (149). Ein Pneumothorax kann oft durch eine Pleurapunktion mit einer erfolgreichen Entfaltung der Lunge und eine Minimierung des Asphyxie-Risikos, unmittelbar vor der Entbindung verhindert werden. Durch die Punktion konnte ebenfalls eine Beatmung mit hohen Drücken, die häufig in einen Pneumothorax endeten, minimiert werden.

In einigen Studien wurde eine Sepsis assoziiert mit einem kongenitalen Chylothorax beschrieben. Wasmuth-Pietzuch et al. (92) beschreiben in einer Publikation ein dreifach höheres Risiko einer Infektion bei Neugeborenen mit einem CCT, insbesondere das hohe Risiko einer nosokomialen Infektion. Die Drainage als Therapieform des CCT führt zu einem Zell-, Plasma- und Elektrolytverlust, die das Immunsystem negativ beeinflussen.

Andere Krankheiten und Komplikationen, die beschrieben wurden, waren Harnwegsinfekte, Asthma bronchiale, Pneumonien, Schocknieren begleitet von akutem Nierenversagen, Schlaganfälle, Hepatopathien und Enzephalopathien, pulmonale Hypertensionen, ARDS-Syndrome, nekrotisierende Enterokolitiden usw., welche allesamt die Prognose des CCT verschlechterten.

4.2 Empfehlungen bezüglich der Therapie des kongenitalen Chylothorax

4.2.1 Pränatale Interventionen

Im Rahmen dieser Diplomarbeit, wurde eine Analyse der Informationen zu der seltenen Erkrankung des Chylothorax, mittels Aufarbeiten und Durchsuchen von 157 Fallstudien und 32 Reviews, durchgeführt. Der CCT ist zwar eine Seltenheit, jedoch der häufigste Grund für eine Flüssigkeitsansammlung in den Lungen bei Feten- und Neugeborenen. Bei englisch- und deutschsprachig publizierten Studien wurden zahlreiche Feten mit einer pränatalen Diagnose beschrieben. Die pränatale Diagnose bezüglich des Vorhandenseins eines Pleuraergusses wird häufig schon im Rahmen von Routineuntersuchungen in der Sonografie gestellt. Unter den analysierten 753 Fallbeschreibungen konnte eine Diagnose des CCT pränatal bei 512 Fällen (68%) dokumentiert werden. Es wurden unter den 512 Fallbeschreibungen (68%) bei 324 Fällen ein Gestationsalter mit einem durchschnittlichen Wert von 25,8 Wochen (16-38. SSW) pränatal diagnostiziert. Zur Diagnose des CCT wird intrauterin mithilfe einer Pleurapunktion oder Pleuradrainage Pleuraflüssigkeit entnommen und eine anschließende biochemische Analyse der Pleuraflüssigkeit durchgeführt. Bei der Analyse wurde der Fokus auf das Vorhandensein einer Lymphozytenzahl über 70 % als Bestätigung der Diagnose des CCT gesetzt. Um eine sichere Diagnose zu stellen, ist eine enterale Ernährung mit anschließendem Auftreten der chylösen Flüssigkeit notwendig. In der Publikation von Soto Martinez et al. (5) wird beschrieben, dass bei einer Unsicherheit der Diagnosestellung die Neugeborenen entweder oral oder nasogastral ernährt werden sollen. Die Farbe der Pleuraflüssigkeit wird bei einem CCT milchig-trüb, es kommt zusätzlich zu einem Anstieg der Triglyceride und Chylomikronen (5). Da eine enterale Ernährung intrauterin nicht möglich ist, ist die sichere pränatale Diagnosestellung erschwert.

Beim Durchsuchen der beschriebenen 753 Fallbeschreibungen zwischen 1990 bis 2018, wurde bei 316 Fällen (62%) eine intrauterine Intervention als Therapie des CCT beschrieben. Bei den 512 (68%) pränatal diagnostizierten Fallbeschreibungen wurde die Entscheidung einer intrauterinen Therapie unterschiedlich beschrieben. In manchen Fällen wird ein abwartendes Verhalten mit engmaschigen Kontrollen empfohlen. Kolben et al. (39) publiziert einen Fall mit einem bilateralen Chylothorax, bei dem sie ein abwartendes

Vorgehen mit der Hoffnung einer spontanen Rückbildung des Pleuraergusses anwenden. Der Fetus wurde in der Zeit engmaschig kontrolliert und nachdem keine Besserung beobachtet wurde, wurde eine Pleurapunktion kurz vor der Entbindung durchgeführt. Eine Entlastung der Lunge mithilfe einer Pleurapunktion vor der Entbindung soll die Beatmung mit niedrigem Drücken postnatal erleichtern und so einen Pneumothorax verhindern (39). Ein abwartendes Vorgehen kann bei Feten mit geringen Pleuraergüssen, ohne Gefahr einer Lungenkomprimierung durchgeführt werden. Weiters ist bei einem abwartenden Vorgehen eine engmaschige sonographische Kontrolle notwendig. In den meisten Fällen machen ausgeprägte Pleuraergüsse eine intrauterine Intervention, oder das Einleiten einer Geburt erforderlich. Weitere wichtige Aspekte, die bei der Entscheidung des pränatalen Vorgehens zu beachten sind, sind das Gestationsalter, assoziierte Anomalien und Komplikationen, wie zum Beispiel ein Polyhydramnion, ein Hydrops fetalis oder eine pulmonale Hypoplasie, sowie auch intrauterine Infektionen. Tanemura et al. (75) beschreibt in seiner Publikation, dass ein Auftreten eines Chylothorax mit einem Hydrops fetalis, eine pulmonale Hypoplasie als Folge einer Kompression der Lunge hervorrufen kann. Unter den dokumentierten Fällen mit einer intrauterinen Therapie, wurden bei 181 Fallbeschreibungen der Zeitpunkt der Intervention mit einem durchschnittlichen Wert von 29,7 Wochen angegeben. Bei 128 Fällen (40%) wurde eine intrauterine Pleurapunktion einmal, bzw. mehrmals durchgeführt und bei 137 Fällen (43%) ein thorako-amnialer Shunt mithilfe der Sonografie eingesetzt. Bei 17 Feten (5%) wurde nach einer Pleurapunktion ohne Erfolg ein thorako-amnialer Shunt gesetzt. Bei 54 Fällen wurden keine Angaben zu der intrauterinen Intervention gemacht. Nowakowska et al. (173) publizierten 2 Fallbeschreibungen mit einer intrauterinen Intervention, die nach der Geburt mithilfe einer konservativen Therapie in gutem Zustand entlassen wurden. Nachdem die Diagnose des kongenitalen Chylothorax mit einer biochemischen Analyse aus dem Pleurapunktat gestellt wurde, wurde eine kontinuierliche Drainage mithilfe eines thorako-amnialen Shunt gewährleistet (173).

Der Erfolg der Thorakozentese und des thorako-amnialen Shunts hängt von Faktoren wie einer frühzeitigen Diagnose, Volumen und das erneute Auftreten der chylösen Flüssigkeit ab. Weitere beeinträchtigende Faktoren bezüglich des Therapieerfolges ist eine pulmonale Kompression, sowie auch das Auftreten eines Hydrops fetalis, die auch zu einer Verschlechterung der Prognose führen. Da es nach einer Pleurapunktion sehr oft zu einem erneuten Anstieg der Pleuraflüssigkeit kommt, ist entweder eine mehrmalige Pleurapunktion notwendig oder eine kontinuierliche Drainage, die mit thorako-amnialen Shunts erfolgen

kann. Ein thorako-amnialer Shunt ist zusätzlich beim Vorhandensein eines Hydrops fetalis bzw. eines Polyhydramnions indiziert. (19,173). Eine Pleurapunktion unmittelbar vor der Entbindung kann den Verlauf der postnatalen Therapie erleichtern. So berichtet Huber et al. (34) über einen Fall mit einem vorzeitigem Blasensprung und einer Pleurapunktion kurz vor der Entbindung. Es wird hier berichtet, dass mit einer Pleurapunktion das Risiko einer postpartalen Asphyxie vermeidbar ist (34). In der Publikation von Kolben et al. (39) wird berichtet, dass eine Punktion der Pleuraflüssigkeit vor dem Einleiten der Geburt die Beatmung der Neugeborenen verbessern bzw. eine Beatmung mit einem niedrigeren Druck ermöglichen kann. Dieses Vorgehen kann einen Pneumothorax als Komplikation von höheren Beatmungsdrücken vermeiden (39). In der Publikation von Gonen et al. (62) wurde ebenfalls über eine Erleichterung der Atmung bzw. der Beatmung des Neugeborenen nach einer Pleurapunktion und einer durchgeführten Sectio Caesarea vor einer erneuten Akkumulation der Flüssigkeit dokumentiert.

Es werden bei 87 Fällen (27%) eine Pleurodese mit einer intrapleurale Injektion von OK-432 in utero und bei einem Fall eine intrapleurale Instillation von mütterlichem Blut pränatal dokumentiert. Bei 13 Feten wurde der Zeitpunkt der Injektion von OK-432 mit einem Durchschnitt von 21,5 Wochen angegeben. Die erste intrauterine Anwendung von OK-432 wurde im Jahre 2001 von Tanemura et al (75) und Okawa et al. (76) mit Erfolg durchgeführt. In beiden Fallbeschreibungen mit einer intrapleurale Injektion von OK-432 waren postnatal keine weiteren Maßnahmen bezüglich der Krankheit des kongenitalen Chylothorax notwendig (75,76). Es wird nach der Durchführung einer chemischen Pleurodese durch eine intrauterine Injektion von OK-432 eine Reduktion bzw. kompletter Rückgang der Pleuraflüssigkeit beobachtet (75). Es kann bei einer Pleurapunktion, die einmal oder mehrmals durchgeführt wird bzw. beim Setzen einer thorako-amnialen Shunts, zu einem erneuten Auftreten der Flüssigkeit kommen, weshalb das Einsetzen des OK-432 beim intrauterinen Management des CCT als eine bessere Methode beschrieben wurde (76). In einer weiteren Studie wurde durch eine intrauterine Injektion von OK-432 in die Pleura ein Erfolg beobachtet (89). Die Autoren Jorgensen et al. (89) berichten in der Publikation über eine normale Reifung der Lunge ohne die Entwicklung einer Hypoplasie nach mehrmaliger Injektionen des OK-432. Nygaard et al. (127) veröffentlichten eine Publikation mit 7 Fallbeschreibungen mit einer ein-bis zweimaligen im zweiten Trimenon durchgeführten intrapleurale Injektion von OK-432 für eine Dauer von drei bis neun Wochen ohne ein Auftreten von Nebenwirkungen. Es konnte bei allen Feten eine intrauterine Heilung mit

einer normalen Entwicklung im dritten Trimenon beobachtet werden. Die Feten waren nach der Entbindung geheilt ohne das Auftreten eines Hydrops fetalis, einer Lungenhypoplasie oder eines erneuten Pleuraergusses. Es wird empfohlen, eine intrapleurale Injektion von OK-432 in der frühen Schwangerschaft durchzuführen, um Komplikationen wie eine Lungenhypoplasie und ein schlechteres Outcome, welches durch einen stärker ausgeprägten Pleuraerguss verursacht werden kann, zu verhindern (19,127). Eine pränatale Therapie der Krankheit des kongenitalen Chylothorax mit der intrapleurale Injektion von OK-432 wird als eine leichte und risikoarme Therapieform angesehen. Das Risiko einer erneuten raschen Akkumulation von Pleuraflüssigkeit innerhalb weniger Stunden nach einer Pleurapunktion ist, wie in diversen Publikationen beschrieben, sehr hoch. Dies erfordert sehr oft mehrere wiederholte Pleurapunktionen, die in manchen Fällen den fetalen oder neonatalen Tod nicht verhindern können. (3,127). Das Setzen eines thorako-amnialen Shunt zur Gewährleistung einer langen kontinuierlichen Drainage der Pleuraflüssigkeit hat in der Literatur positive Ergebnisse präsentiert. Nichtsdestotrotz kann bei dieser technisch aufwendigen Intervention zu einer Verlagerung des Shunts kommen bzw. aufgrund der Lage des Feten nicht durchführbar sein (19,127). Weitere Risiken eines thorako-amnialen Shunts sind Infektionen, Blutungen, mütterliche oder kindliche Organschädigungen oder ein vorzeitiger Blasensprung bzw. vorzeitiges Einsetzen der Wehen mit einem schlechten Outcome der Feten (19,91,127). In der Publikation von Ma et al. (134) wird eine pränatale intrapleurale Injektion der OK-432 bei 12 Feten mit einer vollständigen Heilung bei 7 Feten beschrieben, wobei es bei 5 Feten zu einer Ausbildung eines Hydrops fetalis mit anschließendem intrauterinem Tod kam. Es konnten von den in der Literatur beschriebenen 87 Fällen mit einer intrauterinen Injektion des OK-432 in die Pleura bei 44 Fällen, ein Erfolg mit einer vollständigen Heilung bei, bzw. nach der Geburt, analysiert werden.

4.2.2 Postnatale Intervention

Die Therapie des Chylothorax wurde in Studien bisher noch nicht ausreichend untersucht, da die Krankheit sehr selten auftritt und bei den Untersuchungen immer nur einzelne Fälle herangezogen wurden. Es gibt keine internationalen Richtlinien. Um die bestmögliche therapeutische Strategie zu ermitteln, müsste man die verschiedenen therapeutischen Konzepte in größeren Patientengruppen miteinander vergleichen, dies ist jedoch aufgrund der geringen Fallzahl nicht möglich. Das Wissen über die Krankheit und die Therapiestrategien, die heutzutage bekannt sind, wurde aus den kleinen Studiengruppen gewonnen (5,8,13). Bei der Analyse der deutsch- und englischsprachigen Publikationen zwischen den Jahren 1990 und 2018 konnten einige Therapieempfehlungen dokumentiert werden. Die durchgeführten Therapieverfahren setzten sich aus einer konservativen, einer medikamentösen und bei fehlendem Therapieerfolg, aus einem operativen Verfahren zusammen. Eine stufenweise gesteigerte konservative Therapie mit Pleurapunktion bzw. Pleuradrainage, totale parenterale Ernährung, MCT-Diät und zusätzliche Therapiemaßnahmen wie eine Beatmungsunterstützung, Gabe von Flüssigkeit, Albumin und Elektrolyten, sowie auch eine Steroid- und Antibiotikagabe, wird in der Literatur mehrmals beschrieben. Die konservative Therapie hat sich in der Therapie des kongenitalen Chylothorax stark durchgesetzt. Weitere Therapiemöglichkeiten waren eine medikamentöse Behandlung mit Somatostatin und deren Analoga Octreotid. Wenn mit der konservativen und medikamentösen Therapie keine Verbesserung des CCT nach Wochen erreicht werden konnte, wurde eine operative Intervention eingeleitet.

4.2.3 Konservatives Therapieverfahren

Ein konservatives Therapieverfahren zeigte in der Literatur eine hohe Erfolgsrate. Bei allen Neugeborenen wurde unmittelbar nach der Geburt eine Beatmung aufgrund respiratorischer Probleme notwendig. Bei 381 Fallbeschreibungen (56%) wurde eine Beatmung beschrieben, wobei bei 213 Fällen die Zeitdauer der Beatmung mit einem Mittelwert von 17 Tagen beschrieben wurde. Bei Fallbeschreibungen mit einem stark ausgeprägtem Pleuraerguss wurde eine Pleurapunktion durchgeführt, um die Entfaltung der Lunge und folglich die Beatmung zu erleichtern und eine ausreichende Oxygenierung zu sichern. In manchen Fallbeschreibungen wurde eine Pleurapunktion unmittelbar vor der Entbindung durchgeführt, um eine Asphyxie zu verhindern, die Lunge zu entfalten und eine Beatmung mit einem niedrigen Druck bzw. eine suffiziente Beatmung zu ermöglichen. Zu beachten ist, dass ein Pleuraerguss nach der Punktion erneut auftreten kann und somit eine mehrmalige Punktion notwendig ist. Dieses Problem kann mithilfe einer kontinuierlichen Thoraxdrainage ausgeglichen werden. Bei der Drainage und Punktion der Pleuraflüssigkeit ist es wichtig keine größeren Mengen oder eine zu schnelle Drainage abzulassen, um Blutdruckabfälle zu verhindern (5,20). Nach einer Drainage sollten engmaschige Kontrollen des Gewichts, der Serumproteine wie dem Albumin, der absoluten Lymphozytenzahl und der Elektrolyte durchgeführt werden, um Entgleisungen ausgleichen zu können (6,20). Mithilfe einer Pleurapunktion bzw. einer Thoraxdrainage kann die Diagnose des Chylothorax durch die biochemische Analyse des Punktats gesichert werden. Zusätzlich dient es zur kontinuierlichen Entleerung der Pleuraflüssigkeit und somit der Entfaltung der Lunge, um den Gasaustausch zu ermöglichen. Im Falle einer aufgrund der vermehrten Pleuraflüssigkeit gefährdeten respiratorischen Lage und einer erhöhten Gefahr eines Rezidivs, ist es notwendig eine Thoraxdrainage für die kontinuierliche Entleerung der Pleuraflüssigkeit einzusetzen. Die Thoraxdrainage gibt weiters Aussagen über den Verlauf und den Therapieerfolg an, so kann man anhand der Menge der drainierten Flüssigkeit feststellen, ob die angewandten Verfahren eine Reduktion der Flüssigkeit bewirken. In der Publikation von Talwar et al. (20) wird beschrieben, dass durch die Punktion von Pleuraflüssigkeit unter 500 ml innerhalb der ersten 24 Stunden nach Beginn einer enterischen Pause mit einer totalen parenteralen Ernährung ein Indikator für einen einsetzenden Therapieerfolg ist. Soto-Martinez et al. (5) berichten über einen täglichen Einsatz einer Pleuradrainage in manchen Ländern, um eine Verbesserung bzw. Verschlechterung des CCT darzustellen.

Es wurden in der Literatur zwischen 1990 und 2018 bei 218 Fallbeschreibungen (32%) eine Pleurapunktion und bei 438 Fällen (64%) eine Pleuradrainage beschrieben. Die Dauer der Drainage wurde bei 225 Fällen mit einem Durchschnitt von 19,6 Tagen angegeben.

In der Publikation von Al-Tawil et al. (70) wurden 19 Fälle mit einer Pleurapunktion bzw. einer Pleuradrainage beschrieben. Eine effiziente Expansion der Lunge mithilfe einer kontinuierlichen Thoraxdrainage wird als vorteilhafter als eine wiederholte Pleurapunktion, die mit einem Pneumothorax bzw. Hämatothorax einhergehen kann, beschrieben (41,70). Nichtsdestotrotz konnten in der Publikation bei einigen Fällen eine Verbesserung des Chylothorax nach ein- oder zweimaligen Pleurapunktionen beobachtet werden, sodass eine Thoraxdrainage nicht notwendig war. Eine Thoraxdrainage wurde nur nach einer mehr als zweimaligen Notwendigkeit der Pleurapunktion als Therapie des CCT empfohlen (70). Zu beachten ist, dass der Großteil der kongenitalen Chylothorax mit einer konservativen Therapie geheilt werden konnte. Es wurden in der Publikation von Al-Tawil et al. (70) eine Heilung bei 14 Fallbeschreibungen durch eine konservative Therapie angegeben. Es konnte in der Literatur eine Heilung mithilfe ein- oder mehrmaligen Pleurapunktionen bzw. einer Thoraxdrainage ohne Erfordernis weiterer Maßnahmen beobachtet werden, wobei bei diesen Fällen eine intrauterine Intervention durchgeführt wurde.

