

**Diplomarbeit**

**Vergleich des Outcomes bei Defektverschluss  
einer angeborenen Zwerchfellhernie mit und ohne  
Patch**

Eine retrospektive Studie

eingereicht von

**Samuel Jakober**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendchirurgie**

unter der Anleitung von

Priv. Doz. Dott. Univ. FA Paolo Gasparella

Assoz. Prof. PD Dr. Georg Singer

Graz, am 19.09.2025

## 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.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI), Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 19.09.2025

Samuel Jakober eh

## Danksagung

Zu Beginn möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich bei dieser Arbeit unterstützt haben. An erster Stelle ist hierbei mein Betreuer Dr. Paolo Gasparella zu nennen, welcher mir all meine Fragen unermüdlich beantwortet und mich während der gesamten Zeit unterstützt hat.

Auch möchte ich meinen Eltern und meiner restlichen Familie danken, die mir über die gesamte Zeit meines Studiums zur Seite gestanden und die mein Leben in vielerlei Hinsicht bereichert haben.

Weiters danke ich meinen Freunden und Studienkollegen, welche mich durch meine Studienzeit begleitet haben und mich hoffentlich auch weiterhin begleiten werden.

## Zusammenfassung

Die kongenitale Zwerchfellhernie (CDH) ist eine seltene, potenziell lebensbedrohliche Fehlbildung, bei der es durch einen Defekt im Zwerchfell zum Prolabieren abdomineller Organe in den Thorax kommt. Ziel dieser retrospektiven Studie war es, den Einfluss der operativen Technik – insbesondere der Verwendung eines Patches – auf das klinische Outcome zu untersuchen. Analysiert wurden 52 Patient\*innen, die innerhalb von 20 Jahren an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie Graz operiert wurden.

In 38,5% der Fälle kam ein Patch zum Einsatz. Die Gesamtmorbidität lag bei 80,1%, wobei bei 48,1% der Patienten ein pulmonaler Hypertonus, bei 48,1% ein gastroösophagealer Reflux, bei 17,3% ein Rezidiv und bei 34,6% eine Thoraxdeformität auftrat. Es zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen der Patchverwendung und einem pulmonalen Hypertonus ( $OR = 4,32; p = 0,022$ ) sowie Hernienrezidiven ( $OR = 7,72; p = 0,019$ ). Bezüglich den Hernienrezidiven besteht jedoch auch ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Defektgröße und einem Rezidiv ( $p = 0,026$ ). Patient\*innen mit Patch hatten zudem signifikant längere Krankenhausaufenthalte ( $p = 0,0001$ ). Ein pränataler Diagnosezeitpunkt war mit einer niedrigeren Komorbiditätsrate assoziiert ( $p = 0,037$ ).

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Patch nicht nur ein Marker für schwere Defekte, sondern neben der Defektgröße und anderen Einflussfaktoren auch selbst mit erhöhtem Komplikationsrisiko verbunden ist und verweisen weiter auf die Bedeutung pränataler Organscreenings.

## Abstract

The congenital diaphragmatic hernia (CDH) is a rare, potentially life-threatening malformation in which a defect in the diaphragm allows abdominal organs to herniate into the thoracic cavity. The aim of this retrospective study was to examine the impact of surgical technique—particularly the use of a patch—on clinical outcomes. A total of 52 patients who underwent surgical repair at the Department of Paediatric and Adolescent Surgery at the Medical University of Graz over a 20-year period were analyzed.

In 38.5% of cases, a patch was used. The overall morbidity rate was 80.1%, with 48.1% of patients presenting with pulmonary hypertension, 48.1% with gastroesophageal reflux, 17.3% with a hernia recurrence, and 34.6% with a thoracic deformity. Significant associations were observed between patch usage and both pulmonary hypertension ( $OR = 4.32$ ;  $p = 0.022$ ) and hernia recurrence ( $OR = 7.72$ ;  $p = 0.019$ ). However, a significant correlation was also found between defect size and hernia recurrence ( $p = 0.026$ ). Patients who received a patch also had significantly longer hospital stays ( $p = 0.0001$ ). A prenatal diagnosis was associated with a lower rate of comorbidities ( $p = 0.037$ ).

These findings suggest that the use of a patch is not only a marker for severe defects but, alongside defect size and other influencing factors, may also be associated with an increased risk of complications. Moreover, we also further highlight the importance of prenatal organ screening.

# Inhaltsverzeichnis

<b>EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG</b> .....	<b>II</b>
<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>III</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>IV</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>V</b>
<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>VI</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>6</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>7</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>8</b>
<b>1 EINFÜHRUNG</b> .....	<b>9</b>
1.1 ALLGEMEIN .....	9
1.2 EMBRYONALENTWICKLUNG .....	10
1.3 ANATOMIE DES ZWERCHFELLS .....	12
1.4 ÄTIOLOGIE DER ZWERCHFELLHERNIE .....	13
1.5 PATHOGENESE DER ZWERCHFELLHERNIE .....	14
1.6 MORBIDITÄTEN .....	16
1.6.1 <i>Lungenhypoplasie</i> .....	16
1.6.2 <i>Pulmonaler Hypertonus</i> .....	16
1.6.3 <i>Kardiale Dysfunktion</i> .....	17
1.6.4 <i>Gastroösophagealer Reflux</i> .....	18
1.6.5 <i>Thoraxdeformitäten</i> .....	19
1.7 CDH+ .....	20
1.8 DIFFERENTIALDIAGNOSEN .....	20
1.9 PRÄNATALE DIAGNOSTIK UND PROGNOSE .....	22
1.10 FETALE THERAPEUTISCHE INTERVENTION .....	24
1.11 KLINIK UND MANAGEMENT .....	25
1.11.1 <i>Klinik</i> .....	25
1.11.2 <i>Antenatales medikamentöses Management</i> .....	26
1.11.3 <i>Geburt und postnatales Management</i> .....	27
1.11.4 <i>Medikamentöse Therapie</i> .....	28
1.11.5 <i>ECMO</i> .....	29
1.12 CHIRURGISCHE VERSORGUNG .....	30
1.12.1 <i>Defekteinteilung</i> .....	31
1.12.2 <i>Kriterien der chirurgischen Versorgung</i> .....	32
1.12.3 <i>Chirurgische Zugänge</i> .....	33
1.12.4 <i>Patcharten</i> .....	34
1.12.5 <i>OP- Komplikationen</i> .....	36
<b>2 METHODEN</b> .....	<b>40</b>
<b>3 ERGEBNISSE</b> .....	<b>42</b>
3.1 KOMORBIDITÄTEN .....	45
3.1.1 <i>Pulmonaler Hypertonus</i> .....	47
3.1.2 <i>Gastroösophagealer Reflux</i> .....	49
3.1.3 <i>Rezidiv</i> .....	49
3.1.4 <i>Thoraxdeformitäten</i> .....	51

<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>53</b>
4.1	VERGLEICH MIT DER LITERATUR .....	53
4.2	INTERPRETATION .....	55
4.3	LIMITATIONEN DER STUDIE .....	55
4.4	AUSBlick .....	56
<b>5</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>57</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ASD: Atriumseptumdefekt

BPS: bronchopulmonaler Sequester

CCAM: congenital cystic adenomatoid malformation

CDH: congenital diaphragmatic hernia

CDHSG: congenital diaphragmatic hernia study group

CNV: copy number variants

CPAM: congenital pulmonary airway malformation

DORV: double outlet right ventricle

ECMO: extracorporeal membrane oxygenation

FETO: fetoscopic endoluminal tracheal occlusion

GER: gastroösophagealer Reflux

HFOT: high flow oxygen therapy

HLHS: hypoplastisches Linksherzsyndrom

ICR: intact cord resuscitation

KI: Konfidenzintervall

LHR: lung-to-head ratio

LOS: Length of stay in hospital

PDA: persistierender Ductus arteriosus

PFO: persistierendes Foramen ovale

PLGA: poly-lactic-co-glycolic-acid

PTFE: Polytetrafluorethylen

o/e LHR: observed-to-expected lung-to-head-ratio

o/e TFLV: observed-to-expected total fetal lung volume

TFLV: total fetal lung volume

ZNS: Zentralnervensystem

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Embryogenese des Zwerchfells in Anlehnung an Koo et al., 2018 (8) .....	11
Abb. 2: Lokalisationen der angeborenen Zwerchfellhernien (23) .....	15
Abb. 3: Messung der LHR im Vierkammerblick (60).....	24
Abb. 4: Klassifikation der Defektgröße (45).....	31
Abb. 5: Anonymisiertes Bild eines Goretex®-Patch bei einer rechtsseitigen Zwerchfellhernie .....	36
Abb. 6: Anonymisiertes Bild eines Rezidiv einer linksseitigen CDH nach 5 Monaten .....	38
Abb. 7: Relative Verteilung der Defektgrößen inkl. Angabe der absoluten Zahlen; Quelle: eigene Darstellung .....	43
Abb. 8: Relative Verteilung der gewählten operativen Zugangswege inkl. Angabe der absoluten Zahlen; Quelle: eigene Darstellung.....	44
Abb. 9: Grafische Darstellung der Kreuztabelle (Verwendung eines Patches und Auftreten einer Komorbidität; Quelle: eigene Darstellung.....	45
Abb. 10: grafische Darstellung der Kreuztabelle (pulmonaler Hypertonus und Patch); Quelle: eigene Darstellung .....	48
Abb. 11: Grafische Darstellung der Kreuztabelle (Rezidiv und Patchverwendung); Quelle: eigene Darstellung .....	51
Abb. 12: Grafische Darstellung der Kreuztabelle (Rezidiv und Defektklassifikation); Quelle: eigene Darstellung .....	51
Abb. 13: Grafische Darstellung der Kreuztabelle (Thoraxdeformität und Patch); Quelle: eigene Darstellung.....	52

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Genetische Syndrome, genetische und strukturelle Anomalien assoziiert mit CDH in Anlehnung an Chatterjee et al., 2020 (15).....	13
Tab. 2: Anzahl der aufgetretenen Komorbiditäten pro Person in der Population; Quelle: eigene Darstellung.....	46

# 1 Einführung

Die kongenitale Zwerchfellhernie (CDH) ist eine Anomalie des Zwerchfells bzw. seiner Integrität. Diese Diskontinuität der Trennung zwischen Thorax- und Abdominalhöhle kann in ein embryonales Prolabieren von Abdominalorganen in den Thorax und konsekutiv in einer Behinderung der Lungenentwicklung und eine Lungenhypoplasie resultieren. Sie ist außerdem mit einer hohen Mortalität und Morbidität verbunden. Üblicherweise wird die Zwerchfellhernie mittels eines chirurgischen Eingriffs behandelt, welcher meist kurz nach der Geburt erfolgt und auf unterschiedliche Weise durchgeführt werden kann.

Das Aufzeigen der Unterschiede des Outcomes in der chirurgischen Versorgung von Neugeborenen mit einer kongenitalen Zwerchfellhernie, welche an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie Graz operiert wurden, soll Inhalt dieser Arbeit sein.

## 1.1 Allgemein

Das Zwerchfell ist eine muskulotendinöse Struktur aus zwei Kuppeln und hat zwei Hauptaufgaben im menschlichen Körper. Es ist der primäre Atemmuskel des menschlichen Körpers, welcher durch seine Kontraktion einen Unterdruck in der Thoraxhöhle aufbaut und somit die Inspiration ermöglicht. Weiters teilt es die Thoraxhöhle von der Abdominