

Diplomarbeit

Inzidenz und Outcome der Kongenitalen Zwerchfellhernie in der Steiermark

eingereicht von

Anna Santner

Mat.Nr.: 0212139

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

unter der Anleitung von Betreuer

Ass.-Prof. PD Dr. Philipp Klaritsch

Co-Betreuung Ao. Univ.-Prof. Dr. Martin Häusler

Graz, am 30. September 2011

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 30. September 2011

Danksagung

Ich möchte mich bei Allen bedanken, die diese Diplomarbeit ermöglicht haben.

Erster Dank gilt Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Philipp Klaritsch für die überaus kompetente und motivierende Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit. Eine bessere Betreuung ist unmöglich.

Viel Dank gilt auch Univ.-Prof. Dr. Martin Häusler für die Zurverfügungstellung der Daten des von ihm gegründeten und geführten Steirischen Fehlbildungsregisters. Ohne diese Grundlage wäre diese Arbeit kaum realisierbar gewesen.

Besonderer Dank gilt gleichfalls Univ.-Prof. Dr. Michael Höllwarth für die Bereitstellung der kinderchirurgischen Daten.

Da diese Diplomarbeit außerdem den Abschluss meines Studiums bedeutet, möchte ich hier auch Allen danken, die mir dieses ermöglicht haben.

Dank gilt all meinen Eltern – Rikki, Paul, Gustl und Monika - in multifaktoriell unterstützender Hinsicht!

Ich danke auch dem Team des ULGs Psychotherapeutisches Propädeutikum – eine famosere Arbeitsstelle erscheint unvorstellbar.

Besonders danke ich meinen FreundInnen, der Institution Rosenberggasse und meinen Geschwistern – Moritz, Sophie und Jim – die jede Phase dieses Studiums nicht nur miterlebt sondern von Zeit zu Zeit auch ausgehalten haben.

Merci infiniment!

Inhaltsverzeichnis

<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>	1
<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>	3
<u>TABELLENVERZEICHNIS</u>	4
<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	6
<u>ABSTRACT</u>	7
<u>EINLEITUNG</u>	8
PHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN	8
ANATOMIE DES ZWERCHFELLS	8
ENTWICKLUNG DES ZWERCHFELLS	10
LUNGENENTWICKLUNG	10
PATHOLOGIE	14
KRANKHEITSBILD	14
ÄTIOLOGIE	14
ASSOZIIERTE ANOMALIEN	16
KLASSIFIKATION	18
EPIDEMIOLOGIE	19
DIAGNOSTIK	21
THERAPIE	25
<u>MATERIAL UND METHODEN</u>	34
<u>ERGEBNISSE</u>	36
EPIDEMIOLOGIE	36
ZEITPUNKT DER DIAGNOSESTELLUNG	37
GEBURTSMODUS	41
GENETISCHE DIAGNOSTIK	43
ASSOZIIERTE STRUKTURELLE FEHLBILDUNGEN	44
ÜBERLEBENS RATEN	45

OPERATIVE VERSORGUNG	50
ZUSAMMENFASSUNG	55
<u>DISKUSSION</u>	<u>56</u>
EPIDEMIOLOGIE	56
ZEITPUNKT DER DIAGNOSESTELLUNG	57
GEBURTSMODUS	58
GENETISCHE DIAGNOSTIK	59
ASSOZIIERTE STRUKTURELLE FEHLBILDUNGEN	59
ÜBERLEBENS RATEN	60
OPERATIVE VERSORGUNG	60
ZUSAMMENFASSUNG	61
<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>62</u>

Abkürzungsverzeichnis

a	Alveole
ad	Ductus alveolaris
BPS	bronchopulmonaler Sequester
CCAM	congenital cystic adenomatoid malformation
CDH	congenital diaphragmatic hernia
CHARGE Assoziation	C - Kolobom des Auges, H - Herzfehler, A - Atresie der Choanen, R - Retardiertes Längenwachstum, G - Genitalanomalien, E - Ohrfehlbildungen
CPAM	congenital pulmonary airway malformation
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
ESPGHAN/ESPEN	European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition / European Society for Parenteral and Enteral Nutrition
EUROCAT	European registration of congenital abnormalities and twins
FETO	fetal endoscopic tracheal occlusion (fetale endoskopische Trachealokklusion)
FGFs	fibroblast growth factors
FGF18	Fibroblast Growth Factor 18
FiO ₂	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
DZP	Diagnosezeitpunkt
KT	Karyotypisierung
LHR	lung-to-head-ratio
MRT	Magnetresonanztomographie
NO	Stickstoffmonoxid
N-t-pro-BNP	N-terminales pro brain natriuretic peptide
o/e LHR	observed/expected lung-to-head-ratio
OP	Operation

open-MEDOCS	Steiermärkisches pflegerisches	medizinisch- Dokumentations- und Kommunikationsnetzwerk
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck	
PGI ₂	Prostacyclin	
PIA	Schwangerschafts- und	Geburten- dokumentationsnetzwerk
s	Sacculus	
SaO ₂	Sauerstoffsättigung	
Shh	Sonic hedgehog	
SSW	Schwangerschaftswoche	
STRA6	receptor for retinol binding protein	
tb	terminaler Bronchiolus	
TOTAL trial	Tracheal Occlusion To Accelerate Lung growth trial	
TZP	Todeszeitpunkt	
VACTERL Assoziation	V - vertebrale, A - anale und aurikuläre, C - cardiale, T - tracheo-ösophageale Malformationen, E - Ösophagusatresie, L - „Limb“-Fehlbildungen	

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Zwerchfell - physiologisch. aus: Pober BR, Russel MK, Guernsey Ackerman K. *Congenital Diaphragmatic Hernia Overview*. Gene Reviews. 2010; PMID: 20301533.

Abb. 2: Entstehung der Alveolen. aus: Burri PH. *Structural Aspects of Postnatal Lung Development - Alveolar Formation and Growth*. Biol Neonate. 2006; 89: 313-322.

Abb. 3: Histologie - fetales Lungengewebe. aus: Klaritsch P, Mayer S, Sbragia L. *Albumin as an adjunct to tracheal occlusion in fetal rats with congenital diaphragmatic hernia: a placebo-controlled study*. Am J Obstet Gynecol 2010; 202: 198.e1-9.

Abb. 4: Zwerchfellhernie - Lokalisationen. aus: Pober BR, Russel MK, Guernsey Ackerman K. *Congenital Diaphragmatic Hernia Overview*. Gene Reviews. 2010; PMID: 20301533.

Abb. 5: Ultraschallbild. mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Jan Deprest, University Hospital Gasthuisberg, Katholieke Universiteit Leuven, Belgien.

Abb. 6: Überlebensraten. aus: Deprest JA, Flemmer AW, Gratacos E, Nicolaidis K. *Antenatal prediction of lung volume and in-utero treatment by fetal endoscopic tracheal occlusion in severe isolated congenital diaphragmatic hernia*. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine. 2009; 14: 8–13.

Abb. 7: Schema - FETO. mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Jan Deprest, University Hospital Gasthuisberg, Katholieke Universiteit Leuven, Belgien.

Abb. 8: Anzahl der dokumentierten Fälle mit CDH nach Jahr. Santner A. 2011.

Abb. 9: Gestationsalter bei pränataler Diagnosestellung. Santner A. 2011.

Abb. 10: Alter bei Operation. Santner A. 2011.

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Strukturelle Anomalien. aus: Graham G, Devine PC. *Antenatal Diagnosis of Congenital Diaphragmatic Hernia*. Semin Perinatol. 2005; 29: 69-76.

Tab. 2: Karyotyp-Anomalien. aus: Graham G, Devine PC. *Antenatal Diagnosis of Congenital Diaphragmatic Hernia*. Semin Perinatol. 2005; 29: 69-76.

Tab. 3: Syndrome. aus: Graham G, Devine PC. *Antenatal Diagnosis of Congenital Diaphragmatic Hernia*. Semin Perinatol. 2005; 29: 69-76.

Tab. 4: Anzahl der beschriebenen CDH Fälle. Santner A. 2011.

Tab. 5: Diagnosezeitpunkt (DZP). Santner A. 2011.

Tab. 6: Postnatal diagnostizierte Fälle. Santner A. 2011.

Tab. 7: Geburtsmodus: spontan bzw. Sectio caesarea. Santner A. 2011.

Tab. 8: Genetik: Karyotypisierung (KT). Santner A. 2011.

Tab. 9: Genetik: genetische Syndrome. Santner A. 2011.

Tab. 10: Assoziierte strukturelle Fehlbildungen. Santner A. 2011.

Tab. 11: Assoziierte strukturelle Fehlbildungen - Detail. Santner A. 2011.

Tab. 12: Abortus, Interruptio, Lebend- und Totgeburt. Santner A. 2011.

Tab. 13: Überlebensraten der Lebendgeborenen. Santner A. 2011.

Tab. 14: Todeszeitpunkt (TZP) der in der ersten Lebenswoche verstorbenen Kinder. Santner A. 2011.

Tab. 15: Todeszeitpunkt (TZP) der nach der ersten Lebenswoche verstorbenen Kinder. Santner A. 2011.

Tab. 16: Überlebensraten: isolierte CDH vs. CDH mit assoziierten Fehlbildungen. Santner A. 2011.

Tab. 17: Operativer Zwerchfellhernienverschluss. Santner A. 2011.

Tab. 18: Operativer Zwerchfellhernienverschluss: Operativer Zugang und Art der OP. Santner A. 2011.

Zusammenfassung

ZIEL

Die Studie beschreibt Prävalenz, Detektionsraten und Kurzzeitoutcome der kongenitalen Zwerchfellhernie (CDH) in der Population der Steiermark.

MATERIAL UND METHODEN

Daten von Kindern mit CDH, die zwischen 1985 und 2009 geboren wurden, sind dem Steirischen Fehlbildungsregister entnommen und wurden durch klinische Informationen ergänzt.

ERGEBNISSE

Von 102 Kindern mit diagnostizierter CDH wurden vier Fälle von weiteren Analysen exkludiert, da sie sich intraoperativ als Zwerchfelleventration herausstellten. Zweiundachtzig (83,7%) der 98 Kinder mit CDH wurden lebend geboren. Es gab elf (11,2%) Schwangerschaftsabbrüche und fünf (5,1%) Fälle von intrauterinem Fruchttod bzw. Totgeburt.

Sechsfundfünfzig (57,1%) Fälle wurden pränatal und 42 (42,9%) postnatal diagnostiziert. Die pränatale Detektionsrate ist im Laufe der Jahre gestiegen (1985-1989 34,8% vs. 2005-2009 68%).

Insgesamt überlebten 57 (58,8%) der Neugeborenen die erste postnatale Woche. Siebenundfünfzig (69,5%) der 82 lebend geborenen Kinder wurden operiert und 52 (91,2%) überlebten die erste Lebenswoche.

Zehn (10,2%) Kinder wiesen einen abnormalen Karyotyp auf und 51 (52%) hatten assoziierte strukturelle Fehlbildungen.

Die Prävalenz der CDH in der Steiermark beträgt 3/10.000, also 1:3333 Geburten. Durchschnittlich treten in der Steiermark pro Jahr 3,7 Fälle mit CDH auf.

DISKUSSION

Mit einer Prävalenz von 3/10.000 Geburten und den erwähnten Ergebnissen unterstützt diese Studie die Resultate anderer populationsbasierter Studien zur CDH. Sowohl die Detektions- als auch die Überlebensrate ist im Beobachtungszeitraum gestiegen.

Abstract

Incidence and Outcome of Congenital Diaphragmatic Hernia in Styria

PURPOSE

This study aimed to describe the birth prevalence, detection rate and the short-term outcome of congenital diaphragmatic hernia (CDH) in the population of Styria.

PATIENTS AND METHODS

The data of babies with CDH born between 1985 and 2009 have been extracted from the Styrian register of congenital malformations and were completed by clinical data.

RESULTS

Of 102 babies with a diagnosed CDH, four cases turned out to be eventrations of the diaphragm during surgery and were therefore excluded from further analyses.

Live-births are documented in 82 (83.7%) of the 98 cases.

There were eleven (11.2%) cases of termination of pregnancy and five (5.1%) cases of intrauterine fetal death or stillbirth.

Fifty-six (57.1%) cases of CDH were diagnosed prenatally and 42 (42.9%) postnatally. Prenatal detection rate increased over the years (1985-1989 34.8% vs. 2005-2009 68%).

Surgical repair was performed in 57 (69.5%) of the 82 live born babies; Fifty-two (91.2%) of them survived at least the first postnatal week. The overall survival beyond one week of life was 58.8%. An abnormal karyotype was found in ten (10.2%) infants and 51 (52%) infants had associated major anomalies. In Styria, CDH occurs in three of 10,000 or one of 3,333 deliveries, respectively. On average, there are 3.7 cases of CDH in Styria per year.

CONCLUSION

With a prevalence of 3/10,000 deliveries and the described results, this study on CDH fully supports the findings of other population-based surveys. Detection rate and survival increased over the study period.

Einleitung

Die kongenitale Zwerchfellhernie stellt einen Defekt im kindlichen Zwerchfell dar, der zur Verlagerung von Bauchorganen in den Brustraum und zur Störung der fetalen Lungenentwicklung führt. Dies resultiert in einer pulmonalen Hypoplasie und Hypertonie, die postnatal zu respiratorischer Insuffizienz und in etwa einem Drittel der Kinder zum Versterben führen. Das Vorhandensein eines angeborenen Zwerchfeldefekts kann mit hochauflösendem Ultraschall bereits im ersten Schwangerschaftsdrittel dargestellt werden. Das kindliche Outcome hängt wesentlich vom Vorliegen begleitender struktureller Fehlbildungen oder genetischer Anomalien, sowie vom Schweregrad der Lungenhypoplasie ab. (Doné et al., 2008).

Zwerchfellhernien treten überwiegend linksseitig, seltener rechtsseitig und in manchen Fällen bilateral auf. (Gallot et al., 2007) Die Inzidenz der kongenitalen Zwerchfellhernie wird mit 1,7 – 5,7 pro 10.000 Geburten angegeben, je nachdem ob Totgeburten inkludiert werden. (Garne et al., 2002)

Für die vorliegende Studie wurden die von 1985 bis 2009 registrierten Fälle mit kongenitaler Zwerchfellhernie aus dem steirischen Fehlbildungsregister extrahiert und mit den entsprechenden geburtshilflichen, pädiatrischen und kinderchirurgischen Daten zusammengeführt, um Inzidenz, pränatale Detektionsraten, assoziierte Anomalien sowie Management und Outcome zu analysieren.

Physiologische Grundlagen

Anatomie des Zwerchfells

Das Zwerchfell oder Diaphragma ist eine kuppelförmige, muskulöse Membran, die die abdominale von der thorakalen Höhle trennt. Die Ursprünge werden durch die untere Brustapertur, die Lendenwirbelsäule, die Rippen und das Sternum gebildet. Neben der Funktion als wichtigster Atemmuskel, hält es auch die Druckdifferenz zwischen Bauch- und Brusthöhle aufrecht. Außerdem unterstützt es gemeinsam mit den Muskeln der ventrolateralen Bauchwand die Entleerung der Bauchorgane

(Bauchpresse). Es besteht aus einem muskulären (Pars muscularis) und einem sehnigen (Centrum tendineum) Anteil, der als zentral gelegener gemeinsamer Ansatz der muskulären Anteile fungiert.

Das Zwerchfell hat physiologische Lücken für den Durchtritt von Blut- und Lymphgefäßen, Nerven und Ösophagus.

Die physiologischen Zwerchfellöffnungen sind der Hiatus aorticus, das Foramen venae cavae, der Hiatus oesophagus, der mediale und laterale Lumbalspalt, das Trigonum sternocostale und das Trigonum lumbosacrale. Die beiden letztgenannten Öffnungen stellen am häufigsten den Ursprung von kongenitalen Zwerchfellhernien dar. Das Trigonum sternocostale liegt zwischen zwei muskulären Zwerchfellanteilen, der Pars sternalis und der Pars costalis, und ist selbst muskelfrei und bilateral angelegt. Das schmale Dreieck wird auch Larrey-Spalte genannt und dient der Arteria und Vena epigastrica superior und den Lymphgefäßen als Durchtrittsstelle. Das Trigonum lumbocostale, zwischen der muskulären Pars lumbalis und Pars costalis, ist ein ebenfalls zumeist muskelfreier Zwerchfellanteil. Hier besteht seltener eine wirkliche Spalte. Das beidseits zu findende Dreieck ist eher eine Ausdünnung und links häufig ausgeprägter als rechts. Die dünnen Stellen sind für gewöhnlich bindegewebig und durch Peritoneum, Pleura und Faszien (Fascia transversalis und Fascia phrenicopleuralis) verschlossen. (Waldeyer et al., 2003)

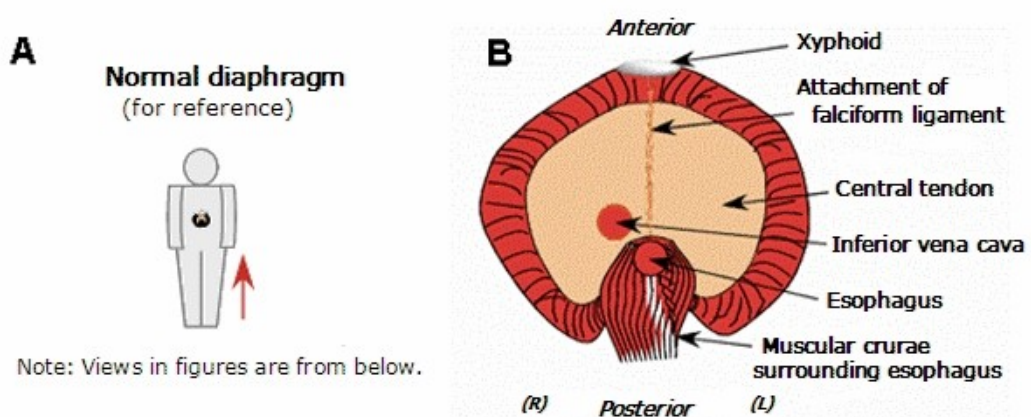


Abb. 1: Zwerchfell, physiologisch (aus Pober et al., Gene Reviews 2010)