Zusätzlich zu den Pleurapunktion bzw. Thoraxdrainage ist im Rahmen der Therapie des CCT eine totale parenterale Ernährung bzw. eine MCT-Diät oder eine fettfreie Diät bis zu einer kompletten Heilung notwendig, um die Reduktion des Chylus durch den Ductus thoracicus zu erreichen. Eine Durchführung einer kompletten enterischen Pause mit einer totalen parenteralen Ernährung ist eine sehr intensive Maßnahme, welche bei der Heilung eines CCT ausschlaggebend sein kann. Auf diesem Weg können die Fette direkt in das Blut abgegeben werden, ohne die Lymphgefäße zu erreichen. Es ist jedoch sehr wichtig diese Maßnahmen strikt bis zu einer Reduktion des Pleuraergusses einzuhalten, da allein durch die oral zugeführte Flüssigkeit eine Verschlechterung oder ein Rezidiv auftreten kann. Bei instabilen Neugeborenen mit CCT kann die Durchführung einer TPN nicht angewendet werden. Bei diesen Betroffenen wird eine fettarme Diät angeraten. Nach Sistieren des Pleuraergusses ist ein langsamer Nahrungsaufbau mit einer fettfreien Diät bzw. einer MCT-Diät notwendig. Wenn es nach der Durchführung dieser Maßnahmen zu keinem erneutem Pleuraerguss kommt, kann eine normale Ernährung angestrebt werden.

Bei der Analyse der im Rahmen dieser Diplomarbeit beschriebenen Fällen wurden bei 296 Neugeborenen (44%) eine TPN durchgeführt, wobei bei 113 Fallbeschreibungen die Dauer der parenteralen Ernährung mit einem Durchschnitt von 20,7 Tagen angegeben wurden. Es wurden bei 315 Fallbeschreibungen (46%) eine MCT-Diät als Management des CCT eingesetzt. Fernandez Alvarez et al. (64) beschreiben eine kürzere Dauer der Krankheit bis zur Heilung des CCT nach einer Therapie mithilfe einer TPN im Vergleich zu einer MCT-Diät. Es wird eine TPN bei CCT bis zu einem kompletten Sistieren des Ergusses mit einer anschließenden fett-freien Nahrungsaufbau bzw. einer parenteralen Gabe von Fettsäuren empfohlen. In der Publikation wird zu einer MCT-Diät bzw. einer normalen Ernährung der Betroffenen erst nach dem Ausbleiben eines erneuten Pleuraerguss geraten. Bartha et al. (79) berichten in der Publikation, veröffentlicht im Jahre 2001, über eine Therapie mithilfe der MCT-Diät, nachdem die totale parenterale Ernährung zu einem Sistieren des Pleuraergusses führte. In dieser Studie wird ebenfalls die Notwendigkeit des langsamen Nahrungsaufbaus mit fettfreier Nahrung und einer MCT-Diät dargestellt. Weiters konnte in der Studie eine minimale Reduktion des Ergusses von 18 % im Mutterleib mithilfe einer fettarmen- und einer MCT-Diät der Mutter erzielt werden. Es konnten 7 Tage nach der Ernährungsumstellung der Mutter für 20 Tage eine Reduktion des Ergusses in der Pleura der Feten beobachtet werden (von 78 ml auf 51ml). Zusätzlich führte die Nichteinhaltung der Diät von der Mutter für 3 Tage zu einem erneuten Anstieg (63 ml). Anhand dieses Falles wird eine Reduktion bzw. eine Verhinderung eines Anstiegs des fetalen Pleuraergusses mithilfe einer mütterlichen Diät vermutet. Chen et al. (128) berichten über 17 intrauterin behandelte Fallbeschreibungen, wobei bei 12 Fällen der Pleuraerguss geheilt werden konnte. Es konnten bei 5 Feten mithilfe einer mütterlichen MCT-Diät ein Rückgang des Pleuraergusses mit einer anschließenden Heilung vor der Entbindung beobachtet werden. Bei 7 Fällen wurde zusätzlich zu der mütterlichen Diät eine intrapleurale Injektion von OK-432 und das Setzen eines thorako-amnialen Shunts intrauterin erfolgreich durchgeführt werden. Eine Reduktion bzw. Sistieren der Flüssigkeit in der Pleura der Feten konnte mit der mütterlichen Diät beobachtet werden (128).

Die konservative Therapie der an CCT erkrankten Feten bzw. der Neugeborenen mit einer Pleurapunktion oder einer Pleuradrainage mit einer zusätzlichen MCT-Diät und einer totalen parenteralen Ernährung führte nicht immer zu einem Erfolg. Es kam in einigen Fällen trotz der konservativen Therapie nicht zu einem Sistieren bzw. zu einer Reduktion der Flüssigkeit in der Pleura. In diesen Fällen wurde Somatostatin bzw. Octreotid, ein synthetisch

hergestelltes Analogon als das einzig wirksame pharmakologische Mittel bei der Behandlung des CCT in der Literatur verwendet. Mit seiner positiven Wirkung auf den Gastrointestinaltrakt, konnte das Hormon Somatostatin und sein langwirksames Analog, das Octreotid, sehr erfolgreich in der Therapie des CCT eingesetzt werden. Der Vorteil des Octreotids gegenüber dem Somatostatin ist die längere Halbwertszeit und eine stärkere Potenz, weshalb es auch subkutan verabreicht werden kann (5,15). Eine standardisierte Therapie bzw. Therapiedauer und einer Therapiedosis wird in der Literatur divergent beschrieben. Es kann entweder subkutan mit einer Dosis zwischen 40 bis 70 µg/kg/h dreimal am Tag verabreicht werden oder mithilfe einer intravenösen Gabe beginnend mit einer Dosis von 1-4 µg/kg/h und die in der Literatur empfohlene Höchstdosis von 10 µg/kg/h erreicht werden. Eine Einleitung der medikamentösen Therapie wurde zwischen dem zweiten und 109. Tag begonnen. Die Initialdosis bei der intravenösen Applikation variierte zwischen 0,3 µg/kg/h und 4 µg/kg/h und erreichte eine Maximaldosis zwischen 6 µg/kg/h und 12 µg/kg/h. In der subkutanen Therapie wurde eine Initialtherapie mit 1 µg/kg/Tag bis zu 40 µg/kg/Tag begonnen und erreichte eine Maximaldosis zwischen 24 µg/kg/Tag bis zu 70 µg/kg/Tag. Eine Hyperglykämie, Hypothyreose, Krämpfe, Übelkeit, Diarrhoe, nekrotisierende Enterokolitis und hepatische Dysfunktion zählen zu den Nebenwirkungen von Somatostatin und Octreotid (5,15). In der Literatur wurde bei 138 Fallbeschreibungen (20%) Octreotid zur Therapie des CCT verwendet. Bei 76 Fällen wurde die Zeitdauer der Therapie mit einem Mittelwert von 22,1 Tagen angegeben. Es wurden nur bei 22 Fallbeschreibungen (3%) Somatostatin zur Behandlung des CCT angewendet.

Die erste Anwendung des Octreotids wurde erstmals im Jahre 2003 von Goto et al. (88) bei einem Neugeborenen nach 36 Tagen mit einer fehlenden Besserung auf eine konservative Therapie beschrieben. Nach der Gabe des Octreotids mit einer Dosis von 0,3 µg/kg/h konnte eine Heilung des Chylothorax ohne ein Auftreten von Nebenwirkungen beobachtet werden (88). Rasiah et al. (94) publizierten im Jahre 2004 eine Fallbeschreibung, bei der das Neugeborene 32 Tage nach Versagen der konservativen Therapie mithilfe der Octreotid-Therapie ohne das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelreaktionen geheilt und ein chirurgischer Eingriff somit verhindert wurde. In der Publikation wurde eine Anfangsdosis des Octreotids mit 0,5 µg/kg/h begonnen und diese täglich um 1 µg/kg/h gesteigert bis eine Maximaldosis von 10 µg/kg/h erreicht wurde (94). Eine Dosis von 10 µg/kg/h wurde bei der Mehrheit der Neugeborenen, die intravenös mit einem Octreotid behandelt wurden, erreicht. Die Dosis von 10 µg/kg/h wird als die Höchstdosis beschrieben, bei dem eine Verbesserung des CCT beobachtet wurde. Bei Dosissteigerung über diesen Grenzwert wurde in der

Literatur kein zusätzlicher Benefit und ein erhöhtes Risiko von unerwünschten Arzneimittelreaktionen dokumentiert (162).

Ein zeitnahe Sistieren des Ergusses in der Pleura, eine frühzeitige Entfernung der Pleuradrainage und ein kürzerer Krankenhausaufenthalt konnte nach dem Einleiten des Octreotids beobachtet werden. Weiters konnte bei vielen Neugeborenen ein frühzeitiger Nahrungsaufbau ohne ein erneutes Auftreten des Ergusses beobachtet werden. Sahin et al. (103) beschreiben eine prompte Verbesserung der Atmung, eine frühzeitige Entfernung der Pleuradrainage und eine normale Kost schon nach einer zweiwöchigen Therapie mit dem Octreotid. In der Publikation von Bellini et al. (161) wurden 10 Fälle mit Octreotid behandelt. Es konnten bei den Neugeborenen mithilfe Octreotid ein Erfolg erzielt werden, wobei bei einem Neugeborenen sich eine milde Cholestase entwickelte, die sich nach einem Monat spontan zurückbildete (161). In 30 Fällen wurde kein Rückgang der Pleuraflüssigkeit unter einer Octreotid-Therapie beobachtet, weshalb anschließend ein chirurgischer Eingriff durchgeführt wurde. Bei 22 Fallbeschreibungen wurde Somatostatin zum Therapiemanagement des CCT eingesetzt. Maayan-Metzger et al. (108) publizierten einen mit Somatostatin erfolgreich behandelten Fall mit einer Zeitdauer von 18 Tagen, wobei sich bei diesem Fall eine Hypothyreose als Folge der medikamentösen Therapie beobachten ließ. Die Hypothyreose bei dem jeweiligen Fall erforderte eine Therapie mit L-Thyroxin und normalisierte sich im Alter von 11 Monaten. In der Literatur werden die Nebenwirkungen von Somatostatin bzw. Octreotid selten beobachtet, dennoch ist es notwendig während der Therapie die Schilddrüsenwerte regelmäßig zu kontrollieren (108). Kaneko et al. (156) berichten über abdominelle Beschwerden mit einer abdominellen Überblähung nach der Gabe von Somatostatin. In der Publikation von Sahin et al. (103) und Rasiah et al. (94) wird ebenfalls über eine milde abdominelle Überblähung bei den Neugeborenen nach einer 10-tägigen Gabe von Octreotid beschrieben. Horvers et al. (159) dokumentierten 4 Fallbeschreibungen, publiziert im Jahre 2012, mit einer pulmonalen Hypertension, die womöglich durch die Gabe des Octreotids verursacht wurde. Sie dokumentierten 7 Fallbeschreibungen mit einer Octreotid-Therapie in einer Zeitdauer zwischen 12 und 47 Tagen und einer maximalen Dosis von 5 bis 12 µg/kg/h und konnten in Gegensatz zu den vorherigen Publikationen keinen Vorteil von Octreotiden in der Therapie des CCT beobachten (159). In der Publikation Yin et al. (184), publiziert im Jahre 2017, werden 14 Fallbeschreibungen mit einem kongenitalen Chylothorax nach einer konservativem Therapiemanagement ohne einen Rückgang der Pleuraflüssigkeit mit einer Octreotid- bzw. Somatostatingabe behandelt. Eine Reduktion des Pleuraergusses mit einem mittleren Wert

von 150 ml auf einen Durchschnittswert von 70 ml konnte bei 12 Neugeborenen beobachtet werden, wobei zwei Neugeborenen mit einem zusätzlichen Hydrops fetalis in den ersten Lebenstagen verstarben. Bei 9 weiteren Fällen mit einem zusätzlichem Hydrops fetalis konnte eine Heilung beobachtet werden. Bei den überlebenden 12 Fällen konnte mithilfe der Octreotid bzw. Somatostatin Therapie ein vollständiger Rückgang des Pleuraergusses ohne die Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention, erreicht werden. Es wurden im Laufe der Therapie keine Nebenwirkungen dieser Arzneimittel bei der Therapie des CCT dokumentiert und die Notwendigkeit einer Beatmung konnte beim Großteil ebenfalls reduziert werden. Die Autoren dokumentierten einen Erfolg von Octreotid bzw. Somatostatin bei der Therapie von mild ausgeprägten CCT, bei zu schnell akkumulierten Pleuraflüssigkeit verstarben die Neugeborenen bevor der Effekt dieser Arzneimittel einsetzen konnte. Alle Überlebenden konnten in einem guten Zustand aus dem Krankenhaus entlassen werden und es wurden bei diesen Neugeborenen kein erneutes Auftreten des kongenitalen Chylothorax beobachtet. (184).

Im Rahmen der Krankheit des kongenitalen Chylothorax kann es durch den vermehrten Verlust von lymphatischen Flüssigkeit bei der Pleuradrainage, zu einer Lymphopenie mit einem erhöhten Risiko einer systemisch bakteriellen oder viralen Infektion kommen. Ein prolongiertes CCT kann mit einem Mangel an Lymphozyten insbesondere der T-Zellen einhergehen und eine Hypalbuminämie verursachen. Weitere Folgen des CCT sind Malnutrition, Hyponatriämie, ein Mangel an plasmatischen Gerinnungsfaktoren, metabolische Azidose, akutes Lungenversagen, Flüssigkeits- und Elektrolyten-Dysbalance, ein steigendes Risiko von Thrombosen, sowie sekundäre Immunschwäche (5,18,92). Als unterstützende Maßnahmen ist es notwendig den Verlust durch die Gabe von Elektrolyten, Flüssigkeit, Albumin und Immunglobulinen auszugleichen. Weitere adjuvante Maßnahmen ist eine Atemunterstützung, um eine ausreichende Oxygenierung zu ermöglichen. Al-Tawil et al. (70) dokumentierten in ihrer Publikation, veröffentlicht im Jahre 2000, dass eine Gabe von Steroiden und Surfactant die Dauer einer mechanischen Ventilation deutlich verkürzen kann. Es wurde in der Literatur zwischen 1990 bis 2008 bei 56 Fallbeschreibungen (8%) eine Gabe von Surfactant und bei 40 Fällen (6%) eine Steroidgabe beschrieben. Da ein kongenitaler Chylothorax mit einem erhöhten Auftreten von nosokomialen Infektionen aufgrund der Immunschwäche bzw. dem noch nicht ausgereiften neonatalen Immunsystems assoziiert ist, wurden von einigen Autoren eine prophylaktische Antibiotikagabe oder Steroidgabe empfohlen. Es wurden bei der Analyse der Fallbeschreibungen im Rahmen

dieser Diplomarbeit bei 48 Fällen (7%) eine antibiotische Abschirmung durchgeführt. Zu beachten ist jedoch, dass die endgültige Zahl der Antibiotikagaben nicht reproduzierbar ist, da nur jene Angaben dokumentiert werden konnten, die von den Autoren angegeben wurden. In der Studie von Altuncu et al. (129) wurde eine Antibiotika-, Albumin- und eine intravenöse Immunglobulingabe bei allen 3 beschriebenen Fällen durchgeführt, um den Verlust durch die Pleuraflüssigkeit auszugleichen. Eine Immunglobulingabe wurde nur bei 29 Fallbeschreibungen (8%) im Rahmen der Therapie des CCT eingeleitet. Bei einigen Fällen wurde eine Antithrombingabe bei einem Antithrombinmangel assoziiert mit venösen Thromben gegeben, die auch in der Publikation von Bialkowski et al. (175) dargestellt wurden. Bei einem Mangel an Fibrinogen sollte dieser auch ausreichend ersetzt werden. In dieser Publikation wurde zusätzlich bei 27 Fällen eine Antibiotikagabe, bei 16 Fällen eine Gabe von Albumin und bei 10 Fallbeschreibungen eine intravenöse Verabreichung von Immunglobulin durchgeführt (175). In der Publikation von Ergaz et al. (139) wurde bei 6 Fallbeschreibungen eine nosokomiale Infektion festgestellt. Wasmuth-Pietzuch et al. (92) beschreiben in einer Publikation ein dreifach höheres Risiko einer Infektion bei Neugeborenen mit einem CCT, insbesondere das hohe Risiko einer nosokomialen Infektion. Die Drainage als Therapieform des CCT führt zu einem Zell-, Plasma- und Elektrolytverlust, die das Immunsystem negativ beeinflussen (92). Die Dauer der Pleuradrainage hat eine signifikante Auswirkung auf das Auftreten und die Dauer einer Lymphopenie. Nichtsdestotrotz wurde kein Zusammenhang zwischen einer Lymphopenie und ein erhöhtes Risiko einer nosokomialen Infektion gefunden, da nur 4 Fälle von den 6 Fallbeschreibungen mit einer Lymphopenie eine nosokomiale Infektion abhandelten (92). Dubin et al. (69) beobachteten eine Verbesserung der Lymphopenie nach einem Rückgang der drainierten Pleuraflüssigkeit. In der Literatur wurde bei 78 Fallbeschreibungen eine Sepsis beschrieben. Al-Tawil et al. (70) beschrieben eine Sepsis als die häufigste Komplikation des CCT, die mithilfe von Antibiotika geheilt wurde. Die Antibiotikagabe wurde bei einer negativen Kultur nach 3 Tagen gestoppt und bei einer positiven Kultur zwischen dem 12. und 14. Tag beendet (70). Zu beachten sind auch die längeren Krankenhausaufenthalte und eine unzureichende Reifung des Immunsystems, insbesondere bei Frühgeborenen, die das Infektionsrisiko steigern und somit das Outcome der Therapie und die Prognose der Krankheit verschlechtern können.

4.2.4 Operatives Therapieverfahren

Eine konservative Therapie konnte zwischen 1990 und 2018 in der englisch- und dreisprachigen Literatur in den meisten Fällen sehr erfolgreich eingesetzt werden und die komplette Heilung der Feten und Neugeborenen ermöglichen. Es wurden unter den als gesund dokumentierten 462 Neugeborenen in nur 157 Fällen (23%) eine operative Intervention eingeleitet. Es gibt keine definierten Richtlinien bezüglich der Dauer der konservativen Therapie und dem Zeitpunkt einer operativen Intervention. Eine operative Therapie zur Behandlung des CCT wird erst dann in Betracht gezogen, wenn durch die medikamentösen Maßnahmen die Lymphflüssigkeit nicht reduziert werden bzw. sich die Symptomatik verschlechtert. Bei den meisten Empfehlungen der Autoren in der Literatur ist eine zwei- bis vierwöchige konservative Therapie ohne Reduktion der Flüssigkeit in der Pleura bis eine chirurgische Therapie durchgeführt. Der Zeitpunkt der operativen Sanierung wurde in der Literaturrecherche bei 41 Neugeborenen mit einem durchschnittlichen Wert von 39 Tagen (11-150 Tage) angegeben. Eine frühzeitige chirurgische Therapie kann im Falle einer sicheren Darstellung des Defektes sowie bei Vorliegen eines verstärkten Lymphflusses, welches eine spontane Heilung unmöglich macht, herangezogen werden. Weiters müssen die mit einer langen Dauer einer konservativen Therapieanwendung assoziierten Nebenwirkungen evaluiert und die Entscheidung zur operativen Sanierung rechtzeitig getroffen werden. Le Nue et al. (151) berichten über die Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention bei Neugeborenen mit einer Pleuradrainage von 50 ml/kg/d nach einem Versagen einer konservativen Therapie nach einer Dauer der Anwendung von 10 Tagen. Ein Abwarten der Wirkung von vier bis fünf Wochen der konservativen Therapie wird von den Autoren empfohlen. Zu beachten ist auch, dass eine chirurgische Intervention nicht immer erfolgsversprechend ist und die Komplikationen für einen Neugeborenen letal sein kann. Nachdem die konservative Therapie keinen Erfolg zeigt, es zu Elektrolytstörungen, einer Mangelernährung und weiteren Komplikationen wie zum Beispiel einer Immundefizienz kommt oder die konservative Therapie zu keiner Reduktion des Pleuraergusses führt bzw. nach dem Nahrungsaufbau zu einem erneuten Auftreten der Pleuraflüssigkeit kommt, muss eine chirurgische Intervention eingeleitet werden (6,23,28).

