

Diplomarbeit

**KLINISCHES OUTCOME UND MANAGEMENT VON
NEUGEBORENEN MIT KONGENITALER
ZWERCHFELLHERNIE AN DER KLINISCHEN ABTEILUNG FÜR
NEONATOLOGIE IN GRAZ IN
DEN JAHREN 1992 BIS 2019**

Eine retrospektive Datenanalyse

eingereicht von
Marlen Mohrenschildt

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

**Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.scient.med. Bernhard Schwabberger
Univ.-Prof. Dr.med.univ. Friedrich Reiterer**

Graz, am 15.4.2022

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 15.04.2022

Marlen Mohrenschildt eh

Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei meinem Hauptbetreuer Priv.Doz.DDr. Bernhard Schwabegger für seine Geduld und gewissenhafte Arbeitsweise bedanken, welche mir das Verfassen dieser Arbeit erleichtert und mir auch das wissenschaftliche Arbeiten nähergebracht haben. Ebenso gilt mein Dank Prof. Dr. Friedrich Reiterer für seine Unterstützung bei der Datensammlung, Beschaffung von Literaturquellen sowie für seine Ideen zur graphischen Darstellung der Daten.

Ein besonders herzlicher Dank gebührt meiner Familie und hier, allen voran, meiner lieben Großmutter, welche mich das ganze Studium über, in jederlei Hinsicht, beispiellos unterstützt und vor allem nie an mir gezweifelt hat. Auch möchte ich mich bei meiner Taufpatin Kathrin für ihre finanzielle Unterstützung und ihr stets offenes Ohr bedanken. Außerdem bin ich meiner Mutter dankbar, die mir in vielen Angelegenheiten ebenso eine große Stütze war wie auch meine beiden Brüder, Benedikt und Philipp.

Eine zeitweise herausfordernde Aufgabe hatte auch mein Freund Patrick, welcher mir, beinahe über die gesamte Studienzeit hinweg, ermutigend zur Seite stand, so manche Laune tapfer ertrug und sich schließlich auch für das Korrekturlesen dieser Diplomarbeit und Lösung sämtlicher Formatierungsprobleme opferte. Danke Patrick, ohne Deine Unterstützung, wäre diese Phase meines Lebens wohl nur halb so erfüllend gewesen.

Zu guter Letzt danke ich noch meinen engsten Freundinnen Kerstin, Julia und Eva für ihre Einzigartigkeit, Ehrlichkeit und Beständigkeit.

Auch allen, nicht namentlich erwähnten, Wegbegleitern welche mich, auf welche Art auch immer, positiv beeinflusst haben, möchte ich auf diesem Wege meinen Dank aussprechen.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNG	II
INHALTSVERZEICHNIS.....	III
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	VI
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VIII
TABELLENVERZEICHNIS	X
ZUSAMMENFASSUNG.....	XI
ABSTRACT	XIII
1 EINLEITUNG	1
1.1 ZIEL DER ARBEIT.....	1
1.2 DEFINITION DER KONGENITALEN ZWERCHFELHERNIE.....	1
1.3 EPIDEMIOLOGIE.....	1
1.4 EMBRYONALE ENTWICKLUNG DES ZWERCHFELLS	2
1.5 ENTSTEHUNG UND KLASSIFIKATION DER ZWERCHFELHERNIE	2
1.6 THEORIE ZUR ÄTIOLOGIE DER ZWERCHFELHERNIE	3
1.6.1 <i>Dual-hit-Hypothese</i>	3
1.7 RISIKOFAKTOREN.....	4
1.8 PATHOPHYSIOLOGIE	4
1.8.1 <i>Lunge</i>	4
1.8.2 <i>Pulmonaler Hypertonus</i>	5
1.8.3 <i>Beurteilung des pulmonalen Hypertonus in der transthorakalen Echokardiographie</i> . 5	
1.8.4 <i>Theorien zur Entstehung des pulmonalen Hypertonus auf molekularer Ebene</i>	6
1.8.5 <i>Auswirkungen auf das Herz</i>	9
1.9 ASSOZIIERTE BEGLEITMISSBILDUNGEN	10
1.9.1 <i>Herzfehler</i>	10
1.10 GENETISCHE DEFEKTE	12
1.11 PROGNOTISCHE FAKTOREN	13
1.11.1 <i>McGoon Index</i>	14
1.11.2 <i>SNAPPE (Score of Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension) II</i>	15
1.11.3 <i>POS (Probability of Survival)-Score</i>	16
1.12 SYMPTOME UND KLINIK.....	17
1.12.1 <i>Postnatale Phase</i>	17
1.12.2 <i>Klinische Symptome im Säuglingsalter</i>	18
1.13 PRÄNATALE DIAGNOSTIK, IN-UTERO INTERVENTIONEN UND PRÄPARTALES MANAGEMENT	18
1.13.2 <i>FETO (Fetoscopic Endoluminal Tracheal Occlusion)</i>	19
1.13.3 <i>Präpartales Management und Geburtsmodus</i>	21
1.14 POSTNATALE THERAPIE.....	22
1.14.1 <i>Kreissaalmanagement und initiale Versorgung</i>	22
1.14.2 <i>Management auf der neonatologischen Intensivstation (NICU)</i>	26
1.15 OPERATIVE METHODEN.....	32
1.15.1 <i>Laparotomie</i>	33
1.15.2 <i>Laparoskopie</i>	35
1.15.3 <i>Thorakotomie</i>	35
1.15.4 <i>Thorakoskopie</i>	35
2 MATERIAL UND METHODEN	36
2.1 STUDIENPOPULATION.....	36
2.1.1 <i>Inklusionskriterien</i>	36

2.1.2 Exklusionskriterien.....	36
2.2 HAUPT- UND NEBENZIELGRÖßEN	37
2.2.1 Hauptzielgrößen.....	37
2.2.2 Nebenzielgrößen.....	38
2.3 DATENVERARBEITUNG UND STATISTIK	39
2.4 ZIELE DER DIPLOMARBEIT	40
2.5 HYPOTHESEN UND NULLHYPOTHESEN	40
3 ERGEBNISSE	42
3.1 PRÄNATALE DIAGNOSE UND GEBURTSMODUS.....	43
3.1.1 Pränatale Diagnose.....	43
3.1.2 Parameter der Pränataldiagnostik.....	44
3.1.3 Geburtsmodus mit Bezugnahme auf pränatale Diagnosestellung.....	48
3.4 CHARAKTERISTIKA DER CDH-PATIENT*INNEN	51
3.4.1 Geburtsort.....	51
3.4.2 Geschlecht.....	52
3.4.3 Geburtsgewicht und Gestationsalter.....	53
3.4.4 Nabelarterien-pH-Wert (NapH).....	53
3.5 POSTNATALE VERSORGUNG	54
3.5.1 APGAR-Score.....	54
3.5.2 Erste kindliche Blutgasanalyse.....	55
3.5.3 Score for Neonatal Acute Physiology and SNAP Perinatal Extension (SNAP II und SNAPPE II)	56
3.6 BEATMUNGSPARAMETER.....	56
3.6.1 Oxygenierungsindex.....	56
3.6.2 SIMV (Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation).....	57
3.6.3 HFOV (Hochfrequenzoszillationsventilation)	60
3.6.4 Nicht-invasive Beatmung	61
3.7 PULMONALER HYPERTONUS.....	61
3.7.1 Pulmonalarterielle Druckmessung	61
3.7.2 Persistierender pulmonaler Hypertonus.....	63
3.8 THERAPIEANSÄTZE UND DEREN AUSWIRKUNGEN AUF DAS OUTCOME	63
3.8.1 FETO-Patient*innen.....	63
3.8.2 Medikamentöse Therapieansätze.....	64
3.8.3 ECMO-Patient*innen.....	77
3.9 BEGLEITMISSBILDUNGEN UND GASTROÖSOPHAGEALER REFLUX.....	80
3.10 ZEITPUNKT DER OPERATION	83
3.11 STATIONÄRE AUFENTHALTSDAUER	83
3.12 TODESURSACHE UND LUNGENGEWICHT	83
3.13 REHOSPITALISIERUNGEN	84
3.14 PULMONOLOGISCHE BEFUNDE.....	84
4 DISKUSSION	86
4.1 RISIKOFAKTOREN FÜR ERHÖHTE MORTALITÄT	86
4.1.2 Parameter der Pränataldiagnostik.....	86
4.1.3 Geburtsgewicht und Gestationsalter.....	87
4.1.4 Seite des Defekts und Leber -und Magenposition.....	88
4.1.5 APGAR-Score.....	89
4.2 BLUTGASANALYSE.....	90
4.3 BEATMUNGSPARAMETER.....	91
4.4 BEGLEITMISSBILDUNGEN.....	91
4.4 MEDIKAMENTÖSE THERAPIEN	93
4.4.1 Surfactant.....	93
4.4.2 Steroide.....	93
4.4.3 Muskelrelaxanzien.....	94

4.4.4 <i>Katecholamine</i>	94
4.4.5 <i>Therapie des pulmonalen Hypertonus</i>	94
4.5 EXTRAKORPORALE MEMBRANOXYGENIERUNG (ECMO)	95
5 CONCLUSIO	96
INTERESSENKONFLIKT	97
LITERATURVERZEICHNIS	98
ANHANG	II

Abkürzungsverzeichnis

APGAR-Score	Score für die Ersteinschätzung von Neugeborenen, benannt nach seiner Erfinderin, Virginia Apgar
ASD	Atriumseptumdefekt
CDH	Congenital Diaphragmatic Hernia/kongenitale Zwerchfellhernie
DCC	Delayed Cord Clamping
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EWR	Entwicklungsrückstand
EXIT	Ex-Utero Intrapartum Therapy
FETO	Fetoscopic Endoluminal Tracheal Occlusion
FEV1	Einsekundenkapazität
FiO2	Sauerstofffraktion in der Inspirationsluft
GA	Gestationsalter
GÖR	Gastroösophagealer Reflux
HFOV	Hochfrequenzoszillationsventilation
ICR	Intact Cord Resuscitation
iNO	Inhalatives Stickstoffmonoxid
LHR	Lung-to-Head Ratio
liver-down	Orthotop gelegene Leber
liver-up	Intrathorakal gelegene Leber
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MAP	Mittlerer Beatmungsdruck
MIF	Makrophagen inhibierender Faktor
miRNAs	MicroRNAs
mPAP	Pulmonalarterieller Druck
MRT	Magnetresonanztomografie
NIV	Nicht-invasive Ventilation
NO	Stickstoffmonoxid
O/E LHR	Observed/Expected Lung-to-Head Ratio
O/E LV	Observed/Expected Lungvolume
OI	Oxygenierungsindex
P/S ratio	Verhältnis von pulmonalarteriellen Druck zu systemischem Druck
PaCO2	Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PaO2	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PDA	Persistierender Ductus arteriosus Botalli

PEEP	Positive end-expiratory pressure
PH	Pulmonaler Hypertonus
PPH	Persistierender pulmonaler Hypertonus
PIP	Positiver inspiratorischer Druck/Spitzendruck
POS-SCORE	Probability of Survival Score
SIMV	Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation
SNAP II	Score of Neonatal Acute Physiology
SNAPPE II-Score	Score of Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension
SpO2	Sauerstoffsättigung
SSW	Schwangerschaftswoche
VEGF	Vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren
Vmax	Regurgitationsgeschwindigkeit
VSD	Ventrikelseptumdefekt

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Blick auf das Zwerchfell von ventral nach kranial	3
Abbildung 2: Angriffspunkte der medikamentösen Therapie des PH (modifiziert nach (80))	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Abbildung 3: Laparotomie eines CDH-Patienten mit Anbringung eines Goretex-Patches, zum Verschluss der CDH; mit freundlicher Genehmigung von Priv.Doz.DDr.Bernhard Schwabegger	34
Abbildung 4: Kreisdiagramm zur Verteilung von pränatal diagnostizierten und nicht diagnostizierten CDH unter den verstorbenen CDH-Patient*innen	44
Abbildung 5: Kreisdiagramm zur Verteilung von pränatal diagnostizierten und nicht diagnostizierten CDH unter den überlebenden CDH-Patient*innen	44
Abbildung 6: Kreisdiagramm zur Verteilung von Spontan- und Sectio-Entbindungen von verstorbenen CDH-Patient*innen und Balkendiagramm zur Verteilung der pränatalen Diagnosestellung unter verstorbenen Neugeborenen, die spontan entbunden wurden.....	49
Abbildung 7: Kreisdiagramm zur Verteilung von Spontan- und Sectio-Entbindungen von überlebenden CDH-Patient*innen und Balkendiagramm zur Verteilung der pränatalen Diagnosestellung unter verstorbenen Neugeborenen, die spontan entbunden wurden.....	50
Abbildung 8: Kreisdiagramm zur Verteilung von Spontan- und Sectio-Entbindungen von verstorbenen CDH-Patient*innen und Balkendiagramm zur Verteilung der pränatalen Diagnosestellung unter verstorbenen Neugeborenen, die mittels Sectio entbunden wurden.....	50
Abbildung 9: Kreisdiagramm zur Verteilung von Spontan- und Sectio-Entbindungen von überlebenden CDH-Patient*innen und Balkendiagramm zur Verteilung der pränatalen Diagnosestellung unter überlebenden Neugeborenen, die mittels Sectio entbunden wurden.....	51
Abbildung 10: Netzdiagramm zur Mortalitätsrate unter männlichen und weiblichen CDH- Patient*innen	52
Abbildung 11: Kreisdiagramm zur Surfactanttherapie bei CDH-Patient*innen und Balkendiagramm zu deren entwicklungsneurologischem Outcome	67
Abbildung 12: Kreisdiagramm zu CDH-Patient*innen ohne Surfactant -Therapie und Balkendiagramm zu deren entwicklungsneurologischem Outcome	67
Abbildung 13: Kreisdiagramm zur Steroidtherapie bei CDH-Patient*innen und Balkendiagramm zu deren entwicklungsneurologischem Outcome	68
Abbildung 14: Kreisdiagramm zu CDH-Patient*innen ohne Steroid -Therapie und Balkendiagramm zu deren entwicklungsneurologischem Outcome	69
Abbildung 15: Kreisdiagramm zur Therapie mit Muskelrelaxanzien bei CDH-Patient*innen und Balkendiagramm zu deren entwicklungsneurologischem Outcome.....	69
Abbildung 16: Kreisdiagramm zu CDH-Patient*innen ohne Muskelrelaxanzien-Therapie und Balkendiagramm zu deren entwicklungsneurologischem Outcome.....	70
Abbildung 17: Kreisdiagramm zur Katecholamin-Therapie (ohne Milrinone) bei CDH- Patient*innen und Balkendiagramm zu deren entwicklungsneurologischem Outcome.....	70
Abbildung 18: Kreisdiagramm zu CDH-Patient*innen ohne Katecholamin-Therapie (mit Ausnahme von Milrinone) und Balkendiagramm zu deren entwicklungsneurologischem Outcome.....	71
Abbildung 19: Kreisdiagramm zur Milrinone-Therapie bei CDH-Patient*innen und Balkendiagramm zu deren entwicklungsneurologischem Outcome	71
Abbildung 20: Kreisdiagramm zu CDH-Patient*innen ohne Milrinone-Therapie und Balkendiagramm zu deren entwicklungsneurologischem Outcome	72

Abbildung 21: Häufigkeit des Einsatzes verschiedener Therapieansätze (Surfactant, Katecholamine, Milrinone, Steroide, Muskelrelaxantien) über verschiedene Zeiträume (1992-1999, 2000-2010, 2011-2019)	72
Abbildung 22: Häufigkeit des Einsatzes verschiedener Therapieansätze (inhalatives Stickstoffmonoxid, Sildenafil, Iloprost) über verschiedene Zeiträume (1992-1999, 2000-2010, 2011-2019)	77
Abbildung 23: Kreisdiagramm zur ECMO-Therapie bei CDH-Patient*innen und Balkendiagramm zu deren entwicklungsneurologischem Outcome sowie Mortalitätsrate.....	79
Abbildung 24: Kreisdiagramm zu CDH-Patient*innen ohne ECMO-Therapie und Balkendiagramm zu deren entwicklungsneurologischem Outcome sowie Mortalitätsrate.....	79

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Überblick über die wichtigsten, mit CDH assoziierten Syndrome und ihre phänotypische Ausprägung (modifiziert nach: (30)).....	12
Tabelle 2: Schweregrad-Einteilung der O/E LHR bei linksseitiger CDH in Bezug auf die Mortalität und die Position der Leber (modifiziert nach (43)).....	14
Tabelle 3: Zusammensetzung des SNAPPE (II)-Score (modifiziert nach (49)).....	16
Tabelle 4: Pränataldiagnostik von überlebenden und verstorbenen sowie dem Gesamtkollektiv der CDH-Patient*innen	43
Tabelle 5: Eventrierte Bauchorgane der verstorbenen und überlebenden CDH-Patient*innen im Vergleich.....	47
Tabelle 6:Prozentuelle und numerische Anteile zur Pränatalen Diagnosestellung unter Neugeborenen, die mittels Sectio entbunden wurden und Spontangeborenen ...	49
Tabelle 7: Mortalitätsrate unter männlichen und weiblichen CDH-Patient*innen im Vergleich	52
Tabelle 8: Erstgemessener pulmonalerarterieller Druck von überlebenden und verstorbenen CDH-Patient*innen	62
Tabelle 9: Präoperativ gemessener pulmonalerarterieller Druck von überlebenden und verstorbenen CDH-Patient*innen.....	62
Tabelle 10: Therapieansätze (Surfactant, Katecholamine, Milrinone, Steroide, Relaxans, ECMO) bei CDH-Patient*innen von 1992-2019 mit Bezugnahme auf Mortalität und entwicklungsneurologisches Outcome.....	65
Tabelle 11: Medikamentöse Therapieansätze (Surfactant, Steroide, Relaxans, Milrinone, Katecholamine) bei CDH-Patient*innen, aufgeteilt in drei Jahrzehnte (1992-1999;2000-2010;2011-2019), mit Bezugnahme auf Mortalität und entwicklungsneurologisches Outcome.....	66
Tabelle 12: Therapie des pulmonalen Hypertonus (inhalatives Stickstoffmonoxid,Sildenafil, Iloprost) im zeitlichen Verlauf aufgeteilt in drei Jahrzehnte (1992-1999;2000-2010;2011-2019), mit Bezugnahme auf Mortalität und entwicklungsneurologisches Outcome	76
Tabelle 13: ECMO-Therapie von verstorbenen und überlebenden CDH-Patient*innen mit Bezugnahme auf ausgewählte Parameter	78
Tabelle 14: Begleitmissbildungen und Komorbiditäten bei überlebenden und verstorbenen CDH-Patient*innen	80

Zusammenfassung

Einleitung

Eine kongenitale Zwerchfellhernie (*congenital diaphragmatic hernia*, CDH) stellt einen durch embryonale Fehlentwicklung entstandenen Defekt des Zwerchfells dar, durch welchen intraabdominell gelegene Organe nach intrathorakal wandern und abhängig von Ausmaß und Lokalisation der Hernie, die Lungen hinsichtlich ihrer Entwicklung und Funktion gravierend beeinträchtigen.

Die vorliegende Arbeit bietet einen Überblick über das Krankheitsbild aus intensivmedizinischer Sicht. Es wird das Kurz- und Langzeit-Outcome von Neugeborenen mit CDH an der Klinischen Abteilung für Neonatologie in Graz zwischen 1992 und 2019 evaluiert. Des Weiteren werden die Änderungen des postnatalen Managements bei diesen Patient*innen über die Zeit, sowie der Einfluss pränataldiagnostischer Befunde und das Vorliegen von assoziierten Fehlbildungen auf das Outcome analysiert.

Methoden

Es wurde eine retrospektive Datenanalyse aller Patient*innen mit CDH an der Abteilung für Neonatologie in Graz aus den Jahren 1992-2019 durchgeführt. Mittels deskriptiver Statistik wurden für die demografischen und klinischen Charakteristika der Patient*innen die Mittelwerte mit Standardabweichung oder Mediane mit Interquartilsabstand berechnet und anschließend die Gruppe der verstorbenen mit jener der überlebenden CDH-Patient*innen verglichen. Die Signifikanz der Gruppendifferenzen wurde mit Chi-Quadrat-Test, exakten Test nach Fisher, Mann-Whitney-U-Test oder T-Test für unabhängige Stichproben berechnet. Hier wurde ein 95%-iges Konfidenzintervall für jeden Test festgelegt.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 68 Patient*innen mit CDH inkludiert. Beim Vergleich der beiden Gruppen konnten bei einigen Parametern signifikante Gruppenunterschiede festgestellt werden.

Ein intrathorakal gelegener Magen war unter den Verstorbenen häufiger zu finden (73,7% versus 41,9%, $p=0,03$). Ebenso erreichten die Verstorbenen beim APGAR 5-Score (sechs Punkte (IQR 2) versus acht Punkte (IQR 3), $p<0,001$) und APGAR 10-Score (sieben Punkte (IQR 3) versus acht Punkte (IQR 1,5), $p=0,01$) niedrigere Werte. Beim ersten arteriell gemessenen pH-Wert wiesen die Verstorbenen einen Mittelwert von 6,94 und die Überlebenden einen Mittelwert von 7,17 auf ($p=0,004$).

Der mediane initiale Oxygenierungsindex (OI) der Verstorbenen betrug 34,0 und jener der

Überlebenden 3,7 ($p=0,001$). Der mediane maximale OI betrug unter den Verstorbenen 40,0 und unter den Überlebenden 8,8 ($p=0,001$). Die mediane initiale FiO₂ der Verstorbenen betrug 100% und jene der Überlebenden 60% ($p=0,008$). Bei der maximalen FiO₂ erreichten sowohl die Verstorbenen als auch die Überlebenden im Median 100% ($p=0,02$). Die Verstorbenen kamen bezüglich der Beatmungsfrequenz im Median auf 60/min und die Überlebenden auf 40/min ($p=0,021$). Zudem wurden die erstorbenen Patient*innen im Median kürzer mit SIMV ventiliert als die überlebenden Patient*innen (zwei Tage (IQR 6) versus zehn Tage (IQR 15,5), $p<0,001$).

Die verstorbenen CDH-Patient*innen wurden einerseits häufiger einer Hochfrequenzoszillationsventilation (HFOV) unterzogen ($p=0,001$) und andererseits mit 2,80 Tagen, im Mittel länger mittels HFOV beatmet als die überlebenden mit 0,80 Tagen ($p=0,017$).

Die Verstorbenen erzielten im Median einen höheren pulmonalarteriellen Druck in der Erstmessung (suprasystemisch), als die Überlebenden (75-100% vom Systemdruck) ($p=0,021$). Ebenso wiesen die Verstorbenen häufiger einen persistierenden pulmonalen Hypertonus (PPH) auf ($p=0,004$). Bezüglich der Therapie des pulmonalen Hypertonus (PH) ergab sich eine erhöhte Mortalität unter jenen Neugeborenen die mit Iloprost therapiert wurden ($p=0,002$).

Hinsichtlich der Begleitmissbildungen konnte ein signifikant höherer prozentueller Anteil an kardialen Fehlbildungen unter den verstorbenen Patient*innen als unter den überlebenden (61,9% versus 30,4%, $p=0,015$) festgestellt werden.

Schlussfolgerungen

Im untersuchten Kollektiv zeigte sich, dass einzelne diagnostische Befunde und Therapieformen mit einer erhöhten Mortalität assoziiert waren. Außerdem zeigte sich, dass große Begleitaneomalien in Form von kardialen Defekten mit einer erhöhten Mortalität von CDH-Patient*innen verbunden sind. Bezüglich pränatal diagnostischer Parameter wie der O/E LHR konnte zwischen verstorbenen und überlebenden CDH-Patient*innen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Abstract

Background

Congenital diaphragmatic hernia (CDH) is a defect of the diaphragm caused by embryonic maldevelopment, through which intra-abdominal organs migrate to the intrathoracic region and, depending on the extent and location of the hernia, seriously impair the development and function of the lungs.

This thesis aims to provide an overview of the clinical picture of congenital diaphragmatic hernia (CDH) from an intensive care perspective. It evaluates the short- and long-term outcomes of neonates with CDH at the Clinical Department of Neonatology in Graz between 1992 and 2019. Furthermore it analyses the changes in postnatal management of these patients over time, as well as the influence of prenatal diagnostic findings and the impact of associated malformations on the outcomes.

Methods

A retrospective data analysis of 68 patients with CDH, at the Clinical Department of Neonatology in Graz between 1992 and 2019 was carried out. Descriptive statistics were used to calculate the means with standard deviation or medians with interquartile range of the parameters studied. Subsequently, the group of deceased CDH patients was compared with the group of surviving CDH patients. The significance of group differences was calculated with Chi-Square test, Fisher's exact test, Mann-Whitney U test or T-test. A 95% confidence interval was set for each test.

Results

By comparing the two populations, significant group differences were found for some parameters.

An intrathoracic stomach was more common among the deceased (73,7% versus 41,9%, $p=0.03$).

The deceased had a lower median APGAR 5 score (six points (IQR 2) versus eight points (IQR 3), $p<0,001$) as well as a lower median APGAR 10 score (seven points (IQR 3) versus eight points (IQR 1,5), $p=0,01$). For initial arterial pH-value, the deceased had a mean of 6.94 and the survivors a mean of 7.17 ($p=0.004$). The median initial oxygenation index (OI) of the deceased was 34.0 and that of the survivors was 3.7 ($p=0.001$). The median maximal OI was 40.0 among the deceased and 8.8 among the survivors ($p=0.001$).

The median initial fraction of inspired oxygen (FiO₂) of the deceased was 100% and that of the survivors was 60% (p=0.008). For maximum FiO₂, both the survivors and the deceased reached a median of 100% (p=0.02). In terms of ventilation frequency, the deceased achieved a median of 60/min and the survivors achieved 40/min (p=0.021).

The deceased CDH patients were more frequently subjected to high frequency oscillatory ventilation (HFOV) (p=0.001), and they were put on ventilation for longer periods (median of 2.80 days) than the survivors (median of 0.80 days) (p=0.017). In addition, the deceased patients were put on SIMV ventilation for shorter periods than the surviving patients (two days (IQR 6) versus ten days (IQR 15.5), p=<0.001).

The deceased had a higher median pulmonary arterial pressure in the initial measurement (suprasystemic) than the survivors (75-100% of systemic pressure) (p=0.021). Similarly, the deceased were more likely to have persistent pulmonary hypertension (PPH) (p=0.004). Regarding the therapy of pulmonary hypertension (PH), there was an increased mortality among those children who were treated with Iloprost (p=0.002).

Regarding concomitant malformations, there was a significantly higher percentage of cardiac malformations among the deceased patients (61.9% versus 30.4%, p=0.015).

Conclusion

Due to the amount of missing reports on follow-up checks and the low amount of data on medications administered, the analysis of drug therapies over the entire period appears to be of little value.

By contrast, data analysis confirms that major concomitant abnormalities in the form of cardiac defects are associated with increased mortality in CDH patients.

Regarding O(Observed)/E(expected)-LHR (Lung to Head Ratio), no significant difference was found between deceased and surviving CDH patients.

1 Einleitung

1.1 Ziel der Arbeit

Die vorliegende Arbeit soll einen Überblick über das Krankheitsbild der kongenitalen Zwerchfellhernie (*congenital diaphragmatic hernia*, CDH) aus intensivmedizinischer Sicht bieten. Anhand einer retrospektiven Datenanalyse sollen das Kurz- und Langzeit-Outcome von Neugeborenen mit CDH an der Klinischen Abteilung für Neonatologie in Graz zwischen 1992 und 2019 evaluiert werden. Des Weiteren werden die Änderungen des postnatalen Managements bei diesen Patient*innen über die Zeit, sowie der Einfluss pränataldiagnostischer Befunde und das Vorliegen von assoziierten Fehlbildungen auf das Outcome analysiert.

1.2 Definition der kongenitalen Zwerchfellhernie

Eine CDH stellt einen, durch embryonale Fehlentwicklung entstandenen, Defekt des Zwerchfells dar, durch welchen die verschiedenen intraabdominell gelegenen Organe während der Fetalzeit nach intrathorakal wandern und abhängig von Ausmaß und Lokalisation der Hernie, die Lungen hinsichtlich ihrer Entwicklung und Funktion gravierend beeinträchtigen können.

Trotz der Entwicklung eines standardisierten Therapiekonzepts über die letzten Jahrzehnte, stellt vor allem die Defekt-assoziierte pulmonale Hypoplasie und der daraus resultierende pulmonale Hypertonus (PH) noch immer eine enorme therapeutische Herausforderung dar und führen bei Neugeborenen nach wie vor zu erhöhter Mortalität. Eine umso wertvollere Rolle, wird deshalb der Pränataldiagnostik zugeschrieben, welche über die letzten Jahrzehnte ebenfalls einen großen Fortschritt vermerken konnte (1).

1.3 Epidemiologie

Die CDH weist in Europa eine Prävalenz von etwa 2,3 bei 10.000 Lebendgeburten auf. Diese variiert jedoch stark mit dem Faktor, ob Totgeburten in die Statistik eingeschlossen werden oder nicht (2). Es liegt dabei eine Inzidenzrate von 1:2500- 5000 vor. Trotz des standardisierten Managements der Behandlung von Neonaten mit CDH, liegt die Mortalität weiterhin bei ca. 10-30% (3). Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass abgetriebene

Föten und Totgeburten meist nicht in die Überlebensanalysen eingeschlossen werden (4). Zudem variiert die Mortalität stark mit Ausprägung des PH und der pulmonalen Hypoplasie, ebenso wie mit der häufig damit verbundenen Notwendigkeit einer Extracorporalen Membranoxygenierung (ECMO). Wird eine ECMO benötigt, liegt die Mortalität sogar bei 50%. (3).

Eine CDH kann weiterhin in, die mit 85-90% weitaus häufiger vorkommende, linksseitige und die rechtsseitige, welche mit 10-15% vertreten ist, eingeteilt werden. Beidseitige Defekte kommen mit etwa 3% selten vor, sind jedoch meist mit einer hohen Mortalitätsrate verbunden und deshalb häufig bei Totgeburten mit CDH zu finden (5).

1.4 Embryonale Entwicklung des Zwerchfells

Die Entwicklung des Zwerchfells beginnt in der 6. Schwangerschaftswoche (SSW) mit dem Abschluss der Perikardioperitonealkanäle, welche in die Bauchhöhle münden, durch die Vorwölbung der Pleuroperitonealfalten nach kaudal. Der endgültige Verschluss der Pleurahöhle gegenüber der Peritonealhöhle erfolgt schließlich in der 7. SSW durch die Verschmelzung der Perikardioperitonealfalte mit dem Mesenterium des Ösophagus und dem Septum transversum. Die dadurch entstandenen Pleuroperitonealmembranen werden in Folge einer weiteren Ausweitung der Pleurahöhlen um eine peripher gelegene Leiste vergrößert, durch welche schließlich Myoblasten in die Membranen eindringen können um den muskulären Anteil des Zwerchfelles zu bilden (6).

1.5 Entstehung und Klassifikation der Zwerchfellhernie

Der unvollständige Verschluss der Pleuroperitonealmembran stellt eine der häufigsten Ursachen der CDH dar und ist demnach auch für die Entstehung der häufigsten Form, der Bochdalek-Hernie, verantwortlich. Der Defekt befindet sich in diesem Fall im Bereich des Trigonum lumbocostale und liegt in ca. 85% der Fälle linksseitig (Abbildung 1 f) vor, wodurch sich Milz, Magen und ein Teil der Leber in den Thorax verlagern können. In 13% befindet sich die Hernie rechtsseitig (Abbildung 1 g) und in 2% bilateral (Abbildung 1 g und f) (7). Der Zwerchfelldefekt kann in manchen Fällen von einer Membran, bestehend aus Peritoneum und Pleura, überdeckt sein und die eingewanderten Bauchorgane einhüllen (6). Die Morgagni-Hernie (Abbildung 1 c) ist die zweithäufigste Form der CDH und kommt in 23-28% der Fälle vor (7). Sie entsteht, wenn die Entwicklung eines kleineren Teiles der Zwerchfellmuskulatur ausbleibt, meist im sternokostalen Bereich auf der linken Seite. Von dort aus können Darmschlingen in den Thorax eindringen.

Besteht der Defekt im Trigonum sternokostale auf der rechten Seite ein, spricht man von einer Larrey-Hernie (Abbildung 1 d) (8).

Paraösophageale Hernien stellen eine weitere Form von Zwerchfeldefekten dar. Die Ursache liegt in einem zu kurzen Ösophagus, wodurch Mageneingang und oberer Magenabschnitt im Thorax zu liegen kommen. Es kommt hierbei zur Einschnürung des Magens auf Höhe des Zwerchfells (6).

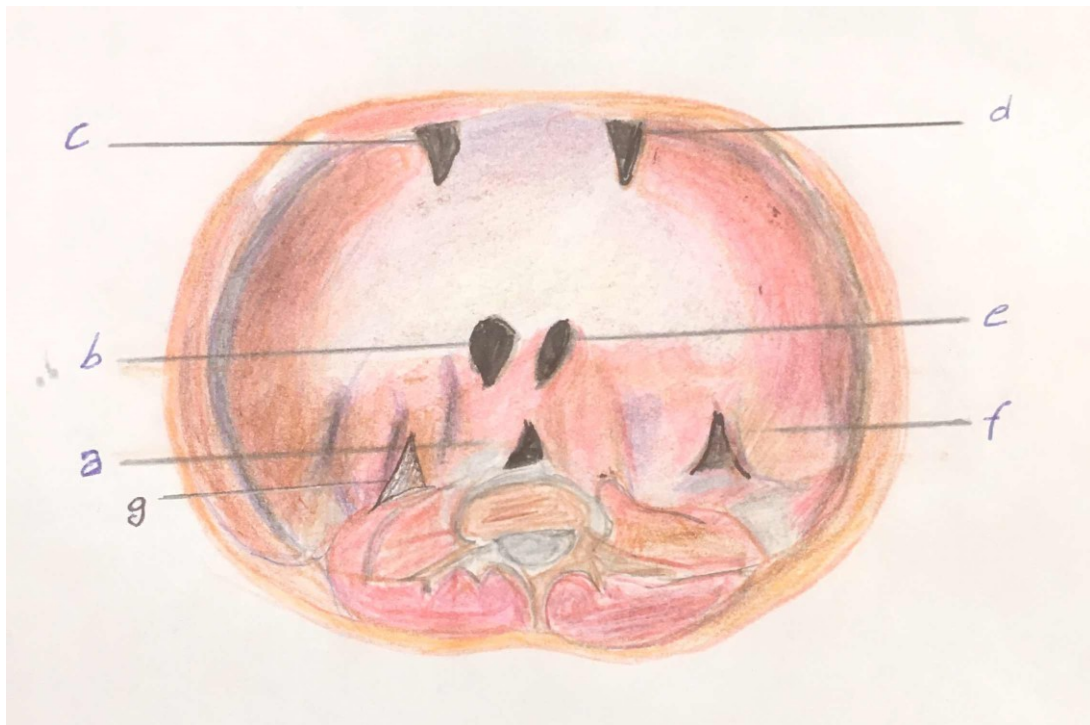


Abbildung 1: Blick auf das Zwerchfell von ventral nach kranial

a: Hiatus aorticus; b: Foramen vena cavae; c: Lokalisation der Morgagni-Hernie; d: Larrey Hernie im Bereich des Trigonum sternokostale rechts; e: Hiatus oesophageus; f: Bochdalek-Hernie im Bereich des Trigonum lumbocostale

modifiziert nach Fuchs J., Zwerchfeldefekte bei Kindern und Jugendlichen (9)

1.6 Theorie zur Ätiologie der Zwerchfellhernie

1.6.1 Dual-hit-Hypothese

Eine Erklärung für die abnorme Lungenentwicklung bietet die „Dual-hit-Hypothese“. Ein Zusammenspiel von Umgebungsfaktoren und genetischen Veränderungen führt zum „first hit“ aufgrund dessen die normale Entwicklung und der vollständige Verschluss des Zwerchfells ausbleiben.

Der „second-hit“ bezieht sich auf die betroffene Lunge und lässt sich durch die eingeschränkten fetalen Atemexkursionen erklären. Je ausgeprägter der Zwerchfelldefekt ist, desto früher kommt es zur Eventration von Darm in den Thorax und desto höher ist auch die Wahrscheinlichkeit, dass Magen-, Milz- und Leberanteile in die Brusthöhle wandern. In Abhängigkeit davon nimmt die Ausprägung der Einschränkung der Atembewegungen zu (1).

1.7 Risikofaktoren

In einer Metaanalyse von Paoletti et al. (2020) mit 4 inkludierten Studien wurden verschiedene Risikofaktoren als mögliche Auslöser für eine CDH untersucht. Dort stellte sich heraus, dass männliche Säuglinge häufiger von CDH betroffen waren als weibliche. Ebenso wurde das Alter der Mutter, besonders ab einem Alter von 35 Jahren, als Risikofaktor diskutiert, die Ergebnisse der Studien weisen hier jedoch keine statistische Signifikanz auf (10). Nicht in der Metaanalyse untersucht, aber durch andere Studien abgeleitet, sind weitere Faktoren, welche auch eine Rolle in der Risikokalkulation der CDH zu spielen scheinen, wie Bildungsstand der Mutter, Nikotinabusus und Alkoholabusus während der Schwangerschaft, mütterliche Adipositas, Erkrankungen wie Diabetes und Gestationshypertonie sowie Multiparität (10,11).

1.8 Pathophysiologie

1.8.1 Lunge

Schon während der frühen embryonalen Entwicklungsphase der betroffenen Lunge, können eine verminderte Teilung der Bronchi und eine Rarefizierung der Lungengefäße festgestellt werden. Verglichen mit der kontralateralen Lunge, führt dies zu einer Reduktion des Lungengewebes mit vermindertem DNA- und Proteingehalt, zur Abnahme der bronchialen Generationen um bis zu 50% sowie des Alveolarvolumens und Hypertrophie der Alveolarsepten (1,12,13). Obwohl bei Patient*innen mit CDH die ipsilaterale Lunge immer schwerwiegender betroffen ist, als die kontralaterale, haben Tierstudien und Obduktionsberichte von menschlichen Säuglingen und Embryonen gezeigt, dass beide Lungen eine Hypoplasie aufweisen (12).

Auf histologischer Ebene lässt sich eine Hyperplasie der medialen Gefäßwand in den peripheren Gefäßen identifizieren, welche schließlich gemeinsam mit der Lungenhypoplasie auslösende Faktoren für den PH darstellen (13).

1.8.2 Pulmonaler Hypertonus

Der PH bei Kindern, definiert sich durch einen bestehenden pulmonalarteriellen Druck (mPAP) von > 25 mmHg in den ersten Lebensmonaten (13).

Im Rahmen einer CDH, stellt er den signifikantesten Prädiktor für Mortalität, Morbidität und die Notwendigkeit einer ECMO-Therapie dar (14).

Der PH ist durch Hypoplasie und Remodeling des pulmonalen Gefäßbettes und eine Veränderungen der Vasoreaktivität der pulmonalen Gefäße charakterisiert. Dieser Gefäßumbau beginnt bereits mit einem Gestationsalter (GA) von 4-16 SSW und definiert sich durch Verdickung der Tunica media und Adventitia der mittleren und großen Gefäße und Muskularisierung der Kapillaren (13,15).