Entwicklung des Zwerchfells

Zwischen der 4. und 12. Gestationswoche bilden (1) das unpaare, ventral gelegene Septum transversum, (2) die bilaterale, dorsal gelegene Membrana pleuroperitonealis, (3) das ösophageale Mesenterium und (4) Teile der Thoraxwand das Zwerchfell aus. Die neuromuskulären Anteile des Diaphragmas werden von myogenetischen Zellen und Axonen gebildet, die sich mit den Falten der Membrana pleuroperitonealis verbinden. (van den Hout et al., 2009) Das Septum transversum ist eine mesodermale Platte, die schlussendlich den zentralen tendinösen und die vorderen Zwerchfellanteile bildet. Bis zur 7. Gestationswoche besteht noch eine zusätzliche Zwerchfellöffnung, der Ductus pericardioperitonealis, als Verbindung zwischen Abdominal- und Thoraxhöhle. Am Ende der diaphragmalen Entwicklung stehen die Migration von Myoblasten in die Membrana pleuroperitonealis, die aus der dorsalen und lateralen Thoraxwand kommend den muskulären Anteil ausbilden, und die Einsprossung von Spinalnervenanteilen aus den Segmenten C3-C5. (Waldeyer et al., 2003)

Lungenentwicklung

Pränatal werden bei der Lungenentwicklung fünf Stadien unterschieden. (Kotecha S., 2000)

- embryonal 0 bis 7. SSW
- pseudoglandulär 7. bis 17. SSW
- kanalikulär 17. bis 27. SSW
- sakkulär 28. bis 36. SSW
- alveolär 36. SSW bis 2 Jahre postnatal

Die Ursache der CDH liegt in einer frühen Entwicklungsstörung, vermutlich bereits in der embryonalen bis pseudoglandulären Phase. (Kotecha S., 2000, Clugston et al., 2010) Physiologisch kommt es in dieser Phase zur weiteren dichotomen Auf-

zweigung des Bronchialbaums sowie zur Verdichtung des Gefäßnetzes und zur progredienten Differenzierung der Epithelzellen. (Joshi et al., 2007) Am Ende dieses Stadiums steht die Bildung der terminalen Bronchioli. Weiters sind für die Lungenentwicklung die fetalen Atembewegungen essentiell. Täglich werden in der Lunge 15ml/kg Körpergewicht an Lungenflüssigkeit produziert. (Kotecha S., 2000) Physiologisches Lungenwachstum und -reifung benötigen die periodisch auftretende Gewebedehnung durch die Lungenflüssigkeit, da sie die Produktion spezifischer Wachstumsfaktoren triggert. (Klaritsch et al., 2010)

Bei der pulmonalen Entwicklungsstörung durch die CDH gilt die Kombination genetischer und umweltbedingter Faktoren als wahrscheinlich. (Kotecha S., 2000) Zahlreiche Wachstums- und Transkriptionsfaktoren spielen bei der Lungenentwicklung eine wichtige Rolle. FGFs (fibroblast growth factors) und Shh (Sonic hedgehog) sind für den regelrechten Reifungsprozess der Alveolen verantwortlich. (Joshi et al., 2007)

Nach der alveolären Phase kann die postnatale Lungenreifung in zwei weitere Stadien unterteilt werden. (Burri PH, 2006)

- | | |
|------------------------------|---|
| - mikrovaskuläre Reifung | Geburt bis 2.-3. Lebensjahr |
| - späte Bildung von Alveolen | 3.-5. Lebensjahr bis ins junge Erwachsenenalter |

Klaassens et al. identifizierten Transkriptionsfaktoren (ua. GATA4, TBX4/5 und COUP-TFII) die sowohl bei der Regulation der Lungen- als auch bei der der Zwerchfellentwicklung eine wichtige Rolle spielen. Dieser Gruppe von Genen kann eine Kernfunktion bei der Morphogenese von Lunge und Zwerchfell zugeschrieben werden und sie wird von unterschiedlichen Signalwegen beeinflusst, von denen der Retinolsäurestoffwechsel als einer der bedeutsamsten gilt. (Klaassens et al., 2009)

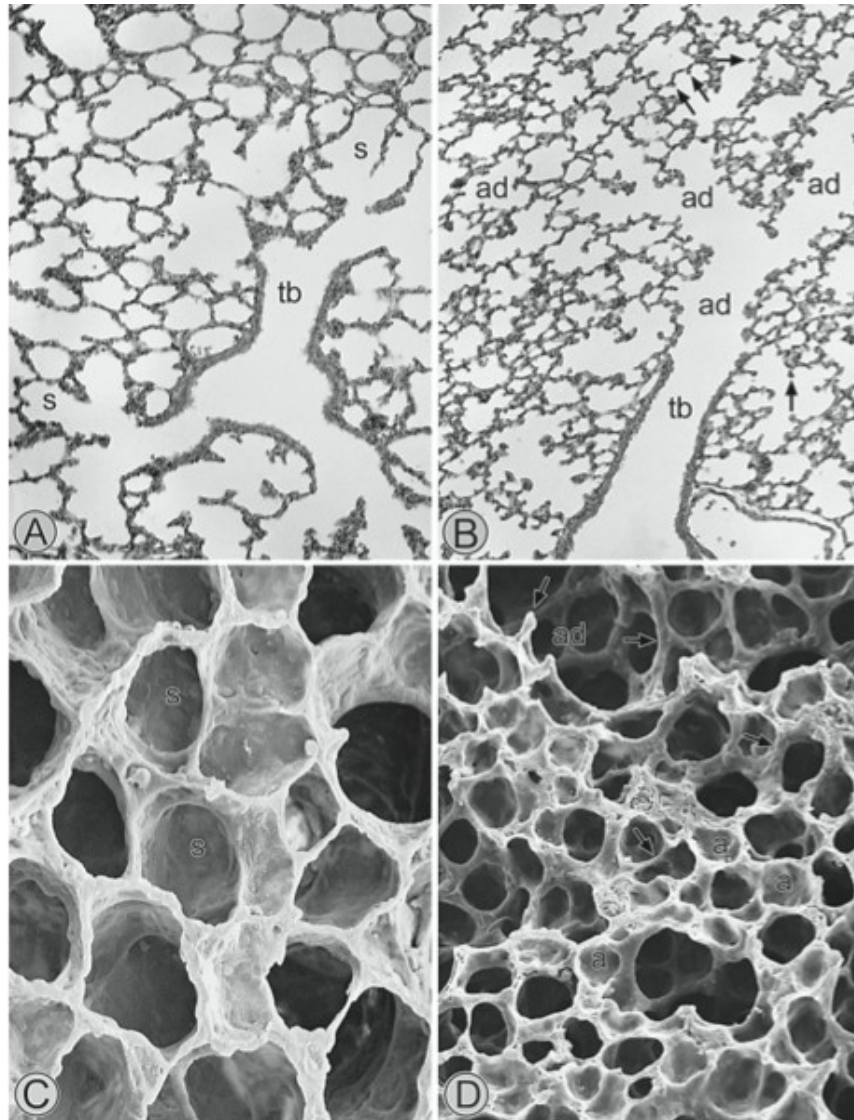


Abb. 2: Entstehung der Alveolen, Rattenlunge, A, B: Lichtmikroskop, C, D: Elektronenmikroskop,

A Tag 1: terminaler Bronchiolus (tb) übergehend in zahlreiche Sacculi (s)

B Tag 21: terminaler Bronchiolus (tb) übergehend in zahlreiche Generationen von Ducti alveolares (ad), die von Alveolen (Pfeile) umgeben sind

C Tag 1: Lungenparenchym, Sacculi (s)

D Tag 21: sog. Sekundärsepten, Ducti und Sacculi (siehe A) haben sich zu Ducti alveolares (ad) und Sacculi alveolares entwickelt, Alveolen (a)

(aus Burri PH. Biol Neonate 2006)

Boucherat et al. untersuchten die zugrunde liegenden Mechanismen der beeinträchtigten Septierung der Alveolen. Bei Vorhandensein einer CDH wurde post mortem in den entsprechenden Lungen ein Mangel an Fibroblast Growth Factor 18 (FGF18) und Elastin nachgewiesen. Ein Defizit an Shh, FGF 7 und FGF

10 wurde bereits in vorangegangenen Studien beschrieben. Hier konnte außerdem im Tiermodell der therapeutische Effekt einer fetalen Trachealokklusion und der Vitamin A Verabreichung nachgewiesen werden. In beiden Therapiegruppen wurden höhere FGF18 und Elastinwerte gefunden. (Boucherat et al., 2007) Auch die Erhöhung des intrapulmonalen Drucks mittels hyperonkotischer Substanzen wie Albumin in Kombination mit einer Trachealokklusion hat im Tierversuch zu einem vermehrten Lungenwachstum geführt. (Klaritsch et al., 2010, s. Abb.3)

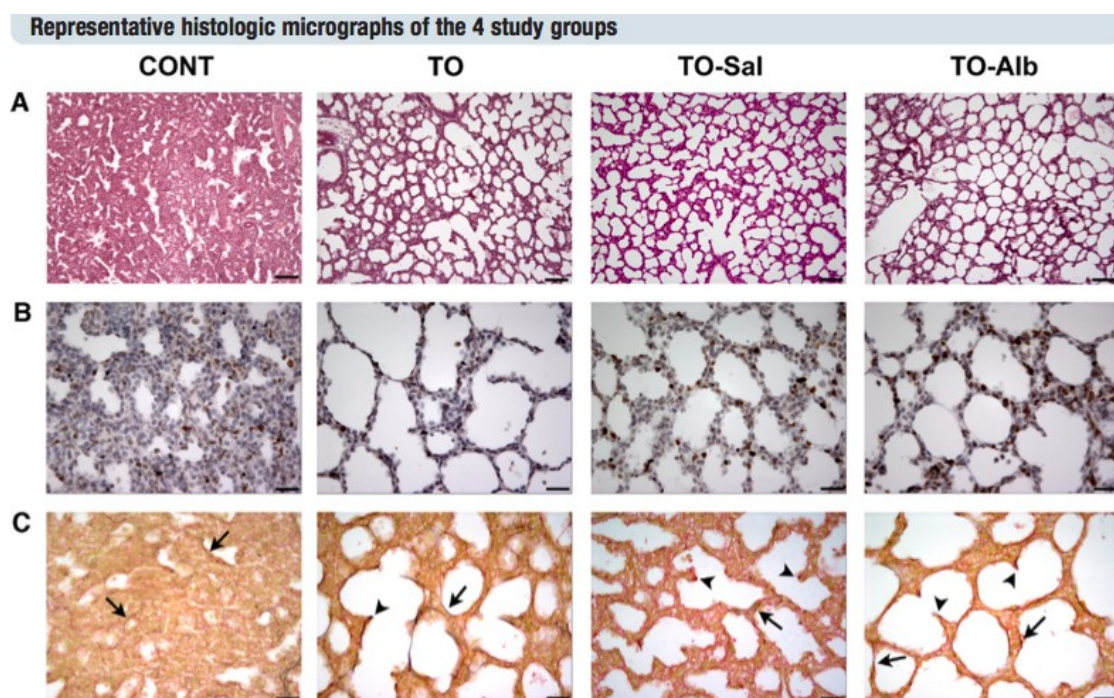


Abb. 3: Histologie: fetales Lungengewebe, Ratten mit CDH am 21.5 Embryonaltag

CONT Kontrollgruppe, TO Tracheal Okklusionsgruppe, TO-Sal Tracheal Okklusionsgruppe mit zusätzlicher intratrachealer Verabreichung von 0,9% Kochsalzlösung, TO-Alb Tracheal Okklusionsgruppe mit zusätzlicher intratrachealer Verabreichung von Albumin

A Hämatoxylin-Eosin Färbung, B Immunhistochemie für Ki-67 C Miller-Methode zur Elastinfärbung (Pfeil: Elastin, Pfeilkopf: Sekundärseptum)

(aus Klaritsch et al. Am J Obstet Gynecol 2010)

Pathologie

Krankheitsbild

Bei der kongenitalen Zwerchfellhernie (CDH) handelt es sich um einen Defekt des Diaphragmas, der durch eine inkomplette Bildung oder Muskularisierung des Zwerchfells während der Embryonalentwicklung entsteht und in unterschiedlicher Lokalisation und Ausprägung auftreten kann.

Durch die entstehende Lücke werden Abdominalorgane in den Thoraxraum verlagert, was zur Kompression und Verdrängung von Herz und Lunge führt. Diese Entwicklungsstörung beeinträchtigt das Lungenwachstum und die normale Lungenentwicklung und resultiert in einer Lungenhypoplasie und postpartal häufig in einem pulmonalen Hypertonus. Die hypoplastischen Lungen sind zusätzlich durch eine geringere Anzahl an Alveolen, verdickte Alveolarwände und vermehrtes interstitielles Bindegewebe gekennzeichnet und bieten somit eine insgesamt verringerte Gasaustauschfläche. Auch die Lungengefäße sind zahlenmäßig verringert und weisen eine Mediahyperplasie und eine verdickte Adventitia auf, was postpartal zusätzlich zu einer pulmonalen Hypertonie führt. (Pober et al., 2010)

Die pulmonalen Veränderungen bei CDH wurden bereits in den sechziger Jahren untersucht. Areechon und Lynne beschrieben 1963 eine verringerte Anzahl an Bronchialaufzweigungen und die Beobachtung, dass die jeweils ipsilaterale (= auf der Seite des Zwerchfeldefektes gelegene) Lunge stärker betroffen war. (Areechon et al., 1963)

Ätiologie

Die Entstehung der kongenitalen Zwerchfellhernie ist nicht vollständig geklärt, zeitlich ist der Defekt vermutlich zwischen der vierten und sechsten SSW anzusiedeln. (Clugston et al., 2010) Verschiedene Hypothesen versuchen die Ätiologie zu erklären. (van den Hout et al., 2009)

Eine weit unterstützte Theorie konzentriert sich auf eine mesenchymale Entwicklungsstörung der Membrana pleuroperitonealis.

Eine andere Theorie beschreibt ein zweizeitiges Geschehen („two-hit“ Hypothese), bei dem der Bildung des diaphragmalen Defekts eine Störung der Lungenentwicklung vorausgeht, die in der weiteren Embryonalzeit zu eingeschränktem Lungenwachstum führt. (van den Hout et al., 2009)

Grundlage dieser „two-hit“ Hypothese sind Versuche bei Ratten, denen teratogen wirkendes Nitrofen verabreicht wurde, was zur Entstehung einer typischen posterolateralen Zwerchfellhernie führt. (Keijzer et al., 2000) In der frühen Embryonalzeit kommt es beidseits zu einer veränderten Lungenentwicklung und dadurch vor allem zu einer gestörten Morphogenese der Bronchialaufzweigungen. Zu diesem Zeitpunkt ist das Zwerchfell noch nicht entwickelt. Erst nach der Entstehung des Zwerchfeldefekts behindern die hernierten Bauchorgane die Weiterentwicklung vor allem der ipsilateralen Lunge durch die Einschränkung fetaler Atembewegungen. (Keijzer et al., 2000). Tatsächlich ist es noch nicht geklärt, ob die Lungenhypoplasie ein Resultat oder die Ursache der Zwerchfellhernie darstellt. (van den Hout et al., 2009)

Andere Theorien zur Ätiologie stützen sich auf ein Ausbleiben des Verschlusses von pleuroperitonealen Öffnungen, Defekte in der Ausbildung der Myoblasten oder fehlerhafte Innervierungsvorgänge. (Holder et al., 2007)

Einige genetische und umweltbedingte Faktoren können bei der Ätiologie eine Rolle spielen. So ist während der embryonalen Entwicklung das Vitamin-A-Derivat Retinolsäure von großer Bedeutung und auch in die Genese von Lunge und Diaphragma involviert. Bei Ratten mit Zwerchfellhernien wurde nach Verabreichung von Retinolsäure in der späten Schwangerschaft eine verbesserte Alveolarreifung beobachtet. (van den Hout et al., 2009)

In weiteren Studien an Mäusen und Ratten war das Auftreten einer Zwerchfellhernie mit einem Vitamin A Mangel, einer fehlenden Expression von Retinoidrezeptoren oder mit der Verabreichung von Teratogenen, die den Retinolsäurestoffwechsel beeinträchtigen, assoziiert. Beim Menschen wurde die CDH auch mit Mutationen des Rezeptors für das Retinol-bindene Protein, STRA6, in Verbindung gebracht. Zusätzlich wurde eine Korrelation zwischen dem Zeitpunkt der Teratogenverabreichung und der Lokalisation der CDH beschrieben. Wenn der Retinolsäure-Rezeptor am 9. Embryonaltag antagonisiert wurde, kam es

überzufällig häufig zu einer linksseitigen, am 11. Embryonaltag zu einer rechtsseitigen CDH. Der kausale Zusammenhang einer Störung des Retinolsäurestoffwechsels mit der Entstehung einer CDH gilt somit als gesichert. (Clugston et al., 2009)

Als weitere Morphogene, die bei gestörter Signalkaskade mit der Entstehung einer CDH assoziiert sein können, wurden das Sonic Hedgehog Homolog und unterschiedliche Fibroblast Growth Faktoren identifiziert. (Kinane, 2007)

Mütterlicher Alkoholkonsum in der frühen Schwangerschaft zeigte eine signifikante Assoziation mit der Entwicklung einer kongenitalen Zwerchfellhernie, wobei es sich wiederum um eine alkoholinduzierte Störung des Retinolsäurestoffwechsels handeln kann. (van den Hout et al., 2009)

Durch Genanalysen konnten bereits einige CDH-kritische Regionen identifiziert werden, so zum Beispiel 15q26. (Clugston et al., 2008)

Assoziierte Anomalien

In rund 40% der fetalen Zwerchfellhernien finden sich assoziierte Anomalien. In etwa 26% dieser Fälle handelt es sich um strukturelle Anomalien. (van den Hout et al., 2009)

Kardiovaskulär	Ventrikelseptumdefekt, Vorhofseptumdefekt, Aortenisthmusstenose, Linksherzhypoplasie, Dextrokardie, Fallot'sche Tetralogie, Transposition der großen Arterien, Singulärer Ventrikel, Trikuspidalatresie, Pulmonalstenose
Gastrointestinal	Malrotation, Analatresie, Gallenblasenagenesie, zusätzliche Milz
Urogenital	Nierenagenesie, Zystenniere, Hodenagenesie, Uterus bicornis
Muskuloskelettal	Amelie, Klumpfuß, Omphalozele, vertebrale Anomalien, Arthrogryposis congenita, Sternumanomalie, Bauchwanddefekte, Rippenanomalien, Hüft dysplasien, Herzektomie
Respiratorisch	Bronchopulmonaler Sequester, CCAM, Tracheoösophageale Fisteln
ZNS/ophthalmologisch	Neuralrohrdefekte, Hydrozephalus, okuläre Hypoplasie
kraniofazial	Lippenspalte, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte

Tab. 1: Strukturelle Anomalien, die in Assoziation mit CDH auftreten (modifiziert nach Graham G et al., Semin Perinatol 2005)

In etwa 10% der Fälle liegen chromosomale Anomalien vor. (van den Hout et al., 2009) Dabei kann der Defekt im Rahmen eines genetischen Syndroms oder einer chromosomalen Aberration beobachtet werden. (Pober et al., 2010)

Trisomie 13, 18, 21
Turner Syndrom
Partielle Trisomie 5, 20
Tetraploidie 21
Tetrasomie 12p

Tab. 2: Karyotyp-Anomalien assoziiert mit CDH (aus Graham G et al., Semin Perinatol 2005)

Fryns Syndrom
Fraser Syndrom
Stickler Syndrom
Pierre Robin Syndrom
Goldenhar Syndrom
Beckwith-Wiedemann Syndrom
VACTERL Assoziation
Apert Syndrom
Klippel-Feil Syndrom
CHARGE Assoziation
Rubinstein-Taybi Syndrom
Cantrell Pentalogie
Brachmann-de Lange Syndrom
Coffin-Siris Syndrom

Tab. 3: Syndrome assoziiert mit CDH (modifiziert nach Graham G et al., Semin Perinatol 2005)

Die am häufigsten beschriebenen Aneuploidien bei Kindern mit Zwerchfellhernie sind Trisomie 13 (Patau-Syndrom), 18 (Edwards-Syndrom) und 21 (Down-Syndrom), die gonosomale Monosomie 45X (Turner-Syndrom) und das

Isochromosom 12p (Pallister-Killian Syndrom), das häufiger als Mosaizismus vorliegen kann.