Beghetti et al. (13) sowie Buttiker et al. (8) empfehlen in ihren Studien eine drei- bis vierwöchige medikamentöse Therapie bis ein chirurgisches Verfahren in Betracht gezogen werden (5,8,13). Eine zu lange konservative Therapie kann durch den erhöhten Verlust von Lymphozyten zu Immunschwäche und in der Folge zu einem erhöhten Infektionsrisiko führen. Weiters kann es zu Mangelernährungen und Elektrolytstörungen kommen. Eine erfolgreiche Operation kann den Aufenthalt im Krankenhaus verkürzen und die Risiken einer Malnutrition und Immunsuppression verhindern. Al-Tawil et al. (70) empfehlen einen operativen Eingriff bei Neugeborenen nach einem vier- bis fünfwöchigen konservativem Therapiemanagement. Es wurde bei 5 Fallbeschreibungen eine chirurgische Pleurodese mit einem anschließendem Therapieerfolg zwischen 28 und 63 Tagen ohne eine Rekurrenz der Pleuraflüssigkeit beobachtet (70). In der Publikation von Gaede et al. (117) wird ebenfalls eine mindestens fünfwöchige konservative Therapie zur Behandlung des kongenitalen Chylothorax mit einer genauen Kontrolle des Ernährungszustandes bzw. Flüssigkeit und der Elektrolyte empfohlen, bevor chirurgische Maßnahmen gesetzt werden. Sie publizierten einen Fall, der nach 55 Tagen der konservativen Therapie keine Besserung der Flüssigkeit in der Pleura aufwies und anschließend eine chirurgische Pleurodese mit Erfolg durchgeführt wurde (117). Ein chirurgischer Eingriff soll erst durchgeführt werden, wenn die Menge des Chylus immer mehr ansteigt oder die Menge des Chylus über eine Zeitspanne von 14 Tagen nicht reduzierbar ist und Malnutrition auftritt (6,23).

Brissaud et al. (85) publizierten im Jahre 2003 die erstmalige Anwendung einer chemischen Pleurodese mit einer intrapleurale Injektion von Povidon-Jod als operatives Verfahren bei 4 Fallbeschreibungen in einem Zeitrahmen von 6 Monaten, wobei bei 3 von 4 Fällen ein Erfolg erzielt werden konnte. Die Thoraxdrainage konnte bei einem Fall nach 6 Tagen und den beiden weiteren geheilten Fällen, bei denen eine Heilung erzielt werden konnte, nach 10 und 16 Tagen nach der Durchführung der chemischen Pleurodese entfernt werden. Nach der intrapleurale Injektion von Povidon-Jod kommt es zu einer inflammatorischen Reaktion, die eine Verklebung der Pleurablätter verursacht und dem Pleuraerguss entgegenwirken kann. Nach der Injektion von Povidon-Jod kann es zu einer allergischen Reaktion, generalisierten Ödemen oder Veränderungen der Schilddrüsenhormone kommen, welche bei diesen Fällen regelmäßig kontrolliert wurden und sowohl vor als auch nach dem operativen Verfahren unauffällig waren. Die Autoren beschreiben ein generalisiertes Ödem bei einem Fall 24 Stunden nach der Injektion von Povidon-Jod (85). Ein frühzeitiger Einsatz dieser operativen Methode kann die Mortalität senken und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes

verkürzen (85). Mitanchez et al. (121) publizierten ebenfalls einen mit Povidon-Jod operativ versorgtem Fall, der innerhalb von 24 Stunden nach der intrapleuralem Injektion ein Sistieren der Pleuraflüssigkeit bewirkte. Es kam jedoch 12 Stunden nach der Injektion zu einer Verschlechterung der Respiration begleitet von einer Hypotension, einer metabolischen Azidose und einem akutem Nierenversagen (121).

Matsukuma et al. (142) veröffentlichten zwei Fälle mit einer intrapleuralem Injektion von OK-432 als operatives Verfahren zur chemischen Pleurodese, die nach 72 Stunden eine Reduktion der Pleuraflüssigkeit zeigten. Bei beiden Fällen zeigten sich hohes Fieber und erhöhte Entzündungswerte, die jedoch nach Tagen wieder abklangen. OK-432 ist eine inaktivierte Form von Gruppe A (Typ 3) Streptokokkus pyogenes, die eine starke zelluläre und Zytokin-aktivierte Inflammation auslöst und zu einer Adhäsion der Pleurablätter führt, wodurch die Pleuraflüssigkeit reduziert werden bzw. sistieren kann. Es kann zu Nebenwirkungen, wie zum Beispiel hohem Fieber und auch einem respiratorischen Stress kommen. Diese Form der Therapie darf nicht bei Neugeborenen mit einer Penicillin-Allergie oder einer Immundefizienz angewendet werden, da es aus einem lyophilisierten und mit Benzylpenicillin und Wasserstoffperoxid behandelten speziellem Stamm des Streptococcus pyogenes besteht (127, 134).

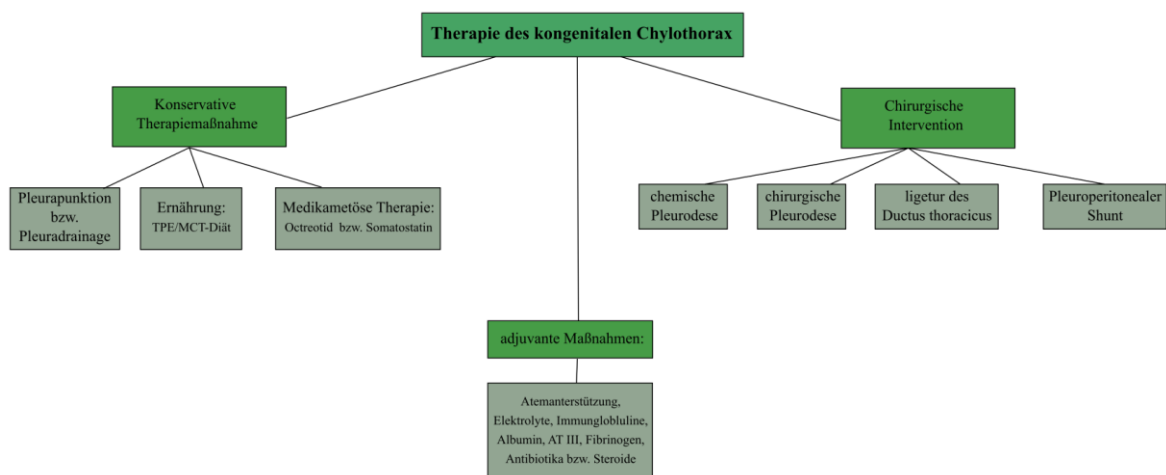
Eine direkte chirurgische Ligatur des Ductus thoracicus und die endgültige Behandlung des CCT kann nach einer Darstellung der Ruptur durchgeführt werden (3,30). Dies ist jedoch nicht immer möglich und in solchen Fällen wird von einer Ligatur abgeraten und eine Pleurodese als chirurgische Therapie bevorzugt. In der Publikation von Coulter et al. (95) wird über einen Fall berichtet, bei dem nach einem operativen Eingriff mit einer Ligatur des Ductus thoracicus kein Erfolg erzielt wurde und eine Octreotid-Therapie schließlich zum Erfolg führte. Waterfield et al. (146) berichteten über einen Fall, der nach 30 Tagen konservativer Therapie keine Reduktion in der Pleuradrainage zeigte. Eine Kombination aus einer chirurgischen Pleurodese, einer chemischen Pleurodese mit Bleomycin und einer Ligatur des Ductus thoracicus durchgeführt und führte zu einem Sistieren nach nur 3 Tagen. Die Thoraxdrainage konnte entfernt werden und das Neugeborene am zehnten postoperativen Tag entlassen werden (146).

Ein pleuroperitonealer Shunt wird von einigen Autoren bei der Therapie des kongenitalen Chylothorax empfohlen. Trotz ihrem Erfolg als operatives Verfahren in der Behandlung des

CCT erfordert ein pleuroperitonealer Shunt eine lange Dauer einer Intervention assoziiert mit Komplikationen wie einer Shunt-Dysfunktion und einer weiteren operativen Therapie (65,146).

Es wurden beim Durchsuchen der in diese Arbeit eingeschlossenen Publikationen bei 157 Fällen (23%) ein chirurgisches Verfahren als Therapieform des kongenitalen Chylothorax dokumentiert. Eine chemische Pleurodese war mit 74 % das am häufigsten angewandte chirurgische Verfahren in der Behandlung des CCT. Vernachlässigt man die bei 87 (75%) durchgeführte intrauterine OK-432 Pleurodese, ist die chemische Pleurodese bei den Neugeborenen mit 38% immer noch die häufigste chirurgische Intervention. Die chemische Pleurodese führte bei 71 Fallbeschreibungen (62%) zu einer Heilung, wobei bei 44 Fällen (38%) eine intrauterine OK-432 Pleurodese erfolgreich war. Die chemische Pleurodese mit einer intrapleuralem Injektion von Povidon-Jod wurde in der Literatur bei 12 Neugeborenen (10%) angewendet und führte bei 11 Fällen (92%) zu einem Sistieren der Flüssigkeit in der Pleura. Eine chirurgische Pleurodese wurde bei 20 (80%) von 25 Fallbeschreibungen mit einem Erfolg dokumentiert. Bei 15 Fallbeschreibungen wurde eine Ligatur des Ductus thoracicus durchgeführt, wobei bei 10 Fällen (67%) eine Heilung dokumentiert wurde. Ein pleuroperitonealer Shunt wurde bei 8 Fällen interveniert und bewirkte bei der Hälfte der Fallbeschreibungen eine Heilung des CCT.

Abbildung 12: Therapie des CCT



4.2.5 Schlussfolgerung

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde versucht, anhand von 157 Publikationen mit einer Gesamtzahl von 753 Fallbeschreibungen, die bestmögliche Therapie bei der Behandlung des kongenitalen Chylothorax zu analysieren. Anhand dieser Publikationen bzw. Fallbeschreibungen werden Empfehlungen zur Behandlung des CCT gegeben.

Eine Diagnose des kongenitalen Chylothorax kann intrauterin mithilfe einer Sonografie gestellt und mithilfe einer intrauterinen Pleurapunktion gesichert werden. Zur Diagnosestellung ist eine biochemische Analyse des Pleurapunktats notwendig, gewonnen durch eine Pleurapunktion bzw. Pleuradrainage. Der mikroskopische Nachweis von Chylomikronen oder das Vorhandensein von Lymphozyten über 70 %, bzw. eine hohe Triglyceridzahl kann für eine sichere Diagnose herangezogen werden. Zu beachten ist jedoch, dass aufgrund der fehlenden enteralen Ernährung die Anzahl der Lymphozyten über 70 % ausschlaggebend ist. Eine intrauterine Intervention sollte anschließend je nach Ausmaß der Flüssigkeit in der Pleura und dem Gestationsalter des Betroffenen möglichst früh eingesetzt werden, um eine Komprimierung der Lungen und somit eine pulmonale Hypoplasie zu verhindern. Die Gefahr eines intrauterinen Todes ist bei Kindern mit einer pulmonalen Hypoplasie deutlich höher. Neugeborene mit einer pulmonalen Hypoplasie haben ein schlechteres Outcome trotz Therapie und es kann rasch zum Tod aufgrund einer respiratorischen Insuffizienz kommen. Bei mild ausgeprägten bzw. einseitigen Ergüssen ohne Kompressionsrisiko der Lunge kann ein Abwarten mit engmaschigen sonographischen Kontrollen in Betracht gezogen werden.

In den meisten Fällen macht das Vorhandensein eines ausgeprägten Pleuraergusses eine intrauterine Intervention oder das Einleiten einer Geburt erforderlich. Kurz vor der Entbindung ist es vom Vorteil eine Pleurapunktion zur Entlastung der Lunge durchzuführen. Eine Entlastung der Lunge mithilfe einer Pleurapunktion vor der Entbindung soll die Beatmung mit niedrigem Drücken postnatal erleichtern und so einen Pneumothorax verhindern (39). Die intrauterine Pleurapunktion vor der Entbindung verhindert postpartal das Auftreten einer Asphyxie und verbessert den Verlauf der Therapie und die Prognose des Neugeborenen.

Die Entscheidung der Durchführung einer chemischen Pleurodese durch eine intrauterine Injektion von OK-432 ist risikoärmer und mit wenigen Nebenwirkungen bzw. Komplikationen beschrieben. Es kann nach der Durchführung einer intrauterinen Injektion von OK-432 eine Reduktion bzw. eine komplette Remission der Pleuraflüssigkeit beobachtet werden. Bei den in der Literatur beschriebenen 87 Fällen konnte mit einer intrauterinen Injektion des OK-432 in die Pleura, bei 44 Fällen ein Erfolg mit einer vollständigen Heilung bei, bzw. nach der Geburt, erzielt werden. Eine Heilung bei der Geburt bzw. nach der Geburt, konnte nach einer beschriebenen intrauterinen Behandlung mit OK-432 bei 51 % publizierten Fällen beobachtet werden. Bei Notwendigkeit kann eine Pleurapunktion einmal oder mehrmals eingesetzt werden, wobei eine rasche erneute Akkumulation von Pleuraflüssigkeit nach dieser Maßnahme in der Literatur oft beobachtet wurde. Das Setzen eines thorako-amnialen Shunts zur kontinuierlichen Drainage ist eine bessere Behandlungsmethode bei der Therapie des kongenitalen Chylothorax. In der Literatur konnten bei einigen Fällen auch mit einer mütterlichen MCT-Diät ein Rückgang des Pleuraergusses mit einer anschließenden Heilung vor der Entbindung beobachtet werden. Die mütterliche Diät kann als zusätzliche Maßnahme bei der Behandlung des CCT angewendet werden. Bei Vorhandensein eines Hydrops fetalis bzw. eines Polyhydramnions, welches oft assoziiert mit einem CCT auftreten kann, ist das Setzen eines thorako-amnialen Shunts indiziert (19,173). Der Erfolg der Thorakozentese und des thorako-amnialen Shunts hängt von Faktoren wie einer frühzeitigen Diagnose, sowie dem Ausmaß des Auftretens der chylösen Flüssigkeit ab. Die Komplikationen, die durch das Setzen eines thorako-amnialen Shunts auftreten können, dürfen nicht vernachlässigt werden, weshalb das Einsetzen des OK-432 beim intrauterinen Management des CCT als eine bessere Methode beschrieben wird.

Weitere wichtige Aspekte bei der Entscheidung des pränatalen Vorgehens ist das Gestationsalter, assoziierte Anomalien und Komplikationen, wie zum Beispiel ein Polyhydramnion, ein Hydrops fetalis, oder eine pulmonale Hypoplasie, sowie auch intrauterine Infektionen. Die Differenzialdiagnosen des kongenitalen Chylothorax bei Auftreten eines Polyhydramnions, bzw. eines Hydrops fetalis, sind ebenso zu berücksichtigen. Das gleichzeitige Auftreten des Polyhydramnions bzw. eines Hydrops fetalis kann die Prognose und den Therapieverlauf negativ beeinflussen. Weiters ist ein gemeinsames Auftreten des kongenitalen Chylothorax und anatomischen Fehlbildungen, Chromosomenanomalien bzw. genetischen Syndrome nicht selten. Deshalb ist es notwendig

eine sorgfältige Untersuchung der Mutter und des Ungeborenen durchzuführen. Diagnostische nichtinvasive Mittel hierbei sind die sonographische Untersuchung, die Dopplersonografie bzw. die fetale Echokardiografie zur Darstellung der Fehlbildungen. Weiters sollten Mutter und Kind auf chromosomale Störungen mithilfe der Analyse des chromosomalen Ansatzes erfolgen. Ein genetisches Syndrom bzw. chromosomale Störungen können mit einer Chordozentese, einer Punktion der Plazenta oder einer Amniozentese erfolgen. In der Literatur wird zusätzlich über einen genetisch auftretenden CCT berichtet, weshalb man die Geschwister von betroffenen Kindern ebenfalls engmaschig kontrollieren sollte. Ein Ausschluss einer Infektion kann mithilfe eines Screenings dargestellt werden.

Ein konservativer Ansatz bei der Behandlung des kongenitalen Chylothorax wurde in der Literatur mit einer hohen Erfolgsrate beschrieben. Konservative Therapiemaßnahmen, wie etwa eine Pleurapunktion bzw. Pleuradrainage, die totale parenterale Ernährung, eine MCT-Diät, sowie bei Versagen dieser, eine Somatostatin bzw. Octreotid Medikation, erzielten in der Literatur bei dem Großteil der Fallbeschreibungen einen Erfolg.

Eine stufenweise gesteigerte konservative Therapie mit zusätzlichen adjuvanten Therapiemaßnahmen, wie einer Beatmungsunterstützung, Gabe von Flüssigkeit, Albumin und Elektrolyten, sowie auch eine Steroid- und Antibiotikagabe, verbesserten das therapeutische Outcome des CCT. Wenn nach einer vier- bis fünfwöchigen Therapie mit den konservativen und medikamentösen Maßnahmen keine Verbesserung des CCT Wochen erreicht werden konnte, sollte eine operative Intervention eingeleitet werden. Bei Fällen, bei denen aufgrund der konservativen Therapie Komplikationen und starke Nebenwirkungen, ohne eine Reduktion bzw. Sistieren des Ergusses oder auch ein starker Anstieg des Ergusses beobachtet wird, sollte bereits frühzeitig ein operativer Eingriff geplant und durchgeführt werden.

Die Diagnose des kongenitalen Chylothorax kann postnatal ebenfalls durch die biochemische Analyse des Pleurapunktats erfolgen. Wenn es bei der Untersuchung des Pleurapunktats zu Unsicherheiten kommen sollte, kann eine orale- bzw. eine nasogastrale Ernährung durchgeführt werden, um Chylomikronen und die milchig-trübe Flüssigkeit für die Bestätigung eines kongenitalen Chylothorax nachzuweisen. Bei Notwendigkeit einer Repetition der Pleurapunktionen, sollte eine Pleuradrainage für eine kontinuierliche

Entleerung des Ergusses gelegt werden. Die orale Ernährung des Neugeborenen sollte, auf eine enterale Ernährung bis zum Sistieren des Ergusses, umgestellt werden.

Anschließend kann mit einer fettfreien Diät bzw. einer MCT-Diät ein Nahrungsaufbau angestrebt werden. Wenn es nach der Durchführung dieser Maßnahmen zu keinem erneutem Auftreten eines Pleuraergusses kommt, kann eine normale Ernährungsform angestrebt werden. Eine medikamentöse Therapie mit Somatostatin und dem Analogon Octreotid als kontinuierliche intravenöse Infusion, als auch als Bolus zweimal pro Tag, sollte nach dem Ausbleiben einer Heilung eingeleitet und bis zum Sistieren des Ergusses verabreicht werden.

Weiters sollte eine ausreichende Beatmung des Neugeborenen mithilfe einer Atemunterstützung gewährleistet werden. Aufgrund der Vielzahl der gesetzten intensivmedizinischen Maßnahmen wie etwa den gesetzten Drainagen, sollten engmaschige Kontrollen des Gewichts, der Serumproteine wie dem Albumin, der absoluten Lymphozytenzahl und der Elektrolyte durchgeführt werden, um Entgleisungen frühzeitig zu detektieren und ausgleichen zu können. Als unterstützende Maßnahme ist es notwendig den Verlust durch die Gabe von Elektrolyten, Flüssigkeit, Albumin und Immunglobulinen auszugleichen. Bei einem Mangel an Antithrombin und Fibrinogen sollten diese ebenso ersetzt werden. Da ein kongenitaler Chylothorax mit einem erhöhten Auftreten von nosokomialen Infektionen aufgrund der Immunschwäche bzw. dem noch nicht ausgereiften neonatalen Immunsystems einhergehen kann, sollte eine antibiotische Abschirmung durchgeführt werden.