PH bei CDH-Patient*innen ist durch eine fixe und eine variable Komponente gekennzeichnet. Die fixe Komponente definiert sich durch die Verringerung des Gefäßdurchmessers aufgrund von oben genannten Umbaumechanismen und die variable Komponente durch ein Ungleichgewicht aus Vasokonstriktoren und Vasodilatoren. Da in diesem Fall die vasokonstriktorisches Komponenten wie Endothelin-1 und -2-Rezeptoren sowie das Endothelin-1 Converting-Enzym überwiegen, finden sich an dieser Stelle wichtige therapeutische Angriffspunkte. Dennoch stellt die Wahl des richtigen pulmonalen Vasodilators häufig eine Herausforderung dar, da sich das Ausmaß des PH in der ersten Lebenswochen akut über subakut bis zum chronischen Stadium verändern kann.

Ein schlechtes Ansprechen auf pulmonale Vasodilatoren in der akuten Phase ist oft einer linksventrikulären Dysfunktion und Hypoplasie geschuldet (12).

1.8.3 Beurteilung des pulmonalen Hypertonus in der transthorakalen Echokardiographie

Um das Ausmaß des PH abzuschätzen, wird das Verhältnis von pulmonalarteriellen Druck zu systemischem Druck bestimmt (P/S ratio).

Ein Verhältnis von $< 2/3$ Systemdruck bezeichnet man als normal bis mild, $\geq 2/3$ bis Systemdruck als moderat. Erreicht oder übersteigt der pulmonalarterielle Druck den Systemdruck (=Suprasystemdruck), gilt dies als schwere Form des PH (16).

Zur Messung dieser Werte kommt bei den betroffenen Neugeborenen standardmäßig die transthorakale Echokardiographie zum Einsatz. Im Zuge dessen wird die Regurgitationsgeschwindigkeit (V_{max}) über die Trikuspidalklappe mit einer Dopplergestützten Messung abgeschätzt, welche den rechtsventrikulären Druck und damit den Pulmonalarteriellen Druck widerspiegelt. Anschließend wird mit der vereinfachten Bernoulli-Gleichung ($\Delta P = 4 \times V_{max}^2$) der Druckunterschied zwischen rechtem Ventrikel und

rechtem Vorhof kalkuliert. In 10-25% der der CDH-Patient*innen ist die Regurgitationsgeschwindigkeit jedoch anfänglich nicht beurteilbar und erschwert somit die Abschätzung des Schweregrades.

Auch kann der PH indirekt über eine verkürzte pulmonalarterielle Akzelerationszeit mit notching in der Flusskurve des pulmonalen Ausflusstraktes, die Evaluierung der Shuntrichtung von intrakardialen oder extrakardialen Shunts, wie dem persistierenden Ductus arteriosus Botalli (PDA), oder Verlagerung des intraventrikulären Septums (D-Sign) in der parasternalen Achse abgeschätzt werden. Das D-Sign entwickelt sich, wenn der rechtsventrikuläre systolische Druck, 50% des Systemdrucks erreicht. Rechtsventrikuläre Hypertrophie und/oder Dilatation sind ebenfalls sekundäre Zeichen für einen PH (13,17).

1.8.4 Theorien zur Entstehung des pulmonalen Hypertonus auf molekularer Ebene

1.8.4.1 Retinsäure-Signalweg

Retinsäure ist ein Abkömmling des Vitamin A und agiert als Ligand von nukleären Retinsäure-Rezeptoren und wandelt diese von transkriptionellen Repressoren in Aktivatoren um. Sie stellt eine Schlüsselkomponente der embryonalen Lungen- und Zwerchfellentwicklung dar. Ein Defekt im Retinsäure-Signalweg impliziert somit eine abnorme Entwicklung beider Gewebe (13). Auch ein mütterlicher Vitamin A-Mangel kann ein breites Spektrum an fetalen Abnormitäten und Fehlbildungen verursachen (18).

Nitrofen ist ein Retinsäure-Dehydrogenase-Hemmer, welcher als Herbizid in der Landwirtschaft bis 1988 Anwendung fand und in Form von Rückständen auch noch einige Jahre danach in verschiedenen Lebensmitteln, in nicht unerheblichen Dosen nachgewiesen werden konnte.

Tierversuche haben gezeigt, dass eine Exposition mit Nitrofen zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Schwangerschaft mit einer CDH und pulmonalen Veränderungen, ähnlich jener des Menschen, einhergeht. Diese Veränderungen betreffen Verdickung und verringerte Elastizität der Pulmonalgefäße sowie ein reduziertes Ansprechen dieser auf pulmonale Vasodilatoren.

Bei menschlichen Neugeborenen werden niedrige Serum-Werte von Retinol und Retinol-Bindungsproteinen sowie hohe Retinol-Werte der Mutter als Ursache von angeborenen Zwerchfeldefekten diskutiert. Zur Bestätigung der Hypothese ist die Datenlage jedoch zu gering (13).

1.8.4.2 Stickstoffmonoxid

Stickstoffmonoxid (NO) ist ein Vasodilatator des kardiopulmonalen Gefäßsystems. Eine wichtige Rolle spielt es jedoch auch in der embryonalen Angiogenese, Lungenentwicklung und der Entwicklung einer physiologischen Gefäßantwort (13).

Abgesehen von, zum Teil veränderten Signalwegen von NO bei Patient*innen mit CDH, liegen jedoch zu wenige Daten für eine genaue Identifikation seiner Auswirkungen bei diesem Krankheitsbild vor. Fakt ist, dass inhalativ verabreichtes Stickstoffmonoxid (iNO) durch pulmonale Vasodilatation den pulmonalen Druck senkt und die Oxygenierung verbessern kann und deshalb einen wichtigen Bestandteil der CDH-Therapie darstellt, wobei bislang keine Verbesserung hinsichtlich der ECMO-Rate und Mortalität der Patient*innen gezeigt werden konnte (7,19).

1.8.4.3 Endothelin-Signalweg

Endothelin ist ein Vasokonstriktor und Mitose induzierender Faktor von glatten Muskelzellen und spielt eine wesentliche Rolle in der Pathophysiologie von kardiovaskulären und pulmonalen Erkrankungen (16). Eine der drei Isoformen des Proteins ist Endothelin-1, welches über die Endothelin-Rezeptoren ETa und ETb die pulmonale Durchblutung durch Vasokonstriktion und -dilatation reguliert. Die über ETa vermittelte Vasokonstriktion erfolgt durch Calcium-Ausstrom aus der Zelle. ETb steuert die Vasodilatation durch die Stimulation der Freisetzung von Prostazyklin und NO. Bei Patient*innen mit PH findet man meist erhöhte Endothelin-1 Werte in Lunge- und Lungengefäßen, zusätzlich zu einem Ungleichgewicht der Endothelin-Rezeptoren mit Dominanz der vasokonstriktorisches ETa-Rezeptoren. Bei Neugeborenen mit CDH korreliert das Ausmaß des PH mit der Höhe der Endothelin-1 Plasmawerten (20). Endothelin und seine Signalwege stellen somit wichtige Angriffspunkte für therapeutische Ansätze dar (13).

1.8.4.4 Vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren

Vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren (VEGF) und ihre Rezeptoren stellen eine Schlüsselkomponente der embryonalen Lungenentwicklung dar, indem sie an der Angiogenese der Lungengefäße beteiligt sind (21). Post-mortem-Studien haben erhöhte Konzentrationen von VEGF bei Neugeborenen mit CDH nachweisen können. Diese resultieren vermutlich aus einer Reaktion auf eine verringerte Expression von VEGF-

Rezeptoren und geringer Vaskularisierung der Lunge (13).

1.8.4.5 Makrophagen inhibierender Faktor

Der Makrophagen-inhibierende Faktor (MIF) findet sich in Gefäßendothelzellen, glatten Gefäßmuskelzellen, Makrophagen und Fibroblasten. MIF ist ein proinflammatorisches Zytokin mit anti-apoptotischer Aktivität, welches die unkontrollierte Einwanderung von Makrophagen unterbindet und die Zell-Proliferation stimuliert (13). Durch Hypoxie kommt es zu einer Stimulation der MIF-Expression, was schließlich über Endothelzell-, Gefäßmuskelzell- und Fibroblastenproliferation zu einer Gefäßwandverdickung in weiterer Konsequenz zur Entwicklung eines PH führt (22). In Versuchen mit Ratten (Nitrofen-Versuch) stellte man fest, dass die pränatale Unterdrückung von MIF zu einer Steigerung des rechtventrikulären systolischen Druckes und zur Abnahme der pulmonalen Gefäßwandproliferation führte. Zusätzlich zu den genannten Effekten stellte man eine Steigerung der VEGF-Expression fest (13). Insgesamt resultierte die MIF-Inhibition somit in einer Verbesserung der embryonalen Lungenentwicklung und pulmonalen Angiogenese (23).

1.8.4.6 MicroRNAs

Bei etwa 85% der Patient*innen mit CDH lässt sich keine genetische Ursache für die Fehlbildung eruieren. Dies deutet daraufhin, dass hier die Epigenetik eine Rolle spielen könnte. MicroRNAs stellen bedeutende epigenetische Regulatoren dar (24). Sie sind nicht codierende RNAs die an der Regulation der Genexpression und somit an der Proteinsynthese auf zellulärer Ebene beteiligt sind. MicroRNAs initialisieren den RNA Abbau und unterdrücken die Transkription einzelner Gene (13). Die let-7 Familie der MicroRNAs und MicroRNA-210 wurde mit der Entstehung von einigen kardiopulmonalen Erkrankungen in Verbindung gebracht, darunter auch der PH. Auch MicroRNA-200b scheint an der Entstehung von kongenitalen Zwerchfeldefekten und Lungenfibrose involviert zu sein. Dies impliziert, dass MicroRNAs nach weiterer Erforschung in Zukunft sowohl als therapeutische Ansätze als auch als Biomarker eine wichtige Rolle einnehmen könnten (25).

1.8.5 Auswirkungen auf das Herz

Ein PH zieht, unter anderem, 2 große pathophysiologische Veränderungen mit sich. Zum einen den hypoxämischen Rechts-Links-Shunt und zum anderen eine eingeschränkte Herzfunktion auf welche weiter unten eingegangen werden soll (26).

1.8.5.1 Linksventrikuläre Veränderungen

Bei CDH-Patient*innen kommt es durch die Einwanderung der abdominellen Organe in den Thorax häufig zur Kompression von kardialen Strukturen. Dies führt nicht selten zu Verringerung der linksventrikulären Dimensionen, Septumdeviation und Hypoplasie. Durch den oben genannten Mechanismus ist die Füllung des linken Ventrikels limitiert. Es kommt weiters zur Verlagerung des Ductus arteriosus Botalli mit Veränderung des Strömungsmusters und damit zur Verminderung des kardialen Rechts-Links-Shunts. Aufgrund der pulmonalen Hypoplasie und des PH ist der venöse Rückstrom zum linken Herzen ebenfalls vermindert. Somit resultieren diese pathophysiologischen Veränderungen in verminderter Vorlast, verminderter Füllung und somit auch geringerer Auswurfleistung des linken Ventrikels bei hypertensivem rechten Ventrikel (27).

1.8.5.2 Rechtsventrikuläre Veränderungen

Der normale rechte Ventrikel ist dünnwandig, halbkreisförmig im Querschnitt und dreieckig im Längsschnitt. Die Kontraktion erfolgt hauptsächlich durch longitudinale aber auch durch zirkumferentielle Verkürzung (28).

Bei gesunden Neugeborenen fällt der Widerstand in den Lungengefäßen in den ersten Tagen nach der Geburt stetig und rasch ab (26). Bei CDH-Patient*innen ist der rechte Ventrikel einer chronisch erhöhten Nachlast ausgesetzt. Dies führt schließlich zur Dilatation und diastolischen Dysfunktion desselben (29). Bei gleichzeitig vorliegendem PDA und/oder Foramen ovale mit Rechts-Links-Shunt ist der rechte Ventrikel zusätzlich einer höheren Volumenbelastung ausgesetzt und erreicht somit auch mehr Auswurfvolumen als der linke Ventrikel. Die erhöhte Beanspruchung des rechten Ventrikels führt schließlich auch zur Septumverlagerung Richtung linker Ventrikel.

Ebenfalls führen die genannten Prozesse zu konzentrischer Hypertrophie des rechten Ventrikels und in weiterer Folge zu erhöhtem Sauerstoffbedarf und verminderter Koronarperfusion. Dies zieht als Konsequenz schließlich Myokardischämie und rechtsventrikuläre Dysfunktion mit sich.

Eine rechtsseitige CDH kann zusätzlich zu rechtsventrikulärer Hypoplasie führen (26).

1.9 Assoziierte Begleitmissbildungen

Eine CDH ist in 25-57% der Fälle extrathorakalen Missbildungen vergesellschaftet (30). Die assoziierten Fehlbildungen betreffen in 25% der Fälle den Urogenitaltrakt und Chromosomenanomalien. Kardiale Anomalien sind in ca. 20 % der Fälle zu finden (31).

1.9.1 Herzfehler

Insgesamt hat eine CDH kombiniert mit Herzfehlern, verglichen mit isolierten Zwerchfellhernien oder Herzdefekten, negative Auswirkungen auf das Management und Outcome der Patient*innen und können als Prädiktor für eine höhere Mortalität in dieser Patient*innengruppe gewertet werden.

Außerdem weisen diese eine erhöhte pulmonale Morbidität auf und sind häufiger auf eine Langzeitsauerstofftherapie angewiesen. Der PH kann in diesen Fällen aus beiden Krankheitsbildern resultieren und durch beide begünstigt werden (32).

1.9.1.2 Signifikanz des persistierenden Ductus arteriosus Botalli und Foramen ovale

Die Persistenz von Ductus arteriosus Botalli und Foramen ovale sind ein physiologischer Teil der frühen postnatalen Phase und stellen somit keine Pathologie dar.

Vielmehr können diese mit einem Benefit für Outcome und Management bei CDH-Patient*innen vergesellschaftet sein. So zieht eine atriale Verbindung, welche einen Rechts-Links-Shunt zulässt, eine erhöhte Überlebenschance bei rechtsventrikulärer Dysfunktion mit sich. Patient*innen mit PH profitieren insofern von einem PDA, als dass dieser den pulmonalen Kreislauf entlastet sobald der pulmonale Druck den Systemdruck übersteigt. Somit führt er zur Reduktion der rechtsventrikulären Nachlast (33).

1.9.1.3 Schweregrad angeborener Herzfehler

In einer Studie von Balks et al. (2021) (34) wurden schwere angeborene Herzfehler als solche definiert, welche mit hämodynamischer Wirksamkeit einhergehen und deren Operation auch ohne vorhandener CDH mit einem höheren Risiko einhergeht. Menon et al.

(2012) (35) definierten schwere Herzfehler ebenfalls als solche, mit hämodynamischer Relevanz, jedoch wurde hier die hämodynamische Relevanz, neben den Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System, zusätzlich durch eine hohe Wahrscheinlichkeit, der Notwendigkeit einer medikamentösen und/oder chirurgischen Intervention definiert.

Zu den schweren angeborenen Herzfehlern zählen somit unter anderem das hypoplastische Linksherzsyndrom, der doppelte Aortenbogen, die Fallot-Tetralogie, das Cantrell –Syndrom (siehe Tabelle 1), der Atrioventrikuläre Spetumdefekt, die Lungenvenen-Fehlmündung, die Transposition der großen Arterien, die Aortenisthmusstenose und der hämodynamisch wirksame Atrium-und/oder Ventrikelseptumsdefekt (35).

Zu den moderaten angeborenen Herzfehlern können drucktrennende Ventrikel-und/oder Atriumseptumsdefekte gezählt werden.

Ein Report der „Congenital diaphragmatic Hernia Study Group“ von Joseph Graziano konnte zeigen, dass bei 2636 Patient*innen, 280 Patient*innen (10,6%) eine kombinierte hämodynamisch relevante angeborene Herzfehlbildung vorlag und die Überlebensrate in dieser Gruppe bei 41,1% lag, während diese in der Gruppe mit isolierter CDH mit 70,2% deutlich höher war (36).

1.9.1.4 Andere Begleitmissbildungen

1.9.1.4.1 Nondescensus testis

Janssen et al. (2019) konnten in ihrer retrospektiven Datenanalyse mit 75 inkludierten männlichen CDH-Patienten einen starken Zusammenhang zwischen CDH und Nondescensus testis feststellen. Bei gut einem Drittel der Patienten (36%), waren die Hoden nicht deszendiert und somit außerhalb des Skrotums gelegen (37).

In einer Studie mit 174 männlichen CDH-Patienten konnten Azarow et al. (2015) einen Nondescensus testis mit einer Notwendigkeit einer Orchidopexie in 18% der Fälle aufzeigen. CDH-Patienten weisen bezogen auf dieses Krankheitsbild also eine 9 mal höhere Inzidenz als die Normalbevölkerung (1,5-3%) auf (38).

1.9.1.4.2 Andere Begleitmissbildungen

Andere häufige Begleitmissbildungen in der beobachteten Population waren thorakale Malformationen in Form einer Trichterbrust sowie Lungensequester, Upside-down-Mägen, Hydronephrosen und Inguinalhernien.

1.10 Genetische Defekte

Eine CDH geht in 10-30% der Fälle mit genetischen Defekten einher (30). Die am häufigsten mit CDH assoziierten chromosomalen Defekte sind die Trisomien 18, 13 und 21. Ebenfalls treten in Kombination mit dem Krankheitsbild auch die chromosomalen Aneuploidien Monosomie X, Tetrasomie 12p und Tetraploidie 21 auf (7).

Einen Überblick über die wichtigsten, mit CDH assoziierten Syndrome und ihre phänotypische Ausprägung bietet Tabelle 1.

Syndrom	Betroffenes Gen	Phänotypische Ausprägung
Simpson-Golabi-Behmel-Syndrom	GPC3; Xq26	CDH, Polydaktylie, hypoplastische Nägel, Entwicklungsverzögerung, Makrosomie (prä- und postnatal)
Goltz-Syndrom	PORCN; Xp22	CDH, Syndaktylie, Hypoplasie der Zähne, fokale dermale Hypoplasie
Denys-Drash-Syndrom	WT1; 11p13	CDH, männlicher Pseudohermaphroditismus masculinus, Glomerulopathie
Beckwith-Wiedemann-Syndrom	IGF2/H19/p57KIP; 11p15.5	CDH, Omphalozele, Makrosomie, Makroglossie, neonatale Hypoglykämie
Fryns-Syndrom	unbekannt, autosomal rezessiver Erbgang vermutet	CDH, pulmonale Hypoplasie, Hypoplasie der distalen Phalangen und Nägel, dysplastische Ohren, Mikrognathie, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, abgeflachte Nasenbrücke
PAGOD-Syndrom	unbekannt	CDH, Dextrokardie, Omphalozele, pulmonalarterielle Hypoplasie
Gershoni-Baruch Syndrom	Unbekannt, autosomal-rezessiver Erbgang vermutet	CDH, Omphalozele, Radius-Malformationen
Kraniofrontonasale Dysplasie	EFNB1; Xp22	CDH, Hypertelorismus, Anomalien der Finger, koronare Kardiosynostose
MIDA-Syndrom	HCCS	CDH, Mikropthalmie, Kardiomyopathien, dermale Aplasie
Pallister-Killian-Syndrom	Tetrasomie 12p	CDH, Epilepsie, Entwicklungsstörungen, Seh- und Hörstörungen, Flachnase, angeborene Herzfehler, GÖR, Katarakt, verringerter Muskeltonus, Epikanthusfalte
Cantrell Syndrom	Assoziiert mit Trisomie 13, 18, 21 und Turner Syndrom (1)	Bei voller Ausprägung 5 Defekte: Herzfehler, Perikarddefekt, CDH, epigastrische Omphalozele, Sternum-Spalte(1)

Tabelle 1: Überblick über die wichtigsten, mit CDH assoziierten Syndrome und ihre phänotypische Ausprägung (modifiziert nach: (30))

1.11 Prognostische Faktoren

Die Prognose für das Überleben von CDH-Patient*innen ist von mehreren Faktoren abhängig. Allen voran seien hier Chromosomenanomalien und Begleitmissbildungen genannt. Jedoch kommt es auch bei deren Vorliegen immer auf den Typ der genetischen Anomalie und auf die Art der Begleitmissbildungen an. Mit einer besonders hohen Mortalität assoziiert sind Fehlbildungen des zentralen Nervensystems und Herzfehler.(30)

Für Patient*innen mit isolierter CDH hat sich die Berechnung der „LHR“ im Ultraschall, also des Verhältnisses zwischen Lungenfläche (auf der kontralateralen Seite des Defekts) und des Kopfumfanges etabliert. Um die Korrektur in Bezug auf das GA vornehmen zu können, kann sie als Verhältnis von beobachtetem und zu erwartendem Lungenvolumen (O(observed)/E(expected)-LHR) in Prozent angegeben werden.

Während bei gesunden Feten, die LHR mit zunehmendem GA ansteigt, scheint sie bei CDH-Patient*innen zu stagnieren (30).

Weitere wesentliche Parameter um den Schweregrad der Erkrankung abzuschätzen, sind die Herniation der Leber oder ihrer Anteile in den Thorax („liver-up“) und die Seite des Zwerchfeldefekts. Rechtsseitige Defekte gehen mit einer Mortalität von 50%, linksseitige mit einer Mortalität von 25% einher. (30).

Die Kombination aus niedriger O/E LHR, liver-up und rechtsseitigem Defekt zieht eine erhöhte neonatale Morbidität und Mortalität mit sich (Tabelle 2). Hier kann festgehalten werden, dass eine O/E LHR bei rechtsseitiger CDH schon bei < 45% und eine O/E LHR bei linksseitiger CDH ab < 25% mit einer erhöhten Mortalität einhergeht.

Andere Faktoren welche mit einer hohen Mortalitätsrate in Verbindung gebracht werden oder ein schlechtes Outcome implizieren sind Frühgeburtlichkeit, niedriges Geburtsgewicht, männliches Geschlecht, ein niedriger APGAR Score in der 5. Lebensminute, sowie <15% observed/expected Lungenvolumen (o/e LV) bei liver-up Position in der fetalen MRT und PaCO₂ > 80 mmHg im ersten Astrup (3,40–42).

O/E LHR %	Schweregrad d. Hypoplasie	Überlebenswahrscheinlichkeit %	Leberposition
> 45	normal		
36-45	Mild	>75	Liver down
36-45	Moderat	30-60	Liver up
15-25	Schwer	20	
< 15	Sehr schwer	0	

Tabelle 2: Schweregrad-Einteilung der O/E LHR bei linksseitiger CDH in Bezug auf die Mortalität und die Position der Leber (Liver up=Herniation von Leberanteilen in den Thorax; Liver-down=orthotope Lage der Leber) (modifiziert nach (43))

Um das Outcome von Patient*innen mit CDH abschätzen zu können, werden sogenannte „Prediction- oder Severity-Scores“ angewandt.

Diese Scores beinhalten verschiedene Faktoren, welche die Prognose solcher Patient*innen beeinflussen, und dabei helfen können diese in high-und low-risk-Populationen einzuteilen.

Insbesondere pränatale Prediction-Scores spielen hier eine Rolle, da sie bereits vor der Geburt dabei unterstützen können schwerwiegende Fälle zu identifizieren und die Entscheidung für experimentelle Therapieansätze und Therapien mit erhöhtem Risiko zu erleichtern. Insbesondere bei Befundkonstellationen, welche mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einer infausten Prognose einhergehen, können bestimmte Scores als supportives Tool genutzt werden um das Outcome zu objektivieren (44).

1.11.1 McGoon Index

Mit Hilfe des McGoon Index kann das Ausmaß der pulmonalen Hypoplasie indirekt abgeschätzt werden.

Der McGoon Index wird mittels Ultraschall und der modifizierte McGoon-Index mittels MRT berechnet. Hierfür wird die Summe der Durchmesser von rechter und linker Pulmonalarterie an der Bifurkation berechnet und anschließend der Durchmesser der Aorta durch diese dividiert (42).

In einer Studie von Casaccia et. al (2006) stellte sich heraus, dass das Geburtsgewicht kombiniert mit dem modifizierten McGoon Score eine zuverlässige Prognose bezüglich der Mortalität liefern kann. Die Mortalität wurde hier als „Versterben vor Entlassung“ definiert.

Die niedrigste Mortalität (6%) ergab sich hier mit einem Geburtsgewicht von ≥ 2755 g und einem McGoon-Index von ≥ 1.25 . Ein niedriger McGoon Index in Kombination mit einem niedrigen Geburtsgewicht ist also mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (42).

1.11. 2 SNAPPE (Score of Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension) II

SNAPPE II beinhaltet folgende Parameter, welche in den ersten 12 Lebensstunden erhoben werden sollten:

- Nicht-invasiv gemessener mittlerer arterieller Druck (MAD), gemessen am Arm in mmHg
 - Niedrigster arterieller pH-Wert
 - Arterieller PaO₂ in mmHg/FiO₂
 - Körpertemperatur, gemessen in der Axilla in Grad Celsius
 - Diurese in ml/kg/h
 - Krampfgeschehen
- SNAP II
- APGAR-Score
 - Geburtsgewicht in Gramm
 - Small for Date (SFD) ($</> 3$. Perzentile) (45)
- SNAPPE II
-

In einer Studie von 248 Neonaten mit CDH von Harsha und Archana (2015) wurde für alle inkludierten Patient*innen der SNAPPE II-Score berechnet (46).

Mit einer erhöhten Mortalität wurde hier ein SNAPPE II-Score von ≥ 37 Punkten assoziiert. Andere Studien belegten einen Anstieg der Mortalität erst ab 40 Punkten wie zum Beispiel bei Ramirez et al. (2014) (47) oder schon ab 33 Punkten bei Dammann et al. (2009) (48). Generell steigt die Mortalität mit zunehmender Punkteanzahl des Scores (Tabelle 3), mit Ausnahme der Spanne von 21-30 erzielten Punkten. (46). Dies lässt sich dadurch erklären, dass einer kardiorespiratorischen Dekompensation oft eine „Honeymoon-Phase“ von einigen Stunden vorausgeht, in welcher sich die Patient*innen kardiozirkulatorisch stabil und mit ausreichender Oxygenierung präsentieren (1).

Es zeigte sich insgesamt eine gute Korrelation des erzielten Scores mit der Mortalität, unabhängig vom GA. Somit kann der SNAPPE II-Score auch im Falle von Frühgeburtlichkeit bei der Identifikation von schwerwiegend erkrankten CDH-Patient*innen unterstützen und die Wahl einer adäquaten Therapie erleichtern. Bezüglich der Dauer der Hospitalisierung kann mithilfe des Scores jedoch keine Prognose abgeschätzt werden (46).

Parameter	Einteilung	Punkte
MAD (mmHg)	≥ 30	0
	20-29	9
	< 20	19
Niedrigster pH-Wert	≥ 7,2	0
	7,1-7,19	7
	< 7,1	16
pO2 (mmHg)/FiO2	> 2,49	0
	1,0-2,49	5
	0,3-0,99	16
	< 0,3	28
Temperatur (C°)	> 35,6	0
	35,0-35,6	8
	< 35,0	15
Diurese (ml/kg/h)	≥ 1	0
	0,1-0,9	5
	< 0,1	18
Krampfgeschehen		19
APGAR	> 7	0
	< 7	18
Geburtsgewicht (Gramm)	≥ 1000	0
	750-999	10
	< 750	17
SFD	> 3. Perzentile	0
	< 3. Perzentile	12

Tabelle 3: Zusammensetzung des SNAPPE (Score of Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension) II (modifiziert nach (49))

1.11.3 POS (Probability of Survival)-Score

Die Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group hat 2001 ein logistisches Regressionsmodell veröffentlicht um das Outcome von CDH-Patient*innen in den ersten 5 Lebensminuten mithilfe des APGAR Scores und dem Geburtsgewicht abschätzen zu können (50,51). Dazu wird folgende Formel verwendet:

$$\text{Überlebenswahrscheinlichkeit} = 1 - 1 / (1 + e^{-x})$$
$$-x = -5.0240 + 0.9165 \times (\text{Geburtsgewicht in kg}) + 0.4512 \times (\text{APGAR Score in der 5. Lebensminute}) \quad (51)$$

Das Ergebnis liegt im Bereich von 0-10 und wird anschließend in Prozent angegeben.

Der POS-Score teilt die Patient*innen in 3 Gruppen:

- Hohe Überlebenswahrscheinlichkeit mit 67-100%
- Moderate Überlebenswahrscheinlichkeit mit 34-66%
- Niedrige Überlebenswahrscheinlichkeit mit 0-33%

(50)

In einer Studie von Bojanic et. al (2015) wurde das Outcome von 97 CDH-Patient*innen mit dem POS-Score berechnet. 55 dieser Patient*innen wiesen zusätzlich angeborene Malformationen auf. Es stellte sich hierbei heraus, dass der POS-Score eine zuverlässigere Aussage bezüglich der Mortalität der Patient*innen treffen konnte, als das alleinige Vorliegen dieser Missbildungen (50).

1.12 Symptome und Klinik

Es gilt hier zwischen Symptomen der unmittelbar postnatalen Phase und jener bei spät diagnostizierter CDH im Säuglingsalter zu unterscheiden. Jedoch muss erwähnt werden, dass die allermeisten Patient*innen bereits unmittelbar nach der Geburt symptomatisch werden. Nur bei etwa 5% tritt der Defekt erst nach der Neonatalperiode klinisch in Erscheinung (1).

1.12.1 Postnatale Phase

Das Ausmaß und der Zeitpunkt des Eintretens der Symptomatik ist wiederum abhängig von den, unter Kapitel 11 genannten, prognostischen Faktoren. Vor allem spielt hier der Zeitpunkt der Eventration der Bauchorgane sowie die Größe des Defekts eine wichtige Rolle.

Neugeborene mit CDH präsentieren sich häufig mit ausgeprägter Dyspnoe und konsekutiver Zyanose.

Bei der klinischen Untersuchung können ein eingefallenes Abdomen und auskultatorisch Darmgeräusche sowie ein fehlendes Atemgeräusch über der betroffenen Thoraxhälfte auffallen. Ebenso ist, bedingt durch die intrathorakale Organverlagerung, häufig ein

Mediastinalshift mit Verlagerung des Herzens zu finden, welcher ebenfalls bereits durch die Auskultation suspiziert werden kann.

Eine Aggravierung der respiratorischen Situation und Zunahme der Zyanose trotz suffizienter Maskenbeatmung durch konsekutive Gasdistension der intrathorakal gelegenen Magenanteile und Darmschlingen, stellt ein sehr starkes Indiz für eine CDH dar (1).

1.12.2 Klinische Symptome im Säuglingsalter

Zwerchfeldefekte, welche erst im Säuglingsalter oder zu einem späteren Zeitpunkt symptomatisch werden, sind meist klein und schlitzförmig. Es kommt in diesen Fällen erst infolge einer intraabdominellen Druckerhöhung, wie beispielsweise bei Erbrechen, Meteorismus, Husten oder nach Sturzgeschehen zur intrathorakalen Verlagerung des Darmes.

Klinisch äußert sich dies meist durch Schmerzen, bedingt durch die Einklemmung, reaktive Pleuraergüsse und Darmpassagestörungen bis hin zum Ileus.

Ausgeprägtere Defekte können wiederum zur Eventration von größeren Anteilen des Magendarmtraktes führen und somit auch in einem Mediastinalshift resultieren (1,52).

1.13 Pränatale Diagnostik, in-utero Interventionen und präpartales Management

1.13.1 Pränataldiagnostik und weiterführende Diagnostik nach Diagnosestellung

Mit der vermehrten 2D Ultraschalldiagnostik im 2. Trimester, in Ergänzung mit Magnetresonanztomografie (MRT)-Untersuchungen, ist die CDH immer mehr zu einer pränatalen Diagnose geworden.

Ebenso können wichtige prognostische Faktoren wie die Lokalisation des Defekts, Lage der Leber und die O/E LHR sowie Begleit'anomalien erkannt oder ausgeschlossen werden. Für die Genomanalyse, um mit CDH assoziierte genetische Syndrome auszuschließen, sind Fruchtwasserpunktionen notwendig, welche ihrerseits Risiken für Komplikationen bergen, aber wesentlich für das weitere Vorgehen sind (31).

Die Ultraschalldiagnostik gilt heutzutage als Goldstandard in der CDH-Diagnostik. Allerdings ist seine Sensitivität stark vom Ernährungszustand der Mutter, Menge des Fruchtwassers (Adipositas und Polyhydramnion erschweren die Schallbedingungen), und

der Expertise des Untersuchers abhängig, sodass nach wie vor nur etwa zwei Drittel der angeborenen Zwerchfeldefekte pränatal diagnostiziert werden. Hier muss erwähnt werden, dass mit der Ausprägung des Defekts und dem Vorhandensein von Begleitmissbildungen, die Wahrscheinlichkeit für eine pränatale Diagnose steigt. Die MRT-Untersuchung ist unabhängig von den oben genannten Störfaktoren, weist einen weitaus höheren Weichteilkontrast auf und sollte bei jeder Ultraschalluntersuchung mit Verdacht auf CDH, zusätzlich durchgeführt werden um den Verdacht zu bestätigen, etwaige Begleitaneomalien zu erkennen und prognostisch wichtige Messungen wie Lungenvolumen durchzuführen (5,30).

Charakteristika einer intrauterin diagnostizierten CDH beinhalten direkte Zeichen wie intraabdominell gelegene Organe und indirekte Hinweise wie, beispielsweise, die Abweichung der anatomischen Herzachse von der Norm, Mediastinalshift und Polyhydramnion (5).

Im Mittel beträgt das GA des Fetus bei Diagnosestellung 22-24 SSW. Größere Defekte, welche allerdings mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet sind, werden in manchen Fällen bereits im 1. Trimester detektiert (30).

1.13.2 FETO (*Fetoscopic Endoluminal Tracheal Occlusion*)

FETO ist ein intrauterin am Fetus durchgeführter operativer Eingriff, im Zuge dessen ein Ballon endoskopisch, mittels Katheter, in die Trachea eingesetzt wird um diese zu verschließen. Er kann die Überlebenswahrscheinlichkeit eines selektiven Patient*innengutes potenziell verbessern.

Zweck dieser Methode ist es, durch Verhinderung des Abflusses in der Lunge produzierter Sekrete und Amnionflüssigkeit, eine Vergrößerung des Lungenvolumens zu erreichen. Es handelt sich bei dieser Vergrößerung jedoch nicht um eine Vermehrung der Alveolen, sondern vielmehr um eine emphysematöse Volumenzunahme.

Der Eingriff wird bei Feten abhängig von der LHR zwischen der 27. und 32. SSW durchgeführt. Bei niedriger LHR ($< 1,0$) besteht für den Fetus ein Vorteil der früheren trachealen Okklusion, zwischen 27. und 32. SSW (1).

Bis dato werden solche Eingriffe in Österreich nicht durchgeführt und müssen bei gegebener Indikation beispielsweise in Leuven, Belgien, durchgeführt werden.

Um die Durchführung schmerzfrei zu ermöglichen, wird an der Mutter eine Allgemein-oder kombinierte Spinal-Epiduralanästhesie sowie eine Lokalanästhesie an der Einstichstelle durchgeführt.

Im ersten Schritt dieses Eingriffes muss der Fetus, mit Hilfe von Ultraschall, via Manöver von außen so gelagert werden, dass ein perkutaner Zugang zum Oropharynx durch die obere Hälfte des Uterus möglich ist. Wenn die korrekte Lage erreicht wurde, wird dem Fetus ein Analgetikum, Narkotikum und Muskelrelaxans intramuskulär appliziert. Anschließend wird, ultraschallgezielt, durch eine kleine Inzision im Bauch der Mutter ein Trokar eingebracht, durch welchen schließlich der Ballon via Katheter in der Trachea platziert wird (53).

Die Entfernung des Ballons erfolgt in ähnlicher Weise wie die Implantation, etwa 3 Wochen nach dem Eingriff intrauterin oder im Zuge der Sectio (=EXIT = ex-utero intrapartum therapy) (1,54).

1.13.2.1 Komplikationen

Eine multizentrische Studie von Jani et al. (2009) (54) mit 210 schweren CDH-Fällen, welche mittels FETO therapiert wurden, hat ergeben, dass in 47,1 % der Fälle eine frühzeitiger Blasensprung stattgefunden hat. Diese Umstände bergen ebenso das Risiko einer Amnioninfektion und daraus folgend ein Amnioninfektionssyndrom des Fetus.

Ebenso fand in 48% der Fälle die Geburt vor der 34. SSW statt. Es lässt sich somit auch ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt feststellen. Es muss erwähnt werden, dass hier insbesondere das GA des Fetus, zum Zeitpunkt der FETO, und ein vorzeitiger Blasensprung Einfluss nehmen.

Auch die Entfernung des Ballons kann in manchen Fällen mit Komplikationen einhergehen, so berichten Jani et al über 10 Todesfälle, welche direkt mit dem Prozess der Entfernung in Verbindung stehen (54).

Zu den Langzeitfolge zählen Tracheomegalie sowie auch Tracheomalazie (55).

1.13.2.2 Outcome

Es wurde in zuvor genannter Studie (54) ebenso das Überleben bis zur Entlassung bei isolierter links- und rechtsseitiger CDH untersucht.

Die geschätzte Überlebenschance der 175 Fälle mit linksseitiger CDH betrug 24,1%, die tatsächliche lag nach FETO mit 49,1% deutlich höher.

Ähnlich verhielt es sich bei den 34 Patient*innen mit rechtsseitiger CDH, bei welchen die Überlebenschance auf etwa 0% geschätzt wurde und nach FETO 35,3% betrug.(54)

Es lässt sich also ableiten, dass FETO bei einem ausgewählten Kollektiv einen deutlich positiven Effekt auf das Überleben der Patient*innen birgt.

1.13.3 Präpartales Management und Geburtsmodus

Die Empfehlungen für das Management von CDH-Patient*innen beruhen größtenteils auf den CDH EURO Consortium Consensus-Guidelines 2015 (31). Die ebenfalls erwähnte, klinikinternen Leitlinie (56) der neonatologischen Intensivstation des Universitätsklinikums für Kinder- und Jugendheilkunde Graz orientiert sich, abgesehen von einigen bereits etablierten Prozessen, überwiegend an den Consortium-Consensus-Guidelines. Diese Abweichungen werden in den unten stehenden Kapiteln sprachlich hervorgehoben.

Nach der Diagnosestellung sollte laut Consensus Statement 2015 die Schweregradeinteilung mittels Messung der O/E LHR und Lage der Leber, an einem erfahrenen Zentrum erfolgen. Sollte eine Geburt vor der 34. SSW drohen so wird die antenatale Gabe von Steroiden zur Lungenreifung des Embryos empfohlen (31).

1.13.3.1 Geburtsmodus und Gestationsalter

Sowohl der optimale Zeitpunkt der Geburt als auch der Geburtsmodus sind noch immer umstritten. In einer Studie von Hutcheon et al. (2010) (57) stellte sich heraus, dass die Mortalitätsrate mit einem fortgeschrittenem GA von 40 SSW (17-20%) verglichen mit einem GA von 37 SSW (25-36%) geringer war.

Eine Studie von Frenckner et al. (2007) (58), untersuchte den Geburtsmodus in Bezug auf das Outcome von CDH-Patient*innen und konnte einen Trend in Richtung erhöhter Überlebensrate bei geplanter Sectio, verglichen mit, nicht medikamentös eingeleiteten, Spontangeburt erkennen. Eine Subgruppenanalyse zeigte weiters, dass eine geplante Sectio zwischen 37 und 38. SSW mit einer signifikant höheren Überlebensrate, bis zur Entlassung ohne Notwendigkeit einer ECMO assoziiert war (59).