Das in Kombination mit CDH am häufigsten beschriebene genetische Syndrom ist das Fryns Syndrom. Als Transkriptionsfaktor konnte COUP-TF2, lokalisiert auf Chromosom 15q26, als einer der am engsten in Verbindung mit der CDH stehenden Genloci identifiziert werden. Auch hier ist eine Störung des Retinolsäurestoffwechsels der kausale Link. (van den Hout et al., 2009)

Klassifikation

Die Einteilung der CDH erfolgt in erster Linie nach ihrer Lokalisation. Zwerchfellhernien treten zu 84% linksseitig, in 13% der Fälle rechtsseitig und zu 2% bilateral auf.

Annähernd 90% sind **posterolateral** lokalisiert und werden als **Bochdalek-Hernien** bezeichnet. Bei den linken posterolateralen Defekten wird meist eine Hernierung von Magen, Darmschlingen, Leber und Milz beobachtet.

In rund 2% der Fälle ist der **anteriore Anteil** des Diaphragmas - retrosternal oder parasternal - betroffen, was als **Morgagni-Hernie** bezeichnet wird. (Pober, 2007)

Typischerweise ist hierbei ein Bruchsack vorhanden, der Leber und/oder Darmschlingen enthält, wodurch der Defekt in der Neonatalperiode häufig asymptomatisch ist. Eine sehr seltene Form der anterior lokalisierten Hernie resultiert aus einer Fehlbildung des Septum transversum und ist Teil der Cantrell-Pentalogie. Dieser Komplex beinhaltet supraumbilikale Mittelliniendefekte der Bauchwand, das Fehlen der vorderen Zwerchfellanteile, Defekte des zwerchfellnahen Perikards, Defekte der unteren Sternum-Anteile und eine Ectopia cordis. (Pober et al., 2010) Für die 1958 erstmals beschriebene Fehlbildung wird eine geschätzte Prävalenz von 1/65.000 bis 1/200.000 aller Lebendgeborenen angegeben. (Unal et al., 2009)

Eine pathologische Ausdünnung des Zwerchfells kann ebenfalls wie eine Hernierung von Abdominalorganen in den Thoraxraum wirken und wird als **Eventration** (auch Relaxatio) des Zwerchfells bezeichnet. Die Größe dieser Ausdünnung ist variabel und kann einen kleinen umschriebenen Bereich oder eine ganze Halbseite betreffen. Die Symptome sind von der Ausprägung der

Organverlagerung abhängig und können von völliger Beschwerdefreiheit bis zur pulmonalen Hypoplasie und zum postnatalen Tod reichen. Die Zwerchfelleventration wird in den meisten Studien über CDH nicht mit eingeschlossen, da kein echter Defekt im Zwerchfell besteht. Die beiden Formen sind durch bildgebende Verfahren oft nicht eindeutig abgrenzbar. Eine von Pober zitierte Autopsiestudie von Ackerman et al. hat gezeigt, dass bei bis zu 25% von 32 untersuchten PatientInnen mit der Diagnose Zwerchfellhernie eigentlich eine Zwerchfelleventration vorgelegen hat. Die Begrifflichkeiten sind also nicht einheitlich definiert. Während einige AutorInnen von Hernien mit Sackbildung sprechen, sehen andere darin eine Zwerchfelleventration. Eine Kombination einer echten Bochdalek-Hernie mit einer Zwerchfelleventration an anderer Stelle kommt selten vor. (Pober , 2007)

Eine dritte Form der Non-Bochdalek-Hernie betrifft den zentralen, tendinösen Anteil des Diaphragmas. Hierbei ist der muskuläre Ring nicht betroffen.

Außerdem kann eine vollkommene Agenesie des Zwerchfells vorliegen. (Pober et al., 2010).

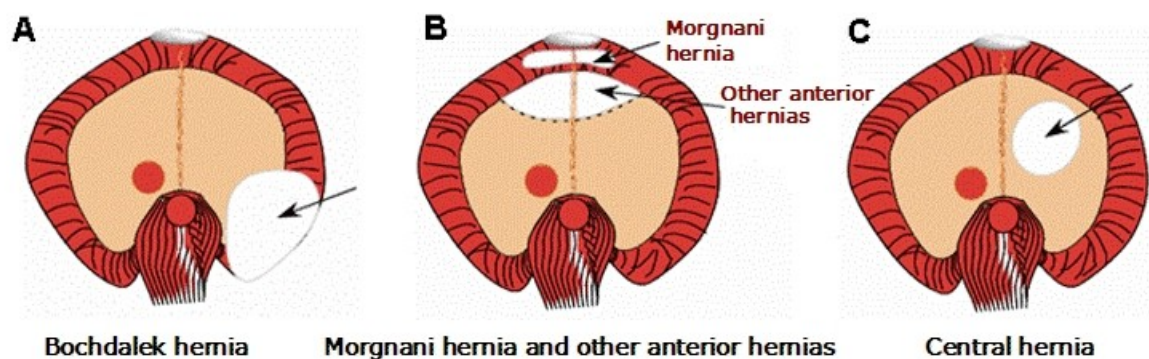


Abb. 4: Zwerchfellhernie – Lokalisationen (aus Pober et al., Gene Reviews 2010)

Epidemiologie

Die Prävalenz der kongenitalen Zwerchfellhernie unterliegt in ihren Angaben einer großen Streubreite von 1,7-5,7 pro 10.000 Geburten und wird primär dadurch beeinflusst, ob Totgeburten miteinbezogen werden oder nicht. (Garne et al., 2002)

Niedrige Prävalenzraten ergeben sich aus Studien, bei denen

Schwangerschaftsabbrüche, Totgeburten oder verstorbene Neugeborene nicht mit einbezogen werden. (Pober et al., 2010)

Bei etwa 13% der Kinder wird die CDH erst nach der frühen Kindheit diagnostiziert und beeinflusst so häufig die Angaben über das Vorkommen. Bezüglich der geographischen Lage oder der Ethnizität gibt es keine signifikanten Prävalenzunterschiede. (Pober et al., 2010)

Die Mortalität der CDH wird mit 20-60% (Ozdogan et al., 2010) bzw. mit 10-35% der Lebendgeborenen (van den Hout et al., 2009) angegeben, wobei Kinder mit isolierter Zwerchfellhernie eine deutlich höhere Überlebensrate aufweisen als solche mit assoziierten genetischen oder strukturellen Malformationen.

Zu beachten ist auch die so genannte „hidden mortality“. Harrison et al. beschreiben zwischen 1969 und 1975 33 Fälle von Neugeborenen mit CDH, die in einem Tertiärzentrum behandelt wurden und dokumentieren eine Mortalitätsrate von 30%. Zusätzlich wurden in diesem Zeitraum 37 Neugeborene identifiziert, die kurz nach der Geburt verstarben und bei denen postmortal eine CDH gefunden wurde. Dadurch erhöhte sich die Prävalenz auf 1,8 pro 10.000 Lebendgeborene und die „wirkliche“ Mortalität von Kindern mit CDH auf 66%. (Harrison MR et al., 1978)

Die „hidden mortality“ wird verursacht durch Fälle von Schwangerschaftsabbrüchen, intrauterinem Fruchtod und verstorbenen Neugeborenen, bei denen die CDH erst postmortem diagnostiziert wird. (Gallot et al., 2007)

Auf einen längeren Zeitraum betrachtet hatten medizinische und chirurgische Fortschritte in der Therapie einen positiven Einfluss auf die Überlebensraten. Auf der anderen Seite steigt die Zahl der Schwangerschaftsabbrüche in Verbindung mit der Zunahme bereits pränatal diagnostizierter Zwerchfellhernien. Fortschrittliche Therapieformen wie Hochfrequenzbeatmung, permissive Hyperkapnie, die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO), die Verabreichung von Stickstoffmonoxid und die präpartale Therapie mittels intrauteriner fetaler endoskopischer Trachealokklusion (FETO) könnten die Überlebensrate weiter erhöhen. (Doné et al., 2008; Pober, 2007)

Diagnostik

Pränatale Diagnostik

In Ländern mit implementiertem Ultraschallscreening werden bis zu 75% der Fälle von CDH vor der Geburt erkannt, wobei das mittlere Gestationsalter bei Diagnose bei 24,2 Wochen (Streubreite 11-38 Wochen) liegt. (Garne et al., 2002)

Die pränatale Diagnosestellung der CDH stützt sich entweder auf direkte sonographische Zeichen, wie die fehlende Darstellbarkeit des Zwerchfells mit im Thoraxraum lokalisierten Organen (Darmschlingen, Magen oder Leber), oder auf indirekte Zeichen, wie abweichende Herzlage und Mediastinalverschiebung. Zwerchfellhernien die mit komplexen Fehlbildungen assoziiert sind, werden meist früher diagnostiziert als isoliert auftretende. (Garne et al., 2002) Mit hochauflösender Ultraschalltechnik kann eine CDH bereits im ersten Trimenon diagnostiziert werden.

Die überwiegend vorkommende linke CDH ist einfacher darzustellen, da vor allem Magen und Darm im Thoraxraum gut abgegrenzt werden können. Die seltenere rechte CDH wird häufiger übersehen, da die hernierte Leber sonographisch dem Lungengewebe ähnelt und sich Magen und Herz in annähernd normaler Position befinden.

Differentialdiagnostisch kommen vor allem makrozystische Läsionen, wie die congenital cystic adenomatoid malformation [CCAM, neuerdings häufig als congenital pulmonary airway malformation (CPAM) bezeichnet], ein bronchopulmonaler Sequester (BPS) oder bronchogene Zysten in Frage, aber auch mediastinale Teratome oder eine Bronchialatresie.

Bei sonographischem Verdacht auf CDH sollte die Schwangere einem Tertiärzentrum zugewiesen werden und assoziierte Malformationen ausgeschlossen werden. Dabei sollte auch eine Amniozentese und Karyotypisierung zum Ausschluss genetischer Anomalien durchgeführt werden. (Doné et al., 2008)

Eine wesentliche Aufgabe nach der pränatalen Diagnosestellung besteht darin, den Eltern eine realistische Einschätzung zur Überlebenschance ihres Kindes geben zu können. Als prädiktive Faktoren werden derzeit vor allem die lung-to-

head-ratio (LHR) als Gradmesser der Lungenhypoplasie und die Position der Leber verwendet.

Die LHR kann mittels Ultraschall oder Magnetresonanztomographie (MRT) geschätzt werden, indem die Größe der Lunge in Relation zum Kopfumfang gesetzt wird. Um den Index unabhängig vom Gestationsalter bewerten zu können, wird das gemessene Verhältnis in Prozent des zu erwarteten angegeben und als observed over expected (O/E) LHR bezeichnet. Ein Fetus mit linksseitiger CDH und einer sonographisch geschätzten O/E LHR unter 15% weist eine extreme pulmonale Hypoplasie auf und wird als nicht überlebensfähig eingestuft. Bei einer O/E LHR zwischen 15 und 25% ist die pulmonale Hypoplasie stark ausgeprägt und die Überlebensrate wird mit 15% prognostiziert. Wenn die O/E LHR des Feten zwischen 26 und 45% liegt, spricht man von moderater Lungenhypoplasie und die Überlebensrate steigt auf 30-60%. Eine niedrige Mortalität wird bei einer O/E LHR über 45% beobachtet. In diesem Fall ist die pulmonale Unterentwicklung mild ausgeprägt.

Bei jedem dieser beschriebenen Schweregrade ist die Prognose verschlechtert, wenn die Leber im Thoraxraum gelegen ist, was im Englischen meist kurz als „liver-up“ bezeichnet wird. (Doné et al., 2008)

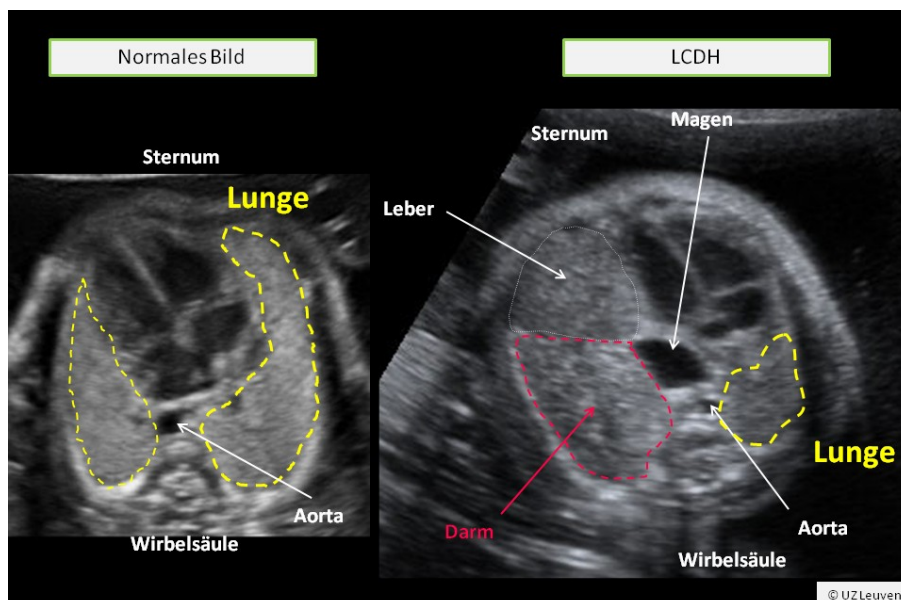


Abb. 5: Ultraschallbild: links: normales Bild, rechts: CDH/liver up (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Jan Deprest, University Hospital Gasthuisberg, Katholieke Universiteit Leuven, Belgien)

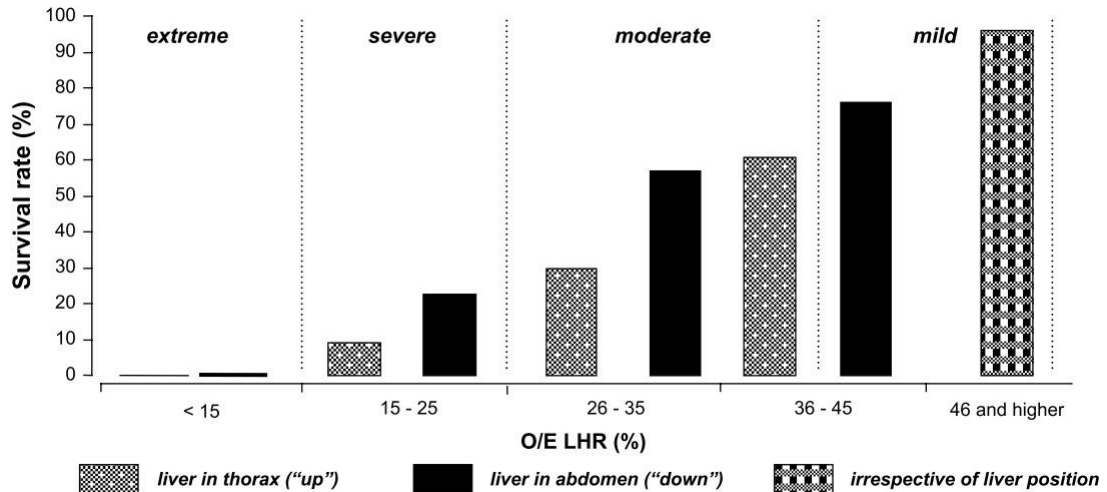


Abb. 6: Überlebensraten bei CDH in Abhängigkeit von o/e LHR-Messungen und Position der Leber (aus Deprest et al., Seminars in Fetal & Neonatal Medicine 2009)

Um die pulmonale Hypertonie abschätzen zu können, gibt es unterschiedliche sonographische Untersuchungsmethoden. Es können sowohl Gefäßanzahl und –durchmesser als auch Flussgeschwindigkeit und –volumen gemessen werden. (Doné et al., 2008)

Auf der Suche nach pränatalen Parametern zur genaueren Einschätzung der Überlebensraten von Kindern mit CDH wurde die Doppleruntersuchung der fetalen Pulmonalarterien herangezogen. In einer Studie mit 41 betroffenen Feten wurde bei allen eine FETO durchgeführt. Demnach sei die o/e LHR der aussagekräftigste Parameter für die Abschätzung des Survival, aber vor allem bei sehr niedriger o/e LHR haben pulmonalarterielle Werte ihre prädiktive Qualität bewiesen und erlauben noch differenziertere Vorhersagen. (Cruz-Martinez et al., 2010)

In einer kontrollierten Studie konnten Morena-Alvarez et al. mit Hilfe von Doppleruntersuchungen zeigen, dass das Lungengewebe von Feten mit CDH weniger durchblutet ist als das von gesunden Feten und sich dies negativ auf das Lungenwachstum auswirkt. Weiters wurde ein erhöhter pulmonalarterieller Strömungswiderstand gemessen. (Morena-Alvarez et al., 2010)

Jüngst hat sich die Bestimmung der Durchblutung des Lungengewebes in Kombination mit der o/e LHR zur Vorhersage des Survival nach durchgeführter FETO bewährt. (Cruz-Martinez et al., 2011)

In der späten Schwangerschaft kann die Reaktion der fetalen Pulmonalarterien auf mütterliche Hyperoxygenierung untersucht werden. Ein reaktives Testergebnis

spricht für eine postpartal geringer ausgeprägte pulmonale Hypertonie. (Doné et al., 2008)

Die Reaktivität der fetalen Pulmonalarterien beim Hyperoxygenierungstest beweist sowie die Messung der Lungengröße gute prädiktive Eigenschaften bei Erhebung nach FETO. Es handelt sich um voneinander unabhängige Parameter und sie erlauben Prognosen bezüglich Überleben und pulmonaler Hypertonie. (Done et al., 2010)

Neben der sonographischen Bestimmung der Lungengröße hat sich die Messung mittels MRT etabliert. Messungen mit MRT weisen sowohl bei gesunden als auch bei Feten mit Lungenhypoplasie eine höhere Reliabilität und Validität auf als Messungen mit Ultraschall, da beide Lungen gemessen werden können, wogegen im Ultraschall nur die dem Defekt gegenüberliegende (kontralaterale) Lunge dargestellt werden kann. Die Unterschiede sind jedoch nicht ausgeprägt genug, um die MRT als überlegene Methode in der Diagnostik zu sehen. (Kilian et al., 2009)

Beide Untersuchungsmethoden erlauben eine gute Einschätzung der o/e LHR, wobei der Messung des totalen Lungenvolumens durch die MRT besondere Bedeutung zukommt, wenn die Sonographie an ihre Grenzen stößt. (Sandaite et al., 2011)

Vorerst bleibt die Sonographie die Methode erster Wahl im Screening und zur Einschätzung des neonatalen Outcome. Die MRT ist vor allem bei sehr kleinen fetalen Lungenvolumina (< 10ml), bei Oligohydramnion, mütterlicher Adipositas oder ungünstiger fetaler Position hilfreich. (Kilian et al., 2009) Bei etwa 20% der Schwangerschaften mit fetaler CDH wird ein Polyhydramnion beobachtet. (Solari, 2000) Das Vorhandensein eines Polyhydramnion scheint mit einem schlechteren Kurzzeitoutcome assoziiert zu sein. (Cohen-Katan et al., 2009)

Postnatale Diagnostik

Wird die CDH nicht pränatal entdeckt, werden betroffene Kinder zumeist unmittelbar postpartal bzw. in den ersten Lebensstunden durch Zyanose, Tachypnoe, Schnappatmung, sternale Einziehung und verminderte Atemexkursionen auffällig. Typisch sind eine Scaphoidform des Abdomens und eine asymmetrische Trichterbrust sowie fehlende Atemgeräusche ipsilateral der Hernie

und eine insuffiziente periphere Perfusion auf Grund der mediastinalen Obstruktion.