Eine operative Therapie zur Behandlung des CCT sollte erst beim Ausbleiben einer Heilung in Betracht gezogen werden. Die chemische Pleurodese konnte hierbei die höchsten Erfolgsraten ohne das Auftreten von starken Nebenwirkungen oder Komplikationen, erreichen. Eine Ligatur des Ductus thoracicus kann bei einer eindeutigen Darstellung der Ruptur ebenfalls rasch zu einem Erfolg führen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Prognose und der Verlauf der Erkrankung, sowie auch der Therapie von den Begleiterkrankungen und Anomalien abhängt. Das Outcome ist abhängig von der Zeit des Auftretens des CCT, dem Gestationsalter bei der Geburt, dem Ausmaß des Ergusses und von Fehlbildungen, Chromosomenanomalien bzw. genetischen Syndromen. Das Auftreten von assoziierten Erkrankungen, wie zum Beispiel eines Hydrops fetalis, eines Polyhydramnions oder nosokomialen Infektionen mit septischen

Verläufen, kann die Prognose ebenfalls negativ beeinflussen. Nichtsdestotrotz konnte mit einer zeitnahen Therapie der kongenitale Chylothorax in den meisten Fällen (69 %) geheilt werden.

5 Literaturverzeichnis

- 1) van Straaten HL, Gerards LJ, Krediet TG. Chylothorax in the neonatal period. *Eur J Pediatr* 1993 Jan;152(1):2-5.
- 2) Yinon Y, Kelly E, Ryan G. Fetal pleural effusions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008 Feb;22(1):77-96.
- 3) Merrigan BA, Winter DC, O'Sullivan GC. Chylothorax. *Br J Surg* 1997 Jan;84(1):15-20.
- 4) Pilsl, U., Anderhuber, F. Anatomie des Lymphsystems. *J Ästhet Chir* 12, 51–58 2019.
- 5) Soto-Martinez M, Massie J. Chylothorax: diagnosis and management in children. *Paediatr Respir Rev* 2009 Dec;10(4):199-207.
- 6) Doerr CH, Miller DL, Ryu JH. Chylothorax. *Semin Respir Crit Care Med* 2001 Dec;22(6):617-626.
- 7) St-Onge MP, Jones PJ. Physiological effects of medium-chain triglycerides: potential agents in the prevention of obesity. *J Nutr* 2002 Mar;132(3):329-332.
- 8) Buttiker V, Fanconi S, Burger R. Chylothorax in children: guidelines for diagnosis and management. *Chest* 1999 Sep;116(3):682-687.
- 9) Cao L, Du Y, Wang L. Fetal pleural effusion and Down syndrome. *Intractable & rare diseases research* 2017 08;6(3):158-162.
- 10) Valentine VG, Raffin TA. The management of chylothorax. *Chest* 1992;102 2:586-591.
- 11) Agrawal V, Sahn SA. Lipid pleural effusions. *Am J Med Sci* 2008 Jan;335(1):16-20.
- 12) Lopez-Gutierrez JC, Tovar JA. Chylothorax and chylous ascites: management and pitfalls. *Semin Pediatr Surg* 2014 Oct;23(5):298-302.
- 13) Beghetti M, La Scala G, Belli D, Bugmann P, Kalangos A, Le Coultre C. Etiology and management of pediatric chylothorax. *J Pediatr* 2000 May;136(5):653-658.
- 14) Cannizzaro V, Frey B, Bernet-Buettiker V. The role of somatostatin in the treatment of persistent chylothorax in children. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006 Jul;30(1):49-53.
- 15) Roehr CC, Jung A, Proquitte H, Blankenstein O, Hammer H, Lakhoo K, et al. Somatostatin or octreotide as treatment options for chylothorax in young children: a systematic review. *Intensive Care Med* 2006 May;32(5):650-657.

- 16) Buettiker V, Hug MI, Burger R, Baenziger O. Somatostatin: a new therapeutic option for the treatment of chylothorax. *Intensive Care Med* 2001 Jun;27(6):1083-1086.
- 17) Wolff AB, Silen ML, Kokoska ER, Rodgers BM. Treatment of refractory chylothorax with externalized pleuroperitoneal shunts in children. *Ann Thorac Surg* 1999 Sep;68(3):1053-1057.
- 18) Bernet-Buettiker V, Waldvogel K, Cannizzaro V, Albisetti M. Antithrombin activity in children with chylothorax. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 406–409.
- 19) Aubard Y, Derouineau I, Aubard V, Chalifour V, Preux PM. Primary fetal hydrothorax: A literature review and proposed antenatal clinical strategy. *Fetal Diagn Ther* 1998 Nov-Dec;13(6):325-333.
- 20) Talwar A, Lee HJ. A contemporary review of chylothorax. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2008 Oct-Dec;50(4):343-351.
- 21) Graham DO, McGahren ED, Tribble CG, Daniel TM, Rodgers BM. Use of videoassisted thoracic surgery in the treatment of chylothorax. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 1507-12.
- 22) Nair SK, Petko M, Hayward MP. Aetiology and management of chylothorax in adults. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007 Aug;32(2):362-369.
- 23) Huggins JT. Chylothorax and cholesterol pleural effusion. *Semin Respir Crit Care Med* 2010 Dec;31(6):743-750.
- 24) Metzger R, Till H. Thoracic surgery in neonates and infants with congenital malformations. *Zentralbl Chir* 2009 Dec;134(6):517-523.
- 25) Gray, Henry. *Anatomy of the Human Body*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1918; Bartleby.com, 2000. www.bartleby.com/107/Tafel599.
- 26) Lamberts S, van der Lely A, Hofland L. New somatostatin analogs: Will they fulfil old promises? *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2002;146:701-5.
- 27) Suddaby EC, Schiller S. Management of chylothorax in children. *Pediatr Nurs* 2004 Jul-Aug;30(4):290-295.
- 28) Rocha G. Pleural effusions in the neonate. *Curr Opin Pulm Med* 2007 Jul;13(4):305-311.
- 29) Devine P, Malone F. Noncardiac thoracic anomalies. *Clin Perinatol* 2001 01;27:865-899.
- 30) Platis I, Nwogu C. Chylothorax. *Thoracic surgery clinics* 2006 09;16:209-214.

- 31) Bellini C, Ergaz Z, Boccardo F, Bellini T, Campisi CC, Bonioli E et al. Dynamics of pleural fluid effusion and chylothorax in the fetus and newborn: Role of the lymphatic system. *Lymphology*. 2013;46(2):75-84.
- 32) Attar MA, Donn SM. Congenital chylothorax. *Semin Fetal Neonatal Med* 2017 Aug;22(4):234-239.
- 33) Hanssler L, Metz KA, Roll C, Hennecke KH. Primary lymphatic dysplasia in a newborn infant. *Monatsschr Kinderheilkd* 1990 Nov;138(11):772-774.
- 34) Huber A, Schranz D, Merz E. Congenital chylothorax. *Pneumologie* 1991 Nov;45(11):939-941.
- 35) Easa D, Balaraman V, Ash K, Thompson B, Boychuk R. Congenital chylothorax and mediastinal neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1991 Jan;26(1):96-98.
- 36) King PA, Ghosh A, Tang MH, Lam SK. Recurrent congenital chylothorax. *Prenat Diagn* 1991 Oct;11(10):809-811.
- 37) Eddleman KA, Levine AB, Chitkara U, Berkowitz RL. Reliability of pleural fluid lymphocyte counts in the antenatal diagnosis of congenital chylothorax. *Obstet Gynecol* 1991 Sep;78(3 Pt 2):530-532.
- 38) Salem P. A neonate with bilateral refractory chylothorax--a case report. *Med J Malaysia* 1991 Dec;46(4):376-378.
- 39) Kolben M, Zimmermann A, Schneider KT. [Acute non-immunologic hydrops fetalis with bilateral chylothorax in the 36th week of pregnancy]. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 1992 11;52(11):698-701.
- 40) Hamada H, Fujita K, Kubo T, Iwasaki H. Congenital chylothorax in a trisomy 21 newborn. *Arch Gynecol Obstet* 1992;252(1):55-58.
- 41) al-Arfaj AL, Upadhyaya P, al-Umran K. Current status of management of neonatal chylothorax. *Indian J Pediatr* 1992 Jan-Feb;59(1):133-136.
- 42) Thompson PJ, Greenough A, Brooker R, Nicolaidis KH, Gamsu HR. Antenatal diagnosis and outcome in hydrops fetalis. *J Perinat Med* 1993;21(1):63-67.
- 43) Moerman P, Vandenberghe K, Devlieger H, Van Hole C, Fryns JP, Lauweryns JM. Congenital pulmonary lymphangiectasis with chylothorax: a heterogeneous lymphatic vessel abnormality. *Am J Med Genet* 1993 Aug 1;47(1):54-58.
- 44) Chang CA, Teng RJ, Yen SL, Chang S, Ho MM, Hwang KC. Congenital chylothorax managed by partial pleurodesis: report of one case. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi* 1993 May-Jun;34(3):211-215.
- 45) Gonen R, Degani S, Shapiro I, Samberg I, Sharf M. The effect of drainage of fetal chylothorax on cardiac and blood vessel hemodynamics. *J Clin Ultrasound* 1993 May;21(4):265-268.

- 46) Adiotomre PN, Burns JE, McIntosh N. Hydrops foetalis and chylothorax associated with superior caval vein obstruction and resolution following balloon dilatation. *Acta Paediatr* 1994 Sep;83(9):983-985.
- 47) Geirsson RT, Palsson G. Prenatal thoracocentesis may be lifesaving in congenital chylothorax. *J Perinat Med* 1994;22(5):447-448.
- 48) Hartmann H, Samuels MP, Noyes JP, Goldstraw P, Brookfield DS, Southall DP. A case of congenital chylothorax treated by pleuroperitoneal drainage. *J Perinatol* 1994 Jul-Aug;14(4):313-315.
- 49) Thibeault DW, Zalles C, Wickstrom E. Familial pulmonary lymphatic hypoplasia associated with fetal pleural effusions. *J Pediatr* 1995 Dec;127(6):979-983.
- 50) Mussat P, Dommergues M, Parat S, Mandelbrot L, de Gamarra E, Dumez Y, et al. Congenital chylothorax with hydrops: postnatal care and outcome following antenatal diagnosis. *Acta Paediatr* 1995 Jul;84(7):749-755.
- 51) Watson WJ, Munson DP, Christensen MW. Bilateral fetal chylothorax: results of unilateral in utero therapy. *Am J Perinatol* 1996 Feb;13(2):115-117.
- 52) Shipley CF, 3rd, Simmons CL, Nelson GH. Intrauterine diagnosis of hydrothorax in a fetus who had a combination chylothorax and pulmonary sequestration after delivery. *J Perinatol* 1995 May-Jun;15(3):237-239.
- 53) Ozkan H, Ay N, Ozaksoy D, Ercal D, Erata Y, Durak H, et al. Congenital chylothorax. *Turk J Pediatr* 1996 Jan-Mar;38(1):113-117.
- 54) Yamamoto T, Koeda T, Tamura A, Sawada H, Nagata I, Nagata N, et al. Congenital chylothorax in a patient with 21 trisomy syndrome. *Acta Paediatr Jpn* 1996 Dec;38(6):689-691.
- 55) Murali N, Jana AK, Thomas N, Jeyanthi P. Congenital chylothorax. *Indian Pediatr* 1997 Jul;34(7):644-645.
- 56) Zenker M, Ries M. Hydrops fetalis caused by chylothorax: an exception to the rule. *J Perinat Med* 1997;25(4):388.
- 57) Wittman BK, Martin KA, Wilson RD, Peacock D. Complications of long-term drainage of fetal pleural effusion: case report and review of the literature. *Am J Perinatol* 1997 Sep;14(8):443-447.
- 58) Williams MS, Josephson KD. Unusual autosomal recessive lymphatic anomalies in two unrelated Amish families. *Am J Med Genet* 1997 Dec 19;73(3):286-289.
- 59) Fox GF, Challis D, O'Brien KK, Kelly EN, Ryan G. Congenital chylothorax in siblings. *Acta Paediatr* 1998 Sep;87(9):1010-1012.
- 60) Dutheil P, Leraillez J, Guillemette J, Wallach D. Generalized lymphangiomatosis with chylothorax and skin lymphangiomas in a neonate. *Pediatr Dermatol* 1998 Jul-Aug;15(4):296-298.

- 61) Ibrahim H, Asamoah A, Krouskop RW, Lewis D, Webster P, Pramanik AK. Congenital chylothorax in neonatal thyrotoxicosis. *J Perinatol* 1999 Jan;19(1):68-71.
- 62) Gonen R, Degani S, Kugelman A, Abend M, Bader D. Intrapartum drainage of fetal pleural effusion. *Prenat Diagn* 1999 Dec;19(12):1124-1126.
- 63) Takeuchi K, Moriyama T, Oomori S, Masuko K, Maruo T. Management of acute chylothorax with hydrops fetalis diagnosed in the third trimester of pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 1999 Sep-Oct;14(5):264-265.
- 64) Fernandez Alvarez JR, Kalache KD, Grauel EL. Management of spontaneous congenital chylothorax: oral medium-chain triglycerides versus total parenteral nutrition. *Am J Perinatol* 1999;16(8):415-420.
- 65) Engum SA, Rescorla FJ, West KW, Scherer LR,3rd, Grosfeld JL. The use of pleuroperitoneal shunts in the management of persistent chylothorax in infants. *J Pediatr Surg* 1999 Feb;34(2):286-290.
- 66) Puddy V, Lam BC, Tang M, Wong KY, Lam YH, Wong K, et al. Variable levels of mosaicism for trisomy 21 in a non-immune hydropic infant with chylothorax. *Prenat Diagn* 1999 Aug;19(8):764-766.
- 67) Battin MR, Yan J, Aftimos S, Roberts A. Congenital chylothorax in siblings. *BJOG* 2000 Dec;107(12):1516-1518.
- 68) Koksall N, Demir S, Okan M, Gebitekin C, Senkaya I. Congenital Chylothorax. *Turk J Med Sci* 2000; 30: 307-309.
- 69) Dubin PJ, King IN, Gallagher PG. Congenital chylothorax. *Curr Opin Pediatr* 2000 Oct;12(5):505-509.
- 70) Al-Tawil K, Ahmed G, Al-Hathal M, Al-Jarallah Y, Campbell N. Congenital chylohorax. *Am J Perinatol* 2000 01;17:121-126.
- 71) Grisar-Granovsky S, Seaward PG, Windrim R, Wyatt P, Kelly EN, Ryan G. Mid-trimester thoracoamniotic shunting for the treatment of fetal primary pleural effusions in a twin pregnancy. a case report. *Fetal Diagn Ther* 2000 Jul-Aug;15(4):209-211.
- 72) Kugelman A, Gonen R, Bader D. Potential role of high-frequency ventilation in the treatment of severe congenital pleural effusion. *Pediatr Pulmonol* 2000 May;29(5):404-408.
- 73) Koike T, Minakami H, Kosuge S, Izumi A, Shiraishi H, Sato I. Severe hypoproteinemia in a fetus after pleuro-amniotic shunts with double-basket catheters for treatment of chylothorax. *J Obstet Gynaecol Res* 2000 Oct;26(5):373-376.

- 74) Chen CP, Chang TY, Wang W. Resolution of fetal bilateral chylothorax and ascites after two unilateral thoracocenteses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001 Oct;18(4):401-402.
- 75) Tanemura M, Nishikawa N, Kojima K, Suzuki Y, Suzumori K. A case of successful fetal therapy for congenital chylothorax by intrapleural injection of OK-432. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001 Oct;18(4):371-375.
- 76) Okawa T, Takano Y, Fujimori K, Yanagida K, Sato A. A new fetal therapy for chylothorax: pleurodesis with OK-432. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001 Oct;18(4):376-377.
- 77) Turan O, Canter B, Ergenekon E, Koc E, Atalay Y. Chylothorax and respiratory distress in a newborn with trisomy 21. *Eur J Pediatr* 2001 Dec;160(12):744-745.
- 78) Cardoso D, Tuna M, Abrantes M, dos Santos HG, Da Silva LJ. Congenital chylothorax associated with trisomy X. *Eur J Pediatr* 2001 Dec;160(12):743.
- 79) Bartha JL, Comino-Delgado R. Fetal chylothorax response to maternal dietary treatment. *Obstet Gynecol* 2001 May;97(5 Pt 2):820-823.
- 80) Prasad R, Singh K, Singh R. Bilateral congenital chylothorax with Noonan syndrome. *Indian Pediatr* 2002 Oct;39(10):975-976.
- 81) Resch B, Popper HH, Urlsberger B, Muller WD. Pulmonary eosinophilic vasculitis in a neonate with congenital chylothorax. *Pediatr Pulmonol* 2002 Jun;33(6):501-504.
- 82) Parra J, Amenedo M, Muniz-Diaz E, Ormo F, Simo M, Vega C, et al. A new successful therapy for fetal chylothorax by intrapleural injection of maternal blood. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003 Sep;22(3):290-294.
- 83) Orange JS, Geha RS, Bonilla FA. Acute chylothorax in children: selective retention of memory T cells and natural killer cells. *J Pediatr* 2003 Aug;143(2):243-249.
- 84) Brito T, Oliveira C, Sousa L, Barbosa A, Pinho O, Mesquita M, et al. Congenital chylothorax: a case report. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003 Jan;21(1):70-71.
- 85) Brissaud O, Desfrere L, Mohsen R, Fayon M, Demarquez JL. Congenital idiopathic chylothorax in neonates: chemical pleurodesis with povidone-iodine (Betadine). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003 Nov;88(6):F531-3.
- 86) Bellini C, Mazzella M, Arioni C, Campisi C, Taddei G, Toma P, et al. Hennekam syndrome presenting as nonimmune hydrops fetalis, congenital chylothorax, and congenital pulmonary lymphangiectasia. *Am J Med Genet A* 2003 Jul 1;120A(1):92-96.
- 87) Carvalho DR, Alves VV, Minare-Junior A, Peres LC, Pina-Neto JM, Ramos ES. Noonan syndrome associated with unilateral iris coloboma and congenital chylothorax in an infant. *Clin Dysmorphol* 2003 Apr;12(2):143-144.

- 88) Goto M, Kawamata K, Kitano M, Watanabe K, Chiba Y. Treatment of chylothorax in a premature infant using somatostatin. *J Perinatol* 2003 Oct;23(7):563-564.
- 89) Jorgensen C, Brocks V, Bang J, Jorgensen FS, Ronsbro L. Treatment of severe fetal chylothorax associated with pronounced hydrops with intrapleural injection of OK-432. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003 Jan;21(1):66-69.
- 90) Miera O, Mildenerger E, van Baalen A, Fuhr N. Neonatal chylothorax with trisomy 21. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2004 Feb;208(1):29-31.
- 91) Picone O, Benachi A, Mandelbrot L, Ruano R, Dumez Y, Dommergues M. Thoracoamniotic shunting for fetal pleural effusions with hydrops. *Am J Obstet Gynecol* 2004 Dec;191(6):2047-2050.
- 92) Wasmuth-Pietzuch A, Hansmann M, Bartmann P, Heep A. Congenital chylothorax: lymphopenia and high risk of neonatal infections. *Acta Paediatr* 2004 Feb;93(2):220-224.
- 93) Bellini C, Mazzella M, Campisi C, Taddei G, Mosca F, Toma P, et al. Multimodal imaging in the congenital pulmonary lymphangiectasia-congenital chylothorax-hydrops fetalis continuum. *Lymphology* 2004 Mar;37(1):22-30.
- 94) Rasiah SV, Oei J, Lui K. Octreotide in the treatment of congenital chylothorax. *J Paediatr Child Health* 2004 Sep-Oct;40(9-10):585-588.
- 95) Coulter DM. Successful treatment with octreotide of spontaneous chylothorax in a premature infant. *J Perinatol* 2004 Mar;24(3):194-195.
- 96) Sivasli E, Dogru D, Aslan AT, Yurdakok M, Tekinalp G. Spontaneous neonatal chylothorax treated with octreotide in Turkey: a case report. *J Perinatol* 2004 Apr;24(4):261-262.
- 97) Tsukihara A, Tanemura M, Suzuki Y, Sato T, Tanaka T, Suzumori K. Reduction of pleural effusion by OK-432 in a fetus complicated with congenital hydrothorax. *Fetal Diagn Ther* 2004 Jul-Aug;19(4):327-331.
- 98) Young S, Dalglish S, Eccleston A, Akierman A, McMillan D. Severe congenital chylothorax treated with octreotide. *J Perinatol* 2004 Mar;24(3):200-202.
- 99) Chen M, Chen CP, Shih JC, Chou HC, Yu CL, Wang BT, et al. Antenatal treatment of chylothorax and cystic hygroma with OK-432 in nonimmune hydrops fetalis. *Fetal Diagn Ther* 2005 Jul-Aug;20(4):309-315.
- 100) Lee CY, Jan SL, Wang TM, Chi CS. Congenital chylothorax associated with isolated congenital hypoplastic superior caval vein: a case report. *Acta Paediatr* 2005 Dec;94(12):1840-1843.
- 101) Chang YL, Lien R, Wang CJ, Chang SD, Soong YK. Congenital chylothorax in three siblings. *Am J Obstet Gynecol* 2005 Jun;192(6):2065-2066.