Eine weitere Studie mit Daten der Diaphragmatic Hernia Study Group evaluierte die Effekte des GA auf die Überlebensrate, die Notwendigkeit einer ECMO und das Überleben ohne Notwendigkeit einer ECMO. Es stellte sich heraus, dass Neugeborene welche mit elektiver Sectio entbunden wurden, mit einem GA von 37-38 SSW bei einem Gewicht von 3,1 kg oder darüber, die höchste Überlebensrate, geringste ECMO-Rate und höchste Überlebensrate ohne ECMO aufwiesen (60).

Safavi et al. (2010) fanden im Gegensatz dazu, weder einen signifikanten Unterschied bezüglich der Mortalitätsrate in Zusammenhang mit dem GA (< 37 SSW, 37-38 SSW oder > 39 SSW), noch bezogen auf den Geburtsmodus (31,59).

Es erscheint laut Consensus Statement 2015 sinnvoll eine Sectio oder eingeleitete Vaginalgeburt in einem erfahrenen Zentrum (mit mind. 6 CDH-Geburten pro Jahr), optimalerweise mit einem GA von 39 Wochen, durchführen zu lassen. (31).

In Graz trifft man die Entscheidung über den Geburtsmodus abhängig von der o/e LHR und der Lage der Leber.

So wird bei einer o/e LHR unter 45% der altersentsprechenden Norm und einer liver-up Position primär eine Sectio in der 38. SSW favorisiert.

Bei einer o/e LHR welche über 45 % der altersentsprechenden Norm und liver-down Position, kann die Entbindung via Spontangeburt ab der 39. SSW erfolgen (56).

1.14 Postnatale Therapie

Die Bandbreite der zum Einsatz kommenden Therapieoptionen hat sich im Laufe der letzten 3 Jahrzehnte deutlich verändert. Eine Vielzahl neuer Möglichkeiten, wie eine verzögerte operative Versorgung des Defektes, iNO-Applikationen, Hochfrequenzventilation (HFOV), eine schonende Beatmung mit dem Ziel einer permissiven Hyperkapnie, bis hin zur ECMO-Therapie konnte sich etablieren.

Seit Aufkommen dieser „neuen“ Methoden finden sich in der Literatur viele Berichte über einen Anstieg der Überlebensraten bei CDH. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass die Berichterstattung potentiell auch einem Selektions-Bias unterliegt und die Mortalität potenziell höher liegt als angegeben. (61)

1.14.1 Kreissaalmanagement und initiale Versorgung

1.14.1.1 Empfehlungen zum Zeitpunkt des Abnabelns

Die CDH-Consortium-Leitlinien empfehlen eine Intubation unmittelbar nach der Geburt (31). Aktuell gibt es eine laufende multizentrische Studie (63), welche das physiological-based-cord-clamping (PBCC) untersucht. Auch die neonatologische Intensivstation des Universitätsklinikums für Kinder-und Jugendheilkunde Graz nimmt an dieser Studie teil. Im Rahmen des PBCC wird die Nabelschnur erst nach erfolgreicher Intubation und kardiorespiratorischer Stabilisierung (Herzfrequenz > 100/min und präduktale

Sauerstoffsättigung (SpO₂) > 85%) des Neugeborenen abgeklemmt. Dies sollte frühestens nach 3 und spätestens nach 10 Minuten geschehen. In einer Tierstudie an Schafen mit CDH, konnte bereits gezeigt werden, dass dieses Vorgehen die initialen hohen Drücke in den Lungengefäßen vermeidet und gleichzeitig dabei hilft einen adäquaten Blutfluss aufrechtzuerhalten. Damit soll auch das vaskuläre Remodelling und eine Aggravierung des pulmonalen Hypertonus verhindert werden. Ziel der aktuellen Studie ist es, herauszufinden, ob PBCC die Inzidenz des pulmonalen Hypertonus in den ersten 24 Lebensstunden vermindern und damit das Outcome der Patient*innen verbessern kann (63).

Das PBCC¹ stellt somit eine Weiterentwicklung des Delayed-Cord-Clampings (DCC) dar, welches lediglich das verzögerte Abnabeln des Neugeborenen vorsieht. Bei Frühgeborenen reduziert DCC die Notwendigkeit von kreislaufunterstützenden Medikamenten und Bluttransfusionen sowie das Risiko für eine nekrotisierende Enterokolitis und intrakranielle Blutungen. Jedoch birgt es auch für Reifgeborene Vorteile wie, eine höhere Eisenreserve bis zum 6. Lebensmonat (64).

Im LKH Graz erfolgt die Versorgung der CDH-Patient*innen im Sectio-OP, auf einem mobilen Erstversorgungstisch, welcher direkt zwischen den Beinen der Mutter platziert wird, da die Nabelschnur den limitierenden Faktor darstellt und wenig Spielraum bietet. Um einen möglichst reibungslosen Ablauf zu garantieren, ist eine enge Zusammenarbeit und gute Kommunikation zwischen dem Team der Gynäkologen und Neonatologen notwendig.

Eine Studie von Lefebvre et al. (2017) (64) verglich eine Gruppe in welcher „Immediate Cord Clamping“ (ICC)² durchgeführt wurde mit jener, in der Intact Cord-Resuscitation (ICR) praktiziert wurde. Der Schweregrad der CDH verhielt sich in beiden Gruppen ähnlich.

Es stellte sich heraus, dass die Patient*innen der ICR-Gruppe nach einer Stunde postnatal, signifikant höhere pH-Werte und niedrigere Plasma-Laktat-Konzentrationen aufwiesen (64).

1.14.1.2 Therapieziele

Im Fokus der initialen postnatalen Phase steht die hämodynamische und respiratorische Stabilisierung der Patient*innen.

Die Consortium-Leitlinie (31) legt hierfür drei Grundsätze fest:

- Vermeidung hoher Atemwegsdrücke

¹ PBCC ist eine Form der Intact-Cord-Resuscitation (ICR), ICR sieht eine initiale Intubation und Ventilation an der intakten Nabelschnur vor

² ICC beschreibt unmittelbare Abnabeln nach der Geburt

- Adäquate Perfusion
- Adäquate Oxygenierung

Die SpO₂ sollte laut Consortium–Leitlinie präduktal gemessen werden und in der ersten Lebensstunde Werte zwischen 80-95% aufweisen. Da nach aktueller Studienlage eine Beatmung mit Raumluft weniger negative Auswirkungen auf den Organismus haben soll als mit 100% Sauerstoff, wird empfohlen mit einer FiO₂ unter 1.0 zu starten und die Sauerstoffzufuhr beim Überschreiten einer SpO₂ von 95% zu reduzieren (31,65,66).

Die Therapieziele der internen Leitlinie der Abteilung für Neonatologie des Universitätsklinikums für Kinder-und Jugendheilkunde Graz orientieren sich diesbezüglich ebenfalls an den Consortium Guidelines. Jedoch wurden sie um einige Parameter ergänzt. Bezüglich der präduktalen SpO₂ deckt sich die Grazer Leitlinie mit den oben genannten Zielwerten. Allerdings darf hier in Ausnahmefällen eine präduktale SpO₂ von 70% in den ersten 2 Lebensstunden toleriert werden, solange alle anderen Kriterien erfüllt werden. Der Unterschied zwischen prä-und postduktaler SpO₂ sollte nicht mehr als 10% betragen (56).

Die restlichen Zielwerte sind folgendermaßen definiert:

- Arterieller oder kapillärer pCO₂: < 65 mmHg
- Arterieller oder kapillärer pH-Wert: > 7,20
- Mittlerer Arterieller Druck (MAD): ≥ 40 mmHg (mit Korrektur bei Frühgeborenen)
- Herzfrequenz : > 100/min und < 200/min (56)

1.14.1.3 Intubation, Beatmung und Narkose

Wie schon erwähnt, gilt laut Consortium-Leitlinie die sofortige postnatale endotracheale Intubation von CDH-Patient*innen als Goldstandard. Die tracheale Lage des Endotrachealtubus sollte anschließend mittels endtidalem CO₂ verifiziert werden. Nach erfolgter Intubation ist die Anlage einer Magensonde mit kontinuierlichem oder intermittierendem Sog empfohlen (31). Zusätzlich zu diesen Maßnahmen erfolgt in Graz, nach erfolgter Intubation und Anlage der Magensonde, die Lagerung des Kindes auf die Seite des Defektes (56).

Die anschließende Beatmung sollte laut Empfehlung der Consortium- sowie auch der Grazer Leitlinie, druckkontrolliert erfolgen. Um beatmungsassoziierte Lungenschäden zu minimieren, sind Beatmungs-Spitzendrücke > 25 cm H₂O nach Möglichkeit zu vermeiden. Außerdem sollten ein PEEP (positive end-expiratory pressure) von 3-5 cm H₂O und eine Beatmungsfrequenz von 40-60/min angestrebt werden.

Eine Ausnahme, bilden hier Patient*innen, welche mit einem linksseitigen Defekt und liver-down Position eine O/E LHR > 50% aufweisen, und somit eine gute Prognose haben. In diesen Fällen kann, bei guter Adaptation des Neugeborenen, die Versorgung eines spontanatmenden Neugeborenen versucht werden, und auf Analgosedierung und endotracheale Intubation verzichtet werden (31,56).

Vor der Durchführung der Intubation, wird prinzipiell eine Analgosedierung empfohlen. Dies soll abgesehen von der Verhinderung einer Stressreaktion des Körpers, mit Anstieg des systemischen Blutdrucks sowie intrakraniellen Druckes, die First-Pass-Erfolgsrate der Intubation erhöhen (31,56,67,68).

In der Praxis ist dies meist nicht umsetzbar. Manchmal stellt die Etablierung eines intravenösen Zuganges, zur Verabreichung der Medikamente, auch für geübtes Personal eine Herausforderung dar, und kann zu einer Verzögerung der Intubation führen (31). In solchen Fällen wird in Graz eine intranasale Applikation von Fentanyl³ (130) in Erwägung gezogen (56).

Die Verabreichung eines Muskelrelaxans birgt, laut Consortium-Leitlinie, keine Vorteile und kann zu einer Abnahme der Lungencompliance und Hypoxämie führen. Demnach sollte die Gabe von Muskelrelaxanzien sowohl in der initialen Phase als auch im weiteren Verlauf, wenn möglich, vermieden werden (2,3).

1.14.1.4 Arterieller Gefäßzugang

Sowohl die Grazer- als auch die Consortium-Leitlinie sind der Meinung, dass die Etablierung eines arteriellen Gefäßzuganges nach Möglichkeit präduktal, also idealerweise in der Arteria radialis dextra erfolgen sollte, um ein invasives Blutdruckmonitoring zu etablieren und repetitive Blutabnahmen ohne weitere Punktion zu ermöglichen. Dies hat den Vorteil, dass das präduktale arterielle Blut, die zerebrale Sauerstoffversorgung am besten widerspiegelt (31,56)

Alternativ besteht, laut Consortium-Leitlinie, die Möglichkeit der Insertion eines Nabelarterienkatheters, welcher zwar die postduktale Sauerstofflage repräsentiert, jedoch den Vorteil einer längeren Haltbarkeit birgt (31). Allerdings besteht bei CDH-Patient*innen, aufgrund der veränderten Anatomie der abdominalen Organe, ein erhöhtes Risiko der Fehlpositionierung des Nabelarterienkatheters. Im Speziellen bei liver-up-Positionen ist die Lage des Katheters schwer einschätzbar. Die diesbezüglich verwendete Literaturstelle bezieht sich auf den Nabelvenenkatheter, jedoch ist die angeführte Problematik auch auf

³ Opioidanalgetikum zur Behandlung starker chronischer und akuter Schmerzen

den Nabelarterienkatheter übertragbar. Zur Handhabung des Nabelarterienkatheters bei CDH-Patient*innen, war keine Literatur auffindbar.

1.14.1.5 Blutdruck-Management

Ziel des hämodynamischen Managements ist es, den durch den PH bedingten Rechts-Links-Shunt möglichst gering zu halten. Als Orientierungshilfe dient hier die, von den Consortium-Leitlinien empfohlene, prädiktale SpO₂ von 80-95% bewegen sollte. Die Grazer klinikinterne Leitlinie entspricht bezüglich des Blutdruckmanagements fast gänzlich den Empfehlungen der Consortium-Leitlinie.

Es wird von Seiten der Leitlinien geraten, den arteriellen Blutdruck im altersentsprechenden Normbereich zu halten, vorausgesetzt die genannten SpO₂-Ziel-Werte können somit erreicht werden.

Bei Abfall des MAD und schlechter Gewebperfusion, kann ein Flüssigkeitsbolus von 10-20 ml/kg Körpergewicht bis zu zweimal verabreicht werden. Wenn hiermit keine Verbesserung der Kreislaufsituation erreicht werden kann, ist die Gabe von Inotropika und/oder Vasopressoren indiziert.

Alternativ kann bei fehlendem Ansprechen der genannten Therapieoptionen, die Gabe von Hydrokortison in Erwägung gezogen werden (31,56,70). In Graz wird Hydrokortison, schon bei Start der Therapie mit Phenylephrin verabreicht (56).

1.14.2 Management auf der neonatologischen Intensivstation (NICU)

1.14.2.1 Beatmung

Auch wenn die optimale Ventilationsstrategie für CDH-Patient*innen nach wie vor unklar ist, empfehlen die Consortium Guidelines hier ein Vorgehen im Sinne einer schonenden druckkontrollierten Beatmung im SIMV-Modus und decken sich somit auch diesbezüglich mit der Grazer-Leitlinie (31,56). Unter dieser Beatmungsstrategie konnte bei CDH-Patient*innen eine kürzere Beatmungsdauer, eine geringerer Bedarf an Vasopressoren und medikamentöser Therapien gegen PH sowie eine geringere ECMO-Inzidenzrate beobachtet werden (71).

Es werden hier im Sinne einer permissiven Hyperkapnie, höhere arterielle CO₂-Werte (PaCO₂) und zusätzlich, unter der Norm liegende prädiktale SpO₂-Werte toleriert (31,56).

Folgende Werte sind als Zielparameter definiert:

- SpO₂ präduktal: 85-95%
 - Werte um 80% werden nur toleriert insofern eine ausreichende Organperfusion vorliegt. Dies kann anhand des pH-Wertes von > 7,2, einem Laktatspiegel von < 5 mmol/l und einer Urinausscheidung von > 1 ml/kg/h objektiviert werden.
- SpO₂ postduktal: > 70%
- Präduktales PaCO₂ 50-70 mmHg

Empfohlene initiale Beatmungseinstellungen der druckkontrollierten Beatmung:

- Positiver inspiratorischer Druck/Spitzendruck (PIP): < 25 cm H₂O
- PEEP: 3-5 cm H₂O
- Beatmungsfrequenz: 40-60/min
- FiO₂: Reduktion ab 95% SpO₂ präduktal möglich

Wenn Spitzendrücke von > 28 cm H₂O notwendig sind um die angestrebten pCO₂ und SpO₂-Werte zu erreichen, sollten andere Therapieoptionen wie HFOV und ECMO in Erwägung gezogen werden (31,56).

1.14.2.2 Sedierung und Analgesie

Da Neugeborene ein sehr ausgeprägtes Schmerzempfinden aufweisen und sich Schmerzen negativ auf die weitere neurokognitive Entwicklung der Patient*innen auswirken können, spielt eine adäquate Analgesie eine wichtige Rolle in der Therapie der CDH. Zusätzlich kann sich durch Schmerzen auch der pulmonale Hypertonus aggravieren (72). Die Möglichkeiten der Sedoanalgesie sind mannigfaltig und die optimale Herangehensweise nach wie vor umstritten (73,74). In den meisten Fällen, so auch in Graz, kommen hier Opioide wie Fentanyl (4) zum Einsatz. Zur Sedierung kann Midazolam⁴ (5) verabreicht werden (56). Hier wird jedoch seitens der Consortium-Leitlinie auf die hämodynamischen Effekte des Wirkstoffes hingewiesen (31).

⁴ Benzodiazepin mit dosisabhängiger anxiolytischer, sedativer, antikonvulsiver Wirkung oder hypnotischer Wirkung

Eine wichtige Rolle nehmen in diesem Zusammenhang auch Schmerzscores wie beispielsweise die, in den Consortium-Guidelines erwähnte, „Comfort-behaviour Scale“ ein, um den Bedarf der Patient*innen an Analgetika zu objektivieren (31,75).

In Graz orientiert man sich diesbezüglich am Kölner Sedierungsbogen.

Dieser ist in 5 Kategorien unterteilt:

- Motorik
- Mimik
- Augenbewegung
- Beatmung
- Absaugen

Je nach Kategorie können 4 bis 5 Punkte erreicht werden. Der Normbereich erstreckt sich von 9 bis 13 Punkte. Maximal können 23 Punkte erreicht werden.

Bei einem Score ≥ 14 Punkten ist die Sedoanalgesie zu oberflächlich. Liegt der Score bei ≤ 8 Punkten ist der*die Patient*in möglicherweise zu tief sediert (76).

1.14.2.3 Management der Hämodynamik

Eine ausreichende Endorganperfusion ist das Ziel des hämodynamischen Managements. Sie wird, laut Consortium –und Grazer Leitlinie, durch folgende Parameter definiert:

- Herzfrequenz in der altersentsprechenden Norm
- Harnproduktion > 1 ml/kg/h
- Laktat-Konzentration < 3 mmol/L

Liegen die Werte der Patient*innen außerhalb des oben genannten Bereiches und sind andere Hinweise einer inadäquaten Gewebsperfusion (z.B. Verlängerung der Rekapillarierungszeit auf > 3 Sekunden) vorhanden, so ist keine kreislaufunterstützende Therapie notwendig (31,56).

Sobald sich Zeichen verminderter Organperfusion zeigen oder der MAD unter der altersentsprechenden Norm liegt (bei reifen Neugeborenen < 40 mmHg) und zugleich die präduktale SpO₂ unter 80% abfällt, so ist, laut beiden oben genannten Leitlinien, folgendes Vorgehen empfohlen:

- Durchführung einer Echokardiografie, um Ursache der Perfusionsproblematik entweder einer verminderten myokardialen Pumpfunktion oder einer Hypovolämie zuordnen zu können
 - Bei Hypovolämie ist die Gabe von NaCl 0,9% oder Ringer-Lactat als Bolus mit 10-20 ml/kg KG indiziert, diese kann bis zu zweimal in den ersten 2 Lebensstunden wiederholt werden.
 - Wurde eine myokardiale Dysfunktion als Ursache identifiziert, so soll mit einer Inotropika -und/oder Vasopressortherapie begonnen werden. Bei therapieresistenter Hypotension ist eine Therapie mit Hydrokortison⁵ (131) angezeigt (31,56).

In Graz werden Neosynephrine⁶ (Phenylephrine) (132) und Arterenol⁷ (Noradrenalin) (133) als Vasopressoren eingesetzt. Die Wahl des richtigen Vasopressors soll unter Berücksichtigung der Herzfrequenz erfolgen. Bei Tachykardie sollen andere mögliche Auslöser wie beispielsweise Schmerzen zuerst ausgeschlossen werden, bevor eine Umstellung der Therapie erfolgt.

Bei myokardialer Dysfunktion wird in Graz, zur Steigerung der Inotropie, folgendes Schema angewandt:

1. Corotrop⁸ (Milrinone) (134): in Kombination mit Vasopressoren.
2. Wenn die linksventrikuläre Dysfunktion unter Corotrop-Gabe persistiert oder die Herzfrequenz auf > 170/min ansteigt, kann mit Simdax⁹ (Levosimendan) (135) begonnen werden (56).

1.14.2.4 Management des pulmonalen Hypertonus

Um das Ausmaß des PH abzuschätzen, die Herzfunktion zu beurteilen und auch um Herzfehler zu detektieren ist, seitens der Consortium-Guidelines, die Durchführung einer 2D-Echokardiographie innerhalb der ersten 24 Lebensstunden empfohlen (31).

⁵ Glukokortikoid, welches der adrenergen Rezeptor-Downregulation infolge chronischer Stimulation durch Vasopressoren, entgegenwirkt und auch zur Therapie der relativen Nebenniereninsuffizienz eingesetzt wird (betrifft insbesondere Frühgeborene)

⁶ direkter Alpha1-Agonist, bewirkt somit eine Blutdrucksteigerung durch Stimulation der Alpha-Rezeptoren an Gefäßmuskelzellen

⁷ Noradrenalin entfaltet seinen blutdrucksteigernden Effekt überwiegend durch Stimulation der Alpha1-Rezeptoren am Gefäßsystem aber der Beta-1-Rezeptoren an den Herzmuskelzellen und führt somit auch zu einer leichten Inotropie- und Frequenzsteigerung

⁸ Phosphodiesterase-3-Inhibitor – bewirkt vor allem Inotropiesteigerung und Senkung der pulmonalen Nachlast durch einen pulmonal vasodilatierenden Effekt, zusätzlich bewirkt es leicht bathmo. -dromo und chronotrope Effekte

⁹ Ca⁺⁺- Sensitizer-erhöht die Kontraktionskraft des Herzens und führt zur Vasodilatation an systemischen arteriellen und venösen Gefäßen und der Koronarien durch Eröffnung von ATP-sensitiven Kaliumkanälen

Die Einteilung der Schweregrade des PH orientiert sich am Systemdruck wie bereits in Kapitel 1.8.2 beschrieben.

Der Blutdruck sollte in einer, dem GA entsprechender Norm, gehalten werden. Eine Steigerung darüber hinaus, um einen Rechts-Links-Shunt zu vermeiden, erscheint nicht sinnvoll (31).

Mit der Therapie des PH sollte, laut Consortium-Guidelines, begonnen werden wenn die präduktale SpO₂ < 85% fällt oder sich Zeichen insuffizienter Organperfusion zeigen (31). Abgesehen von der präduktalen SpO₂ gelten, laut Grazer-Leitlinie, als indirekte Zeichen eines PH und somit als Indikator für einen Therapiebeginn ein Oxygenierungsindex¹⁰ (OI) > 20 und eine SpO₂-Differenz zwischen prä-und postduktalem Blut von ≥ 10% (56).

Folgende medikamentöse Therapien werden seitens der Consortium Guidelines empfohlen und auch in Graz für die Therapie des PH eingesetzt:

iNO senkt bei Neugeborenen mit PH die Inzidenz der Notwendigkeit einer ECMO und verbessert die Oxygenierung (77,78). Bei einem OI > 20 und eine SpO₂-Differenz zwischen prä-und postduktalem Blut von ≥ 10% sollte iNO über mindestens eine Stunde verabreicht werden. Wenn sich kein oder ein unzureichender Effekt zeigt, kann iNO wieder abgesetzt werden.

In weiterer Folge kann ein Versuch mit intravenösem Sildenafil¹¹ (Phosphodiesterasehemmer) oder Endothelinrezeptorantagonisten (Wirkstoff: Macitentan, Opsumit®) sowie Prostaglandin I₂ (Wirkstoff: Iloprost, Ventavis®) gestartet werden.

Eine weitere Möglichkeit um die Nachlast des rechten Ventrikels zu senken ist das Offenhalten oder Wiedereröffnen bzw Offenhalten des Ductus arteriosus Botalli mit Prostaglandin E₁ (Minprog®) um ein Überdruckventil zu schaffen (31,56,79).

¹⁰ wird berechnet mithilfe des mittleren Beatmungsdruckes (MAP), FiO₂ und PaO₂ :
MAP*FiO₂/PaO₂

¹¹ wirkt über den Nitroxid-Signalweg wie in Abbildung2 beschrieben

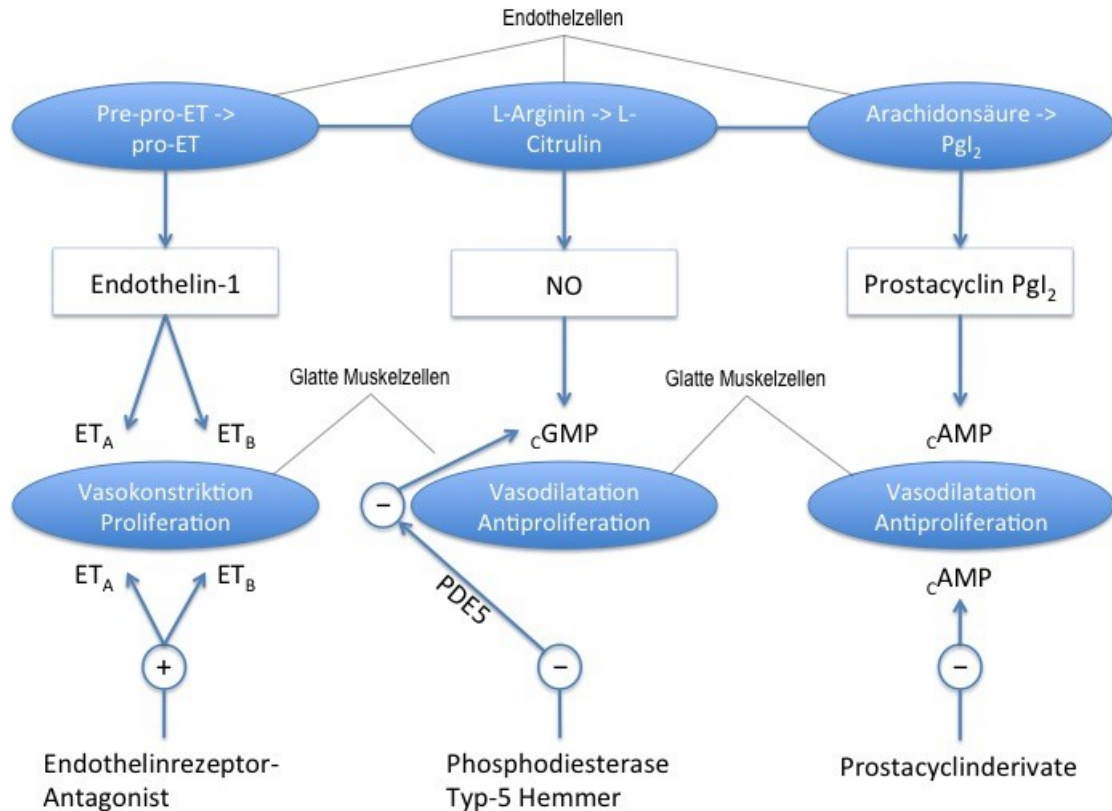


Abbildung 2: Angriffspunkte der medikamentösen Therapie des PH (modifiziert nach (80))

cAMP = zyklisches Adenosin Monophosphat; cGMP = zyklisches Guanosin Monophosphat; ET = Endothelin; ETA = Endothelin Rezeptor A (Macitentan); ETB = Endothelin Rezeptor B; PDE5 = Phosphodiesterase Typ-5 (Sildenafil); Pgl₂ = Prostaglandin I₂ (Iloprost)

1.14.2.5 Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)

Ob durch die Implantation einer ECMO bei CDH-Patient*innen eine Verbesserung von Mortalität und Morbidität erreicht werden kann, ist weiterhin unklar. Im, durch das CDH EURO Consortium initiierten VICI-Trial zeigte sich kein Unterschied zwischen Patient*innen, welche in ECMO-Zentren geboren wurden, und jenen, die außerhalb dieser Zentren geboren wurden (81).

Aufgrund der Etablierung neuer Therapien zur Behandlung des PH hat die ECMO-Inzidenz in den letzten Jahren bereits abgenommen und auch in Zukunft ist vermutlich weiterhin ein Trend in diese Richtung zu erwarten. Im Vordergrund steht vor allem die präoperative Stabilisierung der Patient*innen. Ob hierfür ein veno-venöser oder veno-arterieller Zugang zu präferieren ist, wird weiterhin diskutiert. Jedoch bevorzugen viele Expert*innen, aufgrund des Risikos der Notwendigkeit einer Konversion zu veno-arterieller ECMO bei veno-venösem Zugang, einen veno-arteriellen Zugang.

Es existieren zwei pränatale Prädiktoren, welche die Notwendigkeit einer ECMO wahrscheinlicher machen. Zum einen ein geringes Lungenvolumen und zum anderen eine liver-up Position.

Laut momentaner Datenlage benötigen etwa 30% der CDH-Patient*innen im Zuge des stationären Aufenthaltes eine ECMO-Therapie. Die Überlebenschancen dieser Patient*innen liegt bei etwa 51% (31,82,83).

Die Consortium Guidelines haben folgende Kriterien als Empfehlung zur Implantation einer ECMO bei CDH-Patient*innen festgelegt:

- Präduktale SpO₂ < 85% oder postduktale SpO₂ < 70%
- Ansteigen der PaCO₂-Werte und respiratorische Azidose mit pH-Werten < 7,15 trotz Ausschöpfung aller Beatmungsstrategien
- Inspiratorische Beatmungsspitzen drücke > 28 cm H₂O oder mittlere Atemwegsdrücke > 17 cm H₂O um eine SpO₂ von <85% aufrechtzuerhalten
- Systemische Hypotension, welche nicht auf Flüssigkeitsboli oder Therapie mit Inotropika anspricht und mit einer Urinproduktion < 0,5 ml/kg/h einhergeht
- Ungenügendes Sauerstoffangebot mit metabolischer Azidose mit pH-Werten < 7,15 und erhöhten Laktatwerten > 5 mmol/L
- Oxygenierungsindex ≥ 40 über mindestens 3 Stunden (31)

1.15 Operative Methoden

Im folgenden Kapitel werden die operativen Methoden des Zwerchfellverschlusses kurz dargestellt.

Wichtig zu erwähnen ist hier, dass, laut aktueller Studienlage (31), die operative Sanierung, nach Möglichkeit, erst nach Erlangen von kardiorespiratorischer Stabilität und Stabilisierung des PH erfolgen sollte. Dies ist nicht in allen Fällen umsetzbar, weswegen der operative Defektverschluss an manchen Zentren auch an der ECMO erfolgt.

Die Consortium Guidelines 2015 empfehlen die klinische Stabilität der Patient*innen anhand folgender Parameter abzuschätzen:

- Altersentsprechender mittlerer arterieller Blutdruck
- Laktat < 3 mmol/L

- Präduktale SpO₂ von 85-95% bei einer FiO₂ < 50%
- Urinausscheidung von > 1 ml/kg/h

Die Grazer-Leitlinie hat zusätzlich zu den oben genannten auch noch folgende Parameter, als Voraussetzung für den idealen Operationszeitpunkt festgelegt:

- Vorwiegender Links-Rechts-Shunt auf Vorhofebene
- Optimalerweise ein Pulmonalarteriendruck von 2/3 Systemdruck bei zwei Messungen im Abstand von zwölf Stunden- hier sind jedoch individuelle Entscheidungen möglich (6)

Die postoperative Anlage einer Thoraxdrainage wird seitens der Consortium-Leitlinie nicht mehr routinemäßig empfohlen (31).

1.15.1 Laparotomie

Diese offene Technik stellt die klassische Form der operativen Sanierung der CDH dar. Der Zugang erfolgt subcostal oder mittels Oberbauchmittelschnitt unter linksseitiger Umschneidung des Bauchnabels (1,84). Nach Eröffnung der Bauchdecke wird die Peritonealhöhle exploriert und die eventrierten Bauchorgane vorsichtig nach abdominal zurück verlagert (84). Der Verschluss des Defekts erfolgt, nach dem Anfrischen der Wundränder, entweder mittels Primärverschluss oder beispielsweise mittels Goretex-Patch, welcher sich mittlerweile als Gold-Standard unter den Patches etabliert hat (85).

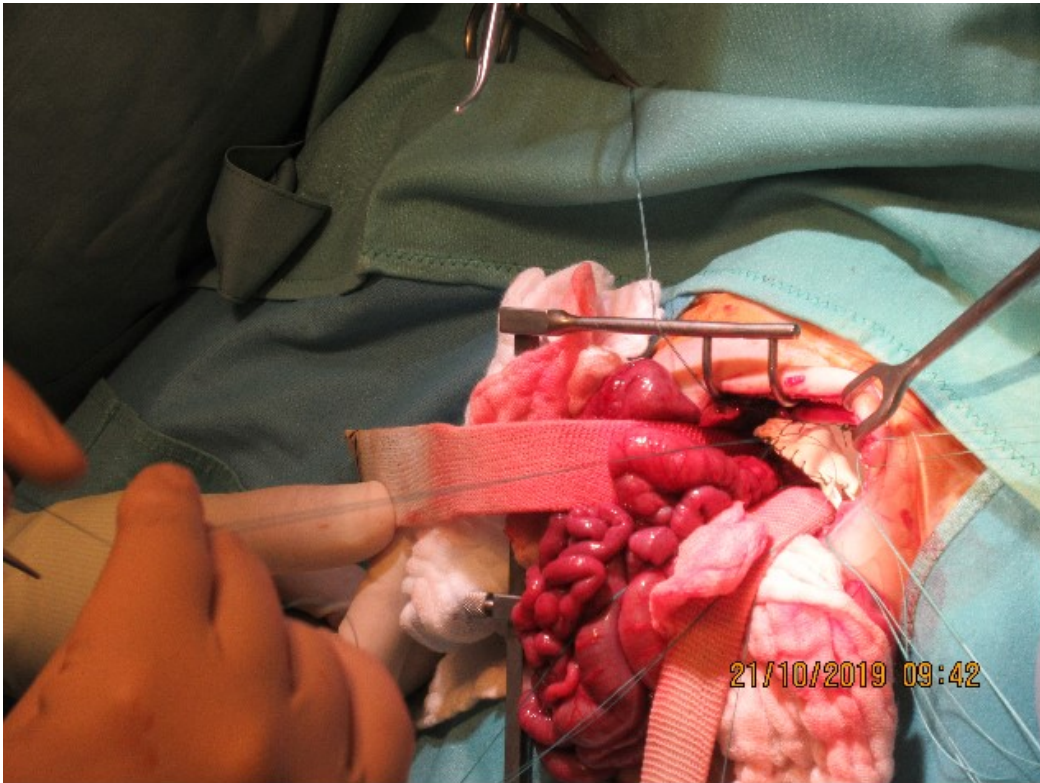


Abbildung 3: Laparotomie eines CDH-Patienten mit Anbringung eines Goretex-Patches, zum Verschluss der CDH; mit freundlicher Genehmigung von Priv.Doz.DDr.Bernhard Schwabegger

Beim Primärdefektverschluss kann die plötzliche Verkleinerung der Abdominalhöhle zu einem intraabdominellen Kompartmentsyndrom führen. Mit einem Goretex-Patch oder anderem Fremdmaterial, wirkt man diesem Mechanismus entgegen indem man den Patch kuppelförmig in die Thoraxhöhle wölbt und somit genügend Platz für die abdominalen Organe schafft (1).

Im Falle von rechtsseitigen Zwerchfeldefekten mit liver-up Position empfiehlt sich die Spaltung des Ligamentum falciforme und die anschließende Rotation der Leber um die Lebervenenachse, dies soll die Heilung fördern und Leber- sowie Gefäßschäden verhindern (86).

Einer der Vorteile diese Operationstechnik ist die Möglichkeit der gleichzeitigen Korrektur von etwaigen Malrotationen des Gastrointestinaltraktes (87). Aufgrund der guten Sicht, können auch weitere Organe beurteilt und auf Missbildungen untersucht werden.

Als Nachteile sind hier jedenfalls, das erhöhte Risiko der Ausbildung von Adhäsionen, die ausgeprägte postoperative Schmerzsymptomatik und die Größe der Operationsnarbe aus kosmetischer Sicht zu nennen (84).

1.15. 2 Laparoskopie

Ein laparoskopischer Eingriff eignet sich vor allem für die Sanierung kleinerer Zwerchfelldefekte, mit liver-down Position (31,84). Vor allem Patient*innen mit Morgagni Hernie, ein Defekt im Bereich des Trigonum sternocostale linksseitig, präsentieren sich meistens klinisch stabil und sind somit gut für minimal-invasive Eingriffe wie die Laparoskopie geeignet (8,84,87).

Vor allem aufgrund des häufigen bilateralen Auftretens der Morgagni-Hernie, ist die Laparoskopie der Thorakoskopie in diesem Falle überlegen. Weitere Vorteile sind das geringere Risiko von Adhäsionen, der kosmetische Aspekt aber auch die mildere Schmerzsymptomatik. Des Weiteren ist die schnellere Regeneration nach dem Eingriff durch die geringere Invasivität positiv hervorzuheben (84,88).

1.15.3 Thorakotomie

Die Thorakotomie stellt, wie auch die Laparotomie, einen offenen Eingriff dar. Der Vorteil liegt hier in der Möglichkeit, der guten und raschen Rückverlagerung der abdominalen Organe aus dem Thorax in das Abdomen. Die Inspektion des Abdomens ist bei dieser Technik nicht möglich. Ebenso geht der Eingriff mit stärkeren postoperativen Schmerzen einher.

Indikationen für die Thorakotomie stellen vor allem die rechtsseitige CDH, sowie Hernienrezidive dar (84).

1.15.4 Thorakoskopie

Der thorakoskopische Zugang zeigt laut einer Metaanalyse von Lansdale et al. (2010) (89) zwar keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Überlebenschancen der Patient*innen, jedoch ist die Methode mit einer höheren Rezidivrate und einer längeren Operationsdauer verbunden (84).

Einen weiteren Nachteil stellt das erhöhte intraoperative Hyperkapnie- und Azidoserisiko bei der thorakoskopischen Sanierung von Zwerchfelldefekten dar (90). Zudem ist die Möglichkeit einer Inspektion der Bauchhöhle und der Identifikation von zusätzlichen abdominalen Fehlbildungen oder gastrointestinalen Malrotationen nicht gegeben. Insgesamt eignet sich diese Technik, ähnlich wie auch der laparoskopische Zugang, also eher für unkomplizierte Formen der CDH, bei kardiorespiratorisch stabilen Patient*innen (84).

2 Material und Methoden

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde eine retrospektive, monozentrische Datenanalyse an der Klinischen Abteilung für Neonatologie des Universitätsklinikums für Kinder- und Jugendheilkunde Graz durchgeführt. Das dafür notwendige positive Ethikkommissionsvotum wurde am 24.04.2020 ausgestellt (EK-Nummer: 32-327 ex 19/20).

2.1 Studienpopulation

An der Klinischen Abteilung für Neonatologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz befanden sich von 1992-2019 insgesamt 68 Patient*innen mit kongenitaler Zwerchfellhernie in intensivmedizinischer Behandlung. Verglichen wurden demographische und klinische Parameter der Gruppe der verstorbenen Patient*innen mit jenen der überlebenden Patient*innen.

2.1.1 Inklusionskriterien

In die Studie miteinbezogen, wurden alle Früh- und Reifgeborene mit kongenitaler Zwerchfellhernie, welche sich von 1992-2019 auf der neonatologischen Intensivstation der Klinischen Abteilung für Neonatologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde im LKH-Universitätsklinikum Graz in intensivmedizinischer Behandlung befanden, unabhängig vom Geburtsort.

2.1.2 Exklusionskriterien

Alle Früh- und Reifgeborene mit kongenitaler Zwerchfellhernie, die nach einer unkomplizierten postnatalen Erstversorgung zeitnahe operativ versorgt werden konnten, und infolge eines insgesamt unkomplizierten Verlaufs in der Folge immer durch die Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie im LKH-Universitätsklinikum Graz betreut wurden und sich daher nie auf der Intensivstation der Klinischen Abteilung für Neonatologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Behandlung befanden.