Bei etwa 20% der Neugeborenen mit CDH ist die respiratorische Komponente so gering ausgeprägt, dass die Diagnose erst einige Tage nach der Geburt erfolgt. Bei diesen Kindern stehen atypische Symptome wie Emesis, bronchopulmonale Infektionen und abdominale Beschwerden im Vordergrund.

Bei 10% der Betroffenen bleibt die CDH bis ins höhere Kindesalter asymptomatisch und die Diagnose erfolgt (zufällig) durch ein Thoraxröntgen, das die thorakal gelegenen Darmschlingen und den Mediastinalshift zeigt.

Das N-terminale pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) ist ein bekannter Laborparameter zur Bestimmung der kardialen Leistung und Volumenbelastung beim Erwachsenen. Das vor allem im linken Ventrikel gebildete Peptid dient zur Diagnosestellung und Therapieüberwachung des Myokardinfarkts und der Herzinsuffizienz. Bei Neugeborenen mit pulmonaler Hypertonie auf Grund einer CDH wurden erhöhte NT-proBNP Werte gemessen, wobei besonders hohe Werte bei den nicht Überlebenden beobachtet wurden. Die Relevanz der NT-proBNP Messung für das Management der CDH ist noch zu prüfen. (El-Khuffash et al., 2009)

Therapie

Pränatale Therapie

Die frühest mögliche Therapieoption stellt die fetale endoskopische tracheale Okklusion (FETO) dar. Bei dieser minimal invasiven Technik wird über die mütterliche Bauchdecke ein dünnes Endoskop (Fetoskop) in die Fruchthöhle eingebracht und unter direkter Sicht ein abdichtender Ballon in der fetalen Trachea platziert, der zur pulmonalen Flüssigkeitsretention führt, da die in der kindlichen Lunge produzierte Flüssigkeit nicht mehr über die Luftröhre und den Mund in die Fruchthöhle entweichen kann. Die Lungenflüssigkeit vermehrt sich daher in der Lunge und erhöht so den Druck auf das umgebende Gewebe. Dadurch kommt es zur gesteigerten Expression wachstumsfördernder Faktoren und zu einem erhöhten Lungenwachstum. (Jani et al., 2009)

Wegbereiter der FETO war eine Studie von DiFiore et al., die am Tiermodell die wünschenswerten Auswirkungen einer intrauterinen trachealen Ligatur zeigen konnte. Bei Lamm-Feten wurde am 90. Gestationstag operativ eine Zwerchfellhernie verursacht und die Trachea am 110. Gestationstag intrauterin verschlossen. Diese Lämmer zeigten postnatal weniger herniierte Organe, größere Lungen mit einer höheren Anzahl an Alveolen und einer größeren Alveolaroberfläche als die Vergleichsgruppe. Bei Beatmung zeigten die pränatal behandelten Lämmer einen höheren arteriellen Sauerstoffpartialdruck und einen niedrigeren Kohlendioxidpartialdruck als die unbehandelten Lämmer. (DiFiore et al., 1994)

Zehn Jahre später wurde die erfolgreiche Durchführung der FETO bei 21 menschlichen Feten mit ausgeprägter CDH beschrieben. Bessere Überlebensraten zeigten sich, wenn die Therapie bereits im zweiten und nicht erst im dritten Trimenon und unter Epiduralanästhesie anstatt Allgemeinanästhesie durchgeführt wurde. Weiters erzielte die FETO eine bessere Wirkung, wenn es nicht zum operativ verursachten Blasensprung kam und der Ballon bereits prä- und nicht erst intrapartal wieder entfernt wurde. (Deprest et al., 2004)

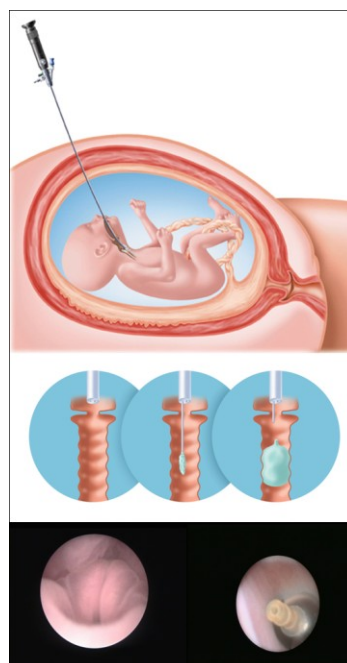


Abb. 7: Schema: FETO (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Jan Deprest, University Hospital Gasthuisberg, Katholieke Universiteit Leuven, Belgien)

Derzeit wird die FETO bei ausgeprägter CDH (O/E LHR < 25%) zwischen der 26. und 28. Gestationswoche durchgeführt und der Ballon in der 34. Gestationswoche wieder entfernt. (Jani et al., 2009)

Die Entfernung des Ballons kann über einen neuerlichen fetoskopischen Eingriff oder mittels ultraschallgezielter Punktion erfolgen. Für den Fall einer vorzeitigen Geburt muss die postpartale Ballonentfernung durch Laryngo-Tracheoskopie gewährleistet sein, da sonst die Gefahr des Erstickens droht. Da die häufigste Komplikation der FETO der vorzeitige Blasensprung mit eventueller Frühgeburt ist, sollten die Patientinnen im Idealfall während der Okklusionsperiode (ca. 6 Wochen) in der Nähe eines geeigneten Zentrums bleiben. Mittlerweile sind über 200 auf diese Art operierte Babies geboren worden. Dabei wurden erhöhte Überlebensraten und eine seltenere Notwendigkeit der künstlichen Beatmung beobachtet:

Bei allen 210 Feten war die Leber herniert und es bestand eine ausgeprägte Lungenhypoplasie. 175 Hernien waren linksseitig, 34 rechtsseitig und eine bilateral. Bei 188 Kindern handelte es sich um eine isolierte CDH, während 22 assoziierte Defekte aufwiesen. Bei 203 (96,7%) Feten konnte der Eingriff komplikationslos durchgeführt werden. Bei 99 (47,1%) kam es zum vorzeitigen Blasensprung. Das durchschnittliche Gestationsalter bei Geburt betrug 35,3 Wochen (25,7-41 Wochen). Zweihundertundvier (97,1%) Kinder wurden lebend geboren und 98 (48%) konnten lebend aus dem Krankenhaus entlassen werden. Bei zehn Verstorbenen konnte der Tod in direkten Zusammenhang mit Komplikationen bei der Ballonentfernung gebracht werden. Vorab wurde die Überlebensrate basierend auf vorangegangene Studien mit Hilfe der O/E LHR und dem Gestationsalter bei Geburt geschätzt. Durch die FETO stieg somit die Überlebensrate bei den Kindern mit linksseitiger CDH von 24,1% auf 49,1% und bei den Kindern mit rechtsseitiger CDH von 0% auf 35,3% ($P < 0,001$) (Jani et al., 2009)

Ob FETO auch bei moderater Lungenhypoplasie die kindliche Morbidität reduzieren kann, wird derzeit im Rahmen einer internationalen Studie (TOTAL-Trial) geprüft. Bis zur Auswertung dieser klinischen Studie bleibt FETO Fällen mit schwerer Lungenhypoplasie vorbehalten.

Postnatale Therapie

Kinder mit CDH sollen in einem Tertiärzentrum geboren werden, da so die optimale und frühzeitige postnatale Therapie gewährleistet ist. Das Hauptziel der postnatalen Behandlung liegt in der Verhinderung von sekundärer Lungenschädigung. (Pober et al., 2010)

Die CDH stellt keine Indikation für einen Kaiserschnitt dar und eine vaginale Entbindung kann angestrebt werden, wenn nicht logistische Gründe eine elektive operative Entbindung erfordern. (Solari, 2000)

In einer retrospektiven Studie mit 214 Kindern mit CDH konnte hinsichtlich des Outcome weder ein optimaler Geburtsmodus (spontane Geburt vs. Kaiserschnitt) noch ein zu präferierendes Gestationsalter bei Entbindung gefunden werden. Die Überlebensraten stiegen im Beobachtungszeitraum in allen Gruppen gleichermaßen an. (Safavi et al., 2010)

Neugeborene mit CDH sollen rasch intubiert werden, um die Masken-Beutelbeatmung zu umgehen und so die Insufflation des hernierten Magens zu verhindern. Eine Beatmungsmaschine mit druckkontrollierter Beatmung gilt als notwendig, um ein Barotrauma durch manuelle Beatmung zu vermeiden. (Pober et al., 2010) Die maschinelle Beatmung soll auf einen niedrigen maximalen Inspirationsdruck (18-22 cm H₂O), niedrigen endexpiratorischen Druck (PEEP 2-5 cm H₂O) und eine Sauerstoffkonzentration (FiO₂) von 100% eingestellt sein. Während vor zehn Jahren noch ein Kohlendioxidpartialdruck (pCO₂) zwischen 30-40 mmHg und eine Sauerstoffsättigung (SaO₂) zwischen 90 und 100 mmHg angestrebt wurden (Solari, 2000), zeigen jüngere Studien ein verbessertes Outcome bei permissiver Hyperkapnie. (van den Hout et al., 2009). Nach den aktuellen europäischen Konsensus-Leitlinien soll der Kohlendioxidpartialdruck pCO₂ zwischen 45 und 60 mmHg betragen. (Reiss et al., 2010)

Wenn konventionelle Beatmungsformen nicht zum Erfolg führen, kommen Hochfrequenzbeatmungsverfahren zum Einsatz. Sie verbinden sehr hohe Respirationsraten mit niedrigem Tidalvolumen. (van den Hout et al., 2009) Die Beatmungsfrequenz liegt zwischen 600 und 720 pro Minute und mit Hilfe eines Thoraxröntgens muss eine Überblähung der Lunge ausgeschlossen werden. Auch im Rahmen der Hochfrequenzbeatmung soll der pCO₂ nicht unter 45 mmHg sinken. (Reiss et al., 2010)

Einen Teil der Atemarbeit dem Neugeborenen zu überlassen, verbessert ebenso das Outcome. Die betroffenen Kinder profitieren von einer Phase der respiratorischen und kardiovaskulären Stabilisierung und sollen somit nicht unmittelbar postnatal operiert werden. (Pober et al., 2010) Eine türkische Studie beschreibt eine mittlere Stabilisierungszeit von 51 Stunden. (Ozdogan et al., 2010) In den „CDH EURO Consortium Consensus“ Richtlinien wird die ausreichende physiologische Stabilisierung mit dem Erreichen bestimmter Werte definiert. Bei einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration FiO_2 von unter 50% muss eine Sauerstoffsättigung SaO_2 von 85-95% erreicht werden und der mittlere arterielle Blutdruck muss dem für das Gestationsalter normalen Wert entsprechen. Weiters muss ein Laktatwert < 3 mmol/l und eine Urinausscheidung > 2 ml/kg/h erreicht sein. Erst dann sollen die Kinder operiert werden. (Reiss et al., 2010)

Für therapieresistente Kinder besteht die Möglichkeit der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO). Bei diesem Verfahren wird das Blut des Kindes mit Hilfe einer künstlichen Lunge oder Membran außerhalb des Körpers mit Sauerstoff gesättigt und reinfundiert. Dadurch können Neugeborene mit schwerem Lungenversagen oder ausgeprägter pulmonaler Hypertonie stabilisiert werden. Neben der CDH sind auch das Mekoniumaspirationssyndrom, das Acute Respiratory Distress Syndrome, sowie schwere Pneumonie oder Sepsis, welche alle durch eine persistierende pulmonale Hypertonie und daraus resultierender kardiopulmonaler Dekompensation kompliziert sein können, seltene Indikationen für die ECMO.

Kontraindikationen zur ECMO werden nach wie vor diskutiert. Derzeit nicht eingesetzt wird das Verfahren bei Frühgeborenen unter 32 Wochen, da die für die ECMO notwendige Antikoagulation häufiger zu intrakraniellen Blutungen führt und bei Kindern mit schweren Begleitfehlbildungen. Eine weitere Kontraindikation besteht, wenn eine vorangegangene maschinelle Beatmung länger als 7-10 Tage angewandt wurde. Hierbei ist die Reversibilität der Lungenschädigung äußerst unwahrscheinlich. Ein schlechtes Outcome der ECMO besteht auch bei vorausgegangenem Herz-Kreislauf-Stillstand.

Bei Neugeborenen mit CDH wird die ECMO eingesetzt, wenn konventionelle Beatmungsformen und Behandlungsmethoden nicht zum Erfolg führen. Ziel ist die Stabilisierung und die Verhinderung beatmungsinduzierter Lungenschädigung in der präoperativen Phase. Unter allen ECMO Indikationen haben Kinder mit CDH

das schlechteste Outcome. Als unabhängige Risikofaktoren, die mit erhöhter Mortalität assoziiert sind, wurden folgende Faktoren identifiziert: ein Apgar Score nach 5 Minuten von 6 oder geringer, ein Geburtsgewicht unter 2kg, ein anhaltender Kohlendioxidpartialdruck von über 60mmHg über 6 Stunden vor der ECMO und ein Einsatz der ECMO für 15 Tage oder länger. ECMO kann das Kurzzeitoutcome von Kindern mit CDH verbessern, jedoch bleibt die Auswirkung auf das Langzeitoutcome unklar. (Betit et al., 2009)

Präoperativ werden die Kinder sediert und bei Bedarf muskelrelaxiert. (Solari, 2000) Zur Analgesie verwenden die meisten Zentren Opioidanalgetika wie Morphinsulfat oder Fentanyl. Die medikamentöse Muskelrelaxierung sollte auf Grund der Nebenwirkungen möglichst vermieden werden.

In den ersten 24 Lebensstunden soll Flüssigkeit restriktiv verabreicht werden und inklusive der Medikamentenverabreichung 40ml/kg/Tag betragen. Glucose, Lipide und Proteine werden entsprechend den ESPGHAN/ESPEN Richtlinien gegeben. Nach dem ersten Lebenstag werden die Flüssigkeitsgabe und die Kalorienverabreichung dem klinischen Erscheinungsbild entsprechend erhöht. Eine Diurese von 1-2ml/kg/h wird angestrebt und bei zu niedrigen Werten durch Diuretikagabe unterstützt. Bezüglich des Blutdrucks sollte ein dem Gestationsalter entsprechender Wert angestrebt werden. Bei zu niedrigem Druck wird vorerst eine Erhöhung durch Volumengabe (0,9% NaCl Infusionslösung mittels Perfusor) versucht und bei frustranem Ergebnis sollen positiv inotrop und/oder vasopressorisch wirkende Medikamente verabreicht werden. (Reiss et al., 2010)

Kardiogen wirkende Medikamente wie Dopamin oder Dobutamin können von Nöten sein. Die adäquate Ventilation ist nötig, um eine Azidose zu vermeiden. Wenn diese Maßnahmen nicht ausreichend sind, kann Natrium-Bikarbonat oder Tromethamin verabreicht werden.

Einige Medikamente können eingesetzt werden, um den pulmonalen Gefäßwiderstand zu senken. Da die Vasodilatoren jedoch nicht selektiv auf die Lungengefäße wirken, kommt es zu einem allgemeinen Blutdruckabfall. Tolazolin ist ein kompetitiver, nicht selektiver α -Rezeptorblocker und hemmt die Bildung des vasokonstriktorisch wirkenden Prostaglandins Thromboxan A₂. Die erwünschte Wirkung ist eine verbesserte Oxygenierung, während als unerwünschte Effekte ein systemischer Blutdruckabfall, eine Oligurie und eventuelle gastrointestinale Blutungen auftreten können.

Prostacyclin PGI₂ ist einer der stärksten Vasodilatoren. (Solari, 2000) Einzelne Fallstudien beschreiben die erfolgreiche Anwendung bei Neugeborenen mit pulmonalem Hypertonus.

Epoprostenol und Iloprost konnten für einige Stunden das Zustandsbild von Neugeborenen mit CDH verbessern. (van den Hout et al., 2009)

Im Tiermodell wurden bei Verabreichung von Prostaglandin D₂ eine Verminderung des pulmonalen Hypertonus und eine Erhöhung des pulmonalen Blutflusses beobachtet. Diese Wirkung wurde bei klinischer Anwendung jedoch nicht beschrieben.

Stickstoffmonoxid (NO) ist ein endogen in den Endothelzellen gebildeter Vasodilatator, dessen Wirkung durch die Relaxierung glatter Muskulatur verursacht wird. Da die Wirkdauer äußerst kurz ist, kommt es nur zu einem pulmonalen Effekt wenn NO konstant inhalativ verabreicht wird. (Solari, 2000) Die Inhalationstherapie mit NO konnte eine Verbesserung der Oxygenierung und einen verminderten Bedarf an ECMO vorweisen. Jedoch kommt es zu einem sofortigen Wiederanstieg des pulmonalen Tonus, sobald NO abgesetzt wird. Inhalatives NO ist derzeit Goldstandard, obwohl ca. 30% der Neugeborenen mit CDH keine Reaktion zeigen.

Weiters kann die pulmonale Hypertonie durch die Verabreichung von Sildenafil gesenkt werden. Der Phosphodiesterase-5-Hemmer ist bekannt für seine vasodilatatorische Wirkung. Der Lungengefäßwiderstand wird gleich effektiv wie durch inhalatives NO gesenkt und darüber hinaus verstärkt Sildenafil die Effektivität von NO. Sildenafil kann auch bei Absetzen des NO gegen den Wiederanstieg des pulmonalen Drucks eingesetzt werden. (van den Hout et al., 2009)

Mourani et al. konnten in einer Studie mit 25 Kindern die Sicherheit einer Langzeit-Sildenafil Therapie bestätigen. Kinder mit pulmonaler Hypertonie und chronischen Lungenerkrankungen unterschiedlicher Genese erhielten Sildenafil über durchschnittlich 171 Tage, tolerierten die Therapie gut und profitierten von der Medikation. Auch hier ist aber eine Studie mit größerer Population notwendig. (Mourani et al., 2009)

Im Tiermodell konnte mit dem Phosphodiesterase-3-Hemmer Miliron der pulmonal-arterielle Druck gesenkt werden. Bei Neugeborenen wird das

Medikament bei Nichtansprechen auf die inhalative NO Therapie eingesetzt, jedoch wurde noch kein Fall mit CDH als Indikation beschrieben.

Andere derzeit verwendete Medikamente sind Imatinib, ein Platelet-derived growth factor Inhibitor, und Tyrosin-Kinase- und – die noch in der Studienphase befindlichen - Rho-Kinase-Inhibitoren. (van den Hout et al., 2009)

Die „CDH EURO Consortium Consensus“ Richtlinien empfehlen bei persistierendem pulmonalen Hypertonus inhalative NO Verabreichung. Bezüglich der Dosierung fehlt es noch an aussagekräftigen prospektiven Studien. Bei ausbleibendem oder unterdurchschnittlichem Ansprechen auf die NO Therapie kann intravenös Prostacyclin oder Prostaglandin E1 gegeben werden. Andere pulmonal wirkende Vasodilatoren wie Sildenafil, Endothelin Antagonisten oder Tyrosinkinaseinhibitoren sollen nur bei chronischem pulmonalen Hypertonus verabreicht werden, da es keine Evidenz für die positive Wirkung in der akuten Phase gibt. Bei zu hoher rechtsventrikulärer Nachlast kann das künstliche Offenhalten des Ductus arteriosus Botalli zur Senkung der Herzarbeit von Nöten sein. (Reiss et al., 2010)

Bei Kindern mit CDH und ECMO Behandlung wurde eine verminderte Synthese von Surfactant-Phosphatidylcholin festgestellt. Es konnte jedoch nicht geklärt werden, ob die verminderte Bildung durch die Behandlungsmethode oder durch die zugrunde liegende schwerwiegende Lungenschädigung verursacht wird. (Janssen et al., 2009)

Kinder mit CDH, die nicht mit ECMO behandelt werden, weisen keinen generellen Surfactantmangel auf. Die Verabreichung von Surfactant führte zu keiner positiven Wirkung. Bei den mit Surfactant behandelten Kindern waren die Überlebensraten niedriger und ECMO häufiger indiziert sowie die Inzidenz chronischer Lungenerkrankungen höher. Deshalb ist die Verabreichung von Surfactant nicht empfohlen. (van den Hout et al., 2009) Reiss et al. bestätigen diese Ergebnisse und empfehlen weder bei Frühgeborenen noch bei reifen Neugeborenen eine routinemäßige Verabreichung von Surfactant. (Reiss et al., 2010)

Die einzig kurative Therapie des Zwerchfeldefekts ist die chirurgische Sanierung. Zumeist wird ein abdominaler Zugang gewählt, da auf diesem Weg die Sicht und die Reposition der hernierten und malrotierten Organe am leichtesten gelingt. Seltener wird ein thorakaler oder thorako-abdominaler Zugang gewählt. (Solari, 2000) Minimal invasive Techniken ermöglichen die thorakoskopische Korrektur

einer CDH. Lao et al. beschreiben in ihrer Studie die Sicherheit der minimal invasiven Technik. Von 31 Kindern mit CDH wurden 14 thorakoskopisch und 17 offen operiert und bis auf die signifikant unterschiedliche Operationsdauer (durchschnittlich 145 versus 70 Minuten) gab es keine ausgeprägten Differenzen im Kurzzeitoutcome. Auch hier wäre eine Studie mit größerer Studienpopulation hinsichtlich des Langzeitoutcomes wünschenswert. (Lao et al., 2010)

Für gewöhnlich ist ein Zwerchfellring anterior zu finden während der posteriore Anteil fehlend oder sehr schmal ist. Falls posterior ein Zwerchfellanteil vorhanden ist, wird dieser an der Retroperitonealwand dargestellt. Der Zwerchfelldefekt wird mit nicht resorbierbarem Nahtmaterial mit Einzelknopf- oder fortlaufender Naht verschlossen. Falls der Verschluss primär nicht spannungsfrei gelingt, werden unterschiedliche rekonstruktive Techniken angewandt. Neben der Möglichkeit einer Muskellappenplastik stehen Patches aus unterschiedlichen Materialien zur Verfügung. (Solari, 2000) Während bis vor 10 Jahren neben Gore Tex Patches noch Patches aus lyophilisierter Dura verwendet wurden, stehen heute neben dem künstlichen Material Gore Tex unterschiedliche Biomaterialien zur Auswahl. Bei vielen handelt es sich um Kollagen-Netze, die aus Gewebe von Schweinen hergestellt werden. Das Ziel ist, ein azelluläres Kollagengerüst einzusetzen, das sekundär durch körpereigenes Gewebe ersetzt wird. Da die Azellularität jedoch nicht als absolut angesehen werden kann, bleibt bei diesem Material nach wie vor das Risiko einer Infektion bestehen. Bei etwa 50% der mit Patch rekonstruierten Zwerchfelldefekte kommt es zu einem Rezidiv. Bei synthetischen Patches treten die Komplikationen zumeist in der Randzone auf, wo das künstliche Material in das Gewebe eingenäht wurde. Die Risikofaktoren der Bioimplantate und der Muskellappenplastiken sind Infektionen, inadäquate Angiogenese, Einwachsen von Host-Gewebe und Rezidive infolge von Atrophie oder Entzündungsprozessen. Zusätzlich können Muskellappenplastiken, für die zumeist die interkostale Muskulatur oder der Latissimus dorsi zum Einsatz kommen, zu Thoraxdeformitäten führen. Eine erst unlängst beschriebene Operationstechnik, bei der die intraperitoneale Toldt'sche Faszie als Plastik dient, entbehrt noch ihrer Langzeitergebnisse. (Bekdash et al., 2009)

Material und Methoden

Die Arbeit bedient sich der retrospektiven Datenanalyse, wobei der Schwerpunkt in der Datenzusammenführung liegt. Die grundlegende Datenquelle ist das Steirische Fehlbildungsregister. Bei diesem Register handelt es sich um eine bevölkerungsbezogene regionale Datenerhebung seit 1985. An die Statistik Österreich werden Angaben über bei der Geburt erkennbare Fehlbildungen weiter geleitet, während das Steirische Fehlbildungsregister alle Kinder erfasst, die bereits während der Schwangerschaft, bei der Geburt oder innerhalb des ersten Lebensjahres Fehlbildungen aufweisen. Mit eingeschlossen sind Lebend- und Totgeburten sowie Embryos und Feten, soweit die Erhebung möglich ist. Das Steirische Fehlbildungsregister soll durch den Vergleich mit Daten aus EUROCAT (Europaweites Register über Kinder mit kongenitalen Fehlbildungen und Zwillinge) auch der Erkennung von quantitativen und qualitativen regionalen Veränderungen dienen.

Das Steirische Fehlbildungsregister wurde im Jahre 1986 als Reaktion auf den atomaren Reaktorunfall in Tschernobyl gegründet und es dokumentiert die Feten und Kinder mit kongenitalen Anomalien, die nach dem 1. Jänner 1985 geboren worden sind. Seit 1995 ist das Steirische Fehlbildungsregister Mitglied von EUROCAT.

Inkludiert werden all jene Kinder, deren Mütter über einen Hauptwohnsitz im Bundesland Steiermark verfügen, wo jährlich etwa 10.000 Geburten zu verzeichnen sind.

Das Register bedient sich 48 verschiedener Datenbezugsquellen, zu denen 34 Entbindungsstationen, elf pädiatrische Stationen, zwei pathologische Institute und ein zytogenetisches Labor zählen. In 48% der Fälle stammen die Daten aus mehreren der genannten Dokumentationszentren während in 52% der Fälle die Daten in einem der Zentren ihren Ursprung haben. Seit 2002 geschieht die Datenübermittlung vorwiegend auf elektronischem Wege.

Bezüglich der Mütter sind einige Informationen nicht verfügbar, wie berufliche Tätigkeit, Drogenabusus oder Erkrankungen während der Schwangerschaft.

Systematisch erhoben werden jedenfalls Daten pränataler Screening-Untersuchungen und Diagnosen.

Zur Errechnung der Prävalenzraten bieten sich die von Statistik Austria dokumentierten Geburtenzahlen an.

Alle Daten werden ausschließlich in anonymisierter Form veröffentlicht, die keinerlei Rückschlüsse auf individuelle Mütter oder Kinder zulässt.

Ergänzende klinische Daten stammen aus open-MEDOCS (Steiermärkisches medizinisch-pflegerisches Dokumentations- und Kommunikationsnetzwerk) und PIA (Schwangerschafts- und Geburtendokumentationsprogramm), den Dokumentationssystemen der beteiligten Universitätskliniken in Graz.

Die Daten umfassen 3 Kategorien:

- Pränatale Daten (Gestationsalter bei Diagnosestellung, Pränataldiagnostik, assoziierte (sonographische) Auffälligkeiten (z.B. Präsenz eines Polyhydramnions), Komplikationen in der Schwangerschaft)
- Perinatale Daten (Geschlecht, Gestationsalter bei Geburt, Geburtsgewicht, Länge und Kopfumfang, Art der Entbindung, Geburtsort, Apgar Score, Komplikationen bei der Geburt, Maßnahmen, Alter der Mutter)
- Postnatale Daten und Daten bezüglich der CDH (Lokalisation der CDH und Schweregrad der Lungenhypoplasie, hernierte Organe, koexistente Malformationen, Syndrome, durchgeführte Operation(en), Zeitpunkt der Operation(en), intra- und postoperative Komplikationen, Mortalität)

Ziel der Analyse ist die Entwicklung über die beschriebenen Jahre zu beleuchten, wobei besonderes Augenmerk auf die Veränderungen in der Pränataldiagnostik und beim kindlichen Kurzzeit-Outcome gelegt wird.

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Programme GraphPad Prism 4 ® und Microsoft Excel ®.

Ergebnisse

Epidemiologie

Von 1985 bis 2009 sind im Steirischen Fehlbildungsregister 97 Kinder mit CDH dokumentiert. Im Rahmen der Korrekturoperation stellte sich in vier Fällen – drei pränatal und eine postnatal diagnostiziert – eine Zwerchfelleventration heraus. Diese vier Fälle wurden von der Studie ausgeschlossen. Da die Universitätsklinik Graz ein Tertiärzentrum darstellt, überschreitet das Einzugsgebiet die steirischen Landesgrenzen. Um vorhandene Daten nicht unbeachtet zu lassen, wurden zu dem Kollektiv der 93 Kinder aus dem Steirischen Fehlbildungsregister noch zusätzlich fünf Kinder mit eingeschlossen, deren Mütter über keinen Hauptwohnsitz in der Steiermark verfügen. Es ergibt sich ein Studienkollektiv von 98 (n=98) Kindern.

Bei der Errechnung der Prävalenz wurden die fünf Kinder, deren Mütter nicht über einen Hauptwohnsitz in der Steiermark verfügen, exkludiert. Die Prävalenz der CDH in der Steiermark beträgt damit 3/10.000, also 1:3333 Geburten. Im Beobachtungszeitraum 1985-2009 sind in der Steiermark jährlich durchschnittlich 11849,96 Geburten dokumentiert, Totgeburten inkludiert. Durchschnittlich treten pro Jahr in der Steiermark 3,72 Fälle mit CDH auf.

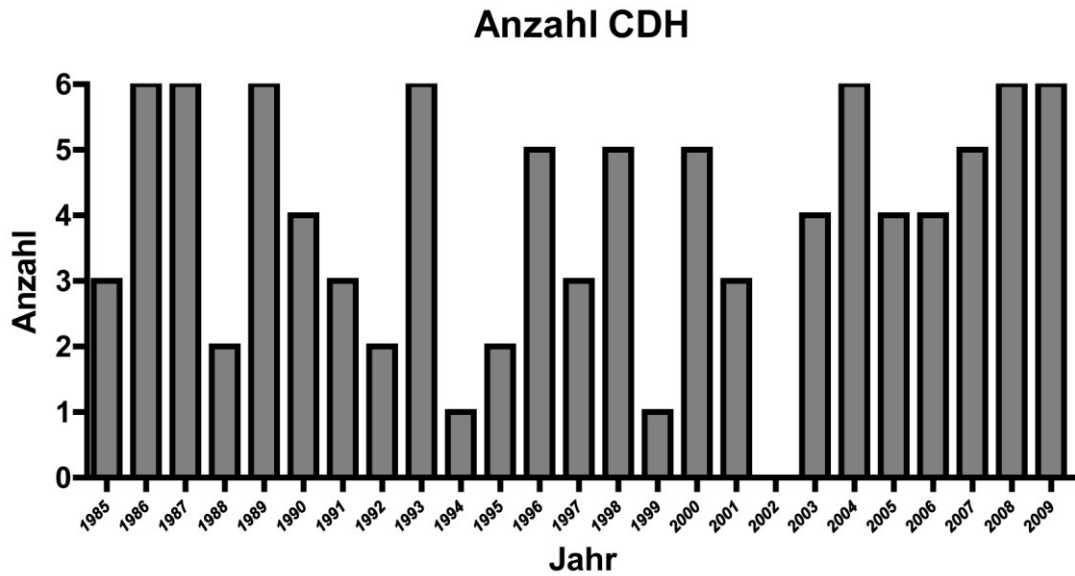


Abb. 8: Anzahl der dokumentierten Fälle mit CDH nach Jahr – Auftreten der CDH über den Beobachtungszeitraum

Um die Entwicklung über die Jahre beobachten zu können, werden die beschriebenen Fälle in fünf Gruppen unterteilt.

Zeitraum	Anzahl der Fälle
1985-1989	23
1990-1994	16
1995-1999	16
2000-2004	18
2005-2009	25
Gesamt	98

Tab. 4: Anzahl der beschriebenen CDH Fälle, gruppiert

Zeitpunkt der Diagnosestellung

Insgesamt wurden im Beobachtungszeitraum 56 (57,1%) der Fälle von CDH pränatal und 42 (42,9%) postnatal erkannt.

1985-1989 wurden von den 23 dokumentierten Fällen acht (34,8%) pränatal und 15 (65,2%) nach der Geburt diagnostiziert.

Von den 16 Fällen von 1990 bis 1994 liegt der Diagnosezeitpunkt bei acht (50%) Fällen in der Pränatalperiode und bei acht (50%) direkt postnatal.

1995-1999 wurden von den 16 Fällen elf (68,8%) pränatal und fünf (31,3%) postnatal diagnostiziert.

2000-2004 wurden von insgesamt 18 Fällen zwölf (66,7%) pränatal und sechs (33,3%) postnatal diagnostiziert.

2005-2009 war der Diagnosezeitpunkt bei 17 Fällen (68%) pränatal und bei acht (32%) postnatal.

Insgesamt wurden 18 (50%) der Fälle von isolierter CDH pränatal diagnostiziert während bei den Fällen von nicht-isolierter CDH 39 (63,9%) vor der Geburt bekannt waren.

Zeitraum	Anzahl der Fälle	DZP Pränatal	DZP Postnatal
1985-1989	23	8 (34,8%)	15 (65,2%)
1990-1994	16	8 (50%)	8 (50%)
1995-1999	16	11 (68,8%)	5 (31,3%)
2000-2004	18	12 (66,7%)	6 (33,3%)
2005-2009	25	17 (68%)	8 (32%)
Gesamt	98	56 (57,1%)	42 (42,9%)

Tab. 5: Diagnosezeitpunkt (DZP)

Bei postnataler Diagnosestellung kann wiederum in vier Klassen unterteilt werden. Erstens gibt es die Kinder, bei denen die CDH direkt nach der Geburt feststellbar war. Zweitens gibt es eine Gruppe von Kindern, bei denen der Defekt innerhalb der ersten Lebenswoche entdeckt wurde. Bei der Gruppe 3 liegt der Diagnosezeitpunkt zwischen dem 8. und 28. Lebenstag und bei der letzten Gruppe wurde die CDH nach dem 1. Lebensmonat und vor Vollendung des 1. Lebensjahres auffällig.

Insgesamt wurde bei postnataler Diagnosestellung bei 30 (75%) der Kinder der Defekt unmittelbar nach der Geburt, bei sieben (17,5%) innerhalb der ersten Lebenswoche, bei zwei (5%) innerhalb des ersten Lebensmonats und bei einem (2,5%) innerhalb des ersten Lebensjahres erkannt. Bei zwei Kindern ist der genaue Zeitpunkt der postnatalen Diagnosestellung unbekannt.

In den Zeiträumen 1985-1989 und 1990-1994 wurden 14 (100%) bzw. sieben (100%) Kinder mit CDH unmittelbar nach der Geburt auffällig und somit der Defekt direkt postnatal diagnostiziert. Bei jeweils einem Kind ist dieser Zeitpunkt in diesen beiden Beobachtungszeiträumen nicht dokumentiert.

Im Zeitraum 1995-1999 wurde die CDH bei drei (60%) Kindern direkt postnatal, bei einem (20%) Kind in der ersten Lebenswoche und bei einem (20%) Kind innerhalb des 1. Lebensmonats erkannt.

Von 2000-2004 wurde die CDH in drei (50%) Fällen postnatal, in einem (16,7%) innerhalb der ersten Lebenswoche, in einem (16,7%) vor Vollendung des 1. Lebensmonats und in einem (16,7%) Fall vor Vollendung des 1. Lebensjahres diagnostiziert.

Bei den insgesamt acht postnatal erkannten CDH Fällen zwischen 2005 und 2009 wurden drei (37,5%) direkt nach der Geburt und fünf (62,5%) innerhalb der ersten Lebenswoche entdeckt.

Zeitraum	Anzahl der Fälle	DZP Postnatal	DZP postnatal – Zeitpunkt unbekannt	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
1985-1989	23	15 (65,2%)	1	14 (100%)	0	0	0
1990-1994	16	8 (50%)	1	7 (100%)	0	0	0
1995-1999	16	5 (31,3%)	0	3 (60%)	1 (20%)	1 (20%)	0
2000-2004	18	6 (33,3%)	0	3 (50%)	1 (16,7%)	1 (16,7%)	1 (16,7%)
2005-2009	25	8 (32%)	0	3 (37,5%)	5 (62,5%)	0	0
Gesamt	98	42 (42,9%)	2	30 (75%)	7 (17,5%)	2 (5%)	1 (2,5%)

Tab. 6: postnatal diagnostizierte Fälle

- Gruppe 1: Diagnosezeitpunkt direkt postnatal
- Gruppe 2: Diagnosezeitpunkt innerhalb erster Lebenswoche
- Gruppe 3: Diagnosezeitpunkt zwischen 8. und 28. Lebenstag
- Gruppe 4: Diagnosezeitpunkt nach dem 1. Lebensmonat und vor Vollendung des 1. Lebensjahres

Pränatale Diagnostik

Im gesamten Beobachtungszeitraum von 1985 bis 2009 sind 56 Fälle (57,1%) dokumentiert, bei denen die Diagnose CDH bereits während der Schwangerschaft gestellt wurde. Bei 47 Fällen (83,9%) ist das Gestationsalter zum Zeitpunkt der Erkennung des Defekts bekannt. Das mittlere Gestationsalter bei Diagnosestellung beträgt 27,68 (Median: 30, Range: 12-40).

In den Perioden 1985-1989 und 1990-1994 ergibt sich jeweils ein Median von 33 (Mittelwert: 32,75 bzw. 33,43; Range: 30-36 bzw. 26-40). 1995-1999 liegt der

Median bei 29,5 (Mittelwert: 28,8; Range: 22-34), 2000-2004 bei 21,5 (Mittelwert: 24,4; Range: 12-40) und 2005-2009 bei 22 (Mittelwert: 22,75; Range: 13-38).

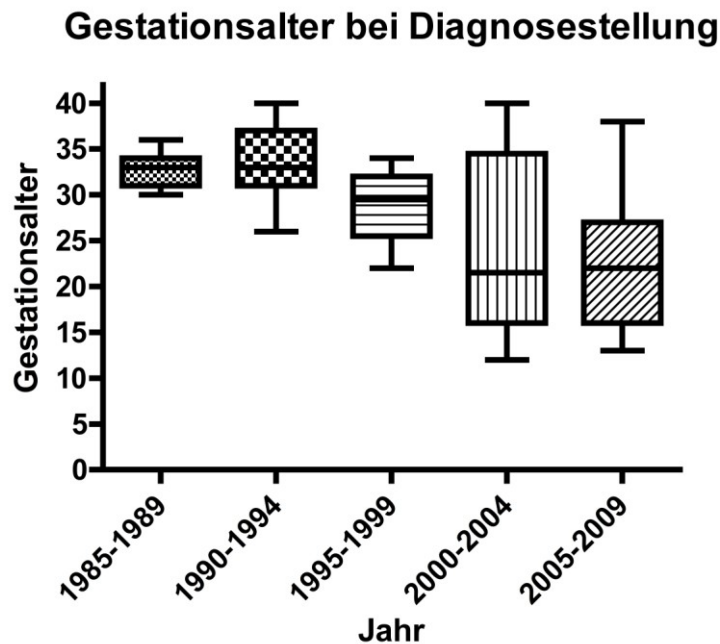


Abb. 9: Gestationsalter bei pränataler Diagnosestellung

Geburtsmodus

Insgesamt wurden im gesamten Beobachtungszeitraum 33 (68,8%) Kinder spontan und 15 (31,3%) per sectionem entbunden. Bei vier (8,3%) Geburten waren vaginal operative Eingriffe notwendig. In 33 Fällen von spontan oder per sectionem entbundenen Kindern ist der konkrete Geburtsmodus nicht bekannt.

1985-1989 gab es zwölf (85,7%) spontane, davon zwei (14,3%) assistierte, Entbindungen und zwei (14,3%) Kaiserschnitte. In acht Fällen ist die Untergruppe nicht bekannt.

1990-1994 wurden drei (75%) Kinder spontan und ein (25%) Kind per Kaiserschnitt entbunden. Bei zehn Kindern kann keine genauere Zuordnung gemacht werden.

Im Zeitraum 1995-1999 kamen neun (81,8%) der Kinder spontan zur Welt und bei einem (9,1%) von diesen musste assistiert werden. Eine Sectio caesarea wurde in zwei (18,2%) der Fälle durchgeführt und bei drei gibt es keine genaueren Aufzeichnungen.

Von 2000 bis 2004 sind drei (50%) spontane, drei (50%) Kaiserschnittentbindungen und sieben nicht genauer zuordenbare Entbindungen verzeichnet. 2005-2009 kamen sechs (46,2%) der Kinder spontan zur Welt und bei einem (7,7%) von diesen war intrapartale Assistenz von Nöten. In sieben (53,8%) Fällen wurde ein Kaiserschnitt durchgeführt und in sechs Fällen kann keine weitere Unterteilung vorgenommen werden.

Zeitraum	Anzahl der Fälle	spontan oder Sectio caesarea	Spontan (davon assistiert)	Sectio caesarea	Spontan oder Sectio caesarea
1985-1989	23	22 (95,7%)	12 (85,7%) (2 (14,3%))	2 (14,3%)	8
1990-1994	16	14 (87,5%)	3 (75%) (0)	1 (25%)	10
1995-1999	16	14 (87,5%)	9 (81,8%) (1 (9,1%))	2 (18,2%)	3
2000-2004	18	13 (72,2%)	3 (50%) (0)	3 (50%)	7
2005-2009	25	19 (76%)	6 (46,2%) (1 (7,7%))	7 (53,8%)	6
Gesamt	98	82 (83,7%)	33 (68,8%) (4 (8,3%))	15 (31,3%)	34

Tab. 7: Geburtsmodus: spontan bzw. Sectio caesarea, Unterteilung

Genetische Diagnostik

Zeit- raum	Anzahl der Fälle	DZP Prä- natal	Un- be- kannt	KT, Resultat bekannt	KT, Resultat un- bekannt	KT nicht durchgeführt	KT, kein Resultat
1985- 1989	23	8	9 0	13 (92,9%) 8 (100%)	1 (7,1%) 0	0 0	0 0
1990- 1994	16	8	9 1	7 (100%) 7 (100%)	0 0	0 0	0 0
1995- 1999	16	11	5 1	9 (81,8%) 9 (90%)	0 0	0 0	2 (18,2%) 1 (10%)
2000- 2004	18	12	5 3	5 (38,5%) 4 (44,4%)	0 0	8 (61,5%) 5 (55,6%)	0 0
2005- 2009	25	17	7 6	6 (33,3%) 6 (54,5%)	0 0	12 (66,7%) 5 (45,5%)	0 0
Ge- samt	98	56	35 11	40 (63,5%) 34 (75,6%)	1 (1,6%) 0	20 (31,7%) 10 (22,2%)	2 (3,2%) 1 (2,2%)

Tab. 8: Genetik: Karyotypisierung (KT) – insgesamt und bei pränatal bekannter CDH

- Unbekannt: nicht bekannt, ob Karyotypisierung durchgeführt wurde
- 1.: Karyotypisierung durchgeführt, Resultat bekannt
- 2.: Karyotypisierung durchgeführt, Resultat nicht bekannt
- 3.: Karyotypisierung nicht durchgeführt
- 4.: Karyotypisierung durchgeführt, kein Resultat

In dieser Studie wurde in zehn Fällen (10,2 %) ein atypischer Karyotyp gefunden. Die gefundenen Atypien waren: drei Fälle mit Trisomie 18, zwei Fälle mit Trisomie 13, jeweils ein Fall mit Trisomie 21, partieller Monosomie 21 und partieller Trisomie 22/11. In einem Fall handelte es sich um ein Wolf-Hirschhorn Syndrom und in einem Fall um ein Pallister-Killian-Syndrom.

All diese genetischen Anomalien gehören zu den häufig mit einer CDH assoziierten Krankheitsbildern (s. Tab. 2).

Syndrom	Anzahl
Trisomie 18	3 (3,1%)
Trisomie 13	2 (2%)
Trisomie 21	1 (1%)
Partielle Monosomie 21	1 (1%)
Partielle Trisomie 22/21	1 (1%)
Wolf-Hirschhorn-Syndrom	1 (1%)
Pallister-Killian-Syndrom	1 (1%)
Gesamt	10 (10,2%)

Tab. 9: Genetik: genetische Syndrome

Assoziierte strukturelle Fehlbildungen

In 36 (37,1%) Fällen handelte es sich um eine isolierte und in 61 (62,9%) Fällen um eine nicht-isolierte Zwerchfellhernie. Bei einem Fall ist diese Zuordnung nicht bekannt.

Ein abnormaler Karyotyp wurde wie bereits näher erläutert bei zehn (10,2%) Kindern gefunden.

Bei den Fällen von nicht-isolierter CDH handelte es sich somit in 51 (83,6%) Fällen um strukturelle und in 10 (16,4%) Fällen um genetische assoziierte Malformationen.

In Betrachtung des gesamten Studienkollektivs ergeben somit die 51 Fälle von CDH mit assoziierten strukturellen Fehlbildungen einen Anteil von 52,6%.

Assoziierte strukturelle Fehlbildungen	Häufigkeit
Kardiovaskulär	32 (33%)
Gastrointestinal	17 (17,5%)
Muskuloskelettal	11 (11,3%)
ZNS/ophtalmologisch/kraniofazial	7 (7,2%)
Urogenital	7 (7,2%)
Cantrell-Pentalogie	1 (1%)

Tab. 10: Assoziierte strukturelle Fehlbildungen

Assoziierte strukturelle Fehlbildungen		Häufigkeit
Kardiovaskulär	Vorhofseptumdefekt	13 (13,4%)
	Ventrikelseptumdefekt	3 (3,1%)
	Pulmonalstenose	3 (3,1%)
	Linksherzhypoplasie	3 (3,1%)
	Aortenisthmusstenose	2 (2,1%)
	Fallot'sche Tetralogie	2 (2,1%)
Gastrointestinal	Malrotation	14 (14,4%)
Muskuloskelettal	Omphalozele	6 (6,2%)
	Klumpfuß	2 (2,1%)
	vertebrale Anomalien	2 (2,1%)
Urogenital	Renale Agenesie	2 (2,1%)
ZNS/ophtalmologisch/kraniofazial	Hydrocephalus	2 (2,1%)

Tab. 11: Assoziierte strukturelle Fehlbildungen - Detail

Überlebensraten

Insgesamt wurden 82 (83,7%) Kinder mit CDH lebend geboren. Bei elf (11,2%) Schwangerschaften wurde eine Interruptio durchgeführt. Drei (3,1%) wurden tot geboren und bei zwei (2%) kam es zum spontanen Abort.

Bei den drei tot geborenen Kindern handelte es sich bei zwei (66,7%) um einen isolierten und bei einem (33,3%) um einen nicht-isolierten Zwerchfelldefekt.

In beiden Fällen des spontanen Aborts waren assoziierte genetische Fehlbildungen vorhanden und es handelte sich in einem Fall um ein Wolf-Hirschhorn Syndrom und in einem Fall um eine Trisomie 18.

Bei den elf Fällen von Interruptio handelte es sich bei acht (72,7%) um eine nicht-isolierte und bei drei (27,3%) um eine isolierte CDH.

Zeitraum	Anzahl der Fälle	Abortus	Interruptio	tot geboren	lebend geboren
1985-1989	23	1 (4,3%)	0	0	22 (95,7%)
1990-1994	16	1 (6,3%)	1 (6,3%)	0	14 (87,5%)
1995-1999	16	0	1 (6,3%)	1 (6,3%)	14 (87,5%)
2000-2004	18	0	4 (22,2%)	1 (5,6%)	13 (72,2%)
2005-2009	25	0	5 (20%)	1 (4%)	19 (76%)
Gesamt	98	2 (2%)	11 (11,2%)	3 (3,1%)	82 (83,7%)

Tab. 12: Abortus, Interruptio, Lebend- und Totgeburt

Im Falle der 56 pränatal erkannten Zwerchfeldefekte entschieden sich die Eltern von elf Kindern (19,6%) für einen Schwangerschaftsabbruch. Bezogen auf die einzelnen Zeiträume sind dies zwischen 1990 und 1994 ein (12,5%) Schwangerschaftsabbruch bei acht und von 1995 bis 1999 eine (9,1%) Interruptio bei elf pränatal erkannten Fällen. Im Zeitraum 2000-2004 waren es vier von zwölf (33,3%) und 2005-2009 fünf von 17 (29,4%). Bei den beiden frühen Fällen von Interruptio handelte es sich jeweils um eine Zwerchfellhernie mit assoziierten Malformationen. 2000-2004 wurden zwei und 2005-2009 eine Schwangerschaft abgebrochen, bei denen der Zwerchfeldefekt isoliert vorlag.

Von den 98 Kindern mit CDH überlebten 57 (58,8%) Kinder zumindest die erste Lebenswoche, 40 (41,2%) verstarben bereits während der Schwangerschaft (n=16, 16,5%) oder vor dem 8. Lebenstag (n=24, 24,7%). Bei einem Kind ist das Überleben bzw. der Todeszeitpunkt unbekannt.

Siebenundfünfzig (70,4%) der lebend geborenen Kinder überlebten die erste Lebenswoche während 24 (29,6%) in dieser verstorben sind.

Von 1985 bis 1989 ist das Überleben von einem der 22 lebend geborenen Kinder nicht bekannt. Acht (38,1%) dieser Kinder haben die 1. Woche überlebt während

in diesem Beobachtungszeitraum 13 (61,9%) vor Vollendung der ersten Lebenswoche gestorben sind.

1990-1994 haben zehn (71,4%) Kinder länger als sieben Tage überlebt und vier (28,6%) Kinder sind in der ersten Woche verstorben.

Von 1995 bis 1999 haben zwölf (85,7%) der 14 lebend geborenen Kinder die erste Woche überlebt während zwei (14,3%) Kinder vor Vollendung des 7. Lebenstages gestorben sind.

Im Beobachtungszeitraum 2000-2004 haben zwölf (92,3%) die erste Lebenswoche überlebt während ein (7,7%) Kind vor dem 8. Lebenstag verstorben ist.

2005-2009 haben 15 (79%) der lebend geborenen Kinder die erste Woche überlebt und vier (21%) sind in beschriebenem Zeitraum verstorben.

Zeitraum	Anzahl der Fälle	lebend geboren	Weiteres Überleben unbekannt	1. Lebenswoche überlebt	In 1. Lebenswoche verstorben
1985-1989	23	22 (95,7%)	1	8 (38,1%)	13 (61,9%)
1990-1994	16	14 (87,5%)	0	10 (71,4%)	4 (28,6%)
1995-1999	16	14 (87,5%)	0	12 (85,7%)	2 (14,3%)
2000-2004	18	13 (72,2%)	0	12 (92,3%)	1 (7,7%)
2005-2009	25	19 (76%)	0	15 (79%)	4 (21%)
Gesamt	98	82 (83,7%)	1	57 (70,4%)	24 (29,6%)

Tab. 13: Überlebensraten der Lebendgeborenen

- 1.: 1. Lebenswoche überlebt
- 2.: 1. Lebenswoche nicht überlebt

Zwölf (75%) der Kinder, die innerhalb der ersten sieben postpartalen Tage verstorben sind, sind am ersten, zwei (12,5%) am dritten, eines (6,3%) am fünften und eines (6,3%) am sechsten Lebenstag verstorben.

Unter den in der ersten Lebenswoche verstorbenen Kinder sind von 1985 bis 1989 sechs (60%) am 1., zwei (20%) am 3., eines (10%) am 5. und eines (10%) am 7. Lebenstag verstorben.

1990-1994 und 1995-1999 sind zwei (jeweils 100%) Neugeborene an ihrem 1. Lebenstag verstorben.

2000-2004 ist ein Kind in seiner ersten Lebenswoche verstorben, allerdings ist der genaue Todeszeitpunkt nicht bekannt.

2005-2009 sind alle vier (100%) Kinder am ersten Tag gestorben.

Als Todesursachen sind respiratorische Insuffizienz, Lungenblutung, Herzinsuffizienz, Hirnblutung und Sepsis dokumentiert.

Zeit- raum	lebend ge- boren	In 1. Lebens- woche ver- storben	TZP un- be- kannt	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7
1985- 1989	22	13	3	6 60%	0	2 20%	0	1 10%	1 10%	0
1990- 1994	14	4	3	1 100%	0	0	0	0	0	0
1995- 1999	14	2	1	1 100%	0	0	0	0	0	0
2000- 2004	13	1	1	0	0	0	0	0	0	0
2005- 2009	19	4	0	4 100%	0	0	0	0	0	0
Ge- samt	82	24 29,6%	8	12 75%	0	2 12,5 %	0	1 6,3%	1 6,3%	0

Tab. 14: Todeszeitpunkt (TZP) der in der ersten Lebenswoche verstorbenen Kinder

- Unbekannt: genauer Todeszeitpunkt nicht bekannt
- Tag 1: innerhalb der ersten 24 Stunden verstorben
- Tag 2: verstorben am 2. Lebenstag
- Tag 3: verstorben am 3. Lebenstag
- Tag 4: verstorben am 4. Lebenstag
- Tag 5: verstorben am 5. Lebenstag
- Tag 6: verstorben am 6. Lebenstag
- Tag 7: verstorben am 7. Lebenstag

Von den Kindern, die die 1. Woche postpartal überlebt haben, verstarben sechs (10,5%) zu einem späteren Zeitpunkt.

Im Zeitraum 1985-1989 ist ein (12,5%) Kind am 8. Lebenstag, 1990-1994 ein (10%) Kind am 19. Lebenstag verstorben.

1995-1999 sind zwei (16,4%) Kinder nach Vollendung der ersten Lebenswoche gestorben: ein Kind am 14. Lebenstag und ein Kind im Alter von 2 Jahren und 3 Monaten.

In den Jahren 2000 bis 2004 ist ein (8,3%) Kind am 19. Lebenstag und

2005-2009 ist ein (6,7%) Kind am 15. Lebenstag verstorben.

Die Todesursachen waren kardiale Insuffizienz, Thrombose der Vena cava superior, Meningokokkensepsis und Multiorganversagen.

Zeitraum	Anzahl der Fälle	lebend geboren	1. Lebenswoche überlebt	Zu späterem Zeitpunkt verstorben	Todeszeitpunkt
1985-1989	23	22 (95,7%)	8	1 (12,5%)	8. Lebenstag
1990-1994	16	14 (87,5%)	10	1 (10%)	19. Lebenstag
1995-1999	16	14 (87,5%)	12	2 (16,7%)	14. Lebenstag, 2,4 Jahre
2000-2004	18	13 (72,2%)	12	1 (8,3%)	19. Lebenstag
2005-2009	25	19 (76%)	15	1 (6,7%)	15. Lebenstag
Gesamt	98	82 (83,7%)	57 (58,8%)	6 (10,5%)	

Tab. 15: Todeszeitpunkt (TZP) der nach der ersten Lebenswoche verstorbenen Kinder

Von den 36 (37,1%) Kindern mit isolierter CDH überlebten 24 (66,7%) die erste Lebenswoche. Es gab in dieser Gruppe drei (8,3%) Schwangerschaftsabbrüche, zwei (5,6%) dieser Kinder wurden tot geboren und sieben (19,4%) starben vor ihrem 8. Lebenstag.

In der Gruppe der 61 (62,9%) Fälle von nicht-isolierter CDH sind acht (13,3%) Schwangerschaftsabbrüche und zwei (3,3%) Fälle von Spontanabortus dokumentiert. Ein (1,7%) Kind kam tot zur Welt.

Zweiunddreißig (53,3%) Kinder mit assoziierten Malformationen überlebten die erste postnatale Woche und 17 (28,3%) starben vor ihrem achten Lebenstag. In einem Fall ist das Kurzzeitoutcome nicht bekannt.

Zeitraum	Anzahl der Fälle	Isolierte CDH	1. Lebenswoche überlebt	CDH mit assoziierten Fehlbildungen	1. Lebenswoche überlebt
1985-1989	23	9 (39,1%)	4 (44,4%)	14 (60,9%)	4 (28,6%)
1990-1994	16	6 (37,5%)	5 (83,3%)	10 (62,5%)	5 (50%)
1995-1999	16	8 (50%)	6 (75%)	8 (50%)	6 (75%)
2000-2004	18	5 (27,8%)	2 (40%)	13 (72,2%)	10 (76,9%)
2005-2009	25	8 (33,3%)	7 (87,5%)	16 (66,7%)	7 (43,8%)
Gesamt	98	36 (37,1%)	24 (66,7%)	61 (62,9%)	32 (52,5%)

Tab. 16: Überlebensraten: isolierte CDH vs. CDH mit assoziierten Fehlbildungen

Operative Versorgung

Bei 59 (83,1%) der Lebendgeborenen wurde der Zwerchfeldefekt innerhalb des ersten Lebensjahres verschlossen während dieser in zwölf (16,9%) Fällen zu gravierend war, um operativ saniert werden zu können. Bei den Kindern, die operativ versorgt wurden, konnte in 76,4% der Fälle der Defekt primär verschlossen werden und in 23,6% kam ein Patch bzw. eine Muskellappenplastik zum Einsatz.

1985-1989 wurden zwölf (70,6%) Neugeborene mit CDH innerhalb des ersten Lebensjahres operiert und bei fünf (29,4%) war der Defekt zu gravierend für eine chirurgische Sanierung.

Von 1990 bis 1994 wurden neun (90%) operative Zwerchfellhernienverschlüsse durchgeführt während ein (10%) Kind nicht operiert werden konnte.

1995-1999 konnte bei zwölf (92,3%) Neugeborenen der Defekt chirurgisch behoben werden und eines (7,7%) wurden nicht operiert.

2000-2004 wurden zwölf (100%) Betroffene operativ versorgt.

2005-2009 konnte der Defekt bei 14 (73,7%) Kindern operativ versorgt werden, während fünf (26,3%) einen inoperablen Defekt aufwiesen. Die Kinder mit inoperablen Hernien überlebten nicht.

Zeitraum	Lebend geboren	Unbekannt	1.)	2.)
1985-1989	22	5	12 (70,6%)	5 (29,4%)
1990-1994	14	4	9 (90%)	1 (10%)
1995-1999	14	1	12 (92,3%)	1 (7,7%)
2000-2004	13	1	12 (100%)	0
2005-2009	19	0	14 (73,7%)	5 (26,3%)
Gesamt	82	11	59 (83,1%)	12 (16,9%)

Tab. 17: Operativer Zwerchfellhernienverschluss

unbekannt	nicht bekannt, ob Zwerchfelldefekt operativ verschlossen wurde
1.:	ja, operativer Zwerchfellhernienverschluss innerhalb des ersten Lebensjahres
2.:	nein, Defekt zu gravierend für Operation

Durchschnittlich waren die Kinder bei der Operation 22,94 Stunden (Median: 14, Range: 2-192) alt.

Im Beobachtungszeitraum 1985 bis 1989 wurden die Neugeborenen durchschnittlich in einem Alter von 5,87 Stunden (Median: 3,6 Std., Range: 2-24) operiert.

Von 1990 bis 1994 lag der Mittelwert bei 6,26 Stunden (Median: 5 Std., Range 4-15)

1995-1999 waren die Kinder im Mittel bei der Operation 45,13 Stunden (Median: 18,5 Std., Range 6-192) alt.

Im Zeitraum 2000 bis 2004 lag das mittlere Alter bei chirurgischer Sanierung bei 21,88 Stunden (Median: 20 Std., 6-40) und 2005-2009 bei 39,89 Stunden (Median: 24 Std., Range 6-120).

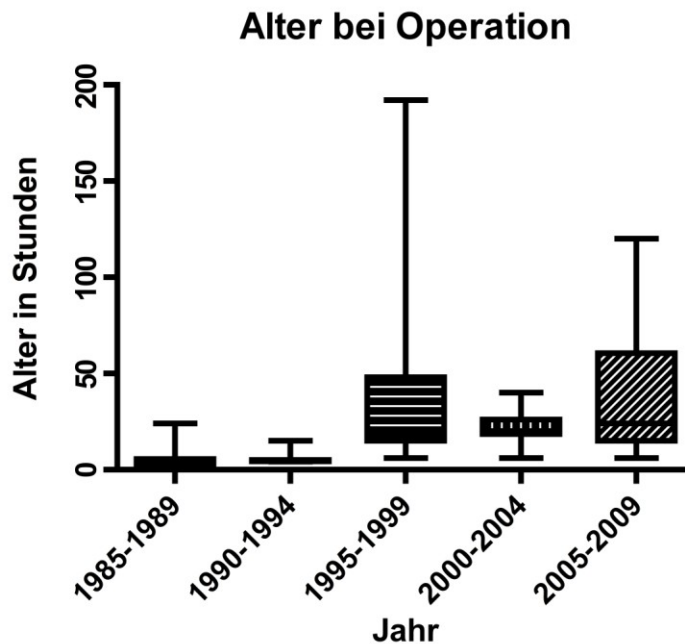


Abb. 10: Alter bei Operation

Bei 40 (85,1%) Operationen wurde ein abdominaler, in sechs (12,8%) Fällen ein thorakaler und in einem (2,1%) Fall ein thorako-abdominaler Zugang gewählt.

Zweiundvierzig (76,4%) Defekte konnten primär verschlossen werden. Zur Sanierung der größeren Defekte wurden folgende Methoden gewählt: Sieben (12,7%) Verschlüsse mit Goretex-Patches, zwei (3,6%) mit Dura-Patches, zwei (3,6%) mit Muskellappenplastik, einer (1,8%) mit Tutoplast und in einem (1,8%) Fall wurde die Kombination aus Goretex-Patch und Muskellappenplastik gewählt. Ein (1,8%) primär verschlossener Zwerchfelldefekt wurde sekundär mit einem Dura-Patch versorgt.

1985-1989 wurde bei elf (100%) der Neugeborenen ein abdominaler Zugang für die Operation gewählt, in einem Fall ist der Zugang nicht dokumentiert. Zehn (83,3%) Zwerchfelhhernien konnten primär ohne Patch verschlossen werden, eine (8,3%) wurde mit Hilfe einer Muskellappenplastik und eine (8,3%) mit einem Dura-Patch verschlossen. In einem (8,3%) Fall kam es nach primärem Verschluss zu einem Rezidiv und dieses wurde in einer zweiten Operation mit einem Dura-Patch saniert.

1990-1994 wurde acht (100%) Mal ein abdominaler Zugang gewählt und in einem Fall ist der Zugang unbekannt. Acht (88,9%) Defekte konnten primär vernäht werden und einmal (11,1%) wurde ein Dura-Patch verwendet.

Im Zeitraum von 1995-1999 sind sechs (66,7%) abdominale und drei (33,3%) thorakale Zugänge verzeichnet. In drei Fällen ist der operative Zugang nicht bekannt. Acht (66,7%) Neugeborene benötigten keinen Patch, in zwei (16,7%) Fällen wurde ein Patch aus Goretex und in einem (8,3%) Fall eine Muskellappenplastik verwendet. Einmal (8,3%) kam die Kombination aus Muskellappenplastik und Goretex-Patch zum Einsatz.

2000-2004 wurde sieben (77,8%) Mal ein abdominaler, einmal (11,1%) ein thorakaler und einmal (11,1%) ein thorakoabdominaler Zugang gewählt. Bei drei Operationen ist der Zugang nicht bekannt. Fünf (50%) Hernien wurden primär ohne Patch, vier (40%) mit Hilfe eines Goretex-Patches und eine (10%) mit Tutoplast verschlossen. Bei zwei Operationen ist die genaue Vorgehensweise unbekannt.

2005-2009 wurden acht (80%) Neugeborene mit abdominalem Zugang und zwei (20%) mit thorakalem Zugang operiert während bei vier der operative Zugang nicht dokumentiert ist. Elf (91,7%) Defekte konnten primär vernäht werden, bei einem (8,3%) war ein Goretex-Patch von Nöten.

Zeitraum	Operation	Zugang	Verschluss ohne Patch	Verschluss mit Muskellappenplastik	Verschluss mit Patch
1985-1989	12	11 (100%) abd. 1 unbekannt	10 (83,3%)	1 (8,3%)	1 (8,3%) Dura 1 (8,3%) sek. Dura
1990-1994	9	8 (100%) abd. 1 unbekannt	8 (88,9%)	0	1 (11,1%) Dura

Zeitraum	Operation	Zugang	Verschluss ohne Patch	Verschluss mit Muskellappenplastik	Verschluss mit Patch
1995-1999	12	6 (66,7%) abd. 3 (33,3%) th. 3 unbekannt	8 (66,7%)	1 (8,3%) 1 (8,3%) +Goretex	2 (16,7%) Goretex 1 (8,3%) Goretex + Muskellappen- plastik
2000-2004	12	7 (77,8%) abd. 1 (11,1%) th. 1 (11,1%) abd.+th. 3 unbekannt	5 (50%)	0	4 (40%) Goretex 1 (10%) Tutoplast 2 unbekannt
2005-2009	14	8 (80%) abd. 2 (20%) th. 4 unbekannt	11 (91,7%)	0	1 (8,3%) Goretex 2 unbekannt
Gesamt	59	40 (85,1%) abd. 6 (12,8%) th. 1 (2,1%) abd.+ th. 12 unbekannt	42 (76,4%)	2 (3,6%) 1 (1,8%) +Gore- tex	2 (3,6%) Dura 1 (1,8%) sek. Dura 7 (12,7%) Gore- tex 1 (1,8%) Gore- tex + Muskel- lappenplastik 1 (1,8%) Tuto- plast 4 unbekannt

Tab. 18: Operativer Zwerchfellhernienverschluss: Operativer Zugang und Art der OP

Zusammenfassung

Insgesamt sind zwischen 1985 und 2009 56 (58,3%) männliche und 40 (41,7%) weibliche Feten bzw. Neugeborene mit CDH dokumentiert. In zwei Fällen ist das Geschlecht unbekannt.

In 22 Fällen war die Seite des Defekts nicht dokumentiert und in sechs (6,1%) Fällen handelte es sich um eine komplette Agenesie. Zwei (2%) Fälle von sub-totaler Aplasie sind vermerkt und bei den linksseitigen Defekten inkludiert. Von den Zwerchfellhernien mit dokumentierter Lokalisation waren daher sechzig (85,7%) linksseitig und zehn (14,3%) rechtsseitig.

Bei 32 (49,2%) aller Fälle war die Leber in den Thoraxraum verlagert während sie in 33 (50,8%) Fällen physiologisch lokalisiert war. Bei den übrigen 33 Fällen ist die Position der Leber nicht dokumentiert.

Während bei rechter CDH praktisch immer eine Leberherniation beobachtet wird, waren in unserem Kollektiv 24 (46,2%) der linken CDH mit liver-up assoziiert und 28 (53,8%) Fälle mit CDH mit liver-down, während bei acht die Leberposition nicht dokumentiert war.

Bei den 98 Kindern mit CDH kam es in zwei (2%) Fällen zum spontanen Abort. Unter den 56 pränatal diagnostizierten Fällen sind elf Fälle von Interruptio (19,6%) dokumentiert. Insgesamt wurden 82 (83,7%) Kinder lebend und drei (3,1%) tot geboren.

Bei den drei tot geborenen Kindern handelte es sich bei zwei (66,7%) um einen isolierten und bei einem (33,3%) um einen nicht-isolierten Zwerchfeldefekt.

In beiden Fällen des spontanen Aborts waren assoziierte genetische Fehlbildungen vorhanden und es handelte sich in einem Fall um ein Wolf-Hirschhorn Syndrom und in einem Fall um eine Trisomie 18.

Bei den elf Fällen von Interruptio handelte es sich bei acht (72,7%) um eine nicht-isolierte und bei drei (27,3%) um eine isolierte CDH.

Bei einem dieser acht Fälle mit assoziierten Malformationen handelte es sich um eine Fallot'sche Tetralogie. Bei drei dieser acht Fälle mit assoziierten Malformationen wurde ein atypischer Karyotyp gefunden: Es handelte sich in zwei Fällen um eine Trisomie 13 und in einem Fall um ein Pallister-Killian Syndrom.

Von den 36 (37,1%) Kindern mit isolierter CDH überlebten 24 (66,7%) die erste Lebenswoche. Es gab in dieser Gruppe drei (8,3%) Schwangerschaftsabbrüche, zwei (5,6%) dieser Kinder wurden tot geboren und sieben (19,4%) starben vor ihrem 8. Lebenstag.

In der Gruppe der 61 (62,9%) Fälle von nicht-isolierter CDH sind acht (13,3%) Schwangerschaftsabbrüche und zwei (3,3%) Fälle von Spontanabortus dokumentiert. Ein (1,7%) Kind kam tot zur Welt.

Zweiunddreißig (53,3%) Kinder mit assoziierten Malformationen überlebten die erste postnatale Woche und 17 (28,3%) starben vor ihrem achten Lebenstag. In einem Fall ist das Kurzzeitoutcome nicht bekannt.

Achtzehn (50%) der Fälle von isolierter CDH wurden pränatal diagnostiziert während bei den Fällen von nicht-isolierter CDH 39 (63,9%) vor der Geburt bekannt waren.

Diskussion

Epidemiologie

Wie bereits näher erläutert, wurden bei der Errechnung der Prävalenz die fünf Kinder, deren Mütter nicht über einen Hauptwohnsitz in der Steiermark verfügen, exkludiert. Im Beobachtungszeitraum 1985-2009 sind in der Steiermark jährlich durchschnittlich 11.849,96 Geburten dokumentiert, Totgeburten inkludiert. Somit ergibt sich für die CDH in dieser Region eine Prävalenz von 3/10.000, sprich 1/3.333. In der Literatur unterliegt die Prävalenz je nach Untersuchungskollektiv einer Streubreite von 1,7-5,7 pro 10.000 Geburten. (Garne et al., 2002) Ein signifikanter Unterschied auf Grund der geographischen Lage ist nicht zu erwarten (Pober et al., 2010), was auch mit dieser Studie bestätigt werden kann.

Wie Pober et al. (2010) beschreibt, sind auch in dieser Studie mehr männliche als weibliche Feten bzw. Neugeborene mit CDH dokumentiert. (58,3% vs. 41,7%).

85,7% Zwerchfellhernien waren linksseitig und 14,3% rechtsseitig. Mit einem Aplasieanteil von 6,1% ist das völlige Fehlen des Zwerchfells in dieser Untersuchung überdurchschnittlich häufig aufgetreten. In vielen Studien wird

angegeben, dass eine Aplasie eine seltene Manifestationsform ist. Bezüglich der Verteilung der Lokalisation sind die oben beschriebene Ergebnisse vergleichbar: 84% linksseitig vs. 13% rechtsseitig. (Doné et al., 2008)

Zeitpunkt der Diagnosestellung

Über einen Zeitraum von etwa 20 Jahren hat sich der Diagnosezeitpunkt der CDH vermehrt in die Pränatalperiode verlagert. (Gallot et al. 2007) Garne et al. gaben im Jahr 2002 eine pränatale Detektionsrate von durchschnittlich 59% an. Der Diagnosezeitpunkt unterliegt großen regionalen Unterschieden. Beispielsweise werden in Kroatien, Litauen oder der Ukraine nur 30% der CDH pränatal diagnostiziert, während in Ländern mit implementiertem Ultraschallscreening 75% der Fälle vor der Geburt bekannt sind. Neben der unterschiedlichen Screeningpolitik sind vermutlich auch Differenzen in der Erfahrung und der instrumentellen Ausstattung der UntersucherInnen für die regionale Streuung des Diagnosezeitpunkts verantwortlich.

Die zunehmende pränatale Detektionsrate führte über die Jahre auch zu einer höheren Anzahl an elektiven Schwangerschaftsabbrüchen, vor allem in Fällen mit assoziierten Malformationen. (Gallot et al., 2007)

Die pränatale Diagnosestellung hat insofern einen Vorteil gegenüber der postnatalen, da die Geburt in einem Tertiärzentrum geplant und ein postnataler Transport des Kindes vermieden werden kann. (Garne et al., 2002)

Die Studie von Gallot et al. beschreibt die Veränderungen der pränatalen Detektions- und Überlebensrate im Beobachtungszeitraum von 1986 bis 2003. Durchschnittlich lag die pränatale Detektionsrate bei 54%, wobei über die Zeit ein signifikanter Anstieg der vorgeburtlichen Erkennungsrate vor allem von linksseitigen Fällen von CDH und von Fällen mit assoziierten Fehlbildungen registriert wurde ($P < 0.0001$). Durch die häufigere pränatale Diagnosestellung wurden auch mehr betroffene Kinder in Tertiärzentren entbunden ($P < 0.0001$). (Gallot et al., 2007)

Zu beachten bei Studien zur Detektionsrate ist jedenfalls, ob es sich um Zahlen aus einem Tertiärzentrum oder um eine populationsbasierte Untersuchung handelt.

Das mittlere Gestationsalter bei Diagnose liegt bei 24,2 Wochen (Streubreite 11-38 Wochen) und ist somit in Österreich zeitlich zwischen der zweiten und dritten im Mutter-Kind-Pass vorgesehenen Ultraschalluntersuchung angesiedelt. (Garne et al., 2002)

In unserer Studie war das mittlere Gestationsalter bei Diagnosestellung 27,68 (Median: 30, Range: 12-40). Im Laufe des Beobachtungszeitraums ist die pränatale Diagnose immer früher gestellt worden (1985-1989 Mittelwert Gestationsalter: 32,75 vs. 2005-2009 22,75).

Der Mutter-Kind-Pass enthält in Österreich das Gesundheitsvorsorgeprogramm für schwangere Frauen und dokumentiert die Entwicklung der Kinder bis zum 5. Lebensjahr. In Österreich werden im Laufe einer Schwangerschaft drei Ultraschalluntersuchungen empfohlen (8.-12., 18.-22. und 30.-34. Gestationswoche). Jedoch sind im Rahmen der Mutter-Kind-Pass Untersuchungen kein Organscreening und kein genetisches Screening vorgesehen. Diese Untersuchungen sind freiwillig und die Kosten werden größtenteils nicht von den Krankenkassen übernommen. Nicht selten handelt es sich beim pränatalen Erkennen einer CDH daher um einen sonographischen Zufallsbefund anstatt einer gezielten Diagnose im Rahmen einer systematischen qualifizierten Screeninguntersuchung.

Geburtsmodus

Im Beobachtungszeitraum ist der Anteil der Sectiones bei Kindern mit CDH gestiegen (1985-1989 14,3% vs. 2005-2009 53,8%). Prinzipiell ist die pränatal diagnostizierte CDH keine zwingende Sectioindikation, jedoch wird die Schnittentbindung häufig für ein reibungsloses postnatales Management aus logistischen Gründen gewählt. (Solari, 2000) Somit kann der Anstieg der Entbindungen durch Kaiserschnitt auf den Anstieg der pränatalen Detektionsrate zurückgeführt werden.

Garne et al. beschreiben ein niedrigeres Gestationsalter bei Geburt im Falle einer pränatal erkannten gastrointestinalen Malformation. Da das Mortalitätsrisiko von vorzeitig entbundenen Kindern erhöht ist, sollte auch bei pränataler Diagnose einer CDH keine frühe Geburtseinleitung erfolgen. (Garne et al., 2007)

Genetische Diagnostik

1985-1989 und 1990-1994 wurde jeweils bei 100% der Kinder, bei denen die CDH pränatal bekannt war, eine Karyotypisierung durchgeführt. 2000-2004 wurde bei 55,6% und 2005-2009 bei 45,5% der Schwangerschaften keine Karyotypisierung durchgeführt. Aus medizinisch-diagnostischer Sicht ist nach der pränatalen Diagnose einer CDH eine weitere genetische Diagnostik unbedingt empfohlen.

Wie beschrieben wurde in dieser Studie in 10,2 % der Fälle ein atypischer Karyotyp gefunden.

Die gefundenen Atypien waren: drei Fälle mit Trisomie 18, zwei Fälle mit Trisomie 13, jeweils ein Fall mit Trisomie 21, partieller Monosomie 21 und partieller Trisomie 22/11. In einem Fall handelte es sich um ein Wolf-Hirschhorn Syndrom und in einem Fall um ein Pallister-Killian-Syndrom.

All diese Syndrome sind bekannt dafür, dass eine CDH auftreten kann.

Dieser Anteil geht konform mit den Angaben in der Literatur, wie beispielsweise 10% bei van den Hout et al. (van den Hout et al., 2009)

Assoziierte strukturelle Fehlbildungen

Van den Hout et al. geben an, dass sich in 40% der Fälle von CDH assoziierte Malformationen finden, wobei es sich in rund 26% der Fälle um strukturelle Anomalien handelt. (van den Hout et al., 2009)

In unserem Kollektiv wurden in 62,9% assoziierte Anomalien gefunden, die nach der Definition von Pober et al. (siehe Tab. 1) identifiziert wurden. (Pober et al., 2010) Abzüglich der 10,2% mit assoziierten genetischen Malformationen, handelte es sich bei 52,6% um assoziierte strukturelle Malformationen. Zusätzlich wurde hier ein Fall von Zwerchfellhernie und Vorhofseptumaneurysma zu den nicht-isolierten strukturellen Zwerchfellhernien gezählt, obwohl diese strukturelle Anomalie nicht dezidiert in der Liste der kardiovaskulären Anomalien von Pober et al. angeführt ist.

Unter den Fällen von Zwerchfellhernien mit assoziierten strukturellen Anomalien sind zwei Fälle von Fallot'scher Tetralogie und ein Fall von Cantrell-Pentalogie dokumentiert.

Überlebensraten

Insgesamt betrug die Mortalität der Lebendgeborenen 29,6% und liegt somit im Bereich, der von van den Hout et al. angegeben wird: 10-35% (van den Hout et al., 2009)

Über den Beobachtungszeitraum ist die Überlebensrate gestiegen: 1985-1989 38,1% vs. 2005-2009 79%. Dieser Anstieg ist sicherlich auch auf medizinische und chirurgische Fortschritte zurückzuführen, allerdings muss beachtet werden, dass mit der höheren pränatalen Detektionsrate (1985-1989 34,8% vs. 2005-2009 68%) auch die Zahl der Schwangerschaftsabbrüche (1985-1989 0%, 1990-1994 6,3% vs. 2005-2009 20%) gestiegen ist. Wie bereits erwähnt führte die zunehmende pränatale Detektionsrate über die Jahre zu einer höheren Anzahl an elektiven Schwangerschaftsabbrüchen vor allem die Fälle mit schwerer Lungenhypoplasie und assoziierten Malformationen betreffend. (Gallot et al., 2007)

Operative Versorgung

Insgesamt wurden 83,1% der lebend geborenen Kinder mit CDH operativ versorgt, während der Zwerchfelldefekt bei 16,9% zu gravierend war um chirurgisch saniert werden zu können. Im Studienzeitraum kam es zu keiner beobachtbaren Veränderung bezüglich dieses Kriteriums.

Durchschnittlich waren die Kinder bei chirurgischem Eingriff 22,94 Stunden alt. Im Laufe der Zeit ist die Tendenz zu beobachten, die Kinder später zu operieren (1985-1989 5,87 Stunden vs. 2005-2009 39,89 Stunden). Allerdings ist der Unterschied zwischen den Gruppen nicht signifikant. Kinder mit CDH sollen nicht unmittelbar postnatal operiert werden, da eine Phase der respiratorischen und kardiovaskulären Stabilisierung das Outcome verbessert. (Pober et al., 2010) Die ausreichende Stabilisierung ist durch die „CDH EURO Consortium Consensus“ Richtlinien mit dem Erreichen bereits erwähnter Werte definiert.

Bei operativer Versorgung ist der primäre Verschluss des Zwerchfelldefekts nach wie vor erste Wahl und insgesamt konnten 76,4% der operierten Kinder auf diesem Wege behandelt werden. Bei den anderen Kindern musste ein Patch bzw. eine Muskellappenplastik zum Einsatz kommen. In den Gruppen 1985-1994

wurden Patches aus lyophilisierter Dura verwendet, während ab 1999 vor allem Patches aus Goretex eingesetzt wurden. Eine alleinige Muskellappenplastik wurde nur bei zwei Operationen eingesetzt.

Zusammenfassung

Der lange Beobachtungszeitraum dieser Studie lässt trotz eines verhältnismäßig kleinen Studienkollektivs Veränderungen über die Jahre beschreiben. Die Entwicklungen entsprechen internationalen Beobachtungen und Trends und bezogen sich bei gleichbleibender Epidemiologie auf medizinische Fortschritte in der Pränataldiagnostik und in der postnatalen Versorgung der Kinder mit CDH sowohl die direkte postnatal intensivmedizinische Stabilisierung als auch die chirurgische Sanierung betreffend.

Literaturverzeichnis

Areechon W, Reid L. *Hypoplasia of lung with congenital diaphragmatic hernia*. Br Med J 1963; 5325:230–233.

Bekdash B, Singh B, Lakhoo K. *Recurrent late complications following congenital diaphragmatic hernia repairs with prosthetic patches: a case series*. J Med Case Reports. 2009; 3: 7237.

Boucherat O, Benachi A, Barlier-Mur AM, Franco-Montoya ML, Martinovic J, Thébaud B, Chailley-Heu B, Bourbon JR. *Decreased Lung Fibroblast Growth Factor 18 and Elastin in Human Congenital Diaphragmatic Hernia and Animal Models*. Am J Respir Crit Care Med 2007. 175: 1066-1077.

Burri PH. *Structural Aspects of Postnatal Lung Development – Alveolar Formation and Growth*. Biol Neonate. 2006; 89: 313–322.

Clugston RD, Zhang W, Álvarez S, de Lera AR, Greer JJ. *Understanding Abnormal Retinoid Signaling as a Causative Mechanism in Congenital Diaphragmatic Hernia*. Am J Respir Cell Mol Biol. 2009; 42: 276-285.

Clugston RD, Zhang W, Greer JJ. *Early development of the primordial mammalian diaphragm and cellular mechanisms of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2010 Jan;88(1):15-24.

Clugston RD, Zhang W, Greer JJ. *Gene expression in the developing diaphragm: significance for congenital diaphragmatic hernia*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2008; 294: L665-675.

Cohen-Katan S, Newman-Heiman N, Staretz-Chacham O, Cohen Z, Neumann L, Shany E. *Congenital diaphragmatic hernia: short-term outcome*. Isr Med Assoc J. 2009 Apr;11(4):219-24.

Cruz-Martinez R, Moreno-Alvarez O, Hernandez-Andrade E, Castañón M, Done E, Martinez JM, Puerto B, Deprest J, Gratacos E. *Contribution of intrapulmonary artery Doppler to improve prediction of survival in fetuses with congenital diaphragmatic hernia treated with fetal endoscopic tracheal occlusion*. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010; May;35(5):572-7.

Cruz-Martínez R, Moreno-Alvarez O, Hernández-Andrade E, Castañón M, Martínez JM, Done E, Deprest J, Gratacós E. *Changes in lung tissue perfusion in the prediction of survival in fetuses with congenital diaphragmatic hernia treated with fetal endoscopic tracheal occlusion*. Fetal Diagn Ther. 2011; 29(1):101-7.

Deprest JA, Flemmer AW, Gratacos E, Nicolaides K. *Antenatal prediction of lung volume and in-utero treatment by fetal endoscopic tracheal occlusion in severe isolated congenital diaphragmatic hernia*. 2009; *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 14: 8–13.

Deprest J, Gratacos E, Nicolaides KH; FETO Task Group. *Fetoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe congenital diaphragmatic hernia: evolution of a technique and preliminary results*. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004; Aug;24(2):121-6.

DiFiore JW, Fauza DO, Slavin R, Peters CA, Fackler JC, Wilson JM. *Experimental fetal tracheal ligation reverses the structural and physiological effects of pulmonary hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia*. *J Pediatr Surg*. 1994; Feb;29(2):248-56.

Doné E, Gucciardo L, Van Mieghem T, Jani J, Cannie M, Van Schoubroeck D, Devlieger R, De Catte L, Klaritsch P, Mayer S, Beck V, Debeer A, Gratacos E, Nicolaides K, Deprest J. *Prenatal diagnosis, prediction of outcome and in utero therapy of isolated congenital diaphragmatic hernia*. *Prenat Diagn*. 2008; 28: 581-591.

El-Khuffash A, Molloy E. *The Use of N-Terminal-Pro-BNP in Preterm Infants*. *Int J Pediatr*. 2009; 175216.

Gallot D, Boda C, Ughetto S, Perthus I, Robert-Gnansia E, Francannet C, Laurichesse-Delmas H, Jani J, Coste K, Deprest J, Labbe A, Sapin V, Lemer D. *Prenatal detection and outcome of congenital diaphragmatic hernia: a French registry-based study*. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007; 29: 276-283.

Garne E, Haeusler M, Barisic I, Gjergja R, Stoll C, Clementi M et al. *Congenital diaphragmatic hernia: evaluation of prenatal diagnosis in 20 European regions*. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002; 19: 329-333.

Garne E, Loane M, Dolk H and a EUROCAT Working Group. *Gastrointestinal malformations: impact of prenatal diagnosis on gestational age at birth*. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2007; 21: 370–375.

Harrison MR, Bjordal RI, Landmark F, Knutrud O. *Congenital diaphragmatic hernia: the hidden mortality*. *J Pediatr Surg* 13:227-230, 1978.

Holder AM, Klaassens M, Tibboel D, de Klein A, Lee B, Scott DA. *Genetic Factors in Congenital Diaphragmatic Hernia*. *The American Journal of Human Genetics*. 2007; 80: 825-845.

Jani JC, Nicolaidis KH, Gratocós E, Valencia CM, Doné E, Martinez JM, Gucciardo L, Cruz R, Deprest JA. *Severe diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion*. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009; 34: 304-310.

Janssen DJ, Zimmermann LJ, Cogo P, Hamvas A, Bohlin K, Luijendijk ICH, Wattimena D, Carnielli V, Tibboel D. *Decreased surfactant phosphatidylcholine synthesis in neonates with congenital diaphragmatic hernia during extracorporeal membrane oxygenation*. *Intensive Care Med*. 2009; 35(10): 1754-1760.

Joshi S, Kotecha S. *Lung growth and development*. *Early Human Development*. 2007; 83, 789–794.

Keijzer R, Liu J, Deimling J, Tibboel D, Post M. *Dual-hit hypothesis explains pulmonary hypoplasia in the Nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia*. *Am J Pathol*. 2000; 156:1299–1306.

Kilian AK, Schaible T, Hofmann V, Brade J, Neff KW, Büsing KA. *Congenital Diaphragmatic Hernia: Predictive Value of MRI Relative Lung-to-Head Ratio Compared with MRI Fetal Lung Volume and Sonographic Lung-to-Head Ratio*. *American Journal of Roentgenology*. 2009; 192: 153-158.

Kinane TB. *Lung development and implications for hypoplasia found in congenital diaphragmatic hernia*. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2007; 145C:117-124.

Kitagawa M, Hislop A, Boyden EA, Reid L. *Lung hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. A quantitative study of airway, artery, and alveolar development*. *Br J Surg* 1971; 58:342-346.

Klaassens M, de Klein A, Tibboel D. *The etiology of congenital diaphragmatic hernia: Still largely unknown?*. *European Journal of Medical Genetics* 2009; 52: 281-286.

Klaritsch P, Mayer S, Sbragia L. *Albumin as an adjunct to tracheal occlusion in fetal rats with congenital diaphragmatic hernia: a placebo-controlled study*. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 198.e1-9.

Kotecha S. *Lung growth for beginners*. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2000; 1, 308-313.

Lao OB, Crouthamel MR, Goldin AB, Sawin RS, Waldhausen JHT, Kim SS. *Thoracoscopic Repair of Congenital Diaphragmatic Hernia in Infancy*. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2010; 20(3): 271-276.

Mourani PM, Sontag MK, Ivy DD, Abman SH. *Effects of Long-term Treatment for Pulmonary Hypertension in Infants with Chronic Lung Disease*. J Pediatr. 2009; 154(3): 379-384.

Ozdogan T, Durakbasa C, Mutus M, Iscen M. *Congenital diaphragmatic hernia: A 4-year experience in a single centre*. Afr J Paediatr Surg. 2010; 7: 105-106.

Pober BR. *Overview of epidemiology, genetics, birth defects, and chromosome abnormalities associated with CDH*. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet. 2007; 145C: 158-171.

Pober BR, Russel MK, Guernsey Ackerman K. *Congenital Diaphragmatic Hernia Overview*. Gene Reviews. 2010; PMID: 20301533.

Reiss I, Schaible T, van den Hout L, Capolupo I, Allegaert K, van Heijst A, Gorett Silva M, Greenough A, Tibboel D. *Standardized Postnatal Management of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus*. Neonatology. 2010; 98: 354-364.

Safavi A, Lin Y, Skarsgard ED; Canadian Pediatric Surgery Network. *Perinatal management of congenital diaphragmatic hernia: when and how should babies be delivered? Results from the Canadian Pediatric Surgery Network*. J Pediatr Surg. 2010; Dec;45(12):2334-9.

Sandaite I, Claus F, De Keyzer F, Donè E, Van Mieghem T, Gucciardo L, DeKoninck P, Jani J, Cannie M, Deprest JA. *Examining the relationship between the lung-to-head ratio measured on ultrasound and lung volumetry by magnetic resonance in fetuses with isolated congenital diaphragmatic hernia*. Fetal Diagn Ther. 2011; 29(1):80-7.

Solari, V. *Evaluation of the congenital diaphragmatic hernia (CDH)*. Dissertation. Graz, 2000.

Unal S, Cakmak Celik F, Ozaydin E, Kaçar A, Günal N. *A newborn with pentalogy of Cantrell and pulmonary hypoplasia*. Anadolu Kardiyol Derg. 2009; 9(6):519-20.

Van den Hout L, Sluiter I, Gischler S, De Klein A, Rottier R, Ijsselstijn H, Reiss I, Tibboel D. *Can we improve outcome of congenital diaphragmatic hernia?*. Pediatr Surg Int. 2009; 25(9): 733-743.

Waldeyer AJ, Herausgeber: Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R. *Anatomie des Menschen*. De Gryter. Berlin 2003, 17. Auflage.