- 102) Chen M, Shih JC, Wang BT, Chen CP, Yu CL. Fetal OK-432 pleurodesis: complete or incomplete? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005 Dec;26(7):791-793.
- 103) Sahin Y, Aydin D. Congenital chylothorax treated with octreotide. *Indian J Pediatr* 2005 Oct;72(10):885-888.
- 104) Dempsey EM, Sant'Anna GM, Williams RL, Brouillette RT. Congenital pulmonary lymphangiectasia presenting as nonimmune fetal hydrops and severe respiratory distress at birth: not uniformly fatal. *Pediatr Pulmonol* 2005 Sep;40(3):270-274.
- 105) Genevieve D, Walter E, Gorry P, Jacquemont ML, Dupic L, Layet V, et al. Gorlin syndrome presenting as prenatal chylothorax in a girl. *Prenat Diagn* 2005 Nov;25(11):997-999.
- 106) Chen CP. Fetal therapy and cytogenetic testing: prenatal detection of chromosome aberration during thoracocentesis for congenital chylothorax by karyotyping from pleural effusion fluid and review of the literature. *Genet Couns* 2005;16(3):301-305.
- 107) Smith RP, Illanes S, Denbow ML, Soothill PW. Outcome of fetal pleural effusions treated by thoracoamniotic shunting. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005 Jul;26(1):63-66.
- 108) Maayan-Metzger A, Sack J, Mazkereth R, Vardi A, Kuint J. Somatostatin treatment of congenital chylothorax may induce transient hypothyroidism in newborns. *Acta Paediatr* 2005 Jun;94(6):785-789.
- 109) Siu SL, Lam DS. Spontaneous neonatal chylothorax treated with octreotide. *J Paediatr Child Health* 2006 Jan-Feb;42(1-2):65-67.
- 110) Romer S, Opgen-Rhein B, Chaoui R, Scheer I, Czernik C, Obladen M. Bilateral agenesis of the superior vena cava associated with congenital hydrothorax. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006 Nov;28(6):842-844.
- 111) Funke S, Kellermayer R, Czako M, So J, Kosztolanyi G, Ertl T. Congenital chylothorax in Opitz G/BBB syndrome. *Am J Med Genet A* 2006 May 15;140(10):1119-1121.
- 112) D'Amelio R, Rauccio V, Melluso J, Dettori C, Grande S, Feraudo E, et al. Non-immune foetal hydrops: a case report. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2006;33(4):241-243.
- 113) Stevenson DA, Pysher TJ, Ward RM, Carey JC. Familial congenital non-immune hydrops, chylothorax, and pulmonary lymphangiectasia. *Am J Med Genet A* 2006 Feb 15;140(4):368-372.
- 114) Rocha G, Fernandes P, Rocha P, Quintas C, Martins T, Proenca E. Pleural effusions in the neonate. *Acta Paediatr* 2006 Jul;95(7):791-798.

- 115) Tsukimori K, Nakanami N, Fukushima K, Yoshimura T, Hikino S, Nakano H. Pleural fluid/serum immunoglobulin ratio is a diagnostic marker for congenital chylothorax in utero. *J Perinat Med* 2006;34(4):313-317.
- 116) Cannizzaro V, Frey B, Bernet-Buettiker V. The role of somatostatin in the treatment of persistent chylothorax in children. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006 Jul;30(1):49-53.
- 117) Gaede C. Congenital chylothorax: a case study. *Neonatal Netw* 2006 Sep-Oct;25(5):371-381.
- 118) Akcakus M, Koklu E, Bilgin M, Kurtoglu S, Altunay L, Canpolat M, et al. Congenital pulmonary lymphangiectasia in a newborn: a response to autologous blood therapy. *Neonatology* 2007;91(4):256-259.
- 119) Wilson RD, Pawel B, Bebbington M, Johnson MP, Lim FY, Stamilio D, et al. Congenital pulmonary lymphangiectasis sequence: a rare, heterogeneous, and lethal etiology for prenatal pleural effusion. *Prenat Diagn* 2006 Nov;26(11):1058-1061.
- 120) Chen C, Wang T, Chern S, Tzen C, Hsu C, Lee C, et al. Prenatal diagnosis of congenital chylothorax associated with de novo partial trisomy 12q (12q21.2→qter). *Prenat Diagn* 2006 08/01; 2020/04;26(8):752-755.
- 121) Mitanchez D, Walter-Nicolet E, Salomon R, Bavoux F, Hubert P. Congenital chylothorax: what is the best strategy? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006 Mar;91(2):F153-4
- 122) Kallanagowdar C, Craver RD. Neonatal pleural effusion. Spontaneous chylothorax in a newborn with trisomy 21. *Arch Pathol Lab Med* 2006 Feb;130(2):e22-3.
- 123) Paget-Brown A, Kattwinkel J, Rodgers BM, Michalsky MP. The use of octreotide to treat congenital chylothorax. *J Pediatr Surg* 2006 Apr;41(4):845-847.
- 124) de Bruijn D, van Oort A, Kapusta L. Ebstein's anomaly with severe hypoplastic and stenotic pulmonary venous connections: an unusual cause of congenital chylothorax. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007 Nov;30(6):910-912.
- 125) Yamamoto M, Insunza A, Carrillo J, Caicedo LA, Paiva E, Ville Y. Intrathoracic pressure in congenital chylothorax: keystone for the rationale of thoracoamniotic shunting? *Fetal Diagn Ther* 2007;22(3):169-171.
- 126) Abrams ME, Meredith KS, Kinnard P, Clark RH. Hydrops fetalis: a retrospective review of cases reported to a large national database and identification of risk factors associated with death. *Pediatrics* 2007 Jul;120(1):84-89.
- 127) Nygaard U, Sundberg K, Nielsen HS, Hertel S, Jorgensen C. New treatment of early fetal chylothorax. *Obstet Gynecol* 2007 May;109(5):1088-1092.
- 128) Chen M, Hsieh CY, Shih JC, Chou CH, Ma GC, Chen TH, et al. Proinflammatory macrophage migratory inhibition factor and interleukin-6 are concentrated in

- pleural effusion of human fetuses with prenatal chylothorax. *Prenat Diagn* 2007 May;27(5):435-441.
- 129) Altuncu E, Akman I, Kiyani G, Ersu R, Yurdakul Z, Bilgen H, et al. Report of three cases: congenital chylothorax and treatment modalities. *Turk J Pediatr* 2007 Oct-Dec;49(4):418-421.
- 130) Chan GM, Lechtenberg E. The use of fat-free human milk in infants with chylous pleural effusion. *J Perinatol* 2007 Jul;27(7):434-436.
- 131) Murabayashi N, Sugiyama T, Kusaka H, Sagawa N. Thoracoamniotic shunting with double-basket catheters for fetal chylothorax in the second trimester. *Fetal Diagn Ther* 2007;22(6):425-427.
- 132) Bellini C, Boccardo F, Campisi C, Villa G, Taddei G, Traggiari C, et al. Lymphatic dysplasias in newborns and children: the role of lymphoscintigraphy. *J Pediatr* 2008 Apr;152(4):587-9, 589.e1-3.
- 133) Smets K. X-linked myotubular myopathy and chylothorax. *Neuromuscul Disord* 2008 Feb;18(2):183-184.
- 134) Ma GC, Liu CS, Chang SP, Yeh KT, Ke YY, Chen TH, et al. A recurrent ITGA9 missense mutation in human fetuses with severe chylothorax: possible correlation with poor response to fetal therapy. *Prenat Diagn* 2008 Nov;28(11):1057-1063.
- 135) Siddiqui MMF, Crabbe DCG. Octreotide and congenital chylothorax. Case report and review of the literature. *J Pediatr Surg Specialties*. 2008;2:46–50.
- 136) Diomande D, Hussein K, Meau-Petit V, Dupont C, Picone O, Boileau P. Early-onset pneumothorax indicates poor outcome in newborns with congenital idiopathic chylothorax. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008 Jul;93(4):F327-8.
- 137) Lim RK, Malik SA. Recurrent pleural effusions in a neonate. *Pediatr Emerg Care* 2008 Jan;24(1):41-43.
- 138) Lahmiti ,Saad, Elhoudzi ,Jamila, Baki ,Salwa, Aboussad ,Abdelmounaim. Congenital Chylothorax.
- 139) Ergaz Z, Bar-Oz B, Yatsiv I, Arad I. Congenital chylothorax: clinical course and prognostic significance. *Pediatr Pulmonol* 2009 Aug;44(8):806-811.
- 140) Bulbul A, Okan F, Nuhoglu A. Idiopathic congenital chylothorax presented with severe hydrops and treated with octreotide in term newborn. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009 Dec;22(12):1197-1200.
- 141) Mathur NB, Singh B, Kumar A, Aggarwal SK. Successful treatment of congenital chylothorax using fibrin glue. *Indian J Pediatr* 2009 Jul;76(7):758-009-0118-x.
- 142) Matsukuma E, Aoki Y, Sakai M, Kawamoto N, Watanabe H, Iwagaki S, et al. Treatment with OK-432 for persistent congenital chylothorax in newborn infants resistant to octreotide. *J Pediatr Surg* 2009 Mar;44(3):e37-9.

- 143) Chen CH, Chen TH, Kuo SJ, Chen CP, Lee DJ, Ke YY, et al. Genetic evaluation and management of fetal chylothorax: review and insights from a case of Noonan syndrome. *Lymphology* 2009 Sep;42(3):134-138.
- 144) Cleveland K, Zook D, Harvey K, Woods RK. Massive chylothorax in small babies. *J Pediatr Surg* 2009 Mar;44(3):546-550.
- 145) Arafa A, Peitsidis P, Kadir RA. Unusual case of congenital chylothorax. *J Obstet Gynaecol* 2009 Jan;29(1):59-60.
- 146) Waterfield T, Lakhoo K. Challenges in the management of refractory bilateral idiopathic congenital chylothoraces in a newborn. *Eur J Pediatr Surg* 2010 May;20(3):198-201.
- 147) Amoozgar H., Mehdizadegan N., Ajami G., Borzouee M. Chylothorax in children, A retrospective study. *Journal of Pediatric Sciences* 2010;2:e14.
- 148) Murki S, Faheemuddin M, Gaddam P. Congenital chylothorax--successful management with chemical pleurodesis. *Indian J Pediatr* 2010 Mar;77(3):332-334.
- 149) Caserio S, Gallego C, Martin P, Moral MT, Pallas CR, Galindo A. Congenital chylothorax: from foetal life to adolescence. *Acta Paediatr* 2010 Oct;99(10):1571-1577.
- 150) Sousa PR, Leitao H, Camacho MC, Nunes JL. Idiopathic congenital chylothorax treated with octreotide. *BMJ Case Rep* 2010 May 19;2010:10.1136/bcr.06.2009.1950.
- 151) Le Nue R, Molinaro F, Gomes-Ferreira C, Scheib-Brolly C, Escande B, Kuhn P, et al. Surgical management of congenital chylothorax in children. *Eur J Pediatr Surg* 2010 Sep;20(5):307-311.
- 152) Shih YT, Su PH, Chen JY, Lee IC, Hu JM, Chang HP. Common etiologies of neonatal pleural effusion. *Pediatr Neonatol* 2011 Oct;52(5):251-255.
- 153) Foo NH, Hwang YS, Lin CC, Tsai WH. Congenital chylothorax in a late preterm infant and successful treatment with octreotide. *Pediatr Neonatol* 2011 Oct;52(5):297-301.
- 154) Consigli C, Tempera A, Alegiani C, Spinelli M, Scapillati E, Haass C, et al. Ventilation mode and outcome of premature infants with congenital chylothorax. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012 Sep;25(9):1627-1630.
- 155) Mele P, Sridhar S. Congenital pulmonary lymphangiectasia: an unusual presentation of nonimmune hydrops in a preterm infant. *Adv Neonatal Care* 2012 Jun;12(3):166-171.
- 156) Kaneko M, Kanai Y, Go H, Imamura T, Momoi N, Hosoya M. Five cases of congenital chylothorax treated by intrapleural minocycline. *AJP Rep* 2012 Nov;2(1):25-28.

- 157) Yang YS, Ma GC, Shih JC, Chen CP, Chou CH, Yeh KT, et al. Experimental treatment of bilateral fetal chylothorax using in-utero pleurodesis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012 Jan;39(1):56-62.
- 158) Leung VK, Suen SS, Ting YH, Law LW, Lau TK, Leung TY. Intrapleural injection of OK-432 as the primary in-utero treatment for fetal chylothorax. *Hong Kong Med J* 2012 Apr;18(2):156-159.
- 159) Horvers M, Mooij CF, Antonius TA. Is octreotide treatment useful in patients with congenital chylothorax? *Neonatology* 2012;101(3):225-231.
- 160) Resch B, Halmer M, Muller WD, Eber E. Long-term follow-up of children with congenital chylothorax. *Eur Respir J* 2012 Oct;40(4):1060-1062.
- 161) Bellini C, Ergaz Z, Radicioni M, Forner-Cordero I, Witte M, Perotti G, et al. Congenital fetal and neonatal visceral chylous effusions: neonatal chylothorax and chylous ascites revisited. A multicenter retrospective study. *Lymphology* 2012 Sep;45(3):91-102.
- 162) Shah D, Sinn JK. Octreotide as therapeutic option for congenital idiopathic chylothorax: a case series. *Acta Paediatr* 2012 Apr;101(4):e151-5.
- 163) Oh JH, Lee G, Lee JH. Congenital chylothorax and pulmonary hypertension complicated with heart failure and hepatopathy. *Pediatr Int* 2013 Apr;55(2):e7-10.
- 164) Choo YM, Lim CT. Treatment of congenital chylothorax with octreotide in a hydropic preterm infant. *Paediatr Int Child Health* 2013 May;33(2):116-119.
- 165) Lomauri K. Congenital chylothorax in newborn with trisomy 21. *Georgian Med News* 2014 Nov;(236)(236):74-77.
- 166) Downie L, Sasi A, Malhotra A. Congenital chylothorax: associations and neonatal outcomes. *J Paediatr Child Health* 2014 Mar;50(3):234-238.
- 167) Wang LS, Wang HY, Zhou WH. Mid-term follow-up of neonatal pleural effusion. *Indian Pediatr* 2014 Jun;51(6):487-489.
- 168) Cremonini G, Poggi A, Capucci R, Vesce F, Patella A, Marci R. Rare case of massive congenital bilateral chylothorax in a hydropic fetus with true mosaicism 47,XXX/46,XX. *J Obstet Gynaecol Res* 2014 Jan;40(1):259-262.
- 169) Gupta V, Mahendri NV, Tete P, Santhanam S. Skimmed milk preparation in management of congenital chylothorax. *Indian Pediatr* 2014 Feb;51(2):146-148.
- 170) Derderian SC, Trivedi S, Farrell J, Keller RL, Rand L, Goldstein R, et al. Outcomes of fetal intervention for primary hydrothorax. *J Pediatr Surg* 2014 Jun;49(6):900-3; discussion 903-4.

- 171) Bengtsson BO. Outcome of neonatal chylous effusions: what do you tell the parents? A 10-year experience in a community hospital. *Am J Perinatol* 2014 Dec;31(12):1037-1042.
- 172) Shibasaki J, Hara H, Mihara M, Adachi S, Uchida Y, Itani Y. Evaluation of lymphatic dysplasia in patients with congenital pleural effusion and ascites using indocyanine green lymphography. *J Pediatr* 2014 May;164(5):1116-1120.e1.
- 173) Nowakowska D, Gaj Z, Grzesiak M, Gulczynska E, Wilczynski J. Successful treatment of fetal bilateral primary chylothorax--report of the two cases. *Ginekol Pol* 2014 Sep;85(9):708-712.
- 174) Utture A, Kodur V, Mondkar J. Chemical Pleurodesis with Oxytetracycline in Congenital Chylothorax. *Indian Pediatr* 2016 Dec 15;53(12):1105-1106.
- 175) Bialkowski A, Poets CF, Franz AR, Erhebungseinheit fur seltene padiatrische Erkrankungen in Deutschland Study Group. Congenital chylothorax: a prospective nationwide epidemiological study in Germany. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015 Mar;100(2):F169-72.
- 176) Afsharpaiman S, Rezaee Zavareh MS, Torkaman M. Low Dose of Octreotide Can be Helpful in the Management of Congenital Chylothorax. *Iran Red Crescent Med J* 2015 Oct 13;17(10):e18915.
- 177) Clark ME, Woo RK, Johnson SM. Thoracoscopic pleural clipping for the management of congenital chylothorax. *Pediatr Surg Int* 2015 Dec;31(12):1133-1137.
- 178) Malleske DT, Yoder BA. Congenital chylothorax treated with oral sildenafil: a case report and review of the literature. *J Perinatol* 2015 May;35(5):384-386.
- 179) Cakir U, Kahvecioglu D, Yildiz D, Alan S, Erdeve O, Atasay B, et al. Report of a case of neonatal chylothorax that responded to long-term octreotide treatment, and review of the literature. *Turk J Pediatr* 2015 Mar-Apr;57(2):195-197.
- 180) Slater BJ, Rothenberg SS. Thoracoscopic Thoracic Duct Ligation for Congenital and Acquired Disease. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2015 Jul;25(7):605-607.
- 181) Resch B, Freidl T, Reiterer F. Povidone-iodine pleurodesis for congenital chylothorax of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016 Jan;101(1):F87-8.
- 182) Lee CJ, Tsao PN, Chen CY, Hsieh WS, Liou JY, Chou HC. Prenatal Therapy Improves the Survival of Premature Infants with Congenital Chylothorax. *Pediatr Neonatol* 2016 Apr;57(2):127-132.
- 183) Brock WW, Bradshaw WT. Congenital Chylothorax: A Unique Presentation of Nonimmune Hydrops Fetalis in a Preterm Infant. *Adv Neonatal Care* 2016 Apr;16(2):114-123.

- 184) Yin R, Zhang R, Wang J, Yuan L, Hu L, Jiang S, et al. Effects of somatostatin/octreotide treatment in neonates with congenital chylothorax. *Medicine (Baltimore)* 2017 Jul;96(29):e7594.
- 185) Church JT, Antunez AG, Dean A, Matusko N, Deatrck KB, Attar MA, et al. Evidence-based management of chylothorax in infants. *J Pediatr Surg* 2017 Jun;52(6):907-912.
- 186) Peng YF, Zhong W, He QM, Wang Z, Yu JK, Zhang GL, et al. Treatment of fetal congenital chylothorax: Report of eight cases at a mainland Chinese medical center. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2017 Dec;56(6):867-869.
- 187) Shillitoe BMJ, Berrington J, Athiraman N. Congenital pleural effusions: 15 years single-centre experience from North-East England. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018 Aug;31(15):2086-2089.
- 188) Carr BD, Sampang L, Church JT, Mon RA, Gadepalli SK, Attar MA, et al. Fetal intervention for congenital chylothorax is associated with improved outcomes in early life. *J Surg Res* 2018 Nov;231:361-365.
- 189) Sahoo T, Mangla MK, Sethi A, Thukral A. Successful treatment of congenital chylothorax with skimmed milk and long course octreotide. *BMJ Case Rep* 2018 Dec 3;11(1):10.1136/bcr-2018-226347.
- 190) Bellini C, Villa G, Sambuceti G, Traggiai C, Campisi C, Bellini T, et al. Lymphoscintigraphy patterns in newborns and children with congenital lymphatic dysplasia. *Lymphology* 2014 Mar;47(1):28-39.