2.2 Haupt- und Nebenzielgrößen

2.2.1 Hauptzielgrößen

Pränatale Diagnostik der CDH (ja/nein)

- Observed-to-Expected Lung Head Ratio (O/E LHR %) (letzter und schwerwiegendster Befund im Verlauf)
- MRT (Lungenvolumen in ml)
- Lokalisation (Li/Re)
- Eventrierte Bauchorgane (Liver-up, -down, Magen, Milz, Darm usw.)

Sectio caesarea/Spontangeburt (CC/Spon.)

Geburtsgewicht (g)

Gestationsalter (SSW)

APGAR 5

APGAR 10

NapH (Nabelschnur-pH-Wert)

Erste kindliche Blutgasanalyse:

- pH-Wert (erster arteriell gemessener Wert)
- Laktat initial
- pCO₂ initial
- pCO₂ maximal (höchster dokumentierter Messwert während gesamten Aufenthaltes)

Assoziierte Missbildungen, Genetische Befunde

ECMO (ja/nein)

Lebenstag der Operation

Mortalität (ja/nein)

Sterbetag

Long-Term-Outcome

- Rehospitalisierung

- Entwicklungsambulanzbefunde
- Befunde kinderpulmonologische Ambulanz (Lungenfunktion)

2.2.2 Nebenzielgrößen

Geburtsdatum

Geburtsort

Transfer ad Kinderchirurgie am 1. LT (ja/nein)

SNAP II-Score (Score for Neonatal Acute Physiology)

RR, pH, paO₂, FiO₂, Temperatur, Diurese, zerebrale Anfallsaktivität
(evaluiert nach 12 h postpartum)

Oxygenierungsindex (OI) (initial/maximal)

IPPV (d)

- FiO₂ (inital/maximal)
- Maximaler Beatmungsdruck (PIP) und MAP (mean airway pressure) unter SIMV Beatmung
- Maximale Beatmungsfrequenz unter SIMV Beatmung
- Exsp. Atemzugsvolumen (VT_{exp}) initial und maximal + korrespondierende Leckage (in %)

HFO (Hochfrequenz-Oszillationsbeatmung) (d)

- Beatmungsdauer (d) und Maximaler MAP (mean airway pressure) unter HFO Beatmung

NIV (CPAP/HFNC) (d)

Pulmonaler Hypertonus

- Pulmonalarterieller Druck (in % vom Systemdruck) (beim 1. Echo und vor OP)
- Persistierender pulmonaler Hypertonus (ja/nein)
- Sildenafil-Gabe (ja/nein)
- Inhalative NO-Gabe (ja/nein)
- Iloprost-Gabe (ja/nein)

Surfactant-Gabe (ja/nein)

Katecholamin-Gabe bzw. kardiosupportive Therapie (z.B. Adrenalin, Dopamin, Dobutamin, Arterenol, Neosynephrine, Simdax, Corotrop) (ja/nein)

Steroid-Gabe (ja/nein)

Relaxans-Gabe (ja/nein)

Gaströsophagealer Reflux (GÖR) (ja/nein)

Skoliose (ja/nein)

Stationäre Tage (d) (gesamte stationäre Aufenthaltsdauer bis zur Entlassung nachhause)

Obduktionsbefund

Lungengewicht (g)

Zusatzbefunde und Begleitfehlbildungen

2.3 Datenverarbeitung und Statistik

Die Erhebung der Daten erfolgte über das Krankenhausinformationssystem „Medocs“ der Steiermärkischen Krankenanstaltengesellschaft m.b.H. sowie durch nicht-digital archivierte Krankenakten.

Die erhobenen Daten der Patient*innen wurden mittels Excel 2019 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, Vereinigte Staaten von Amerika) verwaltet und anschließend bearbeitet.

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mittels deskriptiver Datenanalyse, mit Hilfe des Statistikprogrammes IBM SPSS Statistics 24 (IBM Corporation; Armonk, New York, Vereinigte Staaten von Amerika) Für metrische Daten wurden, je nach Verteilung, Median und Interquartilrange (IQR) oder Mittelwert und Standardabweichung (SD) berechnet.

Für jene nominalen Daten, welche sich nicht zur Auswertung mittels SPSS eigneten wurden die prozentuellen Anteile und Häufigkeiten berechnet.

Im Ergebnisteil dieser Arbeit wird, sofern Daten unvollständig vorlagen, dies schriftlich oder in Tabellenform erwähnt. Erfolgt diesbezüglich kein expliziter Hinweis, so waren die Daten von allen Patient*innen vorhanden. Die prozentuellen Anteile verstehen sich in diesen

Fällen als „korrigierte“ Prozentangaben und berücksichtigen somit nur jene Patient*innen, bei welchen Daten zu den jeweiligen Parametern vorhanden waren.

Als statistische Verfahren wurden zur Analyse von Gruppendifferenzen der Chi-Quadrat-Test, exakter Test nach Fisher, T-Test oder Mann-Whitney-U-Test angewendet. Es wurde ein Konfidenzintervall von 95% für jeden angewandten Test festgelegt.

2.4 Ziele der Diplomarbeit

Ziel der Diplomarbeit war es, eine retrospektive Analyse über Kurz- und Langzeit-Outcome dieser Patient*innen zu erstellen und den, in der Pränataldiagnostik erhobenen, Schweregrad der CDH mit dem tatsächlichen klinischen Verlauf in Zusammenhang zu stellen.

Im Rahmen der retrospektiven Datenauswertung wurden mittels deskriptiver Statistik die Gruppe der überlebenden der Gruppe der verstorbenen Patient*innen, unter Berücksichtigung der zugrundeliegenden Pathologie (Lokalisation, Größe des Defekts mit Eventration der verschiedenen Organe, pränataldiagnostische Größen usw.) gegenübergestellt und etwaige Zusammenhänge mit CDH- assoziierten Missbildungen aufgezeigt.

Des Weiteren wurde der Fortschritt von therapeutischen Ansätzen aus intensivmedizinischer Sicht im genannten Zeitraum 1992-2019 näher beleuchtet und ein möglicher Zusammenhang auf das Outcome der Patient*innen analysiert. Das Therapiemanagement an der Klinischen Abteilung für Neonatologie Graz orientierte sich an den seit 2010 existierenden internationalen Leitlinien des CDH EURO Consortiums (31,91) welche 2015 aktualisiert wurden, und war im Laufe der Jahrzehnte deutlichen Änderungen unterworfen.

2.5 Hypothesen und Nullhypothesen

Folgende Hypothesen sollen im Rahmen dieser Studie überprüft werden:

Hypothese 1:

Aufgrund des medizinischen Fortschritts in den letzten Jahren und Jahrzehnten hat sich das Kurz- und Langzeitoutcome von Neugeborenen mit CDH zwischen 1992 und 2019 verbessert.

Nullhypothese 1:

Trotz des medizinischen Fortschritts in den letzten Jahren und Jahrzehnten hat sich das Kurz- und Langzeitoutcome von Neugeborenen mit CDH zwischen 1992 und 2019 nicht verbessert.

Hypothese 2:

Es besteht ein Zusammenhang zwischen Mortalität und assoziierten Begleit anomalies sowie zugrunde liegenden genetischen Defekten.

Nullhypothese 2:

Es besteht kein Zusammenhang zwischen Mortalität und assoziierten Begleit anomalies sowie zugrunde liegenden genetischen Defekten.

Hypothese 3:

Die, der Pränataldiagnostik bestimmte, Observed-to-Expected Lung Head Ratio (O/E LHR %) und/oder Lungenvolumen beeinflussen das klinische Outcome.

Nullhypothese 3:

Die, der Pränataldiagnostik bestimmte, Observed-to-Expected Lung Head Ratio (O/E LHR %) und/oder Lungenvolumen beeinflussen das klinische Outcome nicht.

3 Ergebnisse

Das untersuchte Kollektiv bestand aus 47 überlebenden und 21 verstorbenen CDH-Patient*innen (n=68). Die Gesamtüberlebensrate betrug somit 69,1%.

Bedauerlicherweise konnten die Daten teilweise nur unvollständig erhoben werden. Die Gründe hierfür sind in folgendem Absatz kurz umrissen:

- In der Gruppe der Verstorbenen entschied man sich dreimal für eine palliative Versorgung der Neugeborenen, einmal wurden initiale Reanimationsmaßnahmen zwar durchgeführt, aber schließlich aufgrund ausbleibenden Therapieansprechens und der zu erwartend schlechten Prognose auf erweiterte intensivmedizinische Maßnahmen verzichtet. In diesen vier Fällen liegen somit unter anderem keine Blutwerte oder Beatmungsparameter vor.
- Zwei der verstorbenen CDH-Patient*innen wurden nicht in Graz geboren, sondern wurden von anderen Krankenhäusern nach Graz transferiert. Deshalb lagen die in der initialen Erstversorgungsphase erhobenen Werte nur unvollständig vor. Auch bei 14 der überlebenden CDH-Patient*innen, erfolgte die Entbindung und Erstversorgung in auswärtigen Krankenhäusern, mit lückenhafter Überlieferung der Werte.
- Zudem waren zu einigen CDH-Patient*innen, insbesondere zu jenen, welche vor der Jahrtausendwende geboren wurden, keine oder nur unvollständige Krankengeschichten und/oder Beatmungsprotokolle verfügbar.
- Jene CDH-Patient*innen, welche bereits in den ersten Lebenstagen an die Abteilung für Kinder- und Jugendchirurgie transferiert wurden, weisen ebenfalls lückenhafte Daten auf.
- Auch die Nachkontrollen in der Entwicklungs- und pulmonologischen Ambulanz wurden von einigen CDH-Patient*innen nicht wahrgenommen, sodass auch hier nicht von allen Patient*innen Befunde vorhanden waren. Dies mag unter anderem darauf zurückzuführen sein, dass Ambulanzbesuche sowie auch Rehospitalisierungen außerhalb der Steiermark nicht erfasst werden konnten.

3.1 Pränatale Diagnose und Geburtsmodus

3.1.1 Pränatale Diagnose

	Gesamt		Keine Angabe zur Pränataldiagnostik	CDH diagnostiziert		CDH nicht diagnostiziert		Fehldiagnose/ Missinterpretation
	n=	%	n=	n=	%	n=	%	n=
Überlebende	47	69,12%	0	24	52,17%	22	47,83%	1
Verstorbene	21	30,88%	2	15	78,95%	4	21,05%	0
Gesamt	68	100,00%	2	39	60,00%	26	40,00%	1

Tabelle 4: Pränataldiagnostik von überlebenden und verstorbenen sowie dem Gesamtkollektiv der CDH-Patient*innen

Im Gesamtkollektiv, waren bei zwei CDH-Patient*innen keine Befunde zur durchgeführten Pränataldiagnostik verfügbar.

Bei den vorliegenden Befunden der Pränataldiagnostik zeigte sich, dass der prozentuelle Anteil der pränatal diagnostizierten CDH unter den Verstorbenen größer war als jener unter den Überlebenden (siehe Tabelle 4).

Unter den Überlebenden fand sich ein Neugeborenes mit Omphalozele und CDH, wobei pränatal nur die Omphalozele, nicht aber die CDH diagnostiziert werden konnte. Diese wurde in Abbildung 5 zu den nicht pränatal diagnostizierten CDH gezählt.

Abbildung 4 bzw. 5 veranschaulichen die Verteilung von pränatal diagnostizierten und nicht diagnostizierten CDH unter den überlebenden bzw. verstorbenen CDH-Patient*innen.

Veränderungen in der Erfolgsrate der Pränataldiagnostik bei CDH-Patient*innen über den gesamten Beobachtungszeitraum werden in Kapitel 3.1.3 behandelt.

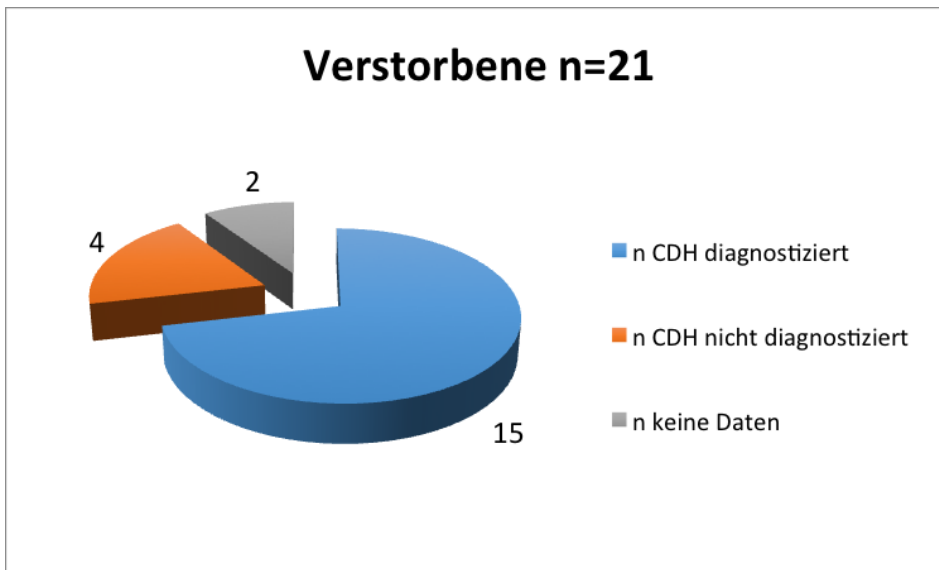


Abbildung 4: Kreisdiagramm zur Verteilung von pränatal diagnostizierten und nicht diagnostizierten CDH unter den verstorbenen CDH-Patient*innen

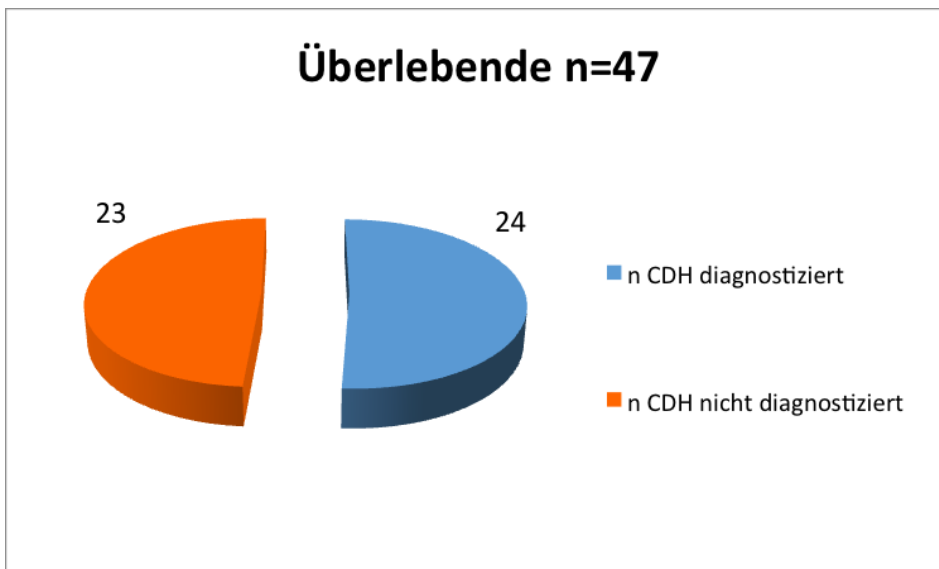


Abbildung 5: Kreisdiagramm zur Verteilung von pränatal diagnostizierten und nicht diagnostizierten CDH unter den überlebenden CDH-Patient*innen

3.1.2 Parameter der Pränataldiagnostik

3.1.2.1 Observed/Expected Lung-to-Head-Ratio

Da sowohl die O/E LHR als auch das fetale Lungenvolumen, historisch gewachsene Parameter darstellen, wurden diese, insbesondere bei den älteren Fällen noch nicht erhoben.

Es lagen zur O/E LHR nur zu 21 (30,8%) von 68 CDH-Patient*innen Daten vor.

Der Mittelwert der O/E LHR der Verstorbenen lag bei 35,8% (SD 8,5). Jener der Überlebenden lag bei 40,6% (SD 10,9). Der durchgeführte T-Test für unabhängige Stichproben ergab einen p-Wert von 0,24. Der Unterschied zwischen den Mittelwerten der beiden Gruppen, weist somit keine statistische Signifikanz auf.

Unter den verstorbenen CDH-Patient*innen (acht vorliegende Befunde) befand sich ein reifes Neugeborenes (12,5%) mit einer O/E LHR von 50%. Dieses wies jedoch eine rechtsseitige CDH mit liver-up Position und eine schwere kardiale Fehlbildung, in Form eines hypoplastischen Herzens, auf. Es zeigte sich im Obduktionsbefund eine massive Hypoplasie der linken Lunge.

Bei zwei weiteren verstorbenen CDH-Patient*innen (25,0%) wurde eine O/E LHR von > 36% bei linksseitiger CDH gemessen und eine liver-down Position diagnostiziert. Dies würde einer Überlebenswahrscheinlichkeit von > 75% und einer milden Lungenhypoplasie entsprechen. Hier lag in einem Fall eine Plazenta prävia totalis der Mutter vor, weswegen es intrapartal zu Komplikationen kam. Im Obduktionsbefund wurde eine unreife und hypoplastische linke Lunge diagnostiziert. Im zweiten Fall wurde bereits pränatal ein Mediastinalshift nach rechts festgestellt. Es war ebenfalls die linke Lunge von der Hypoplasie betroffen. Das Kind erlag schließlich einer Sepsis.

Die anderen fünf verstorbenen CDH-Patient*innen (62,5%) bewegten sich bezüglich der O/E LHR im Bereich von 26-35%. Zwei von ihnen wiesen eine liver-up Position mit linksseitiger CDH, ein Neugeborenes eine liver-down Position bei linksseitiger CDH und ein Neugeborenes eine liver-up Position bei rechtsseitiger CDH auf. Dies entspricht bei linksseitiger CDH einer moderaten Lungenhypoplasie mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von 30-60%. Das Neugeborene mit der rechtsseitigen CDH wies, bei der genannten O/E LHR, eine sehr geringe Überlebenswahrscheinlichkeit auf (40,92).

Die niedrigste O/E LHR, unter den Verstorbenen, betrug 20%. Es handelte sich hier um ein Kind mit linksseitiger CDH, liver-down Position und zusätzlich bestehender Omphalozele.

Unter den Überlebenden waren 13 Befunde zur O/E LHR vorhanden. Unter diesen fanden sich vier CDH-Patient*innen (30,8%) mit einer O/E LHR von > 45% bei linksseitiger CDH. Von ihnen zeigte ein Neugeborenes einen schweren Entwicklungsrückstand (bei liver-up) und das andere einen leichten Entwicklungsrückstand (bei liver-down). Bei zwei Kindern (15,4%) dieser Gruppe fehlten die Angaben zum Outcome.

Im Bereich von 36-45% befanden sich zwei Kinder (15,4%) mit einer liver-down Situation, wovon ein Kind einen rechtsseitigen Defekt aufwies. Zu diesen beiden Patient*innen waren ebenfalls keine Daten bezüglich des Entwicklungsstandes vorliegend. Die anderen drei

CDH-Patient*innen (23,1%), welche in diesen Bereich fielen, wiesen eine liver-up- Position bei linksseitiger CDH auf. Zwei von ihnen entwickelten sich altersgemäß, zu einem Kind fehlte diesbezüglich die Angabe.

Eine O/E LHR von 26-35 % erreichten insgesamt drei CDH-Patient*innen (23,1%). Alle von ihnen hatten linksseitige Defekte, zwei davon mit liver-down Position und ein Neugeborenes mit liver-up Position. Alle drei Patient*innen entwickelten sich altersgemäß.

Das Minimum der O/E LHR lag in der Gruppe der Überlebenden bei 18%. Es handelte sich hier um ein Kind mit schwerem Entwicklungsrückstand und PPHT. Die Mortalität ab einem Wert unter 25% liegt bei 80% (92).

3.1.2.2 Lungenvolumen

Es lagen zum Lungenvolumen zu 8 (11,7%) von 68 CDH-Patient*innen Daten vor.

Bei den verstorbenen CDH-Patient*innen waren bezüglich des totalen Lungenvolumens nur zu zwei Patient*innen Daten vorhanden. Hier wies ein Neugeborenes ein Lungenvolumen von 10 ml und das andere ein Lungenvolumen von 29,8 ml auf.

Der Median für das totale Lungenvolumen betrug, unter den überlebenden Kindern, 19,1 ml (IQR=14,23).

Aufgrund der geringen Datenlage erschien die Berechnung einer Gruppendifferenz (p-Wert) dahingehend nicht zulässig.

3.1.2.3 Defekt-Lokalisation und eventrierte Bauchorgane

Unter den verstorbenen CDH-Patient*innen fanden sich 16 linksseitige (76,2%) und fünf rechtsseitige (23,8%) Defekte.

Im Vergleich dazu waren es unter den Überlebenden 38 linksseitige (80,9%), acht rechtsseitige (17,0%) sowie ein bilateraler (2,1%) Defekt.

Der durchgeführte Chi-Quadrat-Test ergab einen p-Wert von 0,54 und widerlegte somit einen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Defektseite zwischen beiden Gruppen. Das Neugeborene mit dem bilateralen Defekt konnte in dieser Berechnung nicht berücksichtigt werden.

Bezüglich Leberposition wiesen, in der Gruppe der Verstorbenen, 12 Patient*innen (63,2%) eine liver-up Position auf. Bei 7 CDH-Patient*innen (36,8%) dieser Gruppe fand sich eine

liver-down Position. Bei zwei CDH-Patient*innen (9,5%) lag diesbezüglich keine Angabe vor.

Unter den Überlebenden konnte bei 26 CDH-Patient*innen (55,3%) eine liver-up Position und bei 21 CDH-Patient*innen (44,7%) eine liver-down Position diagnostiziert werden. Auch hier konnte mit einem p-Wert von 0,56 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen mittels Chi-Quadrat-Test nachgewiesen werden.

Tabelle 5 zeigt die prozentuelle und numerische Verteilung der eventrierten Bauchorgane beider Gruppen. Auffallend sind hier vor allem die Unterschiede bezüglich der Eventration des Magens, welche bei den verstorbenen CDH-Patient*innen weitaus häufiger vertreten waren. Unter diesen fand sich zusätzlich eine, in den Thorax verlagerte, Gallenblase, dies wurde in der Gruppe der Überlebenden nicht beobachtet. Umgekehrt fand sich unter den Verstorbenen keine intrathorakal gelegene Niere, unter den Überlebenden hingegen bei drei Patient*innen (7,0%).

Zur Eventration des Magens wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt, welcher einen p-Wert von 0,03 ergab. Es handelte sich hier somit um einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen und lässt auf eine Assoziation der Magen-Eventration mit einer erhöhten Mortalität, im untersuchten Kollektiv, schließen.

eventrierte Organe	Überlebende		Verstorbene	
	n	%	n	%
Dünndarm und Dickdarm	29	67,4	12	63,2
Dünndarm alleine	8	18,6	4	21,1
Dickdarm alleine	0	0,0	1	5,3
Milz	22	51,2	10	52,6
Magen	18	41,9	14	73,7
Niere	3	7,0	0	0,0
Pankreas	1	2,3	3	15,8
Omentum majus	1	2,3	1	5,3
Gallenblase	0	0,0	1	5,3
keine Angabe	4	9,3	2	10,5

Tabelle 5: Eventrierte Bauchorgane der verstorbenen und überlebenden CDH-Patient*innen im Vergleich

3.1.3 Geburtsmodus mit Bezugnahme auf pränatale Diagnosestellung

Insgesamt kamen zwischen 1992-2019 25 CDH-Patient*innen (36,8%) via Spontangeburt und 41 per sectionem zur Welt (60,3%), zu zwei CDH-Patient*innen (2,9%) fehlte diesbezüglich die Angabe.

In den drei betrachteten Jahrzehnten lagen sehr unterschiedliche Verteilungen bezüglich des Geburtsmodus vor.

In der Gesamtpopulation von 1992-1999 (n=13) waren sieben Spontangeborene (58,3%) und fünf via Sectio entbundene Neugeborene (41,7%) zu verzeichnen. Zu einem Kind (7,6%) fehlte in diesem Jahrzehnt die Angabe des Geburtsmodus. Unter den sieben Spontangeborenen fanden sich nur drei Patient*innen (42,9%), welche eine pränatal diagnostizierte CDH aufwiesen. Insgesamt wurden in diesem Zeitraum sechs CDH (50,0%) pränatal diagnostiziert.

2000-2011 wurden von 24 Kindern, zwölf (52,2%) spontan und elf (47,8%) via Sectio geboren. Auch in diesem Zeitraum war zu einem Neugeborenen (2,8%) diesbezüglich keine Angabe vorhanden. Es fanden sich in diesem Zeitraum nur drei pränatal diagnostizierte CDH (20,0%) unter den zwölf Spontangeborenen und insgesamt 13 (54,2%) unter allen Neugeborenen von 2000-2011.

2011-2019 kamen von insgesamt 31 CDH-Patient*innen, sechs (19,4%) via Spontangeburt und 25 (80,6%) via Sectio zur Welt. Unter den sechs Spontangeborenen, befand sich nur eine pränatal diagnostizierte CDH (16,7%). Gesamt wurden 21 (70,0%) von 30 CDH-Patient*innen pränatal detektiert.

Es lässt sich somit eine stetige Zunahme der Sectiorate über die drei beobachteten Jahrzehnte feststellen. Ebenfalls erkennt man eine deutliche Zunahme der pränatal diagnostizierten CDH über die letzten drei Jahrzehnte.

Tabelle 6 bietet einen Überblick über die Verteilung von Spontan- und Sectio-Entbindungen von überlebenden und verstorbenen CDH-Patient*innen, über den gesamten Beobachtungszeitraum sowie Angaben zur Pränataldiagnostik unter den Spontangeborenen und via Sectio-Entbundenen. Unter jenen zwei Patient*innen, zu welchen keine Angabe zum Geburtsmodus vorhanden war, befand sich ein Neugeborenes zu welchem auch keine Daten zur Pränataldiagnostik vorhanden waren. Dieses wurde in Tabelle 6 nicht berücksichtigt, weswegen die Gesamtzahl der nicht pränatal diagnostizierten CDH von jener in Tabelle 4 abweicht.

Abbildung 6-9 stellen die Verteilung von Spontangeborenen und via Sectio-Entbundenen von überlebenden bzw. verstorbenen CDH-Patient*innen, und Angaben zur Pränataldiagnostik nochmals grafisch dar.

		Überlebende		Verstorbene	
Spotangeborene		19	41%	6	30%
CDH in Pränataldiagnostik		4	21%	3	50%
Missinterpretation der Pränataldiagnostik		0	0%	0	0%
unauffällige Pränataldiagnostik		15	78%	3	50%
Keine Angabe zur Pränataldiagnostik		0	0%	0	0%
Sectio-Entbundene		27	59%	14	70%
CDH in Pränataldiagnostik		20	74%	12	86%
Missinterpretation der Pränataldiagnostik		1	4%	0	0%
unauffällige Pränataldiagnostik		6	22%	1	7%
Keine Angabe zur Pränataldiagnostik		0	0%	1	7%

Tabelle 6: Prozentuelle und numerische Anteile zur Pränatalen Diagnosestellung unter Neugeborenen, die mittels Sectio entbunden wurden und Spontangeborenen

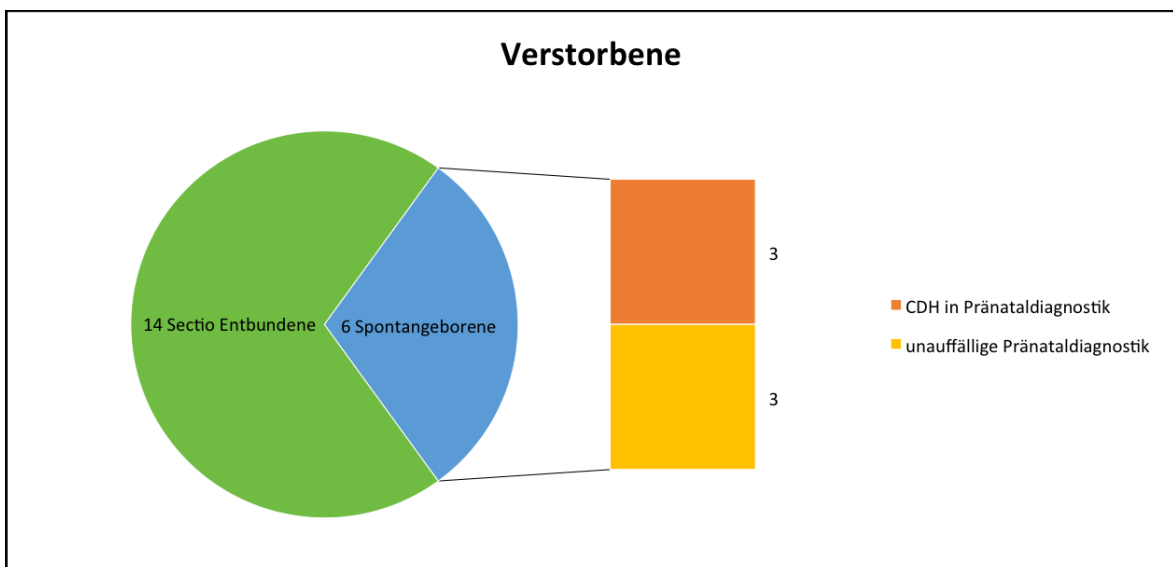


Abbildung 6: Kreisdiagramm zur Verteilung von Spontan- und Sectio-Entbindungen von verstorbenen CDH-Patient*innen und Balkendiagramm zur Verteilung der pränatalen Diagnosestellung unter verstorbenen Neugeborenen, die spontan entbunden wurden

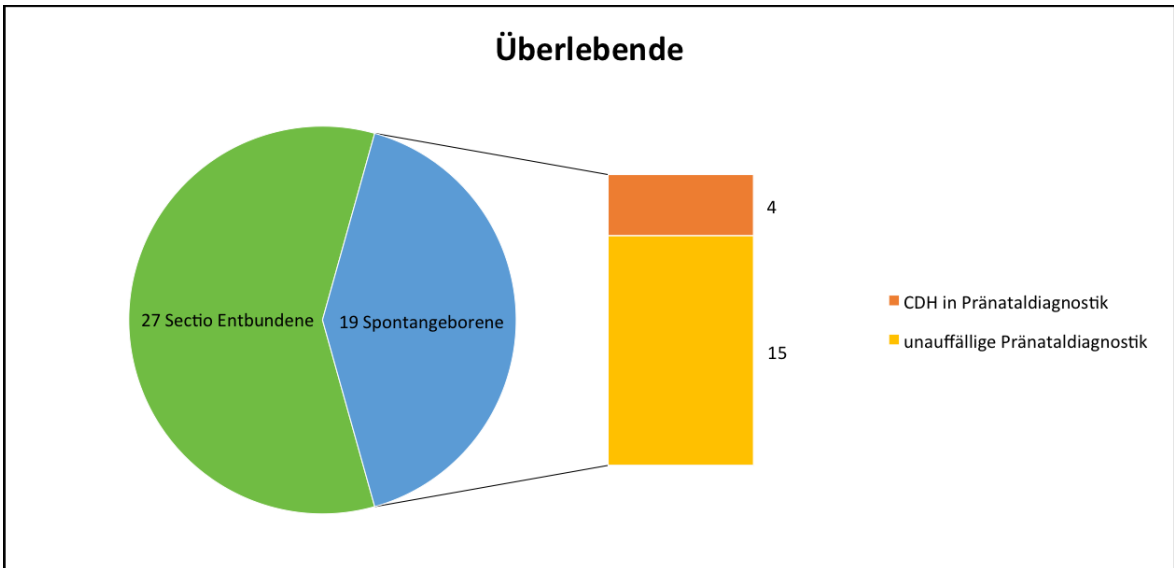


Abbildung 7: Kreisdiagramm zur Verteilung von Spontan- und Sectio-Entbindungen von überlebenden CDH-Patient*innen und Balkendiagramm zur Verteilung der pränatalen Diagnosestellung unter verstorbenen Neugeborenen, die spontan entbunden wurden

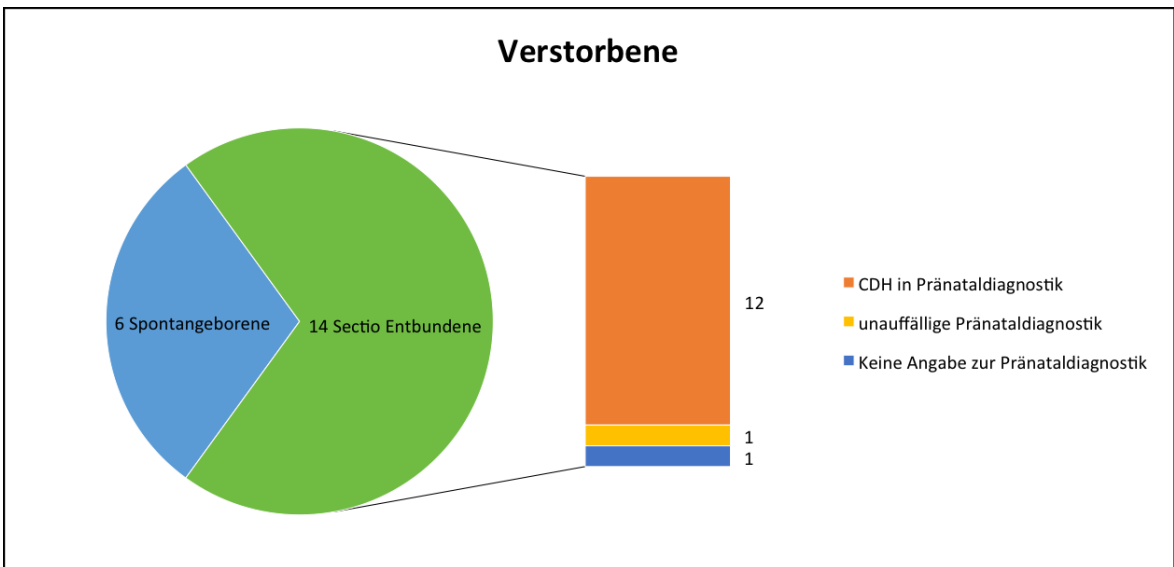


Abbildung 8: Kreisdiagramm zur Verteilung von Spontan- und Sectio-Entbindungen von verstorbenen CDH-Patient*innen und Balkendiagramm zur Verteilung der pränatalen Diagnosestellung unter verstorbenen Neugeborenen, die mittels Sectio entbunden wurden

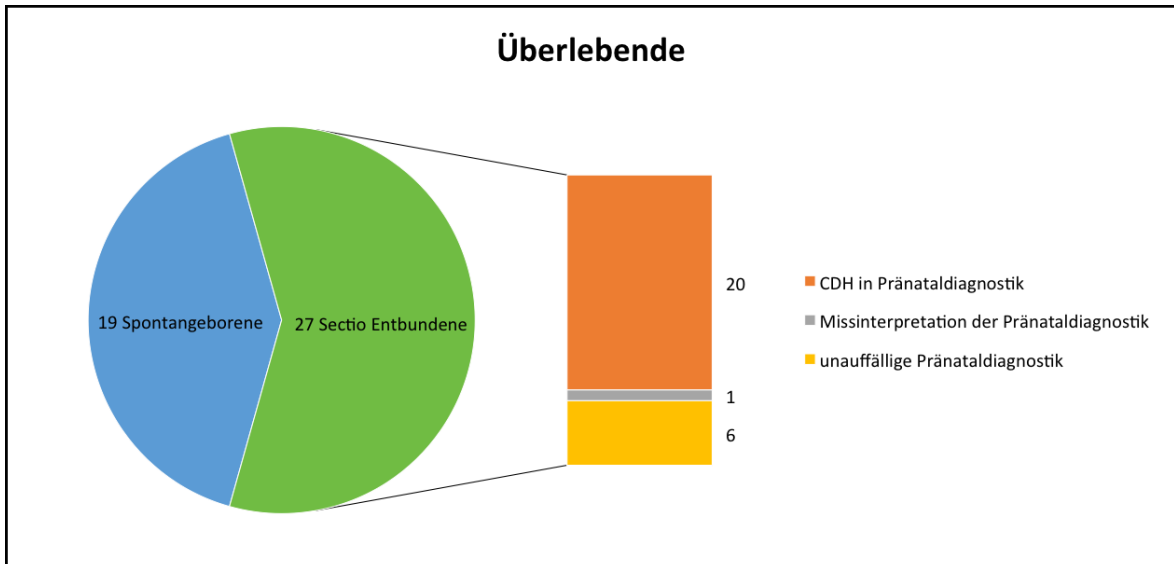


Abbildung 9: Kreisdiagramm zur Verteilung von Spontan- und Sectio-Entbindungen von überlebenden CDH-Patient*innen und Balkendiagramm zur Verteilung der pränatalen Diagnosestellung unter überlebenden Neugeborenen, die mittels Sectio entbunden wurden

3.4 Charakteristika der CDH-Patient*innen

3.4.1 Geburtsort

Unter den Verstorbenen fehlte zu einem Neugeborenen (4,7%) die Angabe des Geburtsortes.

Es wurden in dieser Gruppe zwei CDH-Patient*innen (10,0%) außerhalb des Universitätsklinikums für Gynäkologie-und Geburtshilfe Graz geboren und erst zu einem späteren Zeitpunkt auf die neonatologische Intensivstation des Universitätsklinikums für Kinder-und Jugendheilkunde transferiert.

Unter den überlebenden CDH-Patient*innen war dies bei 14 Patient*innen (29,7%) der Fall. Insgesamt kamen also 16 Kinder (23,9%) außerhalb ihres späteren Behandlungskrankenhauses zur Welt.

3.4.2 Geschlecht

	GESAMT		VERSTORBEN		ÜBERLEBT	
	n=	%	n=	%	n=	%
männlich	42	61,76%	14	66,67%	28	59,57%
weiblich	26	38,24%	7	33,33%	19	40,43%

Tabelle 7: Mortalitätsrate unter männlichen und weiblichen CDH-Patient*innen im Vergleich

Seit 1992 befanden in auf der Neonatologischen Intensivstation der Universitätsklinik für Kinder-und Jugendheilkunde Graz insgesamt mit 61,8% mehr männliche als weibliche CDH-Patient*innen in intensivmedizinischer Behandlung.

Männliche und weibliche CDH-Patient*innen wiesen, wie in Tabelle 7 dargestellt, leicht unterschiedliche Mortalitätsraten auf. Der durchgeführte Chi-Quadrat-Test ergab jedoch einen p-Wert von 0,58 und zeigte somit, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Mortalitätsraten zwischen den Geschlechtern gab.

Ergänzend dazu zeigt Abbildung 10, dass die Mortalität in beiden Gruppen (männlich vs. weiblich) in einem vergleichbaren Verhältnis steht.