6 Anhang

6.1 Literaturübersicht der analysierten Fälle des CCT

Tabelle 10: Literaturübersicht der analysierten Fallbeschreibungen mit der Krankheit des kongenitalen Chylothorax

Die Daten der Tabelle 10 mit den einzelnen Fällen der analysierten englisch- und deutschsprachigen Literatur zwischen 1990 bis 2018 sind in den folgenden Seiten dieser Diplomarbeit zu entnehmen.

Tabelle 10/1: Erhebung folgender Daten: Geschlecht, Gestationsalter, Geburtsgewicht, Lokalisation des CCT, Art der Entbindung, Frühgeborene, Nachweis des CCT

Tabelle 10/2: Erhebung folgender Daten: Anzahl der Fälle mit Lymphozyten >70%, pränatale Diagnose, GA bei der Diagnose, fetale Pleurapunktion/Pleuradrainage, Zeitpunkt der intrauterinen Intervention, Hydrops fetalis, Polyhydramnion

Tabelle 10/3: Erhebung folgender Daten: assoziierte Anomalien, Chromosomenanomalien bzw. genetische Syndrome, Sepsis, Pneumothorax, Beatmung und Dauer der Beatmung, Pleurapunktion

Tabelle 10/4: Erhebung folgender Daten: Pleuradrainage und Dauer der Drainage, Parenterale Ernährung, MCT-Diät und Dauer der MCT-Diät

Tabelle 10/5: Erhebung folgender Daten: Octreotid-Therapie und Dauer Therapie, Somatostatin Therapie und Dauer der Therapie, Antibiotikum, Surfactant, Steroid, operative Sanierung und Zeitpunkt der Sanierung

Tabelle 10/6: Erhebung folgender Daten: Heilung, Verstorben, Krankenhausaufenthalt, Follow-up

Tabelle 10/1: Erhebung folgender Daten: Geschlecht, Gestationsalter, Geburtsgewicht, Lokalisation des CCT, Art der Entbindung, Frühgeborene, Nachweis des CCT

Publikationen bzw. Literaturreferenzen	Geschlecht 1 = Männlich 0 = Weiblich	Gestationsalter (in Wochen)	Geburtsgewicht (in Gramm)	CCT bilateral Ja=1	Sectio caesarea Ja=1	Frühgeboren Ja=1	CCT bestätigt Ja=1
(33)	1	Reifgeb.	3000	1	0	0	1
(34)	1	32		1	1	1	1
(35)	0	Reifgeb.	2810	1	0	0	1
(36)	0	34	2700	1	0	1	1
(36)	0	35	3450	1	1	1	1
(37)	1	36	2780	1	1	1	1
(37)	0	33,5	2300	0	1	1	1
(38)	1	36	3000	1	0	1	1
(39)	1	37	4060	1	1	0	1
(40)	1	36,9	2498	1	1	1	1
(41)	1	Reifgeb.	4230	0	1	0	1
(42)			2400	1			1
(42)			2400	1			1
(43)	1	29	2040	1		1	1
(43)	1	40	4125	1		0	1
(43)	0	35	2190	1		1	1
(43)	1	32	3040	1		1	1
(43)	1	30	1830	1		1	1
(43)	0	30	2515	1		1	1
(43)	1	35	3640	1		1	1
(44)	1		2840		0		1
(45)	1	35	2450	1	1	1	1
(46)	0	33	2100		1	1	1
(47)	0	35	4000	1	1	1	1
(48)	0	36	2350	1	0	1	1
(49)	1	37	3293	0	1	0	1
(49)	1	30	2055	1	0	1	1
(50)	0	38	3770	1	0	0	1
(50)	0	38	2960	0	0	0	1
(50)	0	39,5	4170	0	0	0	1
(50)	0	36	3280	0	0	1	1
(50)	1	34,5	2500	1	0	1	1
(50)	1	33,5	2800	1	0	1	1
(50)	1	35	2170	1	0	1	1
(50)	1	35,5	2440	1	0	1	1
(50)	1	36	3260	0	0	1	1
(50)	1	35,5	2560	1	0	1	1
(50)	0	34	1700	0	0	1	1
(50)		38,5		0		0	1
(50)		34,5		1		1	1
(50)	1	32	1700	1	1	1	1
(50)	1	33,5	3570	1	1	1	1
(50)	0	31	1420	1	1	1	1
(50)		30		1		1	1
(50)		30,5		0		1	1
(50)		31		0		1	1
(50)		28,5		1		1	1
(50)		35		1		1	1
(50)		34;		1		1	1
(50)		28		1		1	1
(50)		34,5		1		1	1
(50)		36,5		1		1	1
(51)	1	34	3320	1		1	1
(52)	1	33,3	1733	0	1	1	1
(53)		37	3000	0	1	1	1
(54)	0	34	3002	1	1	1	1
(55)		34		0	0	1	1
(56) 17 Pat.				17			17
(57)	1	30	2620	0	1	1	1
(58)	1	34		1		1	1

(59)	0	27	1500	1	0	1	1
(59)	1	34	2550	1	1	1	1
(60)	1	36	2325	1	0	1	1
(61)	1	29	1675	1	0	1	1
(62)	1	34	2450	1	1	1	1
(62)	0	31	1840	1	1	1	1
(62)	0	34	2500	1	1	1	1
(62)	0	33	3200	1	1	1	1
(63)	0	34	3038	0	0	1	1
(64)	1	39	3950	1	1	0	1
(64)	0	34	3860	1	1	1	1
(64)	0	33	2265	1	1	1	1
(64)	1	35	2900	0	1	1	1
(64)	0	34	2950	1	1	1	1
(64)	1	31	1430	1	1	1	1
(65)		35	2412	0		1	1
(65)		40	3912	0		0	1
(65)		30	1925	0		1	1
(65)		36	4300	0		1	1
(66)	0	30	1725	1	1	1	1
(67)	1	36	3850	1	1	1	1
(67)	0	34	3300	1	1	1	1
(68)	1	38	3000	0	0	0	1
(69)	1	35		1		1	1
(70)		37				0	1
(70)		36				1	1
(70)		36				1	1
(70)		36				1	1
(70)		38				0	1
(70)		39				0	1
(70)		41				0	1
(70)		36				1	1
(70)		29				1	1
(70)		37				0	1
(70)		38				0	1
(70)		36				1	1
(70)		35				1	1
(70)		34				1	1
(70)		32				1	1
(70)		34				1	1
(70)		33				1	1
(70)		37				1	1
(70)		32				1	1
(71)	0	35	2942	1	1	1	1
(72)	0	32	1840	1	1	1	1
(72)	0	33	3200	1	1	1	1
(73)	0	37		1	1	0	1
(74)	0	39	4252	1	0	0	1
(75)	1	37	3372	1	0	0	1
(76)	1	Reifgeb.	3040	0		0	1
(77)	1	39	3500	1	0	0	1
(78)	0	35		1	1	1	1
(79)	1	36	3200	0	1	1	1
(80)	1	Reifgeb.	2910	1	1	0	1
(81)	1	38	2610	1	0	0	1
(82)	1	36	3805	1	1	1	1
(82)	0	38	2660	1	0	0	1
(83)	1	30				1	1
(84)	1	30	1415	0	1	1	1
(85)	0	31		1		1	1
(85)	0	35	2300	1		1	1
(85)	0	36		1	1	1	1
(85)				1			1
(86)	0	33	2970	1		1	1
(87)	1	Reifgeb.	2960	0	0	0	1
(88)	1	26	467	0	1	1	1
(89)	1	38	4294		1	0	1

(90)	1	39	3780	1	1	0	1
(91)		36 (28-40)	2530 (1150-4170)				28
(91)		32 (29-33)	1700 (1090-3670)		6		6
(91)		30 (22-35)	1500 (560-2500)				7
(91)		28 (26-36)	1470 (1138-2120)				3
(92)		33	2500	1		1	1
(92)		34	2500	1		1	1
(92)		33	2800	1		1	1
(92)		30	2000	1		1	1
(92)		35	3300	1		1	1
(92)		33	2100	1		1	1
(92)		33	2600	1		1	1
(93)	0	33	2900	1	0	1	1
(93)	0	33	2300	1		1	1
(93)	1	34	1895	1		1	1
(94)	0	34	2500	1	0	1	1
(95)		26	960	0	0	1	1
(96)	1	34	2070	0	1	1	1
(97)	0	33	1090	0	1	1	1
(98)	0	40	3700	0	1	0	1
(99)	1	24	2166	1	1	1	1
(99)	1	32	2944	1	1	1	1
(100)	0	38	3178	1	1	0	1
(101)	0			0	1		1
(101)	1			0	1		1
(101)	0			1	1		1
(102)	1	29	2282	1		1	1
(102)	0	24				1	1
(102)	1	32	1970			1	1
(102)	0	38	3080			0	1
(103)	0	33	2350	1	0	1	1
(104)	1	32	2900	1	1	1	1
(104)	1	32	2800	1		1	1
(104)	0	34	2300	1		1	1
(105)	0	5,0	3040	1		1	1
(106)	1	32	2568	1	0	1	1
(107) 5 Pat.							5
(108)		34	2615		1	1	1
(108)		32	2440		1	1	1
(108)		33	2707		1	1	1
(108)		32	2234		1	1	1
(108)		32	2644		1	1	1
(108)		33	1965		1	1	1
(108)		34	2500		1	1	1
(109)	1	5,4	3280	0	0	0	1
(110)	1	38	3185	1	1	0	1
(111)	1	37	3200	0	1	0	1
(112)	0	34			1	1	1
(113)	1	35		1	0	1	1
(113)	0	29	760	1		1	1
(114)	1	36		1		1	1
(114)	1	36		1		1	1
(114)	1	36		1		1	1
(114)	0	34		1		1	1
(114)	1	32		1		1	1
(114)	1	33		1		1	1
(114)	1	29		1		1	1
(114)	0	34		0		1	1
(114)	1	38		0		0	1
(114)	1	36		1		1	1
(114)	0	31		1		1	1
(114)	1	32		1		1	1
(114)	0	33		1		1	1
(115)		32	1525	1		1	1
(115)		33	2420	1		1	1
(115)		35	2494	0		1	1
(115)		34	2535	1		1	1

(115)		33	2365	1		1	1
(115)		35	3720	1		1	1
(115)		35	2861	1		1	1
(115)		37	3326	0		0	1
(116) 3Pat.				3			3
(117)	1	33	2460	1	0	1	1
(118)	1	38	3900	1	1	0	1
(119)	1	33	2353	1	1	1	1
(120)	0	19	370	1		1	1
(121)	0	35	3040	1		1	1
(122)	0	33	2200	0	1	1	1
(123)	0	Reifgeb.	3685	1	1	0	1
(124)	1	37	3165	1	0	1	1
(125)		30	2130	0	1	1	1
(126) 19 Pat.		33 (30-35)	2500 (1800-3100)				19
(127)		35				1	1
(127)		39				0	1
(127)		38				0	1
(127)		32				1	1
(127)		40				0	1
(127)		40				0	1
(127)		41				0	1
(128)	1	29	2282	1		1	1
(128)	0	38	3080	1		1	1
(128)	1	37	2760	1		1	1
(128)	1	36	2470	1		1	1
(128)	1	26	1200	1		1	1
(128)	0	26	1140	1		1	1
(128)	1	39	3500	1		0	1
(128)	0	40	3000	1		1	1
(128)	0	36	2350	1		1	1
(128)	0	24	760	1		1	1
(128)	1	34	1980			1	1
(128)	1	34	1760	1		1	1
(128)	1	33	2080	1		1	1
(128)	0	30	1490	1		1	1
(128)	1	41	3600			0	1
(128)	0	40	3700	1		0	1
(128)	0	29	990	1		1	1
(129)	1	Reifgeb.	3290	0		0	1
(129)	0	Reifgeb.	2700	0	1	0	1
(129)	1	36	3020	1	0	1	1
(130)		37	2780			0	1
(130)		31	1681			1	1
(130)		33	2750			1	1
(131)	0	40	3604	0		0	1
(132)							1
(132)							1
(132)							1
(132)							1
(132)							1
(133)	1						1
(134)	1	29	2282			1	1
(134)	0	38	3080			0	1
(134)	1	37	2760			0	1
(134)	1	26	1200			1	1
(134)	0	26	1140			1	1
(134)	0	36	2350			1	1
(134)	0	24	760			1	1
(134)	1	34	1760			1	1
(134)	1	33	2080			1	1
(134)	0	30	1490			1	1
(134)	0	40	3700			0	1
(134)	0	29	990			1	1
(135)	0	33	2200	0	0	1	1
(136) 15 Pat.	5	33 (28-38)	2270 (1300-3750)	12	8		15
(137)	1	36	2380	1	0	1	1

(138)	1	38		0	0	0	1
(139)	1	34	2800	1	0	1	1
(139)	1	35	3080	1	1	1	1
(139)	0	34	2380	1	1	1	1
(139)	1	37	3450	0	0	0	1
(139)	1	39	2424	0	1	0	1
(139)	0	32	2610	1	1	1	1
(139)	1	33	2680	1	0	1	1
(139)	0	35	2300	0	1	1	1
(139)	0	37	3170	1	0	0	1
(139)	1	35	3000	1	1	1	1
(139)	1	31	2885	1	1	1	1
(140)	1	Reifgeb.	3770	1	1	0	1
(141)	0	38	2500	0	1	0	1
(142)	0	33,9	2482	1	1	1	1
(142)	1	33,9	2324		1	1	1
(143)	1		1140	1			1
(144)		36	2830	1		1	1
(144)		25	780	0		1	1
(144)		38	3920	0		0	1
(144)		26	970	0		1	1
(144)		32	1900	0		1	1
(144)		36	2700	0		1	1
(144)		28	890	1		1	1
(144)		23	630	0		1	1
(144)		24	980	0		1	1
(144)		38	2970	1		0	1
(144)		35	4570	1		1	1
(144)		39	3500	0		0	1
(144)		35	2240	0		1	1
(145)	1	34		1	1	1	1
(146)	1		2960	1	0		1
(147)							1
(148)	0	Reifgeb.	3880	1	1	0	1
(149) 29 Pat.		33,5 (30-39)		23	5		29
(150)	1	38	3810	0	1	0	1
(151)		39	3170	1		0	1
(151)		38	3450	0		0	1
(151)		37	3750	0		0	1
(151)		37	3300	0		0	1
(151)		39	3410	0		0	1
(151)		35	2400	1		1	1
(151)		35	2636	1		1	1
(151)		33	2425	1		1	1
(151)		33	1890	1		1	1
(151)		37	3040	0		0	1
(152) 4 Pat.		32 (25-39)	780-3110				4
(153)	0	35	1904	1	1	1	1
(154) 10 Pat.	3	31,8 (29,8-35,6)	2800 (2025-3350)	7	2	8	10
(155)	0	32	3025	1	1	1	1
(156)	1	39	3328			0	1
(156)	1	34	2072			1	1
(156)	1	37	2898			0	1
(156)	0	31	1368			1	1
(156)	1	34	2620			1	1
(157) 49 Pat.		16-29		49		15	
(158)		40,7	2965	1	0	0	1
(159)	0	35	2138		1	1	1
(159)	1	35	3100		1	1	1
(159)	1	35	4000		1	1	1
(159)	0	33	2830		1	1	1
(159)	0	3 1	2227		1	1	1
(159)	1	33	3000		1	1	1
(159)	1	33	2500		1	1	1
(160) 6 Pat.		35,6 (33,1-39,6)	2603 (1740-3788)	6			6
(161)	1	31,7	2290	1	1	1	1
(161)	0	31	2120	1	1	1	1

(161)	1	35,7	3117	0	1	1	1
(161)	0	32,6	2200	1	1	1	1
(161)	1	38	3960	0	1	0	1
(161)	0	34	2800	0	0	1	1
(161)	0	33,3	2400	1	1	1	1
(161)	1	33,3	1795	1	1	1	1
(161)	0	32,4	2300	1	1	1	1
(161)	1	30	1850	1	1	1	1
(161)	0	35	2900	1	1	1	1
(161)	1	32	3150		1	1	1
(161)	0	28	1670	1	1	1	1
(161)	0	32,7	2900	1	1	1	1
(161)	1	34,9	2800	1	0	1	1
(161)	1	35,9	3080	1	1	1	1
(161)	0	34,6	2380	1	1	1	1
(161)	1	37,3	3450	0	0	0	1
(161)	1	39	2420	0	1	0	1
(161)	0	32	2610	1	1	1	1
(161)	1	33	2680	1	0	1	1
(161)	0	35	2300	1	1	1	1
(161)	0	37	3170	1	0	0	1
(161)	1	35,6	3000	1	1	1	1
(161)	1	31,7	2885	1	1	1	1
(161)	1	35	2190	1	0	1	1
(161)	1	32,3	2850		1	1	1
(161)	1	28,3	830		1	1	1
(161)	1	40,9	3900		1	0	1
(161)	1	34	2850		1	1	1
(161)	1	39	3220	0	0	0	1
(161)	1	32	3855		0	1	1
(161)	0	39,7	3920	0	0	0	1
(162)	0	36	3820			1	1
(162)	1	32	2560	1		1	1
(162)	0	37	4715			0	1
(162)	1	35	3640			1	1
(162)	0	35	3204			1	1
(162)	1	32	2500	1		1	1
(163)		33	2540	1	1	1	1
(164)	0	32	1500	1	1	1	1
(165)	1	37,7		0	0	0	1
(166)	0	36	2303	1	0	1	1
(166)	1	32	3124	1	1	1	1
(166)	1	28	1075	0	0	1	1
(166)	1	40	4300	1	0	0	1
(166)	0	35	3500	0	1	1	1
(166)	1	34	2815	0	0	1	1
(166)	1	34	2883	1	1	1	1
(166)	1	31	2186	1	1	1	1
(166)	0	37	2881	1	1	0	1
(166)	1	34	2386	1	1	1	1
(167) 7 Pat.							7
(168)	0	34,4	2790	1	1	1	1
(169)	0	33	2030	1	1	1	1
(169)	1		3220	0	0		1
(170) 13 Pat.		37				0	13
(171)	0	33	1095	0		1	1
(171)	1	38	2370	1		0	1
(171)	1	38	4175	0		0	1
(171)	1	37	3896	0		0	1
(171)	0	29	1620	1		1	1
(171)	0	27	1005	1		1	1
(171)	0	31	3130	1		1	1
(171)	0	31	1750	1		1	1
(172)	1	38	3683			0	1
(172)	1	36	3190			1	1
(172)	1	36	3565			1	1
(172)	0	36	3106			1	1

(172)	1	35	2718			1	1
(172)	1	31	2614			1	1
(172)	0	32	1680			1	1
(172)	0	30	1425			1	1
(173)	1	37	2660	1	1		1
(173)	1	30	1400	1	1	1	1
(174)	1	34	2500	1	1	1	1
(175) 27 Pat.	16	33,2 (24,7-39,1)	2500 (740-3940)			24	27
(176)	1	38	3100	1	0	0	1
(177)	1	33,7	1843	1		1	1
(177)	1	35,3	2877	0		1	1
(177)	0	29,9	1980	1		1	1
(177)	1	31,4		1		1	1
(177)	1	32,9	1826	1		1	1
(177)	1	34,9	3334	1		1	1
(177)	0	36,6	3337	1		1	1
(177)	1	35	3466	1		1	1
(177)	1	30	1935	1		1	1
(177)	1	33,4	3510	0		1	1
(177)	0	33,1	2730	1		1	1
(177)	0	34,6	3670	1		1	1
(177)	1	35,7	2780	1		1	1
(178)	0	36,7	3281	1	0	1	1
(179)	1	34	2570	1	1	1	1
(180) 2 Pat.				2			2
(181)	0	29	1530	1	1	1	1
(182) 29 Pat.	18	34 (28-41)					29
(183)	1	32,4	2830	1	1	1	1
(184)	1	33,6	3400	1		1	1
(184)	1	33,9	3300	1		1	1
(184)	0	37,3	4700	1		0	1
(184)	1	38,1	3700	0		0	1
(184)	1	38,1	3900	0		0	1
(184)	0	32	3100	1		1	1
(184)	1	35,9	3400	1		1	1
(184)	1	37,7	3300	1		1	1
(184)	1	33,1	3200	1		1	1
(184)	1	38,6	3800	0		0	1
(184)	1	32	3000	1		1	1
(184)	1	35,6	3300	0		1	1
(184)	1	30,7	2500	1		1	1
(184)	0	32,6	2400	1		1	1
(185) 16 Pat.							16
(186)	1	33,3	2350	1	1	1	1
(186)	1	33,4	3200	1	1	1	1
(186)	1	34,7	2490	1	0	1	1
(186)	0	36,1	2320	1	0	1	1
(186)	0	36	3700	1	1	1	1
(186)	1	34,1	3720	1	1	1	1
(186)	1	39,6	3120	0	0	0	1
(186)	1	38,6	2920	0	0	0	1
(187) 8 Pat.							8
(188) 23 Pat.	12	35 (34-36)	2500 (2300-3000)				23
(189)		33,9		1			1

Tabelle 10/2: Erhebung folgender Daten: Anzahl der Fälle mit Lymphozyten >70%, pränatale Diagnose, GA bei der Diagnose, fetale Pleurapunktion/Pleuradrainage, Zeitpunkt der intrauterinen Intervention, Hydrops fetalis, Polyhydramnion

Publikationen bzw. Literaturreferenzen	Anzahl der Fälle mit Lymphozyten-Anteil >70 Prozent	pränatale Diagnose Ja=1	GA bei Diagnose	fetale Pleuradrainage / Pleurapunktion Ja=1	intrauterine Intervention (in Wochen)	Hydrops fetalis Ja=1	Polyhydramnion
(33)	1	1					
(34)	1	1	32	1	k.A.		
(35)	1						
(36)		1	34	1	34	1	
(36)	1	1	34	1	35	1	
(37)	1	1	30	1	30.	1	
(37)		1	29	1	32		
(38)							
(39)		1	36	1	36		1
(40)		1	36				
(41)							
(42)	1	1		1	k.A.		
(42)	1	1		1	k.A.		
(43)							1
(43)							1
(43)							1
(43)							1
(43)	1	1		1	k.A.		1
(43)		1	28	1	k.A.		1
(43)	1	1		1	k.A.		1
(44)	1						
(45)	1	1	29	1	34		
(46)	1		33		k.A.	1	
(47)	1	1	33	1	k.A.		1
(48)	1	1	32				1
(49)	1	1	37				1
(49)	1	1	30				
(50)	1	1		1	31	1	
(50)	1	1	32	1	27	1	
(50)	1	1		1	27	1	
(50)	1	1		1	34	1	
(50)		1		1	34	1	
(50)	1	1		1	31	1	
(50)	1	1		1	33		
(50)	1	1		1	34	1	
(50)	1	1		1	36	1	
(50)	1	1		1	35	1	
(50)		1					
(50)		1		1	34	1	
(50)		1		1	32	1	
(50)		1		1	31	1	
(50)	1	1		1	32	1	
(50)		1		1	31	1	
(50)		1	30	1	30.	1	
(50)	1	1	31	1	30.	1	
(50)		1	31	1	27	1	
(50)		1		1	25	1	
(50)	1	1	35	1	35	1	
(50)	1	1	34	1	33	1	
(50)		1	28	1	28	1	
(50)	1	1	35	1	34	1	
(50)	1	1	37	1	36	1	
(51)		1	32	1	32	1	
(52)	1	1	31	1	31		1
(53)	1	1	36				
(54)	1	1	32			1	
(55)	1	1	34				
(56) 17 Pat.	5	17	30			17	
(57)	1	1	23	1	23-25	1	
(58)	1						

(59)	1	1	24,4	1	25		1
(59)	1	1	33	1	33		1
(60)	1	1	28	1	28		1
(61)	1	1	28			1	
(62)		1	29	1	34		
(62)		1	31	1	31		
(62)		1	34	1	34		
(62)		1	26	1	k.A.	1	
(63)	1	1	34	1	33	1	
(64)	1	1	38	1	38	1	1
(64)	1	1	34	1	33	1	1
(64)	1	1	29	1	29-33	1	1
(64)	1	1	34	1	35		1
(64)	1	1	32	1	33	1	1
(64)	1	1	30	1	30.-31		
(65)	1						
(65)	1						
(65)	1						
(65)	1						
(66)	1	1	29	1	29	1	
(67)	1	1	33			1	1
(67)		1	34	1	34	1	1
(68)	1	1	38			1	
(69)	1	1	34	1	34	1	1
(70)	1						
(70)	1						
(70)	1						
(70)	1						
(70)	1						
(70)	1						
(70)	1					1	
(70)	1						
(70)	1	1					
(70)	1	1				1	
(70)	1	1					
(70)	1	1				1	
(70)	1	1				1	
(70)	1	1				1	
(70)	1	1				1	
(70)	1	1		1	k.A.	1	
(70)	1	1		1	k.A.	1	
(70)	1	1		1	k.A.		
(70)	1	1		1	k.A.	1	
(71)	1	1	16	1	19		1
(72)	1	1	32	1	32		
(72)	1	1	26	1	33	1	
(73)	1	1	23	1	24	1	1
(74)	1	1	31	1	33		1
(75)	1	1	19	1	20.	1	1
(76)	1	1	25	1	25		
(77)	1						
(78)						1	
(79)	1	1	26	1	26		
(80)	1						
(81)	1	1	31	1	31		
(82)	1	1	20	1	23		
(82)	1	1	20	1	24		1
(83)	1						
(84)	1	1	21	1	23		1
(85)		1	30	1	30.		
(85)		1	34	1	34	1	
(85)		1	36				1
(85)		1	32	1	36	1	
(86)	1					1	1
(87)		1					
(88)	1						
(89)		1	26	1	k.A.	1	1

(90)	1	1					
(91)		28		28	31 (19-36)	28	22
(91)		6		6	29,5 (24-31)	6	
(91)		7		7	30. (22-35)	7	
(91)		3		3	27 (22-36)	3	
(92)	1	4		4	k.A.	1	
(92)	1					1	
(92)	1						
(92)	1					1	
(92)	1					1	
(92)	1					1	
(92)	1					1	
(93)	1						1
(93)	1						
(93)	1						
(94)	1					1	
(95)	1						
(96)	1						
(97)	1	1	22	1	22-23		
(98)	1						
(99)	1	1	29	1	32,33,34		
(99)	1	1		1	32		
(100)	1	1				1	
(101)	1	1	36				1
(101)							
(101)	1	1	34				1
(102)	1	1	23			1	
(102)	1	1	12			1	
(102)	1	1	31				
(102)	1	1	21				
(103)	1					1	
(104)	1	1	32			1	1
(104)	1	1	29	1	29	1	
(104)	1						
(105)	1	1	34	1	34	1	1
(106)	1	1	32	1	32		1
(107) 5 Pat.							
(108)	1	1				1	
(108)	1	1		1	k.A.	1	
(108)	1	1		1	k.A.	1	
(108)	1	1				1	
(108)	1	1		1	k.A.	1	
(108)	1	1		1	k.A.	1	
(108)	1	1				1	
(109)	1						
(110)	1						1
(111)	1	1					
(112)	1		31			1	1
(113)	1						
(113)	1	1		1	k.A.	1	
(114)	1	1	35			1	1
(114)	1	1	30			1	1
(114)	1	1	35			1	
(114)	1					1	1
(114)		1	31				1
(114)		1	17				
(114)	1	1	20				
(114)	1	1	26	1	26-28		
(114)	1						
(114)	1						
(114)	1						
(114)	1						
(114)	1						
(115)	1	1	28			1	
(115)	1	1	31			1	
(115)	1	1	31				
(115)	1	1	32			1	

(115)	1	1	33			1	
(115)	1	1	33			1	
(115)	1	1	35			1	
(115)	1	1	36				
(116) 3Pat.	3						
(117)	1	1	35	1	33		
(118)	1	1	34				
(119)	1	1	23	1	30.		
(120)	1	1	17	1	17		
(121)		1	34	1	34		
(122)	1	1					
(123)	1						
(124)	1	1	37				1
(125)	1	1	29	1	30.	1	1
(126) 19 Pat.							
(127)	1	1	16-20	1	k.A.		
(127)	1	1	16-20	1	k.A.		
(127)	1	1	16-20	1	k.A.		
(127)	1	1	16-20	1	k.A.		
(127)	1	1	16-20	1	k.A.		
(127)	1	1	16-20	1	k.A.		
(127)	1	1	16-20	1	k.A.		
(128)	1	1	22	1	24	1	
(128)	1	1	21	1	22		
(128)	1	1	19	1	21		
(128)	1	1	26	1	26		
(128)	1	1	17	1	17	1	
(128)	1	1	19	1	20.	1	
(128)	1	1	27	1	29		
(128)	1	1	25	1	26		
(128)	1	1	20	1	22		
(128)	1	1	17	1	18	1	
(128)	1	1	27	1	28		
(128)	1	1	23	1	25		
(128)	1	1	20	1	20.		
(128)	1	1	22	1	23		
(128)	1	1	25	1	26		
(128)	1	1	20	1	22		
(128)	1	1	20	1	21	1	
(129)	1						
(129)	1						
(129)	1						
(130)	1						
(130)	1						
(130)	1						
(131)	1	1	22	1	22		
(132)						1	
(132)							
(132)						1	
(132)						1	
(132)						1	
(133)			11				
(134)	1	1	22	1	k.A.	1	
(134)	1	1	21	1	k.A.		
(134)	1	1	19	1	k.A.		
(134)	1	1	17	1	k.A.	1	
(134)	1	1	19	1	k.A.	1	
(134)	1	1	20	1	k.A.		
(134)	1	1	17	1	k.A.	1	
(134)	1	1	23	1	k.A.		
(134)	1	1	20	1	k.A.		
(134)	1	1	22	1	k.A.		
(134)	1	1	20	1	k.A.		
(134)	1	1	20	1	k.A.	1	
(135)	1						
(136) 15 Pat.	15	14	30.5 (18-37)	1	33 (26-35)		8
(137)	1						

(138)	1						
(139)	1	1	34				
(139)	1	1	33				
(139)	1					1	
(139)	1	1	30	1	k.A.		
(139)	1						
(139)	1	1	31	1	k.A.	1	
(139)	1	1	29	1	k.A.	1	
(139)	1	1	30	1	k.A.		
(139)	1	1	29	1	k.A.		
(139)	1	1	28				
(139)	1	1	31			1	
(140)	1	1	16			1	
(141)	1						
(142)	1	1		1	33	1	
(142)	1	1		1	33		
(143)	1	1	27	1	k.A.	1	1
(144)							
(144)							
(144)							
(144)							
(144)							
(144)							
(144)							
(144)							
(144)							
(144)							
(144)							
(144)							
(144)							
(144)							
(144)							
(145)	1	1	29	1	31		1
(146)	1						
(147)	1						
(148)	1					1	1
(149) 29 Pat.	29	27	30 (20–36)	11	28 (23–33)	19	
(150)	1						
(151)	1	1	30	1	30.		
(151)	1	1	37				
(151)	1	1	37				
(151)	1						
(151)	1						
(151)	1	1	31				
(151)	1	1	35	1	k.A.		
(151)	1	1	32	1	k.A.		
(151)	1	1	32	1	k.A.		
(151)	1		8				
(152) 4 Pat.	4	1					
(153)	1	1	5				
(154) 10 Pat.		7	28			5	
(155)	1	1	31			1	
(156)	1	1					
(156)	1	1					
(156)	1	1					
(156)	1					1	
(156)	1					1	
(157) 49 Pat.	49	6		6	k.A.	27	
(158)	1	1	21	1	21		
(159)	1	1	32				
(159)	1	1	35				
(159)	1	1	34				
(159)	1	1	32,5				
(159)	1	1					
(159)	1	1	33,4				
(159)	1	1	31	1	33		
(160) 6 Pat.	6	6		3	k.A.	2	
(161)	1	1	29	1	29	1	
(161)	1	1	29				

(161)	1	1	30	1	29	1	
(161)	1	1	35			1	
(161)	1	1	32				
(161)	1	1	31			1	1
(161)	1	1	30				
(161)	1	1	32			1	
(161)	1	1	31			1	1
(161)	1	1	29			1	
(161)	1	1	29				1
(161)	1	1					
(161)	1	1	27			1	
(161)	1	1	30			1	
(161)	1	1	34			1	
(161)	1	1	33				
(161)	1	1	32			1	
(161)	1	1	30				
(161)	1						
(161)	1	1	31			1	
(161)	1	1	29	1	29	1	
(161)	1	1	30	1	29	1	
(161)	1	1	31	1	31		
(161)	1	1	31				1
(161)	1	1	31			1	
(161)	1	1	30				1
(161)	1	1	31				1
(161)	1	1					
(161)	1	1	30				1
(161)	1	1	30	1	30.	1	
(161)	1	1	36				
(161)	1	1					
(161)	1	1					
(162)	1						
(162)	1					1	
(162)	1					1	
(162)	1	1				1	
(162)	1	1				1	
(162)	1	1				1	
(163)	1	1	31	1	31		1
(164)	1	1	29	1	29	1	
(165)	1						
(166)	1	1	28				3
(166)	1	1	31			1	
(166)	1						
(166)	1					1	
(166)	1	1	32	1	31	1	
(166)	1	1	24				
(166)	1	1	22	1	31	1	
(166)	1	1	31			1	
(166)	1	1	36	1	31		
(166)	1	1	34			1	
(167) 7 Pat.	7	3		3	k.A.		
(168)	1	1	34	1	34	1	1
(169)	1	1				1	
(169)	1	1					
(170) 13 Pat.	13	13	24				
(171)	1						
(171)	1						
(171)	1						
(171)	1	1					
(171)	1						
(171)	1		25				
(171)	1					1	
(171)	1					1	
(172)	1	1		1	k.A.		
(172)	1					1	
(172)	1	1		1	k.A.	1	
(172)	1					1	

(172)	1	1		1	k.A.	1	
(172)	1					1	
(172)	1	1		1	k.A.	1	
(172)	1	1		1	k.A.	1	
(173)	1	1	31	1	32		
(173)	1	1	24	1	25		
(174)	1					1	1
(175) 27 Pat.	18	27		27	k.A.		
(176)	1						
(177)	1	1		1	k.A.		
(177)	1	1		1	k.A.		
(177)	1	1		1	k.A.		
(177)	1	1		1	k.A.		
(177)	1						
(177)	1						
(177)	1						
(177)	1						
(177)	1	1		1	k.A.		
(177)	1						
(177)	1						
(177)	1						
(178)	1	1	35			1	1
(179)	1	1	32	1	32		
(180) 2 Pat.							
(181)	1						
(182) 29 Pat.	29	29	30(17-38)	16	k.A.		
(183)	1	1	27	1	32	1	1
(184)	1	1		1	k.A.	1	
(184)	1	1		1	k.A.	1	
(184)	1	1				1	
(184)	1	1				1	
(184)	1	1		1	k.A.	1	
(184)	1	1				1	
(184)	1	1				1	
(184)	1	1				1	
(184)	1	1				1	
(184)	1	1				1	
(184)	1	1		1	k.A.	1	
(184)	1	1				1	
(184)	1	1		1	k.A.	1	
(185) 16 Pat.							
(186)	1		24			1	
(186)	1	1	23	1	k.A.	1	
(186)	1	1	33	1	k.A.		
(186)	1	1	35	1	k.A.		
(186)	1	1	26	1	k.A.	1	
(186)	1	1	30	1	k.A.	1	
(186)	1		38				
(186)	1		37				
(187) 8 Pat.	8						
(188) 23 Pat.	23	19		1	k.A.	1	
(189)	1						

Tabelle 10/3: Erhebung folgender Daten: assoziierte Anomalien, Chromosomenanomalien bzw. genetische Syndrome, Sepsis, Pneumothorax, Beatmung und Dauer der Beatmung, Pleurapunktion

Publikationen bzw. Literaturreferenzen	assoziierte Anomalien Ja=1	Chromosomenanomalien bzw. genetische Syndrome Ja=1	Sepsis Ja =1	Pneumothorax Ja =1	Beatmung Ja =1	Dauer der Beatmung (in Tagen)	Pleurapunktion Ja = 1
(33)	1				1	6	1
(34)					1	46	1
(35)	1		1		1	19	1
(36)							
(36)					1	8	1
(37)	2				1		1
(37)							1
(38)			1		1		1
(39)					1	26	1
(40)	1	1			1		
(41)					1	8	1
(42)					1		1
(42)					1		1
(43)	2						
(43)	2						
(43)	2	1					
(43)	2						
(43)	2						
(43)	3						
(43)							
(44)	2				1		1
(45)				1	1	14	1
(46)	1				1	45	1
(47)				1	1		1
(48)					1	4	1
(49)	1				1		1
(49)	1						1
(50)							
(50)							
(50)							
(50)				1	1	8	
(50)				1	1	39	
(50)				1	1	34	
(50)				1	1	60	
(50)				1	1	5	
(50)				1	1	55	
(50)				1	1	33	
(50)							
(50)							
(50)	1	1		1	1	4	
(50)					1	4	
(50)	1			1	1	0	
(50)	1						
(50)	1						
(50)							
(50)							
(50)							
(50)							
(50)							
(50)		1					
(50)		1					
(51)					1	33	
(52)	2						1
(53)					1	5	1
(54)		1		1	1	10	1
(55)							1
(56) 17 Pat.					17	9-47	
(57)							
(58)	1				1		

(59)	1				1		1
(59)	1			1	1	64	
(60)	2				1	28	1
(61)	1				1	9	1
(62)					1		1
(62)			1		1	7	1
(62)					1		1
(62)					1		1
(63)							1
(64)	1		1	1	1	12	1
(64)				1	1	30	0
(64)	1			1	1	19	1
(64)			1				1
(64)					1	8	1
(64)				1	1	9	1
(65)							1
(65)							1
(65)							1
(65)							1
(66)	1	2		1	1	120	
(67)					1		1
(67)					1	35	1
(68)	1				1		1
(69)				1	1	40	
(70)	11	6			1	18	1
(70)							
(70)			1				1
(70)					1	28	1
(70)			1		1	8	1
(70)			1		1	1	1
(70)			1		1	62	
(70)			1		1	17	1
(70)	2		1	1	1	120	1
(70)					1	2	1
(70)							1
(70)	2				1	41	1
(70)	2		1		1	9	1
(70)					1	3	1
(70)	2		1		1	42	1
(70)					1	8	
(70)	1				1	16	
(70)			1	1	1	17	1
(70)	2				1	7	1
(71)	1				1		
(72)			1		1		
(72)					1	40	
(73)	2						
(74)							1
(75)	1				1	8	
(76)							
(77)	1	1					1
(78)		2					
(79)							1
(80)		1					1
(81)	2		1	1	1	64	1
(82)					1	21	
(82)							
(83)	2						
(84)					1		1
(85)					1		1
(85)	1				1		1
(85)					1		1
(85)	1				1		1
(86)	1	1			1		
(87)	1	1	1				
(88)					1	47	
(89)					1	4	

(90)		1			1	4	1
(91)	2	1		9	28	2 (0-160)	28
(91)	6	1					6
(91)	1	1					7
(91)		3					3
(92)				1	1	18	
(92)	1			1	1	6	
(92)				1	1	4	
(92)	1				1	30	
(92)	2				1	5	
(92)	3				1	14	
(92)	1			1	1	10	
(93)	2				1		
(93)	2				1		
(93)					1	38	
(94)	1				1		1
(95)					1	43	1
(96)					1	4	
(97)							
(98)				1	1	4	1
(99)	1						1
(99)	2				1	4	
(100)	2				1		
(101)					1		1
(101)							1
(101)							1
(102)							
(102)		1					
(102)		1					
(102)		1					
(103)					1	10	
(104)	2		1		1		
(104)	1				1		
(104)		1			1		
(105)		1					
(106)	1	1					
(107) 5 Pat.							
(108)			1				
(108)							
(108)		1					
(108)		1					
(108)					1	21	
(109)					1	1	1
(110)	3				1	1	1
(111)	5	1			1	8	1
(112)					1		
(113)	1				1		1
(113)	2				1		1
(114)	1				1		1
(114)					1		1
(114)					1		1
(114)		1			1		1
(114)					1		1
(114)					1		1
(114)	1	1			1		1
(114)					1		1
(114)		1			1		1
(114)			1		1		1
(114)	1				1		1
(114)	1				1		1
(115)							
(115)		1					
(115)							
(115)							

(138)							1
(139)	1	1	1		1	71	1
(139)		1			1	3	1
(139)	1	1			1	16	1
(139)	2		1		1	28	1
(139)	2	1			1	8	1
(139)	2		1		1	885	1
(139)			1		1	10	1
(139)	1		1		1	60	1
(139)					1	23	1
(139)					1	4	1
(139)	1	1			1	13	1
(140)				1	1	4	1
(141)	1				1	1	1
(142)					1		1
(142)					1		1
(143)		1					
(144)							1
(144)							
(144)							1
(144)							1
(144)							1
(144)							1
(144)							1
(144)							1
(144)							1
(144)							1
(144)							1
(144)							1
(144)							1
(145)	1				1		
(146)					1		1
(147)							
(148)					1		
(149) 29 Pat.	13	3		6		1 - 47	19
(150)							
(151)		1					1
(151)							1
(151)							1
(151)							1
(151)							1
(151)							1
(151)		1					1
(151)							1
(151)							
(152) 4 Pat.	2	1					
(153)					1	4	
(154) 10 Pat.				5	7	14.1	
(155)	1				1		
(156)					1		
(156)		1			1		
(156)		1			1		
(156)					1		
(156)					1		
(157) 49 Pat.		16					
(158)							
(159)					1	6	
(159)			1	1	1		
(159)	2	1			1	14	
(159)					1	22	
(159)					1	3	
(159)					1	22	
(159)	1	1		1	1	18	
(160) 6 Pat.	1	1	3	3	6	34 (9-53)	
(161)	1		1		1		
(161)	1				1		1

(172)					1	25	
(172)					1	76	
(172)	1	1			1	110	
(172)	1				1	78	
(173)							
(173)					1	7	1
(174)					1		1
(175) 27 Pat.	1	8	27		26	8 (2-105)	
(176)					1		
(177)							
(177)							1
(177)							1
(177)							1
(177)							1
(177)							
(177)							
(177)							
(177)							
(177)							
(177)							
(177)							
(177)							
(178)	1	1			1	22	
(179)					1		
(180) 2 Pat.							
(181)	1				1		
(182) 29 Pat.		5			22		
(183)					1	40	
(184)					1	29	
(184)					1	2	
(184)					1	25	
(184)					1	7	
(184)					1	23	
(184)	1	1			1	24	
(184)					1	15	
(184)					1	8	
(184)					1	24	
(184)					1		
(184)					1	25	
(184)					1	6	
(184)					1	5	
(184)						2	
(185) 16 Pat.			6				
(186)				1	1	21	
(186)					1	26	
(186)						58	
(186)	1					7	
(186)					1	22	
(186)					1	40	
(186)							
(186)					1		
(187) 8 Pat.							
(188) 23 Pat.					10	1 (0-40)	
(189)					1	15	1

(59)	1					
(59)	1	59	1	64	1	34
(60)	1	12	1	30	1	330
(61)	1	6	1	7	1	7
(62)	1	14				
(62)	1	24				
(62)	1	9				
(62)	1					
(63)	1	15	1	10	1	
(64)	1		1	41	1	35
(64)	1		1	31		
(64)	1		1		1	
(64)	1		1			
(64)	1		1			
(64)	1		1		1	
(65)	1	79				
(65)	1	30				
(65)	1					
(65)	1	45				
(66)	1		1		1	
(67)						
(67)	1	21	1	7	1	
(68)	1		1		1	
(69)	1	31	1	25	1	19
(70)			1	16		
(70)	1	3	1	7		
(70)	1	2	1	5		
(70)	1	3	1	9	1	
(70)			1	13		
(70)	1	21	1	12		
(70)	1	27	1	55	1	
(70)			1	25		
(70)	1	4	1	62	1	
(70)	1	2			1	
(70)					1	
(70)	1	5	1	47		
(70)	1	15	1	32	1	
(70)	1	2				
(70)			1	20		
(70)	1	9	1	6		
(70)	1	1			1	
(70)	1	5	1	14		
(70)	1	2	1	10		
(71)	1	11				
(72)	1	24	1			
(72)	1	12	1		1	
(73)						
(74)						
(75)						
(76)						
(77)					1	
(78)						
(79)	1	3	1	23	1	
(80)			1		1	5
(81)	1	62	1		1	
(82)	1		1	10	1	
(82)						
(83)	1					
(84)	1	9	1	12	1	
(85)	1	81	1			
(85)	1					
(85)	1					
(85)			1			
(86)	1	8			1	
(87)	1		1			
(88)	1				1	
(89)						

(90)	1	19			1	
(91)	28	28 (3-140)	28	10 (0-91)		
(91)	6	7 (0-59)				
(91)	7	3 (0-37)				
(91)	3	17 (3-42)				
(92)	1	21				
(92)	1	36				
(92)	1	23				
(92)	1	29				
(92)	1	10				
(92)	1	23				
(92)	1	18				
(93)	1	8	1		1	10
(93)	1	40				
(93)	1	30				
(94)	1	50	1		1	
(95)	1	150	1			
(96)	1		1			
(97)						
(98)	1	21			1	5
(99)						
(99)					1	
(100)	1		1		1	
(101)						
(101)	1	13				
(101)	1	16				
(102)						
(102)						
(102)						
(102)						
(103)	1		1		1	14
(104)	1		1			
(104)	1					
(104)	1	20			1	50
(105)						
(106)						
(107) 5 Pat.						
(108)	1	27	1	30		
(108)	1	43	1	43		
(108)	1	7	1	21		
(108)	1	15	1	24		
(108)	1	5	1	11		
(108)	1	8	1	28		
(108)	1	90	1	43	1	
(109)	1	11	1	8	1	15
(110)					1	
(111)	1	13	1			
(112)			1	46		
(113)			1			
(113)	1					
(114)						
(114)	1				1	
(114)	1				1	
(114)					1	
(114)	1					
(114)	1					
(114)	1				1	
(114)	1	42				
(114)	1				1	
(114)	1				1	
(114)	1				1	
(114)	1				1	
(114)	1				1	
(114)					1	
(115)						
(115)						
(115)						

(138)					1	
(139)	1	77	1		1	
(139)	1	17	1		1	
(139)	1	47	1		1	
(139)	1	30	1		1	
(139)	1	2	1		1	
(139)	1	44	1		1	
(139)	1	21	1		1	
(139)	1	4	1		1	
(139)	1	15	1		1	
(139)	1	4	1		1	
(139)	1	4	1		1	
(140)	1	23	1	27	1	15
(141)	1	21			1	
(142)	1		1		1	
(142)	1		1		1	
(143)						
(144)	1	2	1		1	
(144)	1	1	1		1	
(144)	1	1	1		1	
(144)	1	19	1		1	
(144)	1	1	1		1	
(144)	1	27	1		1	
(144)	1	68	1		1	
(144)		15	1		1	
(144)	1	1	1		1	
(144)	1	16	1		1	
(144)	1	10	1		1	
(144)		19	1		1	
(144)	1	17	1		1	
(145)						
(146)	1	36	1		1	
(147)			1		1	
(148)	1		1	25		
(149) 29 Pat.	14	6	11	9.7 (1-22)	3	16.1 (1-50)
(150)	1	28	1	13	1	
(151)	1					
(151)	1					
(151)	1		1			
(151)	1					
(151)	1		1			
(151)	1		1			
(151)	1		1			
(151)	1		1			
(151)	1		1			
(151)	1		1			
(152) 4 Pat.			3		1	
(153)	1	20	1	25	1	30
(154) 10 Pat.	7					
(155)	1		1	70	1	
(156)	1	40			1	
(156)	1	3			1	
(156)	1				1	
(156)	1	24			1	
(156)	1	25			1	
(157) 49 Pat.						
(158)						
(159)	1	12	1		1	
(159)	1	60	1		1	
(159)	1	19	1		1	
(159)	1	35	1		1	
(159)	1	12	1		1	
(159)	1	25	1		1	
(159)	1	26	1		1	
(160) 6 Pat.			6	29 (10-67)		
(161)	1		1		1	
(161)	1		1		1	

(172)	1		1		1	
(172)	1		1		1	
(172)	1		1		1	
(172)	1		1		1	
(173)					1	
(173)	1	26	1	20	1	
(174)	1		1			
(175) 27 Pat.	25	11(1-36)	13		22	
(176)	1		1		1	
(177)						
(177)						
(177)	1					
(177)	1					
(177)	1					
(177)	1					
(177)						
(177)						
(177)						
(177)						
(177)						
(177)						
(177)						
(178)	1	18	1	14	1	
(179)	1	19			1	
(180) 2 Pat.	2		1			
(181)	1		1		1	
(182) 29 Pat.	29		29		29	
(183)	1	36 rechts,	1	40	1	
(184)	1	11			1	
(184)	1	2				
(184)	1	51			1	
(184)	1	20			1	
(184)	1	23			1	
(184)	1	25			1	
(184)	1	14			1	
(184)	1	10			1	
(184)	1	9			1	
(184)	1	10			1	
(184)	1	17			1	
(184)	1	17			1	
(184)	1	11			1	
(184)	1	2				
(185) 16 Pat.			7		5	
(186)	1					
(186)	1					
(186)	1					
(186)	1					
(186)	1					
(186)	1					
(186)	1					
(186)	1					
(187) 8 Pat.					2	
(188) 23 Pat.	21					
(189)	1		1		1	

(59)						1			
(59)									
(60)									
(61)									
(62)									
(62)								1	21
(62)									
(62)									
(63)						1			
(64)									
(64)									
(64)									
(64)									
(64)									
(64)									
(65)									
(65)									
(65)									
(65)									
(65)									
(66)									
(67)								1	
(67)									
(68)					1			1	42
(69)						1			
(70)									
(70)									
(70)								1	70
(70)									
(70)								1	30
(70)								1	150
(70)									
(70)								1	14
(70)									
(70)								1	120
(70)									
(70)									
(71)					1				
(72)						1		1	21
(72)						1			
(73)									
(74)									
(75)								1	24 SSW
(76)								1	27 SSW
(77)									
(78)									
(79)									
(80)					1				
(81)					1		1	1	54
(82)									
(82)								1	
(83)									
(84)									
(85)								1	65
(85)								1	11
(85)								1	13
(85)								1	22
(86)									
(87)								1	
(88)	1	3				1			
(89)								1	25 SSW

(138)									
(139)									
(139)									
(139)									
(139)									
(139)			1	23					
(139)									
(139)									
(139)									
(139)									
(140)	1	13				1			
(141)	1	28			1		1		94
(142)	1						1		43
(142)	1						1		28
(143)							1		
(144)	1								
(144)	1								
(144)	1								
(144)	1								
(144)	1								
(144)	1								
(144)	1								
(144)	1								
(144)	1								
(144)	1								
(144)	1								
(144)	1							1	
(144)	1							1	
(145)							1		
(146)	1	30			1		1		30
(147)									
(148)	1	6					1		32
(149) 29 Pat.									
(150)	1	30			1				
(151)									
(151)									
(151)									
(151)									
(151)	1	9,8					1		
(151)	1						1		
(151)							1		
(151)	1						1		
(151)	1						1		
(152) 4 Pat.	2								
(153)	1	7							
(154) 10 Pat.	8					9	6		
(155)	1					1		1	42
(156)								1	
(156)								1	
(156)			1				1	1	
(156)			1				1	1	
(156)							1	1	
(157) 49 Pat.								45	
(158)								1	
(159)	1	12							
(159)	1	47							
(159)	1	23							
(159)	1	17							
(159)	1	19							
(159)	1	26							
(159)	1	38							
(160) 6 Pat.	3	27,29,31						1	54
(161)	1	26				1			
(161)						1			

(172)	1						1		
(172)	1						1		
(172)	1						1	1	87
(172)	1						1		
(173)									
(173)					1	1			
(174)	1							1	20
(175) 27 Pat.	Jän.00	21 (10-45)	2		27				
(176)	1	20							
(177)									
(177)									
(177)	1	4							
(177)									
(177)	1	9							
(177)									
(177)	1	18						1	7
(177)	1	8						1	9
(177)								1	2
(177)	1	9							
(177)	1	27						1	22
(177)	1	17							
(177)	1	20						1	17
(178)	1								
(179)	1	151							
(180) 2 Pat.	1							2	
(181)	1					1	1	1	35
(182) 29 Pat.	4							1	
(183)	1	19				1	1	1	32
(184)			1						
(184)			1						
(184)			1						
(184)			1						
(184)			1						
(184)			1						
(184)			1						
(184)			1						
(184)			1						
(184)			1						
(184)	1								
(184)	1								
(184)	1								
(185) 16 Pat.	3								
(186)									
(186)									
(186)									
(186)									
(186)									
(186)									
(186)									
(186)									
(187) 8 Pat.	1								
(188) 23 Pat.								6	
(189)	1	42				1			

Tabelle 10/6: Erhebung folgender Daten: Heilung, Verstorben, Krankenhausaufenthalt, Follow-up

Publikationen bzw. Literaturreferenzen	Heilung erfolgreich Ja=1	Verstorben Ja=1	Krankenhausaufenthalt (in Tagen)	Follow-up (in Monaten)
(33)		1		
(34)	1			
(35)	1		56	
(36)		1		
(36)	1		42	
(37)		1		
(37)	1		9	
(38)		1		
(39)	1		240	
(40)	1		33	10
(41)	1			12
(42)				
(42)	1			
(43)		1		
(43)		1		
(43)		1		
(43)		1		
(43)		1		
(43)		1		
(43)		1		
(44)	1			
(45)		1		
(46)	1		59	
(47)	1			5
(48)	1		32	9
(49)		1		
(49)		1		
(50)	1		35	46
(50)	1		55	6
(50)	1		45	8
(50)	1		37	22
(50)			36	72
(50)			68	9
(50)			64	14
(50)			119	67
(50)			85	24
(50)			102	11
(50)			93	19
(50)	1			
(50)	1			
(50)		1		
(50)		1		
(50)		1		
(50)		1		
(50)		1		
(50)		1		10
(50)		1		
(50)		1		
(50)		1		
(50)		1		
(50)		1		
(51)	1			6
(52)	1		9	
(53)	1		42	1,5
(54)	1			
(55)	1			
(56) 17 Pat.				
(57)	1		4	48
(58)		1		

(59)		1		
(59)	1		113	
(60)	1			8
(61)	1		42	6
(62)		1		6
(62)		1		6
(62)	1		18	6
(62)	1		51	6
(63)	1		33	10
(64)	1		76	
(64)	1		48	
(64)	1		58	
(64)	1		36	
(64)	1		26	
(64)	1		60	
(65)	1			
(65)	1			
(65)		1		
(65)	1			
(66)	1		150	
(67)		1		
(67)	1		42	
(68)	1			
(69)	1		44	
(70)	1		24	6
(70)	1		14	6
(70)	1		15	6
(70)	1		37	6
(70)	1		33	6
(70)	1		31	6
(70)	1		88	6
(70)	1		31	6
(70)	1		225	6
(70)	1		14	6
(70)	1		37	6
(70)	1		85	6
(70)	1		60	6
(70)	1		28	6
(70)	1		220	6
(70)	1		23	6
(70)	1		107	6
(70)	1		27	6
(70)	1		120	
(71)	1		49	12
(72)		1		
(72)	1		51	
(73)		1		
(74)	1		14	1
(75)	1		34	
(76)	1			
(77)	1		14	
(78)	1			
(79)	1		36	
(80)	1		17	
(81)	1		104	24
(82)	1		50	
(82)	1		4	
(83)	1			
(84)	1			
(85)	1			
(85)	1			
(85)	1			
(85)		1		
(86)	1			
(87)		1		
(88)	1			
(89)	1			

(90)	1			
(91)	28		24 (0-210)	
(91)		6		
(91)		7		
(91)		3		
(92)	1		56 Tage (47-78)	
(92)	1			
(92)	1			
(92)	1			
(92)	1			
(92)	1			
(92)	1			
(93)	1			12
(93)	1			12
(93)		1		
(94)	1			4
(95)	1			
(96)	1			
(97)	1			
(98)	1			
(99)		1		
(99)	1			6
(100)	1			
(101)	1		10	
(101)	1		17	
(101)	1		35	
(102)		1		
(102)		1		
(102)		1		
(102)	1			
(103)	1			6
(104)		1		
(104)		1		
(104)	1		60	9
(105)				
(106)		1		
(107) 5 Pat.				
(108)	1		41	
(108)	1		54	
(108)	1		32	
(108)	1		48	
(108)	1		34	
(108)	1		144	
(108)	1		122	
(109)	1			
(110)	1		22	3
(111)		1		
(112)	1			
(113)		1		
(113)		1		
(114)		1		
(114)	1			
(114)	1			
(114)	1			
(114)	1			
(114)		1		
(114)	1			
(114)	1			
(114)	1			
(114)	1			
(114)		1		
(114)	1			
(114)		1		
(115)	1			
(115)	1			
(115)	1			
(115)	1			

(138)	1		21	1
(139)	1		62	
(139)	1		19	
(139)	1		62	
(139)	1		40	
(139)	1		42	
(139)	1		240	
(139)	1		37	
(139)		1		
(139)	1		28	
(139)	1		21	
(139)		1		
(140)	1			
(141)	1		104	
(142)	1		80	
(142)	1		78	
(143)		1		
(144)		1		
(144)		1		
(144)	1			
(144)	1			
(144)	1			
(144)		1		
(144)		1		
(144)	1			
(144)	1			
(144)		1		
(144)	1			
(144)	1			
(145)		1		
(146)	1		46	
(147)		1		
(148)	1		60	
(149) 29 Pat.	15	14		
(150)	1		37	
(151)	1			
(151)	1			
(151)	1			
(151)	1			
(151)	1			51
(151)	1			51
(151)		1		
(151)	1			9
(151)	1			8
(152) 4 Pat.	3	1		
(153)	1			
(154) 10 Pat.	7	3		
(155)	1		126	
(156)	1			
(156)	1			
(156)		1		
(156)	1			
(156)	1			
(157) 49 Pat.	4	29		12
(158)	1		6	
(159)		1		
(159)	1			
(159)		1		
(159)	1			
(159)	1			
(159)	1			
(159)	1			
(160) 6 Pat.	6		66 (37-104)	84
(161)	1			6
(161)	1			6

(172)	1		386	
(172)	1		280	
(172)		1		
(172)		1		
(173)	1		16	8
(173)	1		26	
(174)	1		60	6
(175) 27 Pat.	24	3	51 (20-127)	
(176)	1		20	
(177)	1			
(177)	1			
(177)		1		
(177)		1		
(177)		1		
(177)		1		
(177)	1			
(177)	1			
(177)	1			
(177)	1			
(177)	1			
(177)	1			
(177)	1			
(177)	1			
(177)	1			
(177)	1			
(177)	1			
(178)	1			
(179)	1		68	
(180) 2 Pat.	2			
(181)		1		
(182) 29 Pat.	11	13		
(183)	1		59	
(184)	1		59	19
(184)		1		
(184)	1		77	19
(184)	1		26	19
(184)	1		26	19
(184)	1		58	19
(184)	1		25	19
(184)	1		20	19
(184)	1		30	19
(184)	1		35	19
(184)	1		62	19
(184)	1		38	19
(184)	1		42	19
(184)		1		
(185) 16 Pat.	12	4		
(186)		1		
(186)	1		39	
(186)	1		72	
(186)	1		22	
(186)	1		30	
(186)	1		46	
(186)	1		22	
(186)	1		18	
(187) 8 Pat.		4		
(188) 23 Pat.		7		
(189)	1		50	6