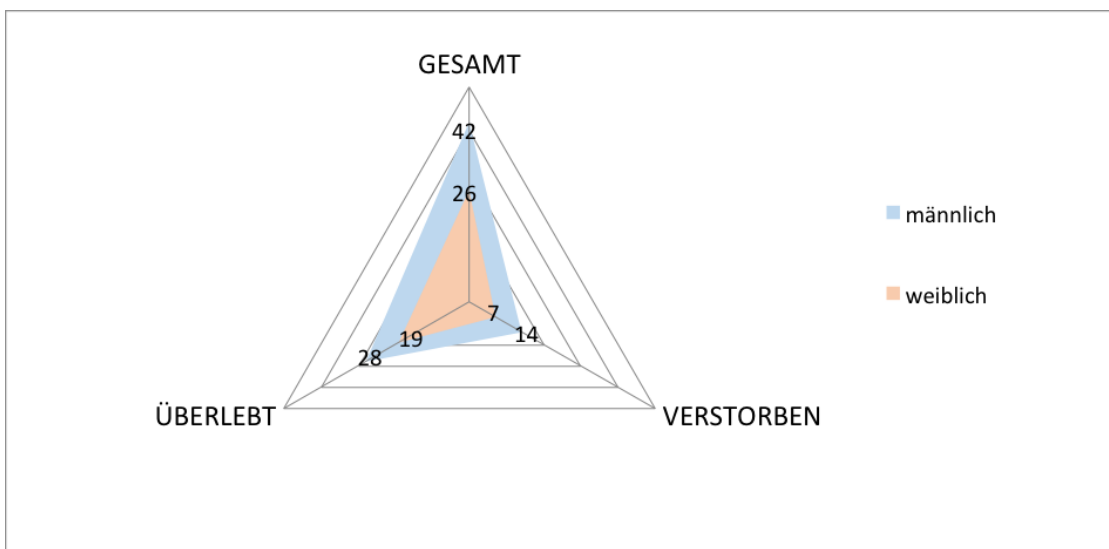


Abbildung 10: Netzdiagramm zur Mortalitätsrate unter männlichen und weiblichen CDH-Patient*innen

3.4.3 Geburtsgewicht und Gestationsalter

Das Geburtsgewicht der Verstorbenen CDH-Patient*innen betrug im Median 3015 g (IQR 780), und jenes der Überlebenden 3000 g (IQR 928).

Hinsichtlich des GA ergab sich in der Gruppe der verstorbenen CDH-Patient*innen ein Median von 38 Wochen (IQR 4) und in der Gruppe der überlebenden CDH-Patient*innen ebenfalls ein Median von 38 Wochen (IQR 3).

Der durchgeführte Mann-Whitney-U-Test ergab weder für das GG ($p=0,68$) noch für das GA ($p=0,1$) eine statistisch signifikante Gruppendifferenz.

Unter den 21 verstorbenen CDH-Patient*innen fand sich kein SFD-Kind, jedoch acht Frühgeborene (38,1%) davon kam das Jüngste mit einem GA von 24 Wochen und 746 g auf die Welt.

In der Gruppe der 47 Überlebenden befanden sich unter den Reifgeborenen zwei SFD-Kinder (4,2%) und 13 Frühgeborene (27,6 %), davon das Jüngste mit 33 Wochen und das Leichteste mit 1718 g. Es hat somit kein Neugeborenes unter 1700 Gramm mit CDH überlebt.

Um die statistische Signifikanz des Gruppenunterschiedes bezüglich der Frühgeburtsrate zu prüfen, wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Es ergab sich ein p-Wert von 0,39 und somit keine signifikant erhöhte Frühgeburtsrate unter den verstorbenen CDH-Patient*innen.

Bezugnehmend auf die Entwicklungsgambulanzbefunde der überlebenden Frühgeborenen wiesen vier CDH-Patient*innen (30,8%) eine altersgemäße Entwicklung, ein Neugeborenes (7,7%) einen leichten und drei CDH-Patient*innen (23,1%) einen schweren Entwicklungsrückstand auf. Bei den übrigen fünf frühgeborenen CDH-Patient*innen (38,5%) lagen keine Befunde vor.

3.4.4 Nabelarterien-pH-Wert (NapH)

In der Gruppe der Verstorbenen lagen 14 (66,6%) Befunde zum NapH vor. Bei den Überlebenden waren es 30 (63,8%).

Der NapH der Verstorbenen lag im Mittel bei 7,28 (SD 0,08), jener der überlebenden CDH-Patient*innen lag bei einem Mittelwert von 7,27 (SD 0,09).

Der durchgeführte T-Test für unabhängige Stichproben ergab einen p-Wert von 0,62. Somit war kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der beiden Gruppen nachweisbar.

3.5 Postnatale Versorgung

3.5.1 APGAR-Score

In der Gruppe der Verstorbenen waren zu den APGAR-Scores in Minute 5 und 10 bei 18 CDH-Patient*innen (85,7%) Daten vorhanden.

Unter den Überlebenden lagen bei 42 CDH-Patient*innen (89,4%) Daten zum APGAR 5- und bei 41 CDH-Patient*innen (87,2%) zum APGAR 10-Score vor.

Die Verstorbenen erreichten beim APGAR-5-Score im Median sechs Punkte (IQR 2) und die Überlebenden acht Punkte (IQR 3).

Auch beim APGAR-10-Score erzielten die Verstorbenen mit sieben Punkten (IQR 3), im Median einen niedrigeren Score als die Überlebenden mit acht Punkten (IQR 1,5).

Zur Überprüfung einer statistischen Signifikanz der Gruppenunterschiede wurde ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, welcher für den APGAR-5-Wert einen p-Wert von $< 0,01$ und für den APGAR-10-Score einen p-Wert von $0,01$ ergab. Es bestand somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Verstorbenen und Überlebenden Patient*innen sowohl bezüglich des APGAR-5- als auch des APGAR-10-Scores.

In der Gruppe der Verstorbenen wurden zweimal, sowohl für den APGAR-5- als auch für APGAR-10-Score nur 1 Punkt vergeben. Hier handelte es sich um ein Neugeborenes mit Trisomie 18 und Missbildungshydrozephalus und um ein Neugeborenes mit zerebraler Zyste und Plazenta prävia totalis der Mutter. Beide erhielten aufgrund infauster Prognosen keine Reanimations- oder Intensivmaßnahmen, sondern wurden im Sinne von „comfort care“ palliativ versorgt.

Der niedrigste APGAR-5-Score unter den Überlebenden betrug zwei Punkte, der niedrigste APGAR-10-Score drei Punkte. Diese beiden niedrigsten Werte wurden interessanterweise an einem Neugeborenen erhoben, welches bei späteren Kontrollen trotzdem nur einen minimalen Entwicklungsrückstand aufwies.

3.5.2 Erste kindliche Blutgasanalyse

3.5.2.1 pH-Wert

Es lagen in der Gruppe der Verstorbenen 12 (57,1%) Werte vor und in jener der Überlebenden 34 (72,3%) Werte.

Die Verstorbenen erreichten beim initialen pH-Wert nur einen Mittelwert von 6,94 (SD 0,09). In dieser Gruppe lagen das Minimum bei 6,80 und das Maximum bei 7,09. Der initiale pH-Wert in der Gruppe der Überlebenden lag im Mittel bei 7,17 (SD 0,16). Der niedrigste gemessene Wert betrug 6,90 und der höchste gemessene 7,51.

Es hat somit kein Neugeborenes mit einem initialen pH-Wert $< 6,90$ überlebt.

Sogar das Neugeborene mit dem höchsten pH-Wert unter den Verstorbenen, befand sich noch unter dem Mittelwert der Überlebenden.

Der durchgeführte T-Test für unabhängige Stichproben ergab für den pH-Wert einen p-Wert von 0,004 und bestätigte folglich, dass der pH-Wert der verstorbenen CDH-Patient*innen, im Mittel, statistisch signifikant geringer war, als jener der überlebenden CDH-Patient*innen und mit einer erhöhten Mortalität einherging.

3.5.2.2 Laktat

Der initiale Laktatwert war bei den Verstorbenen lediglich bei fünf (23,8%) CDH-Patient*innen dokumentiert.

Unter den Überlebenden lagen zu 18 (38,3%) CDH-Patient*innen Daten vor.

Der Mittelwert des erstgemessenen Laktatwertes in der Gruppe der Verstorbenen lag bei 5,6 mmol/L (SD 3,0). Jener der Überlebenden betrug im Mittel 3,5 mmol/L (SD 2,5)

Der T-Test für unabhängige Stichproben ergab einen p-Wert von 0,83. Es bestand somit kein statistisch signifikanter Unterschied der beiden Gruppen bezüglich des initialen Laktatwertes.

3.5.2.3 pCO₂

Der Mittelwert des initialen pCO₂-Wertes betrug in der Gruppe der Verstorbenen 108,1 mmHg (SD 14,08) (bei 14 vorliegenden Werten = 66,7%) und in jener der Überlebenden 70,1 mmHg (SD 19,55) (bei 37 vorliegenden Werten = 78,7%). Auch beim maximalen pCO₂ lag der Mittelwert der Verstorbenen mit 112,0 mmHg (SD 18,76) (bei 12 vorliegenden Werten) weit über jenem der Überlebenden mit 77,5 mmHg (SD 19,29) (bei 34 vorliegenden Werten). Insgesamt wiesen, in der Gruppe der Verstorbenen, nur drei Patient*innen einen initialen pCO₂-Wert unter 100,0 mmHg auf. Der Niedrigste Wert lag bei 87,0 mmHg.

Der durchgeführte T-Test für unabhängige Stichproben ergab für den initialen pCO₂-Wert einen p-Wert von 0,12 und für den maximalen CO₂-Wert einen p-Wert von 0,90. Es bestand somit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich der erhobenen pCO₂-Werte.

3.5.3 Score for Neonatal Acute Physiology and SNAP Perinatal Extension (SNAP II und SNAPPE II)

Unter den verstorbenen CDH-Patient*innen waren, aufgrund des Fehlens notwendiger Parameter zur Berechnung des SNAP II und SNAPPE II, nur für zwei Neugeborene (9,5%) Werte zum SNAP II vorliegend. Die zwei Neugeborenen erreichten 16 und 32 Punkte.

Unter den überlebenden CDH-Patient*innen waren 18 Werte (38,3%) zum SNAP II und 16 Werte zum SNAPPE II vorhanden. Für den SNAP II ergab sich hier ein Median von 9,5 Punkten (IQR 16) und für den SNAPPE II ein Median von 11,5 Punkten (IQR 21,5).

Auf die Berechnung einer Gruppendifferenz (p-Wert) wurde aufgrund der kleinen Größe der vorhandenen Werte verzichtet.

3.6 Beatmungsparameter

3.6.1 Oxygenierungsindex

In der Gruppe der verstorbenen CDH-Patient*innen waren für den initial erhobenen und den maximalen OI jeweils sieben Daten (33,3%) vorhanden.

In der Gruppe der Überlebenden waren für den initial erhobenen OI 21 Daten (44,7%) und für den maximalen OI 20 Daten (42,6%) vorhanden.

Bei den Verstorbenen betrug der mediane initiale OI 34,0 (IQR 15,0) und der mediane maximale OI 40,0 (IQR 28,0). Hier lag das Maximum des initial erhobenen OI bei 75,0. Bei diesem Neugeborenen wurde eine veno-venöse ECMO-Therapie durchgeführt.

Bei den Überlebenden betrug der mediane initiale OI 3,7 (IQR 3,96) und der mediane maximale OI 8,8 (IQR 12,40). Der höchste Oxygenierungsindex in dieser Gruppe, lag bei 65,7. Das betroffene Neugeborene erhielt eine veno-arterielle ECMO-Therapie über sechs Tage.

Sowohl für den initial erhobenen als auch für den maximalen OI ergab der Mann-Whitney-U-Test einen p-Wert von 0,001 und bestätigte somit die statistische Signifikanz der bestehenden Gruppenunterschiede. Ein hoher OI ging somit, im untersuchten Kollektiv, mit einer erhöhten Mortalität einher.

3.6.2 SIMV (*Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation*)

3.6.2.1 *Beatmungsdauer*

Bezüglich der Beatmungsdauer unter SIMV waren in der Gruppe der Verstorbenen zu 20 CDH-Patient*innen (95,2%) Daten vorhanden. Vier CDH-Patient*innen wurden nur initial oder nicht beatmet. Es handelte sich hier um drei palliativ versorgte Kinder und ein Neugeborenes, bei welchem nach initialen Reanimationsbemühungen auf weitere intensivmedizinische Maßnahmen verzichtet wurde.

In der Gruppe der Überlebenden waren zu 33 CDH-Patient*innen (70,2%) entsprechende Daten vorhanden.

Die mediane Beatmungsdauer unter den verstorbenen CDH-Patient*innen betrug zwei Tage (IQR 6). Die Überlebenden kamen im Median auf eine Beatmungsdauer von zehn Tagen (IQR 15,5).

Unter den Verstorbenen betrug die maximale Beatmungsdauer 16 Tage. Bei den Überlebenden waren es 36 Tage.

Der Mann-Whitney-U-Test ergab für die Beatmungsdauer unter SIMV einen p-Wert von $<0,001$ und konnte somit belegen, dass die überlebenden Patient*innen signifikant länger beatmet wurden als die Verstorbenen.

3.6.2.2 Inspiratorischer Sauerstoffgehalt

In der Gruppe der Verstorbenen lagen zur initialen FiO₂ bei 16 CDH-Patient*innen (76,2%) und zur maximalen FiO₂ bei 17 CDH-Patient*innen (85,0%) Daten vor. In der Gruppe der Überlebenden lagen zur initialen FiO₂ bei 42 CDH-Patient*innen (89,4%) und zur maximalen FiO₂ bei 36 CDH-Patient*innen (76,6%) Daten vor.

Der Median der initialen und maximalen FiO₂ der Verstorbenen ergab einen Wert von 100% (IQR 10 für die initiale FiO₂; IQR 0 für die maximale FiO₂). In der Gruppe der Überlebenden ergab der Median für die initiale FiO₂ 60% (IQR 60) und für die maximale FiO₂ 100% (IQR 37).

Der Mann-Whitney-U-Test ergab für die initiale FiO₂ einen p-Wert von 0,008 und für die maximale FiO₂ einen p-Wert von 0,02. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der betrachteten FiO₂-Werte war somit statistisch signifikant und bestätigt sowohl einen höheren initialen als auch maximalen Sauerstoffbedarf der verstorbenen CDH-Patient*innen.

3.6.2.3 Maximaler positiv inspiratorischer Druck

Unter den Verstorbenen lagen 12 Befunde (57,1%) und unter den Überlebenden 34 Befunde (72,3%) zum maximalen PIP vor.

In der Gruppe der Verstorbenen betrug der Median des maximalen PIP 30 mbar (IQR 12). Die überlebenden CDH-Patient*innen erreichten einen Median von 26 mbar (IQR 8).

Der durchgeführte Mann-Whitney-U-Test konnte keine statistische Signifikanz des Unterschiedes zwischen den beiden Gruppen bezüglich des maximalen PIP bestätigen, es liegt mit einem p-Wert von 0,051 aber ein Trend vor.

3.6.2.4 Maximaler mittlerer Beatmungsdruck

Zum maximalen MAP waren unter den überlebenden CDH-Patient*innen (44,7%) 21 Daten vorliegend. Unter den Verstorbenen waren nur zu zwei CDH-Patient*innen (9,5%) Daten vorhanden. Ein Neugeborenes wies dabei einen maximalen MAP von 17 mbar und das andere einen maximalen MAP von 28 mbar auf.

Der mittlere maximale MAP betrug in der Gruppe der Überlebenden 11,2 mbar (SD 2,9). Auf die Berechnung eines Signifikanzniveaus der Gruppendifferenz (p-Wert) wurde aufgrund der kleinen Stichprobengröße in der Gruppe der Verstorbenen verzichtet.

3.6.2.5 Maximale Beatmungsfrequenz

Zur maximalen Beatmungsfrequenz lagen unter den verstorbenen CDH-Patient*innen zwölf Befunde (57,14%) und unter den überlebenden CDH-Patient*innen 31 Befunde (65,96%) vor.

Die maximale Beatmungsfrequenz betrug unter den Verstorbenen im Median 60/min (IQR 15) mit einem Maximum von 80/min und unter den Überlebenden im Median 40/min (IQR 25) mit einem Maximum von 65/min.

Somit war die durchschnittliche Beatmungsfrequenz unter den Verstorbenen fast um ein Drittel höher als bei den Überlebenden.

Die statistische Signifikanz dieses Unterschiedes konnte mit dem Mann-Whitney-U-Test, welcher einen p-Wert von 0,021 ergab, bestätigt werden.

3.6.2.6 Initiales und maximales endexpiratorisches Tidalvolumen und Leckage

In der Gruppe der Verstorbenen lagen weder zum initialen noch zum maximalen expiratorischen Tidalvolumen Befunde vor. Zur Leckage waren zwei Befunde (9,5%) vorhanden, welche beide einen Wert von 90% aufwiesen.

In der Gruppe der Überlebenden waren zum initialen expiratorischen Tidalvolumen 21 Befunde (44,7%), zur zugehörigen Leckage ebenfalls 21 Befunde (44,7%) und zum maximalen expiratorischen Tidalvolumen 20 Befunde (42,6%) vorliegend.

Das initiale expiratorische Tidalvolumen betrug hier im Median 12,3 ml (IQR=11,0) mit einer medianen Leckage von 0% (IQR 49). Die maximale Leckage lag bei 90%.

Das maximale expiratorische Tidalvolumen betrug im Median 28,1 ml (IQR=16,9).

Auf die Berechnung eines Signifikanzniveaus der Gruppendifferenzen (p-Wert) wurde aufgrund der kleinen Stichprobengröße in der Gruppe der Verstorbenen verzichtet.

3.6.3 HFOV (Hochfrequenzoszillationsventilation)

3.6.3.1 Beatmungsdauer und Maximaler Mittlerer Beatmungsdruck

In der Gruppe der Verstorbenen lagen in zwölf Fällen (57,1%) Angaben zur Beatmungsdauer und in acht Fällen (38,1%) Angaben zum maximalen MAP vor. Insgesamt erhielten zwölf Patient*innen (57,1%) eine HFOV. Somit fehlten, bezüglich des maximalen MAP, Daten zu vier CDH-Patient*innen.

Unter den überlebenden CDH-Patient*innen waren zum maximalen MAP in acht Fällen (17,0%) Angaben vorhanden. Da nur acht CDH-Patient*innen eine HFOV erhielten, waren die Daten somit vollständig. Auch zur Beatmungsdauer lagen zu allen CDH-Patient*innen, welche mit HFOV therapiert wurden, Angaben vor.

In der Gruppe der Verstorbenen betrug die mittlere Therapiedauer mit HFOV 2,8 Tage (SD 4,4). Die maximale Therapiedauer betrug 17 Tage. Der maximale MAP lag im Mittel bei 16,3 mbar (SD 3,1).

Die Überlebenden wurden im Mittel 0,3 (SD=0,8) Tage mit HFOV beatmet. Sieben Patient*innen erhielten jeweils nur an einem Tag eine Therapie mit HFOV. Nur ein Neugeborenes wurde über fünf Tage und damit, unter den Überlebenden, am längsten mit HFOV therapiert. Der maximale MAP betrug in dieser Gruppe im Mittel 15,9 mbar (SD 3,6). In der Gruppe der Verstorbenen wurden insgesamt 57% der CDH-Patient*innen mit HFOV therapiert. Unter den Überlebenden waren es 17%.

Zu beiden erhobenen Parametern wurde jeweils ein T-Test für unabhängige Stichproben zur Überprüfung der statistischen Signifikanz durchgeführt.

Für die Beatmungsdauer ergab sich ein p-Wert von 0,017 und für den maximalen MAP ergab sich ein p-Wert von 0,73. Es besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der Gruppen, bezüglich der Beatmungsdauer, jedoch nicht hinsichtlich des maximalen MAP unter HFOV.

Die verstorbenen Kinder wurden dementsprechend durchschnittlich länger mittels HFOV beatmet als die überlebenden Kinder.

Des Weiteren wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt um zu überprüfen, ob sich auch die Häufigkeiten der HFOV in beiden Gruppen signifikant unterscheiden. Dieser ergab einen p-Wert von 0,0007 und bestätigt somit eine statistische Signifikanz der häufigeren Anwendung von HFOV unter den Verstorbenen.

3.6.4 Nicht-invasive Beatmung

3.6.4.1 Beatmungsdauer

Unter den verstorbenen CDH-Patient*innen erhielt kein Neugeborenes eine NIV.

Unter den Überlebenden lagen zur Dauer der NIV 23 Angaben (48,9%) vor. Der Median betrug neun Tage (IQR 7) und die maximale Dauer der NIV 84 Tage.

3.7 Pulmonaler Hypertonus

3.7.1 Pulmonalarterielle Druckmessung

In der Gruppe der Verstorbenen waren 13 Befunde (61,9%) zum initialen pulmonalen Druck und drei (14,3%) zum präoperativ gemessenen Druck vorhanden. Es wurden unter den verstorbenen CDH-Patient*innen insgesamt nur vier Kinder operiert.

Unter den Überlebenden waren 31 Befunde (65,9%) zum initial gemessenen und 32 Befunde (68,1%) zum präoperativ gemessenen pulmonalarteriellen Druck vorliegend.

Bei Betrachtung von Tabelle 8 lässt sich erkennen, dass keines der verstorbenen Kinder einen initialen pulmonalen Druck $\leq 50\%$ aufwies. Die meisten CDH-Patient*innen dieser Gruppe bewegten sich bezüglich des pulmonalarteriellen Druckes sogar im suprasystemischen Bereich. Der Median wurde hier mittels ordinaler Skalierung berechnet indem den verschiedenen Drücken, Zahlen zugeordnet wurden und ergab für den erstgemessenen Druck einen Wert von 7 (IQR 2). Die verstorbenen Patient*innen wiesen somit, im Median, Suprasystemdruck auf.

In der Gruppe der Überlebenden zeigte sich diesbezüglich eine deutlich divergierende Verteilung. Nur etwa ein Fünftel der CDH-Patient*innen hatte in der Erstmessung einen suprasystemischen Druck in den pulmonalarteriellen Gefäßen. Der numerisch dargestellte Median betrug für den erstgemessenen pulmonalarteriellen Druck unter den Überlebenden 4,5 (IQR=2) und lag somit im Median zwischen 75-100% vom Systemdruck.

Mithilfe ordinal skaliertes Darstellung der Werte, konnte der p-Wert mittels dem Mann-Whitney-U-Test für den erstgemessenen pulmonalarteriellen berechnet werden und ergab einen p-Wert von 0,021. Die statistische Signifikanz der Gruppenunterschiede konnte somit

bestätigt werden. Somit hatten die verstorbenen Kinder im Median einen höheren pulmonalarterieller Druck in der Erstmessung.

erstgemessener pulmonalarterieller Druck *	Überlebende		Verstorbene	
	n	%	n	%
<50%	6	18,2	0	0,0
50%	1	3,0	0	0,0
50-75%	6	18,2	2	15,4
75%:	3	9,1	1	7,7
75-100%	2	6,1	0	0,0
Systemdruck	8	24,2	3	23,1
Suprasystemdruck	7	21,2	7	53,8

* bezogen auf den Systemdruck

Tabelle 8: Erstgemessener pulmonalarterieller Druck von überlebenden und verstorbenen CDH-Patient*innen

Tabelle 9 stellt die präoperativ gemessenen pulmonalarteriellen Drücke dar. Der Vergleich beider Gruppen ist aufgrund der geringen Anzahl an durchgeführten Operationen an den verstorbenen CDH-Patient*innen, nicht zulässig. Jedoch fällt bei der Betrachtung der Überlebenden auf, dass der Großteil der CDH-Patient*innen, zum Zeitpunkt der operativen Sanierung, einen pulmonalarteriellen Druck von zumindest < 75% aufwies. Auch hier wurde der Median mittels ordinaler Skalierung berechnet indem den verschiedenen Drücken, Zahlen zugeordnet wurden und ergab einen Wert von 5 (IQR 4) für die verstorbenen und einen Wert von 3 (IQR 3) für die überlebenden CDH-Patient*innen. Die verstorbenen Kinder wurden somit, im Median, mit einem mit einem pulmonalarteriellen Druck von 75-100% und die überlebenden Kinder mit einem pulmonalarteriellen Druck von 50-75% operiert.

präoperativ gemessener pulmonalarterieller Druck *	Überlebende		Verstorbene	
	n	%	n	%
<50%	7	21,9	0	0,0
50%	5	15,6	0	0,0
50-75%	8	25,0	1	33,3
75%:	2	6,3	0	0,0
75-100%	3	9,4	1	33,3
Systemdruck	4	12,5	0	0,0
Suprasystemdruck	3	9,4	1	33,3

* bezogen auf den Systemdruck

Tabelle 9: Präoperativ gemessener pulmonalarterieller Druck von überlebenden und verstorbenen CDH-Patient*innen

3.7.2 Persistierender pulmonaler Hypertonus

Ein persistierender pulmonaler Hypertonus (PPH) war unter den verstorbenen CDH-Patient*innen bei 71,4% (n=15) und unter den überlebenden CDH-Patient*innen bei 34,0% (n=16) der Patient*innen nachweisbar.

Der durchgeführte Chi-Quadrat-Test ergab einen p-Wert von 0,004 und bestätigte somit, dass die verstorbenen CDH-Patient*innen signifikant häufiger einen PPH aufwiesen als die überlebenden.

3.8 Therapieansätze und deren Auswirkungen auf das Outcome

3.8.1 FETO-Patient*innen

Von allen 68 CDH-Patient*innen wurden nur zwei von ihnen, im Rahmen einer Studie, einer FETO in Leuven, Belgien, unterzogen. Von diesen beiden männlichen CDH-Patienten überlebte nur einer. Eine weitere CDH-Patientin wurde in die FETO-Studie eingeschlossen, jedoch wurde diese in die Kontrollgruppe randomisiert. Die Einschlusskriterien in dieser Studie umfassten, eine LHR < 1, liver-up Position und eine Einlingsschwangerschaft der Mutter (54).

Beide CDH-Patienten wurden diesem Eingriff 2015 unterzogen und kamen mit einem GA von 34 Wochen via Sectio zur Welt.

Der verstorbene CDH-Patient kam mit einem Geburtsgewicht von 2600 g zur Welt. Er präsentierte sich im Rahmen der Erstversorgung mit einem APGAR 5 und 10 von jeweils 6 Punkten. Der Zwerchfelldefekt befand sich in diesem Fall rechtsseitig mit Eventration von Dünndarm, Dickdarm, Gallenblase und Leber.

Die O/E LHR des Patienten betrug 33%. Bezüglich des Lungenvolumens fehlte die Angabe. Bei diesem Patienten wurden im Rahmen der Therapie Iloprost, Sildenafil, Surfactant, Katecholamine, Steroide, ein Muskelrelaxanz und iNO verabreicht. Ebenfalls wurde hier eine HFO Therapie über sieben Tage sowie die Anlage einer veno-arteriellen ECMO durchgeführt.

Der Patient verstarb schließlich am siebten Lebenstag infolge kardiorespiratorischer Insuffizienz und einer Lungenblutung. Zusätzlich erhärtete sich der Verdacht auf eine Kleinhirnblutung.

Der überlebende CDH-Patient erreichte ein Geburtsgewicht von 1980 g und einen APGAR 5 und 10 Wert von jeweils 9 Punkten. Er wies eine linksseitige CDH mit Herniation von Dünndarm, Magen, Omentum majus und Leber auf. Die O/E LHR lag bei 28% und das

geschätzte Lungenvolumen bei 12,6 ml. Im Rahmen der Therapie erhielt er Corotrop, Katecholamine, Steroide, ein Muskelrelaxanz sowie iNO und eine fünftägige HFO Therapie. Insgesamt wurde der Patient über 22 Tage invasiv und 25 Tage nicht-invasiv beatmet. An Begleitmissbildungen zeigte sich, eine beidseitige Hydrocele testis, eine Inguinalhernie sowie eine Trichterbrust. Der Patient konnte nach 69 Tagen stationären Aufenthaltes, nachhause entlassen werden.

In den Nachkontrollen der Entwicklungsambulanz, wies er eine altersgemäße Entwicklung auf. Von pulmonologischer Seite wurden ein leichtes Asthma bronchiale, sowie ein Harnatom der linken Lunge diagnostiziert.

3.8.2 Medikamentöse Therapieansätze

In Tabelle 10 wurde die Häufigkeit der Anwendung verschiedener therapeutischer Ansätze in Bezug auf das Outcome der CDH-Patient*innen dargestellt. In Tabelle 11 ist die Häufigkeit ausgewählter Therapien in Bezug auf deren Anwendung in verschiedenen Jahrzehnten aufgeschlüsselt dargestellt. In Tabelle 11 wurde die ECMO-Therapie, aufgrund der geringen Fallzahlen, nicht berücksichtigt. Diese wird separat in Kapitel 3.8.3 und die pulmonalhypertensive Therapie in Kapitel 3.8.2.2 behandelt.

Die einzelnen durchgeführten Therapien und deren Assoziation mit Mortalität und neurokognitiver Entwicklung sind in Abbildung 11 -20 dargestellt.

Betrachtet man Tabelle 10, erweckt es den Anschein, dass jene CDH-Patient*innen, welche Surfactant, ECMO-Therapie, Steroide oder ein Muskelrelaxans erhielten, eine erhöhte Mortalität aufwiesen. Die diesbezüglich durchgeführten Chi-Quadrat-Tests bzw. exakte Tests nach Fisher konnten jedoch für keine der genannten Therapieformen einen statistisch signifikanten Effekt auf die Mortalität bestätigen. Ebenso konnte auch für andere in Tabelle 10 angeführte Therapien keine signifikante Auswirkung auf die Mortalität festgestellt werden. Die errechneten p-Werte sind in Tabelle 10 dargestellt.

		Anzahl			Outcome				Mortalität		p-Wert	keine Angabe zum Outcome
		n	% Gesamt	% vorhandener Daten	normale Entwicklung	leichte EWR *	schwere EWR *	unklar	n	%		
Surfactant	ja	19	27,94%	38,00%	1	1	3	1	8	42,11%	0,64	5
	nein	31	45,59%	62,00%	9	2	1	0	11	35,48%		8
	keine Angabe	18	26,47%									
Katecholamine (ohne Milrinone)	ja	44	64,71%	75,86%	8	4	5	1	15	34,09%	0,91	11
	nein	14	20,59%	24,14%	4	0	0	0	5	35,71%		5
	keine Angabe	10	14,71%									
Milrinone	ja	13	19,12%	22,41%	3	2	1	0	3	23,08%	0,51	4
	nein	45	66,18%	77,59%	9	3	4	1	16	35,56%		12
	keine Angabe	10	14,71%									
Steroide	ja	21	33,33%	43,75%	4	2	2	0	10	47,62%	0,32	3
	nein	27	42,86%	56,25%	7	2	2	0	9	33,33%		7
	keine Angabe	15	23,81%									
Relaxans	ja	40	59,70%	66,67%	7	5	4	2	13	32,50%	0,84	9
	nein	20	29,85%	33,33%	5	0	3	0	6	30,00%		6
	keine Angabe	7	10,45%									
ECMO	ja	11	16,18%	16,18%	2	1	1	0	6	54,55%	0,06	1
	nein	57	83,82%	83,82%	12	4	6	2	15	26,32%		18

* EWR = Entwicklungsrückstand

Tabelle 10: Therapieansätze (Surfactant, Katecholamine, Milrinone, Steroide, Relaxans, ECMO) bei CDH-Patient*innen von 1992-2019 mit Bezugnahme auf Mortalität und entwicklungsneurologisches Outcome

3.8.2.1 Medikamentöse Therapien im zeitlichen Verlauf

		Anzahl			Outcome				Mortalität		keine Angabe zum Outcome
		n	% Gesamt	% vorhandener Daten	normale Entwicklung	leichte EWR *	schwere EWR *	unklar	n	%	
Surfactant (1993-1999)	ja	1	7,69%	25,00%	0	0	0	0	0	0,00%	1
	nein	3	23,08%	75,00%	0	0	0	0	2	66,67%	1
	k.A.	9	69,23%						1		
Surfactant (2000-2010)	ja	11	45,83%	68,75%	0	1	2	0	5	45,45%	3
	nein	5	20,83%	31,25%	2	1	0	0	0	0,00%	2
	k.A.	8	33,33%						0		
Surfactant (2011-2019)	ja	7	22,58%	23,33%	1	0	1	1	3	42,86%	1
	nein	23	74,19%	76,67%	7	1	1	0	9	39,13%	5
	k.A.	1	3,23%						1		
Steroide (1993-1999)	ja	4	30,77%	66,67%	1	1	0	0	0	0,00%	2
	nein	2	15,38%	33,33%	0	0	0	0	2	100,0%	
	k.A.	7	53,85%						1		
Steroide (2000-2010)	ja	5	20,83%	38,46%	0	1	1	0	3	60,00%	0
	nein	8	33,33%	61,54%	2	1	1	0	1	12,50%	3
	k.A.	11	45,83%						1		
Steroide (2011-2019)	ja	12	38,71%	41,38%	3	0	1	0	7	58,33%	1
	nein	17	54,84%	58,62%	5	1	1	0	6	35,29%	4
	k.A.	2	6,45%						0		
Relaxans (1993-1999)	ja	8	61,54%	88,89%	2	1	1	1	2	25,00%	1
	nein	1	7,69%	11,11%	0	0	0	0	0	0,00%	1
	k.A.	4	30,77%						1		
Relaxans (2000-2010)	ja	18	75,00%	81,82%	1	3	2	0	5	27,78%	7
	nein	4	16,67%	18,18%	1	0	2	0	0	0,00%	1
	k.A.	2	8,33%						0		
Relaxans (2011-2019)	ja	14	45,16%	48,28%	4	1	1	1	6	42,86%	1
	nein	15	48,39%	51,72%	4	0	1	0	6	40,00%	4
	k.A.	2	6,45%						1		
Milrinone (1993-1999)	ja	0	0,00%	0,00%	0	0	0	0	0	0,00%	0
	nein	8	61,54%	100,00%	2	1	1	0	2	25,00%	2
	k.A.	5	38,46%						1		
Milrinone (2000-2010)	ja	4	16,67%	20,00%	0	1	0	0	1	25,00%	2
	nein	16	66,67%	80,00%	2	2	2	0	4	25,00%	6
	k.A.	4	16,67%						0		
Milrinone (2011-2019)	ja	9	29,03%	30,00%	3	1	1	0	2	22,22%	2
	nein	21	67,74%	70,00%	5	0	1	1	10	47,62%	4
	k.A.	1	3,23%						1		
Katecholamine (1993-1999)	ja	6	46,15%	85,71%	2	0	1	0	2	33,33%	1
	nein	1	7,69%	14,29%	0	0	0	0	0	0,00%	1
	k.A.	6	46,15%						1		
Katecholamine (2000-2010)	ja	17	70,83%	85,00%	1	3	2	0	5	29,41%	6
	nein	3	12,50%	15,00%	1	0	0	0	0	0,00%	2
	k.A.	4	16,67%						0		
Katecholamine (2011-2019)	ja	21	67,74%	67,74%	5	1	2	0	8	38,10%	4
	nein	10	32,26%	32,26%	3	0	0	0	5	50,00%	2
	k.A.	0	0,00%						0		

* EWR = Entwicklungsrückstand

Tabelle 11: Medikamentöse Therapieansätze (Surfactant, Steroide, Relaxans, Milrinone, Katecholamine) bei CDH-Patient*innen, aufgeteilt in drei Jahrzehnte (1992-1999;2000-2010;2011-2019), mit Bezugnahme auf Mortalität und entwicklungsneurologisches Outcome

3.8.2.1.1 Surfactant

In Tabelle 11 wird ersichtlich, dass in den Jahren 1992-1999 nur eine geringe Anzahl an Daten zur endotrachealen Surfactant-Applikation bei CDH-Patient*innen vorlag. Des

Weiteren wird gezeigt, dass im Zeitraum 2000-2010 der prozentuelle Anteil der durchgeführten Surfactant-Anwendungen unter den CDH-Patient*innen am höchsten war, während die Surfactant-Anwendungen schließlich in den Jahren 2011- 2019 wieder deutlich zurückgingen.

Bei Betrachtung des entwicklungsneurologischen Outcome in Assoziation zur erhaltenen Surfactant-Therapie in Abbildung 11 und 12 fällt auf, dass sich jene Patient*innen, welche kein Surfactant erhielten, häufiger altersgemäß entwickelten.

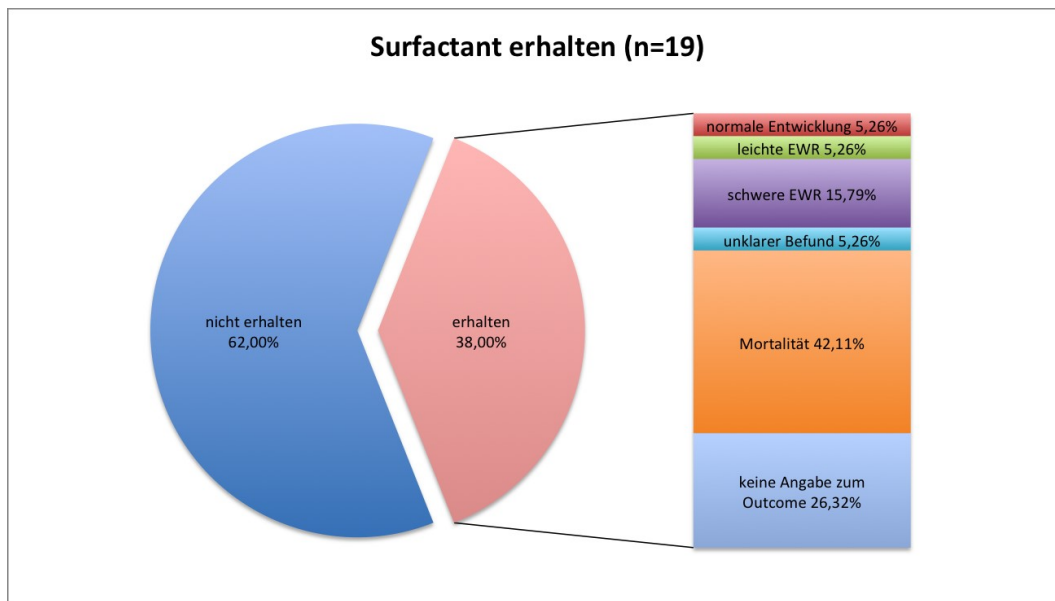


Abbildung 11: Kreisdiagramm zur Surfactant-Therapie bei CDH-Patient*innen und Balkendiagramm zu deren entwicklungsneurologischem Outcome

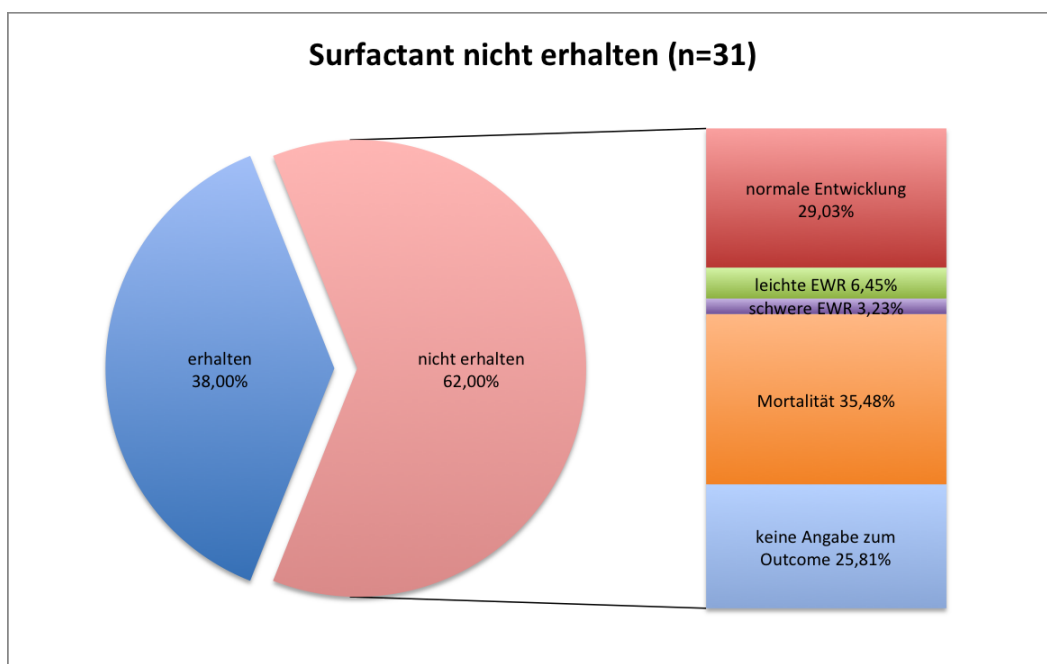


Abbildung 12: Kreisdiagramm zu CDH-Patient*innen ohne Surfactant -Therapie und Balkendiagramm zu deren entwicklungsneurologischem Outcome

3.8.2.1.2 Steroide

Die Gabe von Steroiden ging in den Dekaden von 2000-2019 mit einer Mortalität von etwa 60% einher.

Jene vier CDH-Patient*innen, welche von 1992-1999 eine Steroidtherapie erhielten, zählten zu den Überlebenden. Davon überlebte ein Neugeborenes mit sehr gutem neurologischen Outcome. Von mehr als der Hälfte der Patient*innen, welche in diesem Zeitraum geboren wurden, fehlte jedoch die Angabe zur Steroidtherapie.

Betrachtet man die Steroidtherapie über den gesamten beobachteten Zeitraum (Abbildung 13 und 14), so erscheint es, dass bei jenen CDH-Patient*innen, die keine Steroidtherapie erhielten, eine Assoziation mit besserem entwicklungsneurologischem Outcome und niedrigerer Mortalität zu finden ist.

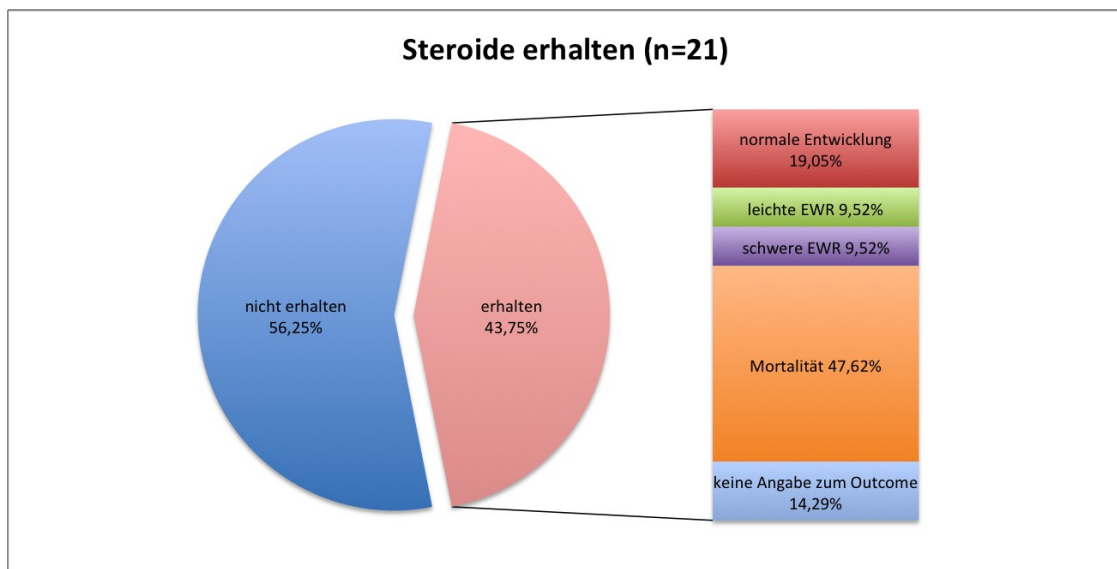


Abbildung 13: Kreisdiagramm zur Steroidtherapie bei CDH-Patient*innen und Balkendiagramm zu deren entwicklungsneurologischem Outcome

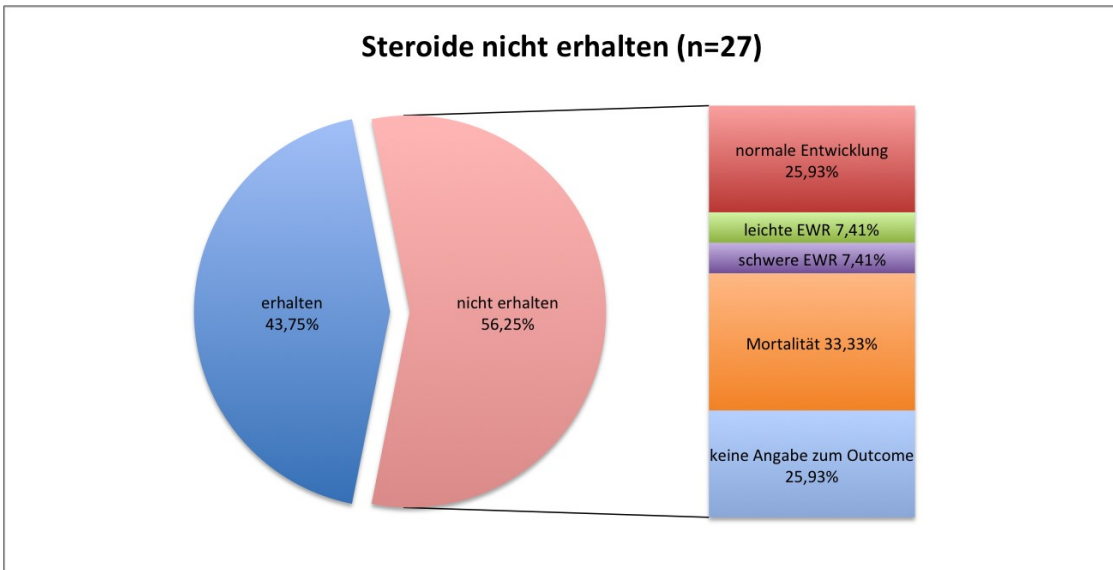


Abbildung 14: Kreisdiagramm zu CDH-Patient*innen ohne Steroid -Therapie und Balkendiagramm zu deren entwicklungsneurologischem Outcome

3.8.2.1.3 Muskelrelaxanzien

Bei der Betrachtung der Therapie mit Muskelrelaxanzien über die drei beobachteten Jahrzehnte, fällt auf, dass sich die Frequenz der Anwendung seit 2010 rückläufig zeigt. In den Jahren 2010 bis 2019 zeigten sowohl jene CDH-Patient*innen welche ein Relaxans erhielten, als auch jene denen keines verabreicht wurde, eine vergleichbare Mortalitätsrate.

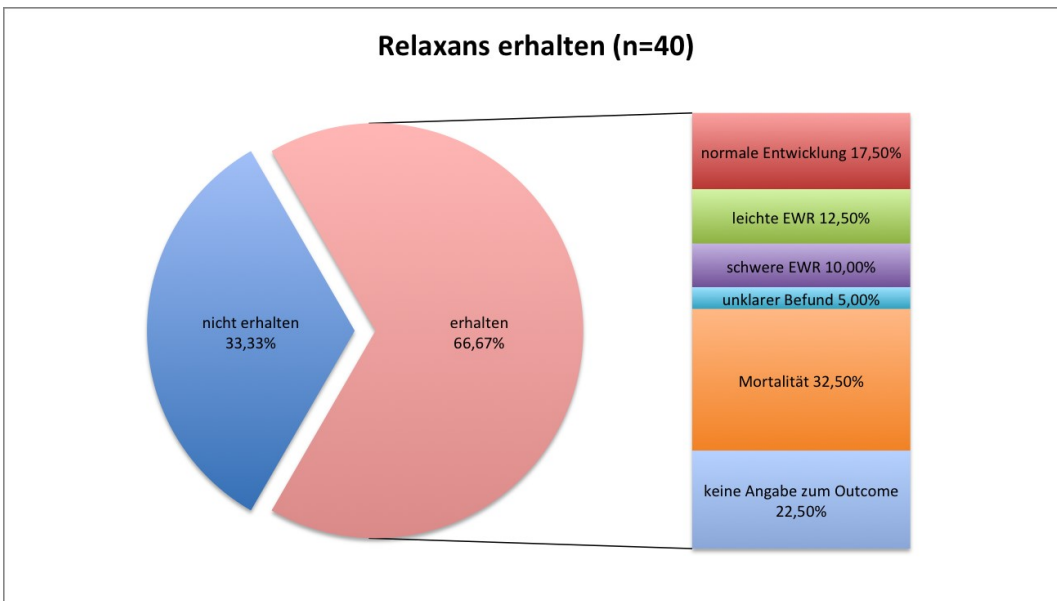


Abbildung 15: Kreisdiagramm zur Therapie mit Muskelrelaxanzien bei CDH-Patient*innen und Balkendiagramm zu deren entwicklungsneurologischem Outcome

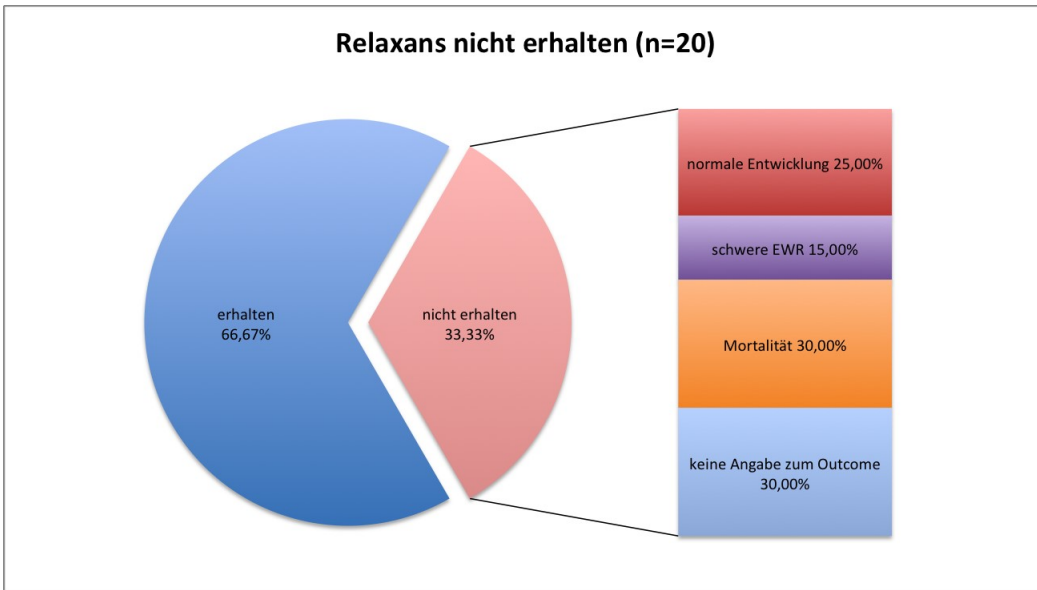


Abbildung 16: Kreisdiagramm zu CDH-Patient*innen ohne Muskelrelaxanzien-Therapie und Balkendiagramm zu deren entwicklungsneurologischem Outcome

3.8.2.1.4 Katecholamine

Betrachtet man die Therapie mit Katecholaminen im Verlauf der Jahrzehnte, so fällt auf, dass der Großteil der CDH-Patient*innen eine kreislaufunterstützende Therapie benötigen.

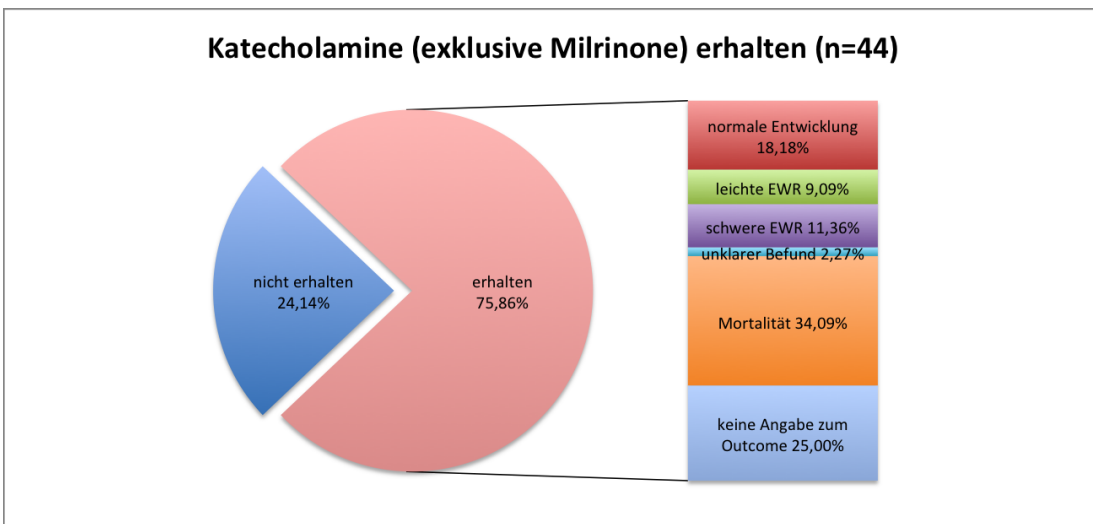


Abbildung 17: Kreisdiagramm zur Katecholamin-Therapie (ohne Milrinone) bei CDH-Patient*innen und Balkendiagramm zu deren entwicklungsneurologischem Outcome

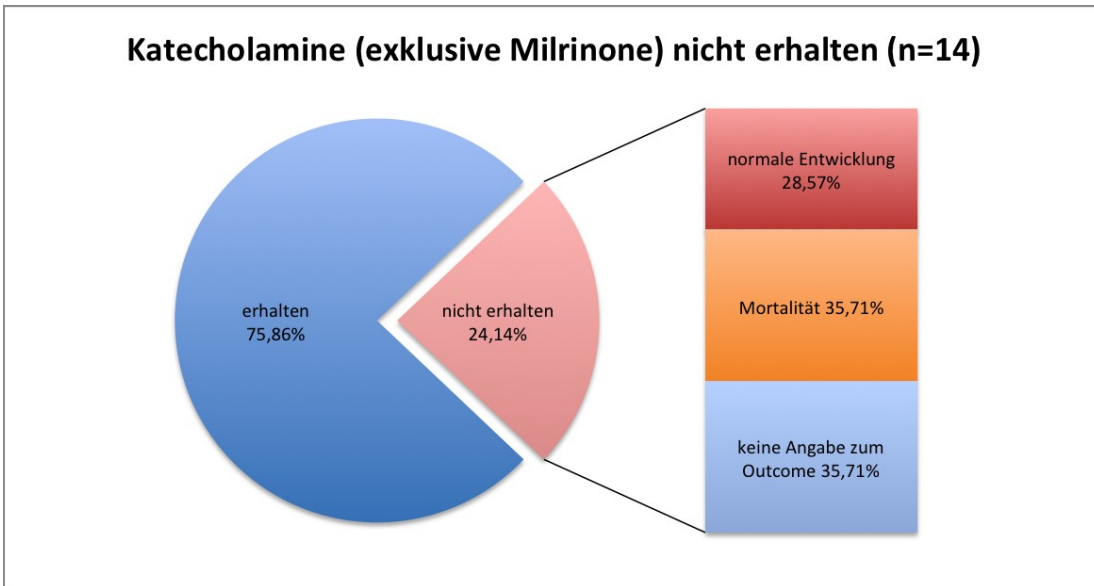


Abbildung 18: Kreisdiagramm zu CDH-Patient*innen ohne Katecholamin-Therapie (mit Ausnahme von Milrinone) und Balkendiagramm zu deren entwicklungsneurologischem Outcome

3.8.2.1.5 Milrinone

Zur Therapie mit Milrinone lagen erst ab dem Jahr 2000 Daten zu neurokognitiven Outcome und Mortalität vor. Hier verhielt sich die Mortalität bei Therapierten und nicht Therapierten, in den Jahren 2000-2010 zunächst gleich. Im Jahrzehnt darauf war die Mortalität der nicht Therapierten mehr als doppelt so hoch.

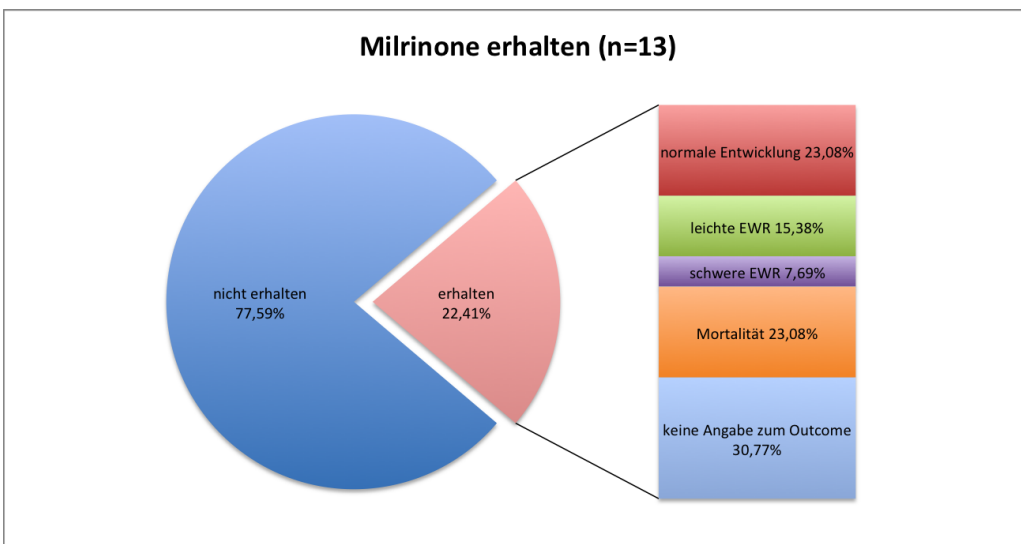


Abbildung 19: Kreisdiagramm zur Milrinone-Therapie bei CDH-Patient*innen und Balkendiagramm zu deren entwicklungsneurologischem Outcome

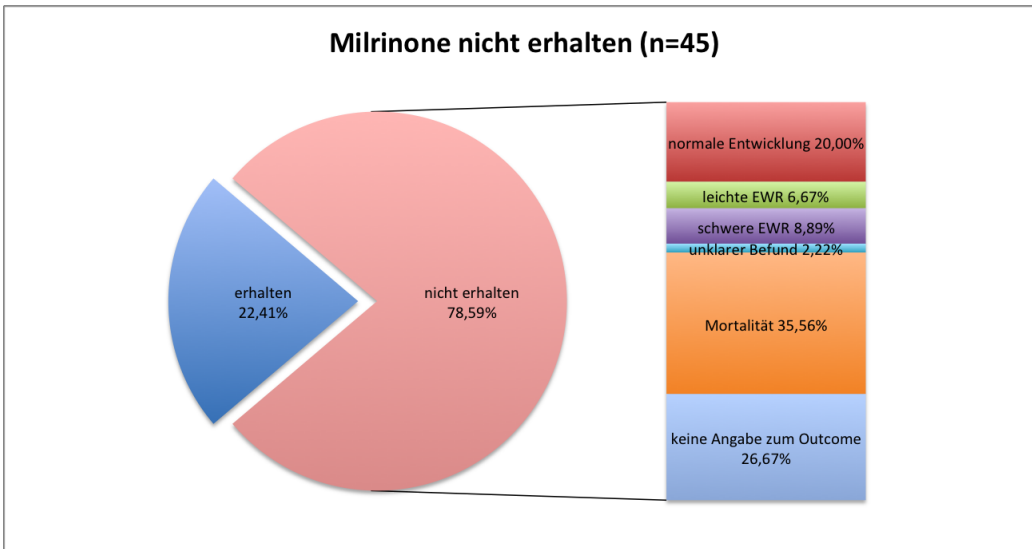


Abbildung 20: Kreisdiagramm zu CDH-Patient*innen ohne Milrinone-Therapie und Balkendiagramm zu deren entwicklungsneurologischem Outcome

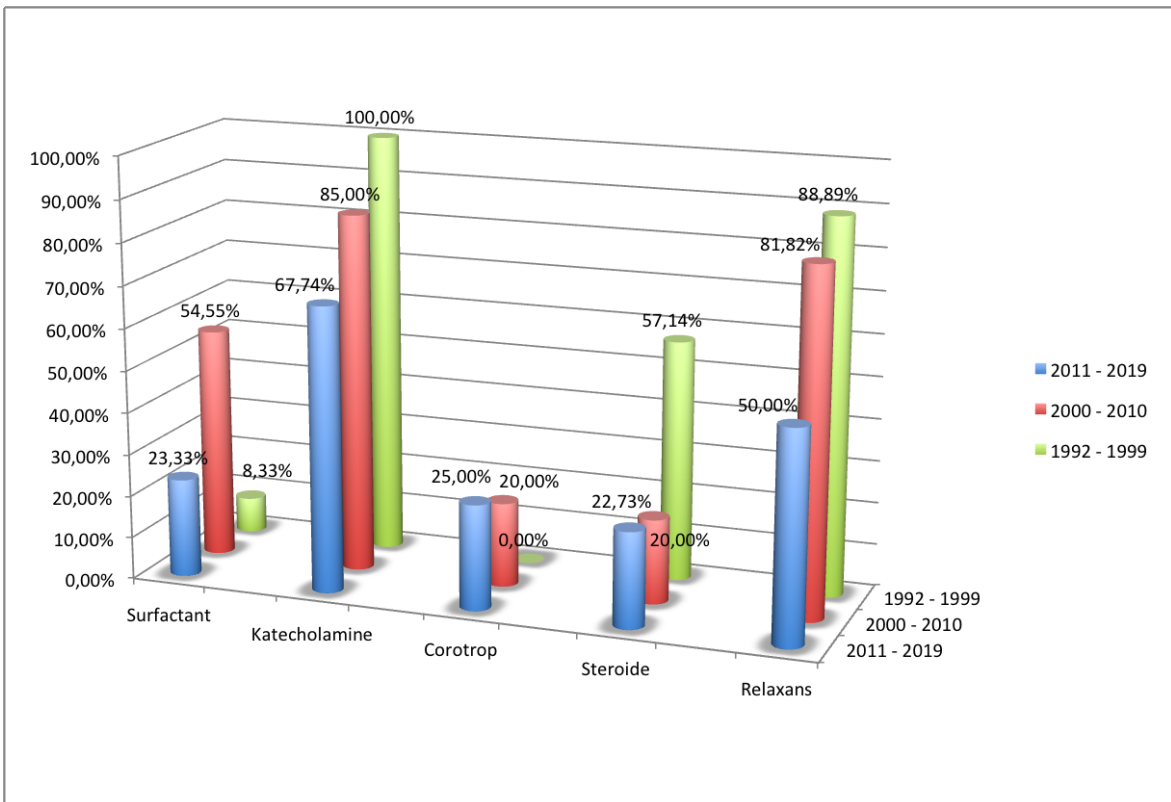


Abbildung 21: Häufigkeit des Einsatzes verschiedener Therapieansätze (Surfactant, Katecholamine, Milrinone, Steroide, Muskelrelaxantien) über verschiedene Zeiträume (1992-1999, 2000-2010, 2011-2019)

Abbildung 21 stellt die prozentuellen Anteile jener Patient*innen dar, welche mit den beschriebenen Medikamentengruppen therapiert wurden.

Der höchste Anteil an Katecholaminen wurde von 1992-1999 appliziert, in diesem Zeitraum erhielten 100% aller Patient*innen Katecholamine. Zur Corotrop-Therapie lagen in den

Jahren 1992-1999 keine Daten vor. Im Jahrzehnt darauf erhielten schon 20% der Kinder Corotrop und in den Jahren 2011-2019 stieg der Anteil der Corotrop-Gabe nochmals um 5% an.

Steroide wurden von 1992-1999 in 57% der Fälle verabreicht.

Auch bei der Gabe von Muskelrelaxanzien verhielt es sich ähnlich. Während von 1992-1999 noch fast 90% der Patient*innen ein Muskelrelaxans erhielten, waren es 2011-2019 nur noch die Hälfte aller Patient*innen.

3.8.2.2 Therapie des Pulmonalen Hypertonus

Die medikamentöse Therapie des PH, besteht aus den drei, bereits in Kapitel 1.15.3.2.4 erläuterten Medikamenten iNO, Sildenafil und Prostaglandin-I₂ (Iloprost).

In Tabelle 12 sind die drei medikamentösen Therapien im Verlauf der Jahrzehnte, in Bezug auf neurologisches Outcome und Mortalität dargestellt.

3.8.2.2.1 iNO

Bezüglich der iNO-Therapie fällt auf, dass sich die Mortalitätsrate, bei jenen CDH-Patient*innen, welche eine Therapie erhielten, in allen drei Jahrzehnten zwischen 40 und 50% bewegt.

Der größte Anteil an Kindern mit unauffälliger neurokognitiver Entwicklung in dieser Gruppe war mit 23,5% (n=4) zwischen 2011 und 2019 zu verzeichnen.

Insgesamt war das neurologische Outcome in den Jahren von 2000-2010 und 2011-2019 unter den nicht therapierten CDH-Patient*innen besser. Auch die Mortalitätsrate war hier geringer. 1992-1999 wurde kein Kind mit iNO therapiert, somit ist in diesem Jahrzehnt kein Vergleich möglich.

Die Mortalitätsrate betrug, über den gesamten Beobachtungszeitraum, unter den Therapierten 46,8% und unter jenen Patient*innen, welchen kein iNO verabreicht wurde 33,3%.

In Abbildung 22 ist zu erkennen, dass der Anteil an therapierten Patient*innen über die Jahrzehnte zunahm.

Um eine statistische Signifikanz der erhöhten Mortalitätsrate unter den Therapierten, über den gesamten Beobachtungszeitraum, zu überprüfen, wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt, welcher einen p-Wert von 0,38 ergab. Es konnte somit keine statistisch

signifikant erhöhte Mortalitätsrate, unter den mit iNO therapierten CDH-Patient*innen, festgestellt werden.

3.8.2.2.2 Sildenafil

Zur Therapie mit Sildenafil liegen erst ab dem Jahr 2000 Daten vor. Von 2000-2010 wurden 12,5% (n=3) der Kinder mit Sildenafil therapiert. Die Mortalitätsrate betrug hier 66,7%. Das überlebende Neugeborene, wies einen leichten Entwicklungsrückstand auf. Unter jenen CDH-Patient*innen, welche in diesem Zeitraum nicht mit Sildenafil therapiert wurden, war das neurologische Outcome besser und die Mortalitätsrate geringer. Es fanden sich in dieser Gruppe jeweils 11,7% (n=2) Kinder mit unauffälliger Entwicklung sowie schweren und leichten Entwicklungsrückständen.

2011-2019 wurden in etwa ein Drittel der Patient*innen mit Sildenafil therapiert. Von diesen entwickelten sich 30% (n=3) normal.

Jene CDH-Patient*innen, welche in diesem Zeitraum keine Therapie mit Sildenafil erhielten, wiesen nur in 25% (n=4) der Fälle eine unauffällige Entwicklung auf. Auch war die Mortalitätsrate in dieser Gruppe höher.

Betrachtet man den gesamten Beobachtungszeitraum so ergab sich für die Therapierten eine Mortalitätsrate von 38,4% und für jene CDH-Patient*innen, welche kein Sildenafil erhielten eine Mortalitätsrate von 31,1%.

Abbildung 22 zeigt, wie auch bei iNO, eine zunehmende Tendenz bei der Verabreichung von Sildenafil über die betrachteten drei Jahrzehnte.

Der durchgeführte Chi-Quadrat-Test zur Überprüfung der erhöhten Mortalitätsrate unter den Therapierten, über den gesamten Beobachtungszeitraum, auf statistische Signifikanz ergab einen p-Wert von 0,62. Es lag somit kein signifikanter Unterschied bezüglich der Mortalitätsrate zwischen CDH-Patient*innen welche Sildenafil erhielten und jenen die kein Sildenafil erhielten vor.

3.8.2.2.3 Iloprost

Bei Iloprost verhielt es sich bezüglich der Datenlage von 1992-1999, wie bei Sildenafil. Auch hier waren in diesem Zeitraum keine Daten zu CDH-Patient*innen, welche dieses Medikament erhielten, vorhanden.

In den Jahren 2000-2010 wurden 16,7% (n=4) der CDH-Patient*innen mit Iloprost therapiert. Die Mortalität lag bei 75% (n=3). Das überlebende Kind zeigte in den Nachkontrollen einen leichten Entwicklungsrückstand.

66,7% der CDH-Patient*innen erhielten in diesem Zeitraum kein Iloprost. Hier lag die Mortalität bei 12,5 % (n=2). Schwere und leichte Entwicklungsrückstände hatten jeweils zwei Kinder (12,5%) zu verzeichnen. Ebenfalls 12,5% (n=2) der CDH-Patient*innen entwickelten sich unauffällig.

2011-2019 wurden 22,6% (n=7) der CDH-Patient*innen mit Iloprost therapiert. Es zeigte sich hier ebenfalls eine hohe Mortalitätsrate von 71,6% (n=5). Unter den Überlebenden in dieser Gruppe, wies ein Kind (14,3%) eine leicht verzögerte, das andere eine unauffällige Entwicklung auf.

74,2% (n=23) der CDH-Patient*innen erhielten in diesem Zeitraum keine Therapie mit Iloprost. Die Mortalität betrug in dieser Gruppe 30,4% (n=7). Ebenfalls 30,4% (n=7) der Kinder entwickelten sich altersentsprechend.

Die Mortalitätsrate lag unter den Therapierten, über den gesamten Beobachtungszeitraum, bei 72,7% und bei jenen die kein Iloprost erhielten bei 23,4%.

Betrachtet man den prozentuellen Anteil der Iloprost-Verabreichungen über die Jahrzehnte (Abbildung 22), so ist auch bei diesem Therapieansatz ein Anstieg zu vermerken.

Um eine statistische Signifikanz der erhöhten Mortalitätsrate unter den Therapierten über den gesamten Beobachtungszeitraum zu überprüfen wurde auch zu Iloprost ein Exakter test nach Fisher durchgeführt. Dieser ergab einen p-Wert von 0,003. Somit zeigte sich eine signifikant erhöhte Mortalitätsrate unter jenen CDH-Patient*innen, welche eine Therapie mit Iloprost erhielten.

			Anzahl		Outcome					Mortalität	
			n	% von Gesamt	normale Entwicklung	leichte EWR	schwere EWR	unklar	keine Angabe	n	%
1992-1999	iNO	ja	5	38,5	1	0	1	0	1	2	40,0
		nein	0	0,0	0	0	0	0	0	0	0,0
		keine Angabe	8	61,5						1	12,5
2000-2010	iNO	ja	10	41,7	0	2	1	0	2	5	50,0
		nein	3	12,5	2	0	0	0	1	0	0,0
		keine Angabe	11	45,8						0	0,0
2011-2019	iNO	ja	17	54,8	4	1	1	1	2	8	47,1
		nein	12	38,7	4	0	0	0	3	5	41,7
		keine Angabe	2	6,5						0	0,0
1992-1999	Sildenafil	ja	0	0,0	0	0	0	0	0	0	0,0
		nein	8	61,5	2	1	1	0	2	2	25,0
		keine Angabe	5	38,5						1	20,0
2000-2010	Sildenafil	ja	3	12,5	0	1	0	0	0	2	66,7
		nein	17	70,8	2	2	2	0	8	3	17,6
		keine Angabe	4	16,7						1	25,0
2011-2019	Sildenafil	ja	10	32,3	3	1	2	0	1	3	30,0
		nein	20	64,5	5	0	0	1	5	9	45,0
		keine Angabe	1	3,2						1	100,0
1992-1999	Iloprost	ja	0	0,0	0	0	0	0	0	0	0,0
		nein	8	61,5	2	1	1	0	2	2	25,0
		keine Angabe	5	38,5						1	20,0
2000-2010	Iloprost	ja	4	16,7	0	1	0	0	0	3	75,0
		nein	16	66,7	2	2	2	0	8	2	12,5
		keine Angabe	4	16,7						0	0,0
2011-2019	Iloprost	ja	7	22,6	1	0	1	0	0	5	71,4
		nein	23	74,2	7	1	1	1	6	7	30,4
		keine Angabe	1	3,2						1	100,0

EWR= Entwicklungsrückstand

Tabelle 12: Therapie des pulmonalen Hypertonus (inhalatives Stickstoffmonoxid (=iNO), Sildenafil, Iloprost) im zeitlichen Verlauf aufgeteilt in drei Jahrzehnte (1992-1999;2000-2010;2011-2019), mit Bezugnahme auf Mortalität und entwicklungsneurologisches Outcome

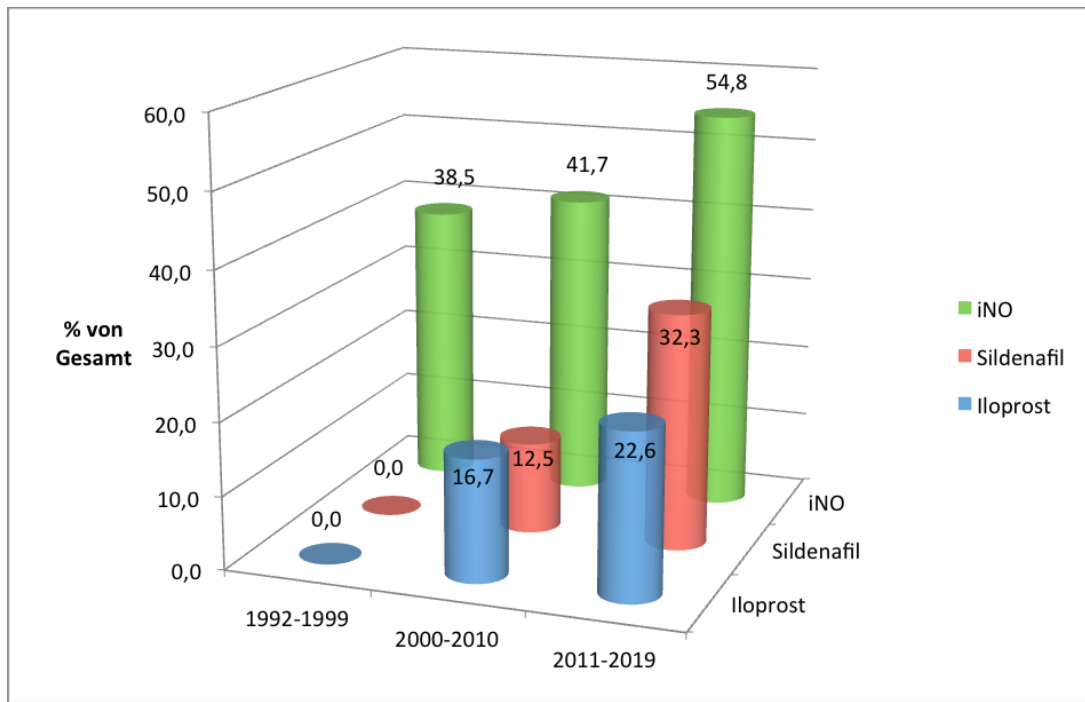


Abbildung 22: Häufigkeit des Einsatzes verschiedener Therapieansätze (inhalatives Stickstoffmonoxid (=iNO), Sildenafil, Iloprost) über verschiedene Zeiträume (1992-1999, 2000-2010, 2011-2019)

3.8.3 ECMO-Patient*innen

Insgesamt wurden an der neonatologischen Intensivstation von 1992-2019 elf CDH-Patient*innen (16,2%) einer ECMO-Therapie unterzogen. Unter diesen elf CDH-Patient*innen gab es sechs Verstorbene (54,5%) und fünf Überlebende (45,5%). Bei den implantierten ECMOs wurde bei neun CDH-Patient*innen ein veno-arterieller Zugang, bei einem Neugeborenen ein veno-venöser und bei einem Neugeborenen beide Zugänge in zeitlicher Abfolge gewählt. Die überlebenden CDH-Patient*innen wurden im Median 6 Tage (IQR 2) an der ECMO belassen. Bei vier von ihnen wurde die ECMO bereits am ersten Lebenstag installiert. Ein Neugeborenes benötigte diese Therapie erst am 5. Lebenstag. Zu den verstorbenen CDH-Patient*innen fehlte diesbezüglich die Angabe.

Betrachtet man die ECMO-Therapie im Verlauf der Jahrzehnte, so fällt auf, dass in den Jahren von 1992-1999 noch bei 33,3% (n=1) der Verstorbenen und bei 20,0% der Überlebenden (n=2) also insgesamt bei 23,0% (n=3) der CDH-Patient*innen in diesem Zeitraum, eine ECMO implantiert wurde.

Von 2000-2010 war dies bei 40% (n=2) der verstorbenen aber nur bei 10,5% (n=2) der überlebenden Kinder und insgesamt bei 16,6% (n=4) aller Patient*innen der Fall.

Im darauffolgenden Jahrzehnt wurde bei 23,1% (n=3) der verstorbenen und 5,5% (n=1) der überlebenden CDH-Patient*innen eine ECMO-Therapie durchgeführt. Insgesamt waren es in diesem Jahrzehnt 12,9% (n=4).

Die ECMO-Patient*innen aus beiden Gruppen, unter Betrachtung verschiedener Parameter, sind in Tabelle 13 dargestellt.

	ECMO Überlebende (n=5)	k.A.	ECMO Verstorbene (n=6)	k.A.
Gestationsalter in Wochen	39,0 (SD 1,41)	0	37,8 (SD 2,32)	0
Geburtsgewicht in Gramm	3227 (SD 215,52)	0	3220 (SD 417,55)	0
Defekt rechts	2 (40%)	0	3 (50%)	0
Liver-Up	4 (80%)	0	5 (83,3%)	0
Stationäre Tage	58 (IQR 36)	0	9 (IQR 7)	0
Zeitpunkt der OP (in Lebenstagen)	7 (IQR 10,5)	0	7 (IQR 5)	2x keine OP
kardiale Defekte	3 (60%)	0	5 (83,3%)	0
iNO	3 (60%)	2	6 (100%)	0
Katcholamine	5 (100%)	0	6 (100%)	0
HFOV	5 (100%)	0	5 (83,3%)	0

k.A.= keine Angabe

ECMO = Extracorporale Membranoxygenierung

iNO = inhalatives Stickstoffmonoxid

HFOV= Hochfrequenzoszillationsventilation

Tabelle 13: ECMO-Therapie von verstorbenen und überlebenden CDH-Patient*innen mit Bezugnahme auf ausgewählte Parameter

Es fällt auf, dass sich die ECMO-Patient*innen beider Gruppen sowohl bezüglich des GA als auch des Geburtsgewichtes im Normbereich bewegen und augenscheinlich keine Unterschiede aufweisen.

Bezüglich der Therapie ließ sich aus den Daten ablesen, dass 100% der ECMO-Patient*innen in beiden Gruppen Katecholamine erhielten. Unter den überlebenden Kindern erhielten alle eine HFOV und unter den verstorbenen waren es fünf Patient*innen (83,3%). Ebenfalls wurden allen verstorbenen und drei überlebenden ECMO-Patient*innen (60%), iNO verabreicht.

Die Gesamtmortalität unter den ECMO-Patient*innen betrug 54,6% und unter jenen Patient*innen welche keine ECMO-Therapie erhielten 26,3%.

Der durchgeführte Chi-Quadrat-Test, zur Überprüfung der statistischen Signifikanz der Gruppenunterschiede bezüglich der Mortalitätsrate ergab einen p-Wert von 0,06. Somit bestand kein signifikanter Unterschied, hinsichtlich der Mortalitätsrate, zwischen jenen CDH-Patient*innen welche eine ECMO erhielten und jenen die keine erhielten.

Abbildung 23 und 24 veranschaulichen und vergleichen das Outcome jener CDH-Patient*innen, welche eine ECMO Therapie erhielten beziehungsweise nicht erhielten.

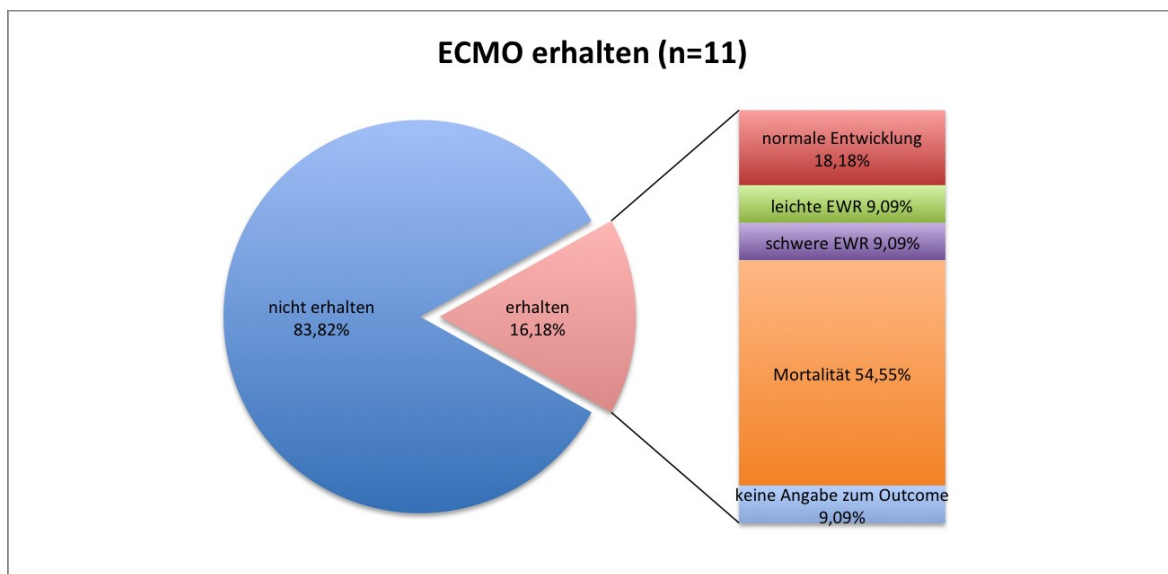


Abbildung 23: Kreisdiagramm zur ECMO-Therapie bei CDH-Patient*innen und Balkendiagramm zu deren entwicklungsneurologischem Outcome sowie Mortalitätsrate

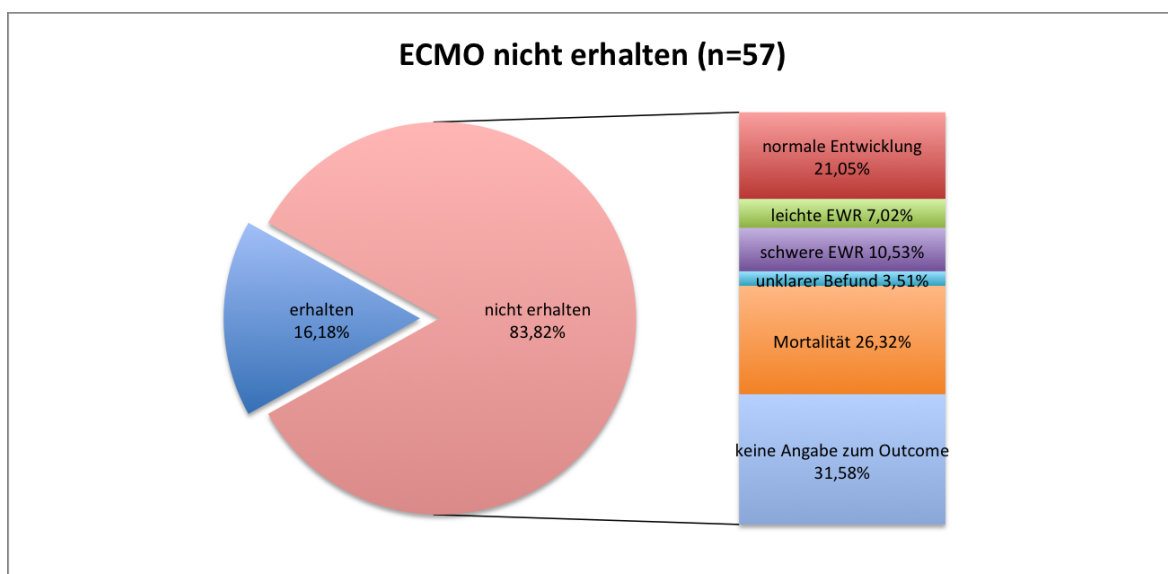


Abbildung 24: Kreisdiagramm zu CDH-Patient*innen ohne ECMO-Therapie und Balkendiagramm zu deren entwicklungsneurologischem Outcome sowie Mortalitätsrate

3.9 Begleitmissbildungen und Gastroösophagealer Reflux

In der Gruppe der Verstorbenen fanden sich insgesamt bei 85,7% der CDH-Patient*innen Begleitmissbildungen.

Unter den überlebenden CDH-Patient*innen wurden bei 84,8% Begleitmissbildungen festgestellt. Mit Ausnahme von einem überlebenden Neugeborenen (2,1%) waren diesbezüglich alle Befunde vorliegend.

Eine Übersicht über die Verteilung aller Komorbiditäten, unter den verstorbenen und überlebenden CDH-Patient*innen, bietet Tabelle 14.

Komorbiditäten	Überlebende		Verstorbene	
	n	% (korrigiert)	n	%
kardial	14	30,4	13	61,9
chromosomal/Syndrome	4	8,7	4	19,0
urogenital	14	30,4	3	14,3
abdominell	18	39,1	5	23,8
Skoliose	4	9,1	1	4,8
GÖR *	31	70,5	0	0,0
sonstige	19	41,3	6	28,6
keine	7	15,2	3	14,3

*GÖR= Gastroösophagealer Reflux

Tabelle 14: Begleitmissbildungen und Komorbiditäten bei überlebenden und verstorbenen CDH-Patient*innen; die korrigierten Prozentwerte wurden anhand jener Patient*innen berechnet, zu welchen Befunde zum Vorliegen oder Fehlen von Begleitmissbildungen vorhanden waren, die restlichen Patient*innen wurden in dieser Berechnung nicht berücksichtigt

61,9% der verstorbenen CDH-Patient*innen hatten kardiale Defekte.

Es fanden sich vier Neugeborene mit ASD, drei mit großem PDA, zwei mit Aortenisthmusstenose, zwei mit Ventrikelseptumsdefekt (VSD), und jeweils ein Neugeborenes mit hypoplastischem Aortenbogen, hypoplastischem Herzen, Trikuspidalinsuffizienz, Vorhofseptumsaneurysma und überreitender Aorta.

Die chromosomalen Auffälligkeiten betrafen 19% der verstorbenen CDH-Patient*innen. Davon waren zwei Neugeborene von einer Trisomie 18 und ein Neugeborenes von einer

Mikrodeletion am Chromosom 12 betroffen. Bei einem Neugeborenen ergab sich, aufgrund zahlreicher Hinweise, ein Verdacht auf ein syndromales Geschehen, welches jedoch nicht näher bestimmt werden konnte.

14,2% der verstorbenen CDH-Patient*innen wiesen urogenitale Fehlbildungen auf. Darunter fanden sich zwei Neugeborene mit Hydronephrose, jeweils ein Neugeborenes mit beidseitigem Kryptorchismus, Hydrocele testis, singulärer Nabelarterie, Nierenzyste und Formanomalie der Niere.

Abdominelle Begleitmissbildungen lagen bei 23,8% der CDH-Patient*innen in der Gruppe der Verstorbenen vor. Unter Ihnen waren sechs Neugeborene mit Upside-down-Magen, ein Neugeborenes mit Omphalozele und eines mit Formanomalie der Leber zu finden.

Die übrigen Missbildungen, welche bei 28,6% der verstorbenen CDH-Patient*innen auftraten, verteilten sich auf eine Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte, eine Lippenspalte, eine zerebrale Zyste, einen Klumpfuß, eine Megacisterna magna, einen Lungensequester, eine abnorme Konstellation der Vena Cava inferior und Vena Azygos, sowie einen Situs inversus.

In der Gruppe der Überlebenden waren 30,4% der CDH-Patient*innen von kardialen Defekten betroffen. Es fanden sich hier acht Neugeborene mit Atriumseptumsdefekt (ASD), vier mit Vorhofseptumsaneurysma, vier mit Dextroversio cordis, zwei mit Pulmonalarterienstenose, zwei mit hypertropher Kardiomyopathie, und jeweils ein Neugeborenes mit Trikuspidalinsuffizienz, missgebildetem Ductus arteriosus Botalli, PDA mit hämodynamischer Relevanz, Ventrikulomegalie, quergelagertem Herzen, Aortenisthmusstenose, Septumsdyskinesie und ausgeprägtem Kinking des Aortenbogens. Die vier genetischen Abnormalitäten, von welchen 8,7 % der Überlebenden betroffen waren, beinhalteten ein Duane Syndrom, ein Cantrell-Syndrom, ein Simpson Gholabi-Behmel-Syndrom und eine STX-WBI-Mutation mit West-Syndrom.

Unter den 30,4% der CDH-Patient*innen dieser Gruppe mit urogenitalen Fehlbildungen fanden sich sieben Neugeborene mit nicht deszendierten Hoden, zwei mit Vesicourethralem Reflux, zwei mit Hydronephrosen, zwei mit zystischen Ovarien, und jeweils ein Neugeborenes mit beidseitig polyzystischen Nieren, Doppelnieren mit erweitertem Nierenbecken, Nierendysplasie, Ureterabgangsstenose, Phimose, Pendelhoden, Anorchidie, Hypospadie, Utriculus prostaticus und beidseitigen Hydrocele testis.

Abdominelle Fehlbildungen waren bei 39,1% der überlebenden CDH-Patient*innen zu finden. Darunter waren elf Neugeborene mit Malrotation des Darmes, zwei mit Meckeldivertikel, zwei mit axialer Hiatushernie, und jeweils ein Neugeborenes mit

Rektusdiastase, Upside-Down-Stomach, Omphalozele, Umbilicalhernie, Gastroschisis und atypisch gelegener schmetterlingsförmiger Leber.

Zu den wichtigsten Begleitmissbildungen, welche keiner Kategorie zugeordnet und deshalb unter „Sonstige Missbildungen“ erfasst wurden, zählten in der Gruppe der Überlebenden unter anderem jene einer Trichterbrust, welche bei 9 CDH-Patient*innen zu finden war. Zusätzlich fanden sich drei Neugeborene mit Lungesequester, drei mit Mikrozephalus, drei mit Inguinalhernien, zwei mit kongenitale pulmonale Atemwegsmalformation, und jeweils ein Neugeborenes mit Makroglossie, Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte, Omphalozele und Dysmorphie des Gesichtsschädels.

Beim Vergleich der beiden Gruppen fällt auf, dass der Anteil der kardialen Begleitmissbildungen und der chromosomalen Abnormitäten, unter den verstorbenen CDH-Patient*innen fast doppelt so hoch war, als jener der überlebenden.

Der bezüglich der kardialen Begleitmissbildungen durchgeführte Chi-Quadrat Test ergab einen p-Wert von 0,015 und bestätigte somit einen signifikant erhöhten Anteil an kardialen Fehlbildungen unter den verstorbenen CDH-Patient*innen, verglichen mit den überlebenden CDH-Patient*innen.

Der exakte Test nach Fisher für die chromosomalen Anomalien und Syndrome ergab einen p-Wert von 0,25 und konnte demzufolge keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede bestätigen.

Unter den überlebenden Kindern fanden sich häufiger urogenitale und abdominelle Fehlbildungen und auch bei den übrigen Begleitmissbildungen waren die prozentuellen Anteile in dieser Gruppe höher.

Der durchgeführte Chi-Quadrat-Test bzw. exakter test nach Fisher ergab für die urogenitalen Fehlbildungen einen p-Wert von 0,23 und für die abdominellen Fehlbildungen einen p-Wert von 0,22. Die Gruppenunterschiede wiesen somit keine statistische Signifikanz auf.

Insgesamt hatten, unter den überlebenden CDH-Patient*innen, sieben (15,2%) keine dokumentierten Fehlbildungen.

In der Gruppe der Verstorbenen waren es nur drei (14,3%). Hier muss jedoch beachtet werden, dass in einem dieser Fälle kein Obduktionsbefund vorlag und in einem weiteren nur eine Totenbeschau stattfand.

Eine Skoliose fand sich in der Gruppe der Verstorbenen nur einmal (4,8%) (bei fünf fehlenden Befunden) und unter den Überlebenden bei vier CDH-Patient*innen (9,5%) (bei vier fehlenden Befunden).

Ein weiteres Beschwerdebild, welches sehr häufig mit einer CDH vergesellschaftet ist, stellt der Gastroösophageale Reflux (GÖR) dar.

Unter den verstorbenen CDH-Patient*innen wurde kein GÖR diagnostiziert. Dies liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit daran, dass diese verstarben, bevor die Diagnose gestellt werden konnte.

Bei 31 (70,5%) der überlebenden CDH-Patient*innen wurde ein GÖR diagnostiziert. Bei vier Patient*innen waren diesbezüglich keine Daten vorhanden.

3.10 Zeitpunkt der Operation

Unter den verstorbenen CDH-Patient*innen wurden insgesamt nur vier Neugeborene (19%) operiert. Hier ergab der Median einen Wert von 5,5 Lebenstagen (IQR 4,5).

In der Gruppe der Überlebenden wurde der Median berechnet. Dieser ergab, dass die CDH-Patient*innen in dieser Gruppe im Median am 3. Lebenstag (IQR 4) operativ versorgt wurden.

3.11 Stationäre Aufenthaltsdauer

Die überlebenden CDH-Patient*innen verbrachten im Median 48 Tage (IQR 40) im stationären Setting. Hier fehlte die Angabe zu zwei CDH-Patient*innen. Der längste stationäre Aufenthalt betrug 207 Tage, der kürzeste 12 Tage.

In der Gruppe der Verstorbenen entsprach die Aufenthaltsdauer dem Todeszeitpunkt. Die CDH-Patient*innen verstarben im Median am dritten Lebenstag (IQR 8). Der längste Aufenthalt dauerte 20 Tage. Acht Patient*innen (38,1%) verstarben bereits innerhalb des ersten Tages auf der neonatologischen Intensivstation.

3.12 Todesursache und Lungengewicht

Die Todesursachen der verstorbenen CDH-Patient*innen wurden den Obduktionsbefunden entnommen. Diese waren bei sieben Kindern (33,3 %) nicht vorhanden, da in diesen Fällen keine Obduktion oder nur eine Totenbeschau stattgefunden hatte. Bei zwei CDH-Patient*innen (9,5%) war keine Todesursache dokumentiert. Die Todesursachen waren in

sechs Fällen (28,6%) auf eine respiratorische Insuffizienz zurückzuführen. Die restlichen Todesursachen verteilten sich jeweils einmal (4,8%) auf eine ventrikuläre Rechtsherz-Dilatation, ein rasch progredientes Myokardversagen, ein Herzversagen bei funktioneller Obstruktion beider Kreisläufe, ein Multiorganversagen im Rahmen einer septischen Episode, eine Sepsis induzierte pulmonalhypertensive Krise mit konsekutiver disseminierter intravasaler Gerinnung und ein therapierefraktäres Herzversagen.

Das Lungengewicht wurde ebenfalls im Rahmen der Obduktion erhoben. Der Median betrug hier 14,9 g (IQR 11).

3.13 Rehospitalisierungen

Die erhobenen Daten der folgenden zwei Kapitel, beziehen sich auf die Gruppe der überlebenden CDH-Patient*innen, da alle verstorbenen CDH-Patient*innen bereits im Krankenhaus verstorben sind und somit keine Rehospitalisierungen oder pulmonologischen Nachkontrollen stattfanden.

Die erhobenen Daten ergaben, dass bei 31 CDH-Patient*innen aus verschiedenen Gründen eine stationäre Wiederaufnahme erfolgte. Das entspricht einer Rehospitalisierungsrate von 83,8%. Von 16 CDH-Patient*innen (34,04%) fehlte diesbezüglich die Angabe.

Unter den Reshospitalisierungen fanden sich elf stationäre Aufnahmen aufgrund eines respiratorischen Infektes, neun zur Abklärung eines GÖR, neun infolge abdomineller Komplikationen, sieben zur operativen Sanierung von urogenitalen Fehlbildungen, zwei infolge einer Gastroenteritis und zwei aufgrund von Re-Operationen des Zwerchfeldefekts. Die restlichen Rehospitalisierungen erfolgten aufgrund eines schlechten neurologischen Entwicklungszustandes im Rahmen eines West-Syndroms, einer Trinkschwäche mit Gewichtsstillstand, einer problematischen Sonden-Entwöhnung, einer Candida Stomatitis und einmal aufgrund einer notwendigen Überprüfung der nächtlichen Heimbeatmung mittels Polysomnographie.

3.14 Pulmonologische Befunde

Insgesamt wurden 21 CDH-Patient*innen (44,6%) in der pulmonologischen Ambulanz der Universitätsklinik für Kinder-und Jugendheilkunde Graz nachbehandelt.

Bei 26 CDH-Patient*innen (55,4%) waren keine Befunde vorhanden.

Von den 21 CDH-Patient*innen, welche zu den pulmonologischen Kontrollterminen erschienen, wurde bei zehn (47,6%) ein Asthma bronchiale, rezidivierende obstruktive Bronchitiden oder rezidivierende respiratorische Infekte dokumentiert. Zwei CDH-Patient*innen (9,5%) litten unter einer Lungenhypoplasie und bei weiteren zwei CDH-Patient*innen (9,5%) wurde ein PPH diagnostiziert.

In Summe wurde bei zehn Kindern (47,6%) eine Lungenfunktion oder Säuglingslungenfunktion durchgeführt, bei drei von diesen war die Lungenfunktion, aufgrund mangelnder Compliance nicht auswertbar.

Von diesen sieben auswertbaren Lungenfunktionen zeigte eine Säuglingslungenfunktion eine Einsekundenkapazität (FEV1) von 0,5 l bei normalem pulmonologischem Befund und die eines weiteren Kindes eine diskrete Obstruktion ohne Angabe der Werte.

Zwei weitere Lungenfunktionen zeigten eine FEV1 von 62,6% und 67,4%. Bei beiden Patient*innen wurde ein Asthma bronchiale diagnostiziert. Bei den übrigen drei Patient*innen zeigte sich einmal eine deutlich erniedrigte FEV1 und erhöhter Resistance bei klinisch und auffälligem Verlauf, einmal eine unauffällige Lungenfunktion bei Lungenhypoplasie der linken Lunge mit kompensatorischer Überblähung der rechten Lunge und einer Lungenfunktion mit einer FEV1 von 68,5% bei unauffälligem Auskultationsbefund.

4 Diskussion

Die Gesamtüberlebensrate unter den 68 CDH-Patient*innen welche von 1992-2019 an der neonatologischen Intensivstation des Universitätsklinikums für Kinder- und Jugendheilkunde behandelt wurden, betrug 69,1%. Damit liegt die Abteilung für Neonatologie in Graz, laut aktueller Literatur (93–96), im publizierten Bereich, der sich von 50-90% erstreckenden Überlebenswahrscheinlichkeit unter CDH-Patient*innen. Die Ergebnisse einer rezent publizierten retrospektiven Datenanalyse von Brandt et al. (2020) (96), zeigten bei einer vergleichbaren Patient*innen-Anzahl eine Überlebensrate von 84,6%. Jedoch wurde hier ein weitaus kürzerer und späterer Zeitraum, von 2000-2015, betrachtet. Zusätzlich muss hier erwähnt werden, dass in unserer Studie nur jene Patient*innen berücksichtigt worden sind, welche einen komplizierten Verlauf der Erkrankung aufwiesen und einer intensivmedizinischen Betreuung bedurften. Jene Patient*innen welche sich durchwegs kardiorespiratorisch präsentierten, wurden unmittelbar nach der Geburt durch die kinderchirurgische Abteilung des Universitätsklinikum Graz behandelt und somit nicht in der Studienpopulation erfasst. Somit ist die Gesamtüberlebensrate des Zentrums insgesamt höher als die eingangs erwähnten 69,1%.

In den folgenden Kapiteln sollen die wichtigsten Faktoren, welche in der untersuchten Population mit einer erhöhten Mortalität einhergingen oder/und Teil der Fragestellungen waren, diskutiert und mit Ergebnissen von anderen Publikationen verglichen werden.

4.1 Risikofaktoren für erhöhte Mortalität

4.1.2 Parameter der Pränataldiagnostik

Bei den vorliegenden Befunden zur Pränataldiagnostik zeigte sich, dass der prozentuelle Anteil der pränatal diagnostizierten CDH unter den Verstorbenen größer war als jener unter den Überlebenden (siehe Tabelle 4).

Das könnte mitunter daran liegen, dass schwerwiegendere Fälle und größere Defekte, wie in Kapitel 1.13.1 erwähnt, bereits früher diagnostiziert werden und kleinere CDH ohne Begleitmissbildungen und assoziierte Syndrome leichter übersehen werden können.

4.1.2.1 Observed/Expected Lung-to Head- Ratio

Bezüglich der O/E LHR ergab sich beim Vergleich der beiden Gruppen (Verstorbene versus Überlebende) ein Unterschied von nur 5% zu Gunsten der überlebenden Patient*innen. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant und somit konnte im untersuchten Kollektiv kein Zusammenhang einer niedrigeren O/E LHR mit erhöhter Mortalität hergestellt werden.

Dies deckt sich mit den Erkenntnissen von Straňák et al. (2017) (97), welche in ihrer retrospektiven Datenanalyse 59 Patient*innen-Akten von Patient*innen mit isolierter linksseitiger CDH untersuchten und bezüglich der O/E LHR ebenfalls keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patient*innen feststellen konnten.

Galletti et al. (2020) (91) haben in einer ebenfalls retrospektiven Datenanalyse festgestellt, dass eine niedrige O/E LHR, insbesondere in Kombination mit rechtsseitiger CDH und/oder liver-up-Position, mit einer erhöhten Mortalität einhergeht. Dies bestätigen auch weitere Studien (98,40).

Es lässt sich aus den vorhandenen Daten zur O/E LHR jedoch, mit Hilfe anderer Befunde, feststellen, dass eine hohe O/E LHR nicht unbedingt mit einem guten Outcome einhergeht und eine schwere Lungenhypoplasie trotz hoch geschätzter O/E LHR nicht auszuschließen ist.

Einen limitierenden Faktor, stellte die geringe Anzahl an vorhandenen Befunden zur O/E LHR dar, vor allem in den frühen Jahren dieser Analyse, welche die Repräsentativität der Stichproben minderte.

4.1.3 Geburtsgewicht und Gestationsalter

In der untersuchten Population fiel auf, dass der prozentuelle Anteil an Frühgeborenen in der Gruppe der verstorbenen CDH-Patient*innen, mit 38,1%, höher war als jener der überlebenden CDH-Patient*innen mit 27,6%. Der Unterschied wies jedoch keine statistische Signifikanz auf. Tsao et al (2010) stellten in ihrer prospektiven Studie fest, dass Frühgeborene mit CDH eine Hochrisikogruppe darstellen und Frühgeburtlichkeit eine negative Auswirkung auf das Outcome hat. Jedoch halten sie auch fest, dass Frühgeburtlichkeit im Zusammenhang mit anderen Risikofaktoren beurteilt werden sollte und nicht als unabhängiger Faktor Einfluss auf die Therapiemethoden nehmen sollte (136).

Es konnte außerdem weder bezüglich des GG noch hinsichtlich des GA ein signifikanter Gruppenunterschied zwischen verstorbenen und überlebenden CDH-Patient*innen festgestellt werden. Ebenso verhielt es sich mit den Ergebnissen von Brandt et al. (2020),

welche diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit aufzeigen konnten (96).

Delaplain et al. (2017) legten hingegen dar, dass ein geringeres GG unter CDH-Patient*innen, mit einer erhöhten Mortalität einherging (99). Ebenso fanden Kadir und Lilja (2017) mittels retrospektiver Datenanalyse heraus, dass sich pro Steigerung des GG um 100 g, das Mortalitätsrisiko um 7% reduzierte (3). Ein Bericht der CDH Study Group (2014) legte dar, dass das GG neben dem APGAR 5-Score, einen zuverlässigen Prädiktor für das Überleben darstellt (100).

Unter den 21 verstorbenen CDH-Patient*innen fand sich kein SFD-Kind, jedoch acht Frühgeborene (38,1%) davon kam das Jüngste mit einem GA von 24 Wochen und 746 g auf die Welt.

In der Gruppe der 47 Überlebenden befanden sich unter den Reifgeborenen zwei SFD-Kinder (4,2%) und 13 Frühgeborene (27,6 %), davon das Jüngste mit 33 Wochen und das Leichteste mit 1718 g. Es hat somit kein Neugeborenes unter 1700 Gramm mit CDH überlebt.

Um die statistische Signifikanz des Gruppenunterschiedes bezüglich der Frühgeburtlichkeitsrate zu prüfen, wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Es ergab sich ein p-Wert von 0,39 und somit keine signifikant erhöhte Frühgeburtlichkeit unter den verstorbenen CDH-Patient*innen.

Wang et al. (2019) stellten fest, dass ein GA von ≤ 36 Wochen zum Zeitpunkt der Geburt mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist. Ebenso verhielt es sich in dieser retrospektiven Analyse mit einem Geburtsgewicht von $< 1\text{kg}$ (101).

Colvin et al. konnten hingegen keine Auswirkung des Gestationsalters auf die Mortalität ermitteln (61).

4.1.4 Seite des Defekts und Leber -und Magenposition

Es konnte, im untersuchten Kollektiv, weder für rechtsseitige CDH-Defekte, noch für die liver-up-Position ein signifikanter Unterschied zwischen verstorbenen und überlebenden Patient*innen festgestellt werden.

Partridge et al. 2016, fanden ebenfalls keinen Unterschied hinsichtlich der Mortalitätsrate zwischen links-und rechtsseitiger CDH, jedoch wiesen jene Patient*innen mit rechtsseitigem Defekt, einen höheren Bedarf an pulmonalen Vasodilatoren sowie ein höheres Risiko für die Implantation eines Tracheostomas auf (102).

Die bisherigen Studienergebnisse berichten größtenteils von einer erhöhten Mortalität bei rechtsseitiger CDH (4). Jani et al. (2014) konnten in Ihrer retrospektiven Datenanalyse eine Mortalitätsrate von 50% (103) und Brandt et al. (2020) über eine 33,3 prozentige Mortalitätsrate bei rechtsseitiger CDH feststellen (96). In beiden genannten Studien war die Mortalität unter den rechtsseitigen Defekten signifikant erhöht.

Eine liver-up-Position gilt, wie bereits in der Einleitung (Kapitel 1.11) erwähnt, als prognostischer Faktor für ein schlechteres Outcome. In unserer Studienpopulation konnte lediglich ein höherer prozentueller Anteil an liver-up-Positionen, ohne statistische Signifikanz, unter den verstorbenen CDH-Patient*innen festgestellt werden.

Mullassery et al. (2010) (104), Kadir und Lilja (2017) (3) und Tanacan et al. (2020) (105) konnten eine Herniation der Leber in den Thorax mit einer geringeren Überlebensrate assoziieren.

In der Gruppe der verstorbenen CDH-Patient*innen zeigte sich ein signifikant höherer prozentueller Anteil an Magen-Eventrationen. Dies lässt somit, im untersuchten Kollektiv, auf eine Assoziation der intrathorakal gelegenen Mägen mit einer höheren Mortalitätsrate schließen.

Auch Basta et al. (2016) konnten in ihrer retrospektiven Datenanalyse zeigen, dass eine abnorme Lage des Magens bei CDH mit einer schlechteren Prognose und erhöhter Mortalität assoziiert war (106).

4.1.5 APGAR-Score

Sowohl für den APGAR-5-Score als auch für den APGAR-10-Score ergab sich ein signifikanter Gruppenunterschied zwischen den verstorbenen und überlebenden CDH-Patient*innen. Die verstorbenen CDH-Patient*innen erreichten hier bei beiden APGAR-Scores im Median weniger Punkte. Wie auch in anderen Quellen beschrieben gilt ein niedriger APGAR-5-Score als zuverlässiger prognostischer Faktor für eine erhöhte Mortalität (107,51).

Kadir und Lilja (2017) stellten zudem fest, dass sich das Mortalitätsrisiko mit jeder Punkt-Zunahme, um 34% reduziert (3). Die CDH Study Group hat 2001 eine Formel publiziert um das Mortalitätsrisiko abzuschätzen, diese beinhaltet auch den APGAR 5-Score (51). Es darf jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass ein niedriger APGAR-5-Score keinen spezifischen Parameter für CDH darstellt und auch für Patient*innen mit anderen

kongenitalen Fehlbildungen als prognostisches Tool für ein schlechtes Outcome fungiert (3).

4.2 Blutgasanalyse

Bei der Auswertung der kindlichen Blutgasanalyse-Werte ergab sich für die verstorbenen CDH-Patient*innen ein signifikant niedrigerer initialer pH-Wert. Dies lässt darauf schließen, dass ein niedriger initialer pH-Wert, im untersuchten Kollektiv, mit einer erhöhten Mortalität assoziiert war. Der niedrige initiale pH-Wert unter den Verstorbenen könnte sich indirekt mit dem Ausmaß der Lungenhypoplasie und der damit verbundenen herabgesetzten CO₂-Elimination und konsekutiven respiratorischen Azidose erklären lassen.

Eine multivariate Analyse von Kays et al. (2016) konnte, neben anderen Parametern, eine starke Korrelation des pH-Wertes von Patient*innen mit linksseitiger CDH, mit der Notwendigkeit einer ECMO-Therapie und dem Outcome feststellen (108).

Wan-Yee et al. (2020) konnten in ihrer retrospektiven Datenanalyse sehr ähnliche pH-Werte, sowohl in der Gruppe der verstorbenen (pH=6,88) als auch in jener der überlebenden (pH=7,23) CDH-Patient*innen erheben, wie es auch in unserem Kollektiv der Fall war (Verstorbene: pH=6,94; Überlebende: pH=7,17). Bei Wan-Yee et al. konnte ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden, allerdings wurde nur ein Zeitraum von 4 Jahren und ein Kollektiv von 24 CDH-Patient*innen analysiert (109).

Beim Vergleich der pCO₂-Werte fiel auf, dass die verstorbenen CDH-Patient*innen sowohl bei den initialen also auch bei den maximalen Werten, höhere Mittelwerte aufwiesen als die überlebenden CDH-Patient*innen. Es konnte diesbezüglich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen verstorbenen und überlebenden CDH-Patient*innen nachgewiesen werden.

Im Gegensatz dazu konnten Garrahan et al. (2020) in ihrer Studie nachweisen, dass der höchste pCO₂-Wert am ersten Lebenstag der CDH-Patient*innen einen guten Prädiktor hinsichtlich der Mortalität darstellt (110).

Jancelewicz und Brindle (2019) hielten in ihrem Review fest, dass der pCO₂-Wert, unabhängig davon ob der initiale, maximale oder niedrigste Wert gewählt wird, den zuverlässigsten prognostischen Parameter für das Überleben von CDH-Patient*innen darstellt (111).

4.3 Beatmungsparameter

Bezüglich der SIMV-Beatmungsparameter ergab sich, im untersuchten Kollektiv, ein signifikant höherer Mittelwert der maximalen Beatmungsfrequenz unter den verstorbenen CDH-Patient*innen. Dies ist wahrscheinlich damit zu begründen, dass es unter den verstorbenen CDH-Patient*innen vermehrt zu CO₂-Eliminationsproblemen kam und eine permissive Hyperkapnie von 50-70 mmHg nur durch höhere Beatmungsfrequenzen zu erreichen war (3,112).

Ebenso konnten unter den verstorbenen CDH-Patient*innen eine signifikant häufigere Verwendung einer HFOV, eine längere mittlere Beatmungsdauer unter HFOV sowie signifikant höhere durchschnittliche OI- und FiO₂-Werte festgestellt werden. Diese Parameter waren demzufolge in der untersuchten Population mit erhöhter Mortalität assoziiert.

Der häufigere Einsatz der HFOV lässt sich vermutlich dadurch erklären, dass diese Beatmungsform im Sinne einer Rescue-Therapie erst begonnen wird, wenn eine therapieresistente Hyperkapnie und/oder Hypoxie unter SIMV-Beatmung eintritt (113) und somit konsekutiv bei kritischeren CDH-Patient*innen zur Anwendung kommt. Zudem ist anzunehmen, dass aufgrund des schlechteren klinischen Zustandes der betroffenen Patient*innen, längere Beatmungsdauern notwendig sind.

Hinsichtlich des OI konnten Bruns et al. (2018) in ihrer retrospektiven Datenanalyse ebenfalls eine erhöhte Mortalität sowie auch längere Krankenhausaufenthalte, Beatmungsdauer und häufigere respiratorische Unterstützung nach Entlassung bei hohem OI bestätigen (114).

Riley et al. (2018) verglichen in ihrer retrospektiven Kohortenstudie die FiO₂ der initialen Reanimationsmaßnahmen (FiO₂ 50% versus FiO₂ 100%) von CDH-Patient*innen. Es konnte gezeigt werden, dass die Notwendigkeit einer Steigerung der FiO₂ auf 100% in der initialen Versorgungsphase mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist (115).

4.4 Begleitmissbildungen

Insgesamt wiesen 91% der Neugeborenen in der Gesamtpopulation Begleitmissbildungen auf.

Bei der Analyse der Begleitmissbildungen beider Gruppen fiel auf, dass der prozentuelle Anteil an kardialen Malformationen in der Gruppe der Verstorbenen signifikant höher war,

als jener in der Gruppe der Überlebenden. Auch die chromosomalen Anomalien und Syndrome waren in der Gruppe der Verstorbenen öfter vertreten, jedoch zeigte die Gruppendifferenz keine statistische Signifikanz.

Bezüglich der kardialen Begleitmissbildungen bei CDH-Patient*innen berichtet Tovar (2012) in einem Review (116) über eine Inzidenz von etwa einem Drittel aller CDH-Fälle. Eine retrospektive Studie von Fisher et al. (2009) (117), gibt diesbezüglich eine Inzidenz von 8-51% an. In der Gesamtpopulation fanden sich in unserem Kollektiv bei 40,9% (n=27) der Patient*innen kardiale Fehlbildungen. In der Gruppe der Verstorbenen wurden bei 61,9% (n=13) Patient*innen kardiale Malformationen diagnostiziert, während dies nur bei 30,4% (n=14) der überlebenden Patient*innen der Fall war.

Es lässt sich beim Vergleich der beiden Gruppen bezüglich der kardialen Begleitmissbildungen eine, mehr als doppelt so hohe Rate unter den Verstorbenen feststellen. Abgesehen von der höheren Mortalitätsrate, stellten kardiale Defekte, die häufigsten Begleitmissbildungen in unserer Studienpopulation dar. Auch bei Brandt et al. (2020) waren die kardialen Komorbiditäten am häufigsten vertreten, jedoch konnten sie keine signifikant erhöhte Mortalitätsrate unter den betroffenen CDH-Patient*innen nachweisen (96).

Laut einem Review zu CDH und genetischen Befunden von Yu et al. (2020) (118), treten Syndrome in 3-10% und Chromosomenanomalien in 10% der CDH-Fälle auf. In unserem Kollektiv wiesen insgesamt sogar 10,4 % (n=7) der Patient*innen ein Syndrom aber nur 1,5% (n=1) eine chromosomale Anomalie auf. Unter den Verstorbenen hatten 14,7% (n=3) der Patient*innen ein Syndrom und 4,7% (n=1) eine Chromosomenanomalie. In der Gruppe der Überlebenden, fand sich keine genetisch gesicherte chromosomale Anomalie, jedoch zeigte sich bei 8,7% (n=4) der Patient*innen ein syndromales Geschehen. Der Anteil der Syndrome lag somit, sowohl in der Gesamtpopulation also auch bei getrennter Betrachtung der Verstorbenen und Überlebenden, leicht über der publizierten Häufigkeit von 10%.

Zaiss et al. (2011) (119) berichteten, dass CDH in Kombination mit schwerwiegenden assoziierten Malformationen, Syndromen oder chromosomalen Anomalien, mit einer erhöhten Mortalität einhergehen. Auch eine Metaanalyse von Skari et al. (2000) (62), schließt sich diesen Erkenntnissen an.

Zusammengefasst kann also bestätigt werden, dass vor allem kardiale Begleitmissbildungen, aber auch alle anderen schweren Missbildungen, mit einer schlechteren Prognose der CDH verbunden sind (91,51,117,36).

Zielführend in diesem Zusammenhang wäre gegebenenfalls die Implementation eines, wie in Australien üblich, Registers für kongenitale Anomalien, sowie eine darin enthaltene

Auflistung der Schwangerschaftsanamnese und Daten in Bezug auf das Ableben des Kindes (61).

4.4 Medikamentöse Therapien

Unter den untersuchten medikamentösen Therapien fand sich mit Ausnahme von Iloprost zwischen therapierten CDH-Patient*innen und jenen CDH-Patient*innen welche keine Therapie mit dem einzeln evaluierten Medikament erhielten, kein signifikanter Unterschied. Dies könnte auf die Menge der fehlenden Daten zu den verschiedenen Therapien, vor allem in den weiter zurückliegenden Zeiträumen, zurückzuführen sein.

4.4.1 Surfactant

Bei Betrachtung des entwicklungsneurologischen Outcome in Assoziation zu einer erhaltenen Surfactant-Therapie fällt auf, dass sich jene Patient*innen, welche kein Surfactant erhielten, häufiger altersgemäß entwickelten. Der Grund hierfür könnte sein, dass eine Surfactant-Therapie meist eher kritischeren CDH-Patient*innen vorbehalten ist.

Seit 2011 konnte ein Rückgang der Surfactant-Applikationen verzeichnet werden. Dies ist wahrscheinlich auf die Empfehlung in den, erstmals 2010 veröffentlichten, Europäischen CDH Consortium-Guidelines zurückzuführen, in welchen die routinemäßige Applikation von Surfactant nicht empfohlen wurde (120).

Dies stimmt auch mit den Erkenntnissen von Lally et al. (2004) überein, welche bereits 2004 feststellten, dass die routinemäßige Surfactant-Applikation bei CDH-Patient*innen mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (121). Auch van Meurs et al. (2004) stellten eine erhöhte Sterblichkeit unter Surfactant-Therapierten fest (122).

4.4.2 Steroide

Die Steroidtherapie, über den gesamten Beobachtungszeitraum betrachtet, zeigte, dass bei jenen CDH-Patient*innen, die keine Steroidtherapie erhielten, eine Assoziation mit besserem entwicklungsneurologischem Outcome und niedrigerer Mortalität zu finden war. Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen Therapierten CDH-Patient*innen und jenen die keine Steroide erhielten.

Robertson et al. (2017) führten die hohe Mortalitätsrate unter den Therapierten in ihrer Studie auf den schlechteren klinischen Zustand dieser Patient*innen zurück (123). Denn

die aktuellen Consortium-Guidelines (31) empfehlen die Therapie mit Hydrocortison, in der frühen Versorgungsphase sowie auch Robertson et al., für den Fall einer refraktären Hypotension (123). Ebenfalls betonen Robertson et al., dass laut aktueller Literatur, die Steroid-Therapie mit zahlreichen Nebenwirkungen einhergeht und dies demnach eine weitere Erklärung für die erhöhte Mortalitätsrate unter den Therapierten darstellen könnte (123).

4.4.3 Muskelrelaxanzien

Bei der Betrachtung der Therapie mit Muskelrelaxanzien über die Zeit, fällt auf, dass sich die Frequenz der Anwendung seit 2010 rückläufig zeigt. Auch hier muss, wie bei Surfactant auf die Veröffentlichung der CDH Consortium-Guidelines 2010 verwiesen werden, in welcher die standardmäßige Verabreichung von Muskelrelaxanzien bei CDH-Patient*innen nicht empfohlen wurde (120).

4.4.4 Katecholamine

Bezüglich der Katecholamin-Therapie zeigte sich, abgesehen von Milrinone, eine stetige Abnahme über die beobachteten Jahrzehnte. Eine prospektive Kohortenstudie von Long et al. (2019) kam zu der Erkenntnis, dass ein Bedarf von Katecholaminen mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert ist (125).

In unserer Studienpopulation konnte hingegen keine signifikant erhöhte Mortalitätsrate unter den Therapierten festgestellt werden.

Unter den CDH-Patient*innen mit Milrinone-Verabreichung konnte im letzten Jahrzehnt ein Zuwachs verzeichnet werden. Dies mag auf die Neuartigkeit des Medikaments bzw. dessen Verfügbarkeit zurückzuführen sein. Bezüglich der Mortalitätsrate zeigte sich auch hier keine signifikant erhöhte Mortalitätsrate unter den Therapierten.

4.4.5 Therapie des pulmonalen Hypertonus

Bezüglich der unterschiedlichen Therapieoptionen eines pulmonalen Hypertonus, fand sich, wie bereits eingangs erwähnt, lediglich unter jenen CDH-Patient*innen, welche eine Iloprost-Therapie erhielten, eine signifikant erhöhte Mortalitätsrate. Dies mag unter anderem daran liegen, dass jene CDH-Patient*innen, welche einen PPH vorweisen, ohnehin schon einem erhöhten Mortalitätsrisiko ausgesetzt sind (124). Dies spiegelte sich

auch im untersuchten Kollektiv wider, in welchem die verstorbenen CDH-Patient*innen signifikant häufiger einen PPH aufwiesen.

Zusätzlich könnte es sich hier auch um Effekte anderer Therapien handeln, welche diese CDH-Patient*innen zusätzlich zur Therapie mit Iloprost erhielten. Eine Kohortenstudie von Long et al. (2019) konnte jedoch den Bedarf an pulmonalen Vasodilatoren bei CDH-Patient*innen als Mortalitätsrisikofaktor identifizieren (125). Eine prospektive Studie von Elkiran et al. (2014) konnte keine Nebenwirkungen bei den Therapierten verzeichnen. Es handelte sich hier jedoch um eine kleine Anzahl von 16 Kindern mit PPH mit einem Durchschnittsalter von 4,5 Jahren (126).

In einem Review von Lakshminrusimha et al. (2017) konnte über eine Verbesserung des PPH mit der Kombination von iNO mit Iloprost berichtet werden (129). Ebenso stellten Kahveci et al. (2014) fest, dass Iloprost hinsichtlich einer rascheren klinischen Besserung der Patient*innen sowie eines geringeren Bedarfs an Inotropika eine höhere Effektivität als Sildenafil zeigte (127).

Hinsichtlich der Therapie mit iNO und Sildenafil ist zu erkennen, dass der Anteil an therapierten Patient*innen über die Jahrzehnte zunahm. Dies mag jedoch sowohl daran liegen, dass auch die Anzahl der vorliegenden Befunde, 2011-2019 am höchsten war als auch an der ursprünglich eingeschränkten Verfügbarkeit und den zunächst sehr hohen Kosten von iNO (128).

4.5 Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)

Bezüglich der Mortalitätsrate zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen ECMO-Patient*innen und jenen die keine ECMO-Therapie erhielten.

Die Gesamtmortalitätsrate der ECMO-Patient*innen lag bei 54,6% und somit etwas über dem, durch das Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) Registry erhobenen, Durchschnitt von 50,5% in den Jahren 2008-2013 (129).

Insgesamt zeigte sich eine sukzessive Abnahme der ECMO-Rate im untersuchten Kollektiv über die beobachteten drei Jahrzehnte.

5 Conclusio

Das Ziel dieser retrospektiven Datenanalyse über einen Zeitraum von 27 Jahren an der Klinischen Abteilung für Neonatologie in Graz, einem Primärzentrum für die Versorgung von CDH-Patient*innen, war es, die Gruppe der verstorbenen Kinder mit jenen der überlebenden Kinder zu vergleichen um Mortalitätsfaktoren zu identifizieren und Auswirkungen von Begleitmissbildungen sowie Änderungen von Therapieschemata über die Jahrzehnte, auf das Outcome zu analysieren.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass aufgrund fehlender Entwicklungsambulanzbefunden und teilweise fehlender Angaben zu den verabreichten Medikamenten, die Analyse der unterschiedlichen Therapieoptionen und die Assoziation zum Outcome nur wenig aussagekräftig erschien.

Gegensätzlich dazu bestätigte die Datenanalyse, dass große Begleitaneomalien in Form von kardialen Defekten mit einer erhöhten Mortalität von CDH-Patient*innen verbunden sind. Bezüglich der O/E LHR konnte, trotz des numerisch niedrigeren Mittelwertes unter den Verstorbenen, zwischen verstorbenen und überlebenden CDH-Patient*innen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Auch hier ergaben sich Einschränkungen aufgrund von fehlenden Daten, insbesondere unter den älteren Fällen.

Als Limitationen der Studie müssen, abgesehen von ihrem retrospektiven Design, der weit zurückreichende Zeitraum und die damit verbundene lückenhafte Datenlage genannt werden. Andererseits war es, aufgrund der Seltenheit der Erkrankung, nur so möglich eine größere Anzahl an CDH-Patient*innen in die Datenanalyse einzuschließen.

Um die Effekte der verschiedenen Therapiemethoden auf das Outcome genauer evaluieren zu können, werden prospektive und eventuell auch multizentrische Studien notwendig sein. Die durchgeführte retrospektive Datenanalyse, könnte diesbezüglich als Grundlage neuer, weiterführender Studien dienen.

Interessenskonflikt

Es liegt kein Interessenskonflikt des Autors vor.

Literaturverzeichnis

1. Wessel LM, Lange B, Waag KL. Zwerchfellhernie. In: Kinderchirurgie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 253–72.
2. McGivern MR, Best KE, Rankin J, Wellesley D, Greenlees R, Addor MC, et al. Epidemiology of congenital diaphragmatic hernia in Europe: A register-based study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2015;100(2):F137–44.
3. Kadir D, Lilja HE. Risk factors for postoperative mortality in congenital diaphragmatic hernia: a single-centre observational study. Pediatr Surg Int. 2017 Mar;33(3):317–23.
4. Brownlee EM, Howatson AG, Davis CF, Sabharwal AJ. The hidden mortality of congenital diaphragmatic hernia: a 20-year review. J Pediatr Surg. 2009 Feb;44(2):317–20.
5. Kirby E, Keijzer R. Congenital diaphragmatic hernia: current management strategies from antenatal diagnosis to long-term follow-up. Pediatr Surg Int. 2020;36(4):415–29.
6. Sadler JLTW. Medizinische Embryologie: Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen. Thieme; 2008. 213–216 p.
7. Chandrasekharan PK, Rawat M, Madappa R, Rothstein DH, Lakshminrusimha S. Congenital Diaphragmatic hernia – a review. Matern Heal Neonatol Perinatol. 2017 Dec 11;3(1):6.
8. Bald M, Biberthaler P, Blattmann C, Bosse HM, Engelmann G, Fitzke G, et al., editors. Kurzlehrbuch Pädiatrie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012. 26–27 p.
9. Fuchs J. Zwerchfelldefekte bei Kindern und Jugendlichen. In: Pädiatrie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 1–6.
10. Paoletti M, Raffler G, Gaffi MS, Antounians L, Lauriti G, Zani A. Prevalence and risk factors for congenital diaphragmatic hernia: A global view. J Pediatr Surg. 2020 Nov;55(11):2297–307.
11. Mesas Burgos C, Ehrén H, Conner P, Frenckner B. Maternal Risk Factors and Perinatal Characteristics in Congenital Diaphragmatic Hernia: A Nationwide Population-Based Study. Fetal Diagn Ther. 2019;46(6):385–91.
12. Prasad R. Congenital Diaphragmatic Hernia: A Major Challenge for Neonatologists. In: Congenital Anomalies in Newborn Infants - Clinical and Etiopathological Perspectives. IntechOpen; 2021.
13. Gupta VS, Harting MT. Congenital diaphragmatic hernia-associated pulmonary hypertension. Semin Perinatol. 2020 Feb;44(1):151167.
14. Cannie M, Jani J, Meersschaert J, Allegaert K, Done' E, Marchal G, et al. Prenatal prediction of survival in isolated diaphragmatic hernia using observed to expected total fetal lung volume determined by magnetic resonance imaging based on either

- gestational age or fetal body volume. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Oct 1;32(5):633–9.
15. Sluiter I, van der Horst I, van der Voorn P, Boerema-de Munck A, Buscop-van Kempen M, de Krijger R, et al. Premature differentiation of vascular smooth muscle cells in human congenital diaphragmatic hernia. *Exp Mol Pathol.* 2013 Feb 1;94(1):195–202.
 16. Keller RL, Tacy TA, Hendricks-Munoz K, Xu J, Moon-Grady AJ, Neuhaus J, et al. Congenital Diaphragmatic Hernia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Aug 15;182(4):555–61.
 17. Hoepfer MM, Ghofrani · H A, Gorenflo · M, Grünig · E, Rosenkranz · S, Schranz · D. Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie. *Pneumologie.* 2010;64(7).
 18. Rhinn Muriel, Dollé Pascal. Retinoic acid signaling during development. *Development.* 2012;139(5).
 19. Putnam LR, Tsao K, Morini F, Lally PA, Miller CC, Lally KP, et al. Evaluation of variability in inhaled nitric oxide use and pulmonary hypertension in patients with congenital diaphragmatic hernia. *JAMA Pediatr.* 2016 Dec 1;170(12):1188–94.
 20. Christou H, Adatia I, Van Marter L, Kane J, Thompson J, Stark A, et al. Effect of inhaled nitric oxide on endothelin-1 and cyclic guanosine 5'-monophosphate plasma concentrations in newborn infants with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr.* 1997;130(4).
 21. Sbragia L, Nassr ACC, Gonçalves FLL, Schmidt AF, Zuliani CC, Garcia PV, et al. VEGF receptor expression decreases during lung development in congenital diaphragmatic hernia induced by nitrofen. *Brazilian J Med Biol Res.* 2014 Feb;47(2):171–8.
 22. Perveen S, Ayyasola K, Zagloul N, Patel H, Ochani K, Orner D, et al. MIF inhibition enhances pulmonary angiogenesis and lung development in congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Res.* 2019;85.
 23. Zhang Y, Talwar A, Tsang D, Bruchfeld A, Sadoughi A, Hu M, et al. Macrophage Migration Inhibitory Factor Mediates Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension. *Mol Med.* 2012 Feb 16;18(2):215–23.
 24. Khoshgoo N, Kholdebarin R, Pereira-Terra P, Mahood TH, Falk L, Day CA, et al. Prenatal microRNA miR-200b Therapy Improves Nitrofen-induced Pulmonary Hypoplasia Associated with Congenital Diaphragmatic Hernia. *Ann Surg.* 2019 May;269(5):979–87.
 25. Herrera-Rivero M, Zhang R, Heilmann-Heimbach S, Mueller A, Bagci S, Dresbach T, et al. Circulating microRNAs are associated with Pulmonary Hypertension and Development of Chronic Lung Disease in Congenital Diaphragmatic Hernia. *Sci Rep.* 2018 Dec 16;8(1):10735.
 26. Patel N, Kipfmueller F. Cardiac dysfunction in congenital diaphragmatic hernia: Pathophysiology, clinical assessment,

- and management. *Semin Pediatr Surg.* 2017;26(3):154–8.
27. Kailin JA, Dhillon GS, Maskatia SA, Cass DL, Shamshirsaz AA, Mehollin-Ray AR, et al. Fetal left-sided cardiac structural dimensions in left-sided congenital diaphragmatic hernia – association with severity and impact on postnatal outcomes. *Prenat Diagn.* 2017 May 1;37(5):502–9.
 28. Sadeghpour A, Alizadehasl A. The right ventricle: A comprehensive review from anatomy, physiology, and mechanics to hemodynamic, functional, and imaging evaluation. Vol. 3, *Archives of Cardiovascular Imaging.* Kowsar; 2015.
 29. Aggarwal S, Stockmann P, Klein MD, Natarajan G. Echocardiographic measures of ventricular function and pulmonary artery size: prognostic markers of congenital diaphragmatic hernia? *J Perinatol.* 2011 Aug 10;31(8):561–6.
 30. Kosiński P, Wielgoś M. Congenital diaphragmatic hernia: pathogenesis, prenatal diagnosis and management — literature review. *Ginekol Pol.* 2017 Jan 31;88(1):24–30.
 31. Snoek KG, Reiss IKM, Greenough A, Capolupo I, Urlsberger B, Wessel L, et al. Standardized Postnatal Management of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus - 2015 Update. *Neonatology.* 2016 Jun 1;110(1):66–74.
 32. Montalva L, Lauriti G, Zani A. Congenital heart disease associated with congenital diaphragmatic hernia: A systematic review on incidence, prenatal diagnosis, management, and outcome. *J Pediatr Surg.* 2019;54(5):909–19.
 33. Lin AE, Pober BR, Adatia I. Congenital diaphragmatic hernia and associated cardiovascular malformations: Type, frequency, and impact on management. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2007 May 15;145C(2):201–16.
 34. Balks J, Mueller A, Herberg U, Geipel A, Gembruch U, Schroeder L, et al. Therapy and Outcome of Neonates with Congenital Diaphragmatic Hernia and Congenital Heart Defects. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2021 Mar 10;225(5):432–40.
 35. Menon SC, Tani LY, Weng HY, Lally PA, Lally KP, Yoder BA. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Cardiac Defects and Congenital Diaphragmatic Hernia. *J Pediatr.* 2012;162.
 36. Graziano JN, Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Cardiac anomalies in patients with congenital diaphragmatic hernia and their prognosis: a report from the Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. *J Pediatr Surg.* 2005 Jun;40(6):1045–9; discussion 1049-50.
 37. Janssen S, Heiwegen K, van Rooij IA, van Alfen-van der Velden J, de Blaauw I, Botden SM. Congenital diaphragmatic hernia is associated with nonscrotal testes. *J Pediatr Surg.* 2019 Mar;54(3):445–8.

38. Azarow KS, Cusick R, Wynn J, Chung W, Mychaliska GB, Crombleholme TM, et al. The association between congenital diaphragmatic hernia and undescended testes. *J Pediatr Surg*. 2015 May;50(5):744–5.
39. Nichols JH, Nasr VG. Sternal malformations and anesthetic management. Thomas M, editor. *Paediatr Anaesth*. 2017 Nov;27(11):1084–90.
40. Cordier AG, Russo FM, Deprest J, Benachi A. Prenatal diagnosis, imaging, and prognosis in Congenital Diaphragmatic Hernia. Vol. 44, *Seminars in Perinatology*. 2020. p. 51163.
41. Salas A, Bhat R, Dabrowska K, Leadford A, Anderson S, Harmon C, et al. The Value of Paco 2 in Relation to Outcome in Congenital Diaphragmatic Hernia. *Am J Perinatol*. 2014 Feb 10;31(11):939–46.
42. Casaccia G, Crescenzi F, Dotta A, Capolupo I, Braguglia A, Danhaive O, et al. Birth weight and McGoon Index predict mortality in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 2006 Jan;41(1):25–8.
43. Dingeldein M. Congenital Diaphragmatic Hernia. *Adv Pediatr*. 2018 Aug;65(1):241–7.
44. Daodu O, Brindle ME. Predicting outcomes in congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg*. 2017;26(3):136–9.
45. Muktan D, Singh RR, Bhatta NK, Shah D. Neonatal mortality risk assessment using SNAPPE- II score in a neonatal intensive care unit. *BMC Pediatr*. 2019 Dec 13;19(1):279.
46. Harsha SS, Archana BR. SNAPPE-II (score for neonatal acute physiology with perinatal extension-II) in predicting mortality and morbidity in NICU. *J Clin Diagnostic Res*. 2015;9(10):SC10–2.
47. Mesquita Ramirez MN, Godoy LE, Alvarez Barrientos E. SNAP II and SNAPPE II as Predictors of Neonatal Mortality in a Pediatric Intensive Care Unit: Does Postnatal Age Play a Role? *Int J Pediatr*. 2014;2014.
48. Dammann O, Shah B, Naples M, Bednarek F, Zupancic J, Allred EN, et al. Interinstitutional variation in prediction of death by SNAP-II and SNAPPE-II among extremely preterm infants. *Pediatrics*. 2009 Nov;124(5):e1001-6.
49. SFAR - Société Française d'Anesthésie et de Réanimation [Internet]. [cited 2021 May 24]. Available from: <https://sfar.org/scores2/snap22.php>
50. Bojanić K, Pritišanac E, Luetić T, Vuković J, Sprung J, Weingarten TN, et al. Malformations associated with congenital diaphragmatic hernia: Impact on survival. *J Pediatr Surg*. 2015;50(11):1817–22.
51. Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Estimating disease severity of congenital diaphragmatic hernia in the first 5 minutes of life. *J Pediatr Surg*. 2001 Jan 1;36(1).
52. Vukić Z. Left Bochdalek Hernia with Delayed Presentation: Report of Two Cases. *Croat Med J*. 2001;42(5).

53. Kovler ML, Jelin EB. Fetal intervention for congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg.* 2019 Aug;28(4):1508-18.
54. Jani JC, Nicolaidis KH, Gratacós E, Valencia CM, Doné E, Martínez JM, et al. Severe diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Sep 1;34(3):304-10.
55. Kohl T, Gembruch U, Filsinger B, Hering R, Bruhn J, Tchatcheva K, et al. Encouraging early clinical experience with deliberately delayed temporary fetoscopic tracheal occlusion for the prenatal treatment of life-threatening right and left congenital diaphragmatic hernias. *Fetal Diagn Ther.* 2006;21(3):314-8.
56. Urlesberger B. Zwerchfellhernie - Management bei pränatal diagnostizierter Zwerchfellhernie. 2020;
57. Hutcheon J, Butler B, Lisonkova S, Marquette G, Mayer C, Skoll A, et al. Timing of delivery for pregnancies with congenital diaphragmatic hernia. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2010 Dec 1;117(13):1658-62.
58. Frenckner BP, Lally PA, Hintz SR, Lally KP, Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia: how should the babies be delivered? *J Pediatr Surg.* 2007 Sep;42(9):1533-8.
59. Safavi A, Lin Y, Skarsgard ED. Perinatal management of congenital diaphragmatic hernia: When and how should babies be delivered? Results from the Canadian Pediatric Surgery Network. *J Pediatr Surg.* 2010;45(12):2334-9.
60. Stevens TP, Van Wijngaarden E, Ackerman KG, Lally PA, Lally KP. Timing of delivery and survival rates for infants with prenatal diagnoses of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics.* 2009;123(2):494-502.
61. Colvin J, Bower C, Dickinson JE, Sokol J. Outcomes of congenital diaphragmatic hernia: A population-based study in Western Australia. *Pediatrics.* 2005;116(3).
62. Skari H, Bjornland K, Haugen G, Egeland T, Emblem R. Congenital diaphragmatic hernia: a meta-analysis of mortality factors. *J Pediatr Surg.* 2000 Aug;35(8):1187-97.
63. Nct. Physiological-based Cord Clamping in Congenital Diaphragmatic Hernia. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04373902>. 2020;
64. Lefebvre C, Rakza T, Weslinck N, Vaast P, Houfflin-Debarge V, Mur S, et al. Clinical paper Feasibility and safety of intact cord resuscitation in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia (CDH). *Resuscitation.* 2017;120:20-5.
65. Wang CL, Anderson C, Leone TA, Rich W, Govindaswami B, Finer NN, et al. Resuscitation of Preterm Neonates by Using Room Air or 100% Oxygen. *Pediatrics.* 2008 Jun 1;121(6):1083-9.
66. Dawson JA, Kamlin COF, Vento M, Wong C, Cole TJ, Donath SM, et al. Defining the reference range for

- oxygen saturation for infants after birth. *Pediatrics*. 2010 Jun;125(6):e1340-7.
67. Carbajal R, Eble B, Anand KJS. Premedication for Tracheal Intubation in Neonates: Confusion or Controversy? Vol. 31, *Seminars in Perinatology*. 2007. p. 309–17.
 68. Caldwell CD, Watterberg KL. Effect of premedication regimen on infant pain and stress response to endotracheal intubation. *J Perinatol*. Jun;35(6):415–8.
 69. Murthy V, D'Costa W, Nicolaidis K, Davenport M, Fox G, Milner AD, et al. Neuromuscular Blockade and Lung Function during Resuscitation of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia. *Neonatology*. 2013;103(2):112–7.
 70. Kamath BD, Fashaw L, Kinsella JP. Adrenal insufficiency in newborns with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr*. 2010 Mar;156(3):495-497.e1.
 71. Snoek KG, Capolupo I, van Rosmalen J, Hout L de J den, Vijfhuize S, Greenough A, et al. Conventional Mechanical Ventilation Versus High-frequency Oscillatory Ventilation for Congenital Diaphragmatic Hernia. *Ann Surg*. 2016 May;263(5):867–74.
 72. Dembinski R. Pulmonale Hypertonie. *Anaesthesist*. 2006 Feb;55(2):195–214.
 73. Ancora G, Lago P, Garetti E, Merazzi D, Savant Levet P, Bellieni CV, et al. Evidence-based clinical guidelines on analgesia and sedation in newborn infants undergoing assisted ventilation and endotracheal intubation. Vol. 108, *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. John Wiley & Sons, Ltd; 2019. p. 208–17.
 74. Bellù R, De Waal KA, Zanini R. Opioids for neonates receiving mechanical ventilation. Vol. 2008, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons, Inc. and the Cochrane Library; 2008.
 75. van Dijk M, Peters JWB, van Deventer P, Tibboel D. The COMFORT Behavior Scale: a tool for assessing pain and sedation in infants. *Am J Nurs*. 2005 Jan;105(1):33–6.
 76. Zernikow B. *Schmerztherapie bei Kindern* - Google Books. 3rd ed. 2005;373.
 77. Konduri GG, Solimano A, Sokol GM, Singer J, Ehrenkranz RA, Singhal N, et al. A randomized trial of early versus standard inhaled nitric oxide therapy in term and near-term newborn infants with hypoxic respiratory failure. *Pediatrics*. 2004 Mar 1;113(3 Pt 1):559–64.
 78. Sadiq HF, Mantych G, Benawra RS, Devaskar UP, Hocker JR. Inhaled nitric oxide in the treatment of moderate persistent pulmonary hypertension of the newborn: a randomized controlled, multicenter trial. *J Perinatol*. 2003 Mar;23(2):98–103.
 79. Mohseni-Bod H, Bohn D. Pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg*. 2007;16(2):126–33.
 80. Fuso L, Baldi F, Di Perna A. Therapeutic strategies in pulmonary

- hypertension. *Front Pharmacol.* 2011;21.
81. Snoek KG, Capolupo I, Van Rosmalen J, De Jongste-Van Den Hout L, Vijfhuize S, Greenough A, et al. Conventional mechanical ventilation versus high-frequency oscillatory ventilation for congenital diaphragmatic hernia. A randomized clinical trial (The VICI-trial). *Ann Surg.* 2016 May;263(5):867–74.
 82. McHoney M, Hammond P. Role of ECMO in congenital diaphragmatic hernia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018 Mar 1;103(2):F178–81.
 83. Yu PT, Jen HC, Rice-Townsend S, Guner YS. The role of ECMO in the management of congenital diaphragmatic hernia. *Semin Perinatol.* 2020;44:151166.
 84. Zani A, Zani-Ruttenstock E, Pierro A. Advances in the surgical approach to congenital diaphragmatic hernia. Vol. 19, *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* 2014. p. 364–9.
 85. Wessel LM, Fuchs J, Rolle U. The Surgical Correction of Congenital Deformities: The Treatment of Diaphragmatic Hernia, Esophageal Atresia and Small Bowel Atresia. *Dtsch Arztebl Int.* 2015 May 15;112(20):357–64.
 86. Islam S, Sinha CK, Davenport M. Diaphragmatic Hernia. In: *Handbook of Pediatric Surgery.* London: Springer London; 2010. p. 69–76.
 87. Stolar CJH, Dillon PW. Congenital Diaphragmatic Hernia and Eventration. In: *Pediatric Surgery: Sixth Edition.* Mosby; 2006. p. 931–54.
 88. Arca MJ, Barnhart DC, Lelli JL, Greenfeld J, Harmon CM, Hirschl RB, et al. Early Experience with Minimally Invasive Repair of Congenital Diaphragmatic Hernias: Results and Lessons Learned. *J Pediatr Surg.* 2003;38(11):1563–8.
 89. Lansdale N, Alam S, Losty PD, Jesudason EC. Neonatal endosurgical congenital diaphragmatic hernia repair: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2010 Jul;252(1):20–6.
 90. Pierro A. Hypercapnia and acidosis during the thoracoscopic repair of oesophageal atresia and congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2015;50(2):247–9.
 91. Galletti MF. Risk factors associated with mortality in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia. *Arch Argent Pediatr.* 2020;118(3):180–6.
 92. Malowitz JR, Hornik CP, Laughon MM, Testoni D, Cotten CM, Clark RH, et al. Management Practice and Mortality for Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia. *Am J Perinatol.* 2015 Jul;32(9):887–94.
 93. Wynn J, Krishnan U, Aspelund G, Zhang Y, Duong J, Stolar CJH, et al. Outcomes of Congenital Diaphragmatic Hernia in the Modern Era of Management.
 94. Bojanić K, Woodbury JM, Cavalcante AN, Grizelj R, Asay GF, Colby CE, et al. Congenital diaphragmatic hernia: outcomes of neonates treated at Mayo Clinic with and without extracorporeal membrane

- oxygenation. *Paediatr Anaesth*. 2017 Mar;27(3):314–21.
95. Seetharamaiah R, Younger JG, Bartlett RH, Hirschl RB, Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Factors associated with survival in infants with congenital diaphragmatic hernia requiring extracorporeal membrane oxygenation: a report from the Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. *J Pediatr Surg*. 2009 Jul;44(7):1315–21.
 96. Brandt JB, Werther T, Groth E, Küng E, Golej J, Berger A. Risk factors for mortality in infants with congenital diaphragmatic hernia: a single center experience. *Wien Klin Wochenschr*. 2021 Jul;133(13–14):674–9.
 97. Straňák Z, Krofta L, Haak LA, Vojtěch J, Hašík L, Rygl M, et al. Antenatal assessment of liver position, rather than lung-to-head ratio (LHR) or observed/expected LHR, is predictive of outcome in fetuses with isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia. *J Matern Neonatal Med*. 2017 Jan 2;30(1):74–8.
 98. Jani J, Keller RL, Benachi A, Nicolaides KH, Favre R, Gratacos E, et al. Prenatal prediction of survival in isolated left-sided diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005 Dec 22;27(1):18–22.
 99. Delaplain PT, Zhang L, Chen Y, Nguyen D V, Di Nardo M, Cleary JP, et al. Cannulating the contraindicated: effect of low birth weight on mortality in neonates with congenital diaphragmatic hernia on extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg*. 2017 Dec;52(12):2018–25.
 100. Harting MT, Lally KP. The Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group registry update. 2014;
 101. Wang Y, Honeyford K, Aylin P, Bottle A, Giuliani S. One-year outcomes for congenital diaphragmatic hernia. *BJs open*. 2019;3(3):305–13.
 102. Partridge EA, Peranteau WH, Herkert L, Rendon N, Smith H, Rintoul NE, et al. Right- versus left-sided congenital diaphragmatic hernia: a comparative outcomes analysis. *J Pediatr Surg*. 2016 Jun;51(6):900–2.
 103. Jani P, Bidarkar SS, Walker K, Halliday R, Badawi N, Cohen RC. Right-sided congenital diaphragmatic hernia: A tertiary centre's experience over 25 years. *J Neonatal Perinatal Med*. 2014;7(1):39–45.
 104. Mullassery D, Ba'ath ME, Jesudason EC, Losty PD. Value of liver herniation in prediction of outcome in fetal congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010 Feb 22;35(5):609–14.
 105. Tanacan A, Orgul G, Aydin E, Kayki G, Celik HT, Yalcin S, et al. Antenatal management and outcomes of pregnancies with congenital diaphragmatic hernia. *J Neonatal Perinatal Med*. 2020 Sep 7;13(3):323–30.
 106. Basta AM, Lusk LA, Keller RL, Filly RA. Fetal Stomach Position Predicts Neonatal Outcomes in Isolated Left-Sided Congenital Diaphragmatic

- Hernia. Fetal Diagnosis and Therapy [Internet]. 2016 May 1 [cited 2022 Feb 17];39(4):248–55.
107. Levison J, Halliday R, Holland AJA, Walker K, Williams G, Shi E, et al. A population-based study of congenital diaphragmatic hernia outcome in New. *J Pediatr Surg*. 1992;41:1049–53
 108. Kays DW, Talbert JL, Islam S, Larson SD, Taylor JA, Perkins J. Improved Survival in Left Liver-Up Congenital Diaphragmatic Hernia by Early Repair Before Extracorporeal Membrane Oxygenation: Optimization of Patient Selection by Multivariate Risk Modeling. *Journal of the American College of Surgeons*. 2016 Apr 1;222(4):459–70.
 109. Wan Yee T, Bhavani S, Abdul A, Xucong R, Rajadurai VS. A single-center observational study on congenital diaphragmatic hernia: Outcome, predictors of mortality and experience from a tertiary perinatal center in Singapore. *Pediatrics and neonatology* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Feb 19];61(4):385–92.
 110. Garrahan JP, Salas GL. Congenital diaphragmatic hernia: postnatal predictors of mortality. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2020 [cited 2022 Feb 18];118(3):173–9.
 111. Jancelewicz T, Brindle ME. Prediction tools in congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in perinatology* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2022 Feb 19];44(1).
 112. Morini F, Capolupo I, van Weteringen W, Reiss I. Ventilation modalities in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in pediatric surgery* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2022 Feb 20];26(3):159–65.
 113. Rocha GM, Bianchi RF, Severo M, Rodrigues MM, Baptista MJ, Correia-Pinto J, et al. Congenital diaphragmatic hernia - The neonatal period (Part I). *European Journal of Pediatric Surgery* [Internet]. 2008 Aug 14 [cited 2022 Feb 20];18(4):219–23.
 114. Bruns AS, Lau PE, Dhillon GS, Hagan J, Kailin JA, Mallory GB, et al. Predictive value of oxygenation index for outcomes in left-sided congenital diaphragmatic hernia. 2018;
 115. Riley JS, Antiel RM, Rintoul NE, Ades AM, Waqar LN, Lin N, et al. Reduced oxygen concentration for the resuscitation of infants with congenital diaphragmatic hernia. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2022 Feb 19];38(7):834–43.
 116. Tovar JA. Congenital Diaphragmatic Hernia. Vol. 7, *Orphanet Journal of Rare Diseases*. BioMed Central; 2012. p. 1.
 117. Fisher JC, Jefferson RA, Arkovitz MS, Stolar CJH. Redefining outcomes in right congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 2008 Feb;43(2):373–9.
 118. Yu L, Hernan RR, Wynn J, Chung WK. The influence of genetics in congenital diaphragmatic hernia. *Semin Perinatol*. 2020;44(1).
 119. Zaiss I, Kehl S, Link K, Neff W,

- Schaible T, Sütterlin M, et al. Associated Malformations in Congenital Diaphragmatic Hernia. *Am J Perinatol*. 2011 Mar 26;28(03):211–8.
120. Reiss I, Schaible T, van den Hout L, Capolupo I, Allegaert K, van Heijst A, et al. Standardized postnatal management of infants with congenital diaphragmatic hernia in Europe: The CDH EURO consortium consensus. In: *Neonatology [Internet]*. 2010 [cited 2021 Dec 12]. p. 354–64.
121. Lally KP, Lally PA, Langham MR, Hirschl R, Moya FR, Tibboel D, et al. Surfactant does not improve survival rate in preterm infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 2004 Jun;39(6):829–33.
122. Van Meurs K, Van Meurs KP, Benitz WE, Colby C, Hintz SR, Lally PA, et al. Is Surfactant Therapy beneficial in the treatment of the term newborn infant with Congenital Diaphragmatic Hernia? Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. *J Pediatr*. 2004;145(3):312–6.
123. Robertson JO, Criss CN, Hsieh LB, Matsuko N, Gish JS, Mon RA, et al. Steroid use for refractory hypotension in congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int*. 2017 Sep 6;33(9):981–7.
124. Ameis D, Khoshgoo N, Keijzer R. Abnormal lung development in congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in pediatric surgery [Internet]*. 2017 Jun 1 [cited 2022 Feb 21];26(3):123–8.
125. Long A-M, Bunch KJ, Knight M, Kurinczuk JJ, Losty PD. One-year outcomes of infants born with congenital diaphragmatic hernia: a national population cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104:643–7.
126. Elkiran Ö, Karakurt C, Koçak G. Combined effect of aerosolized iloprost and oxygen on assessment of pulmonary vasoreactivity in children with pulmonary hypertension. *Anadolu kardiyoloji dergisi : AKD = the Anatolian journal of cardiology [Internet]*. 2014 [cited 2022 Feb 20];14(4):383–8.
127. Kahveci H, Yilmaz O, Avsar UZ, Ciftel M, Kilic O, Laloglu F, et al. Oral sildenafil and inhaled iloprost in the treatment of pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatric pulmonology [Internet]*. 2014 Dec 1 [cited 2022 Feb 20];49(12):1205–13.
128. Walsh BK, Rettig JS. Implementation of an Inhaled Nitric Oxide Protocol: A Paradox or the Perfect Pair? *Respiratory Care [Internet]*. 2015 May 1 [cited 2022 Feb 20];60(5):760–1.
129. Lakshminrusimha S, Keszler M, Kirpalani H, van Meurs K, Chess P, Ambalavanan N, et al. Milrinone in congenital diaphragmatic hernia - a randomized pilot trial: study protocol, review of literature and survey of current practices. *Maternal health, neonatology and perinatology [Internet]*. 2017 [cited 2022 Jan 17];3:27.
130. Fentanyl - Anwendung, Wirkung, Nebenwirkungen | Gelbe Liste [Internet]. [cited 2021 Sep 19].

- Available from: https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Fentanyl_1686
131. Higgins S, Friedlich P, Seri I. Hydrocortisone for hypotension and vasopressor dependence in preterm neonates: A meta-analysis. *J Perinatol.* 2010;30(6):373–8.
 132. Biorphen 10 mg/ml Injektionslösung. 2017.
 133. Sinora 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2019.
 134. Corotrop ® 1. 2018.
 135. FACHINFORMATION (ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS) Simdax 2,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2018.
 136. Tsao K, Allison ND, Harting MT, Lally PA, Lally KP. Congenital diaphragmatic hernia in the preterm infant. *Surgery.* 2010 Aug;148(2):404-10.

Anhang

In diesem Abschnitt befinden sich folgende Dokumente:

- Positives Ethikvotum vom 24. April 2020 (Seite II und III)



VOTUM
gültig bis 24.04.2021

EK-Nummer: 32-327 ex 19/20
Studientitel: Clinical Outcomes and Management of Newborns with Congenital Diaphragmatic Hernia at the Division of Neonatology in Graz between 1992 and 2019 - A Retrospective Data Analysis
Prüfer: DDr. Bernhard Schwabberger
Klin. Abteilung für Neonatologie Graz
Sponsor: Medizinische Universität Graz, Klinische Abteilung für Neonatologie
Ansprechpartner: DDr. Bernhard Schwabberger, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 34/2
CRO: -
Antragsteller: Medizinische Universität Graz, Universitätsklinik für Anästhesiologie und
Ansprechpartner: Marlen Mohrenschildt, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 5/5

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 03.04.2020 behandelt. Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befangen anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben:
keine

Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

Dokumente eingegangen am 25.03.2020, begutachtet im 'expedited Review' am 03.04.2020

✓ Cover Letter CDH Anschreiben Ethikkommission 1.0.	24.03.2020
✓ Antragsformular ECS	25.03.2020
Originalprotokoll StudienprotokollCDHVersion1.3-29Februar2020 1.3	29.02.2020
✓ Conflict of Interest Erklärung Erklärung von Interessenskonflikten 1.0	24.03.2020
✓ Case Report Form eCRF CDH 1.0	24.03.2020
✓ CV Qualifikationsnachweis des Prüfers 1.0	24.03.2020
✓ Sonstiges: KonzeptformularCDH_korrigiert (2) 1.2	13.01.2020
✓ Sonstiges: Ansuchen auf Erlass des Bearbeitungsbeitrages 1.0	24.03.2020

Dokumente eingegangen am 06.04.2020 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)

✓ Antragsformular ECS Unterschriftenseiten	01.04.2020
--	------------

Dokumente eingegangen am 11.04.2020 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)

✓ Originalprotokoll 1.4	10.04.2020
-------------------------	------------

Dokumente eingegangen am 23.04.2020, begutachtet im 'expedited Review' am 24.04.2020

✓ Letter of Authorization	22.04.2020
---------------------------	------------

Die Ethikkommission geht - rechtlich unverbindlich - davon aus, dass es sich um keine klinische Prüfung nach AMG bzw. MPG handelt.

Es handelt sich um eine Studie im Rahmen einer Diplomarbeit.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen
- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen
- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)
- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können

zusätzliche Auflagen: Die behördlich vorgeschriebenen Maßnahmen hinsichtlich der COVID-19 Pandemie müssen beachtet werden. Der Prüfer und der Sponsor müssen in ihrem jeweiligen Wirkungskreis unter allfälliger Beachtung von Leitlinien gewährleisten, dass keine zur Bekämpfung der Pandemie benötigten Ressourcen gebunden werden bzw. ausreichend Personal vorhanden ist und die Teilnehmerinnen durch ihre Studienteilnahme keiner zusätzlichen Infektionsgefahr ausgesetzt werden.

Dieses Votum gilt für ein Jahr ab dem Datum der Ausstellung. Bei längerer Studiendauer ist rechtzeitig vor Ablauf der Gültigkeit des Votums ein Zwischenbericht vorzulegen (Berichtsformular), um eine etwaige Verlängerung zu erlangen.

Graz, 24. April 2020



Univ.Prof.Dr. Josef Haas
Vorsitzender



Univ.Prof.Dr. Hans Dimai
Stv. Vorsitzender

Achtung: Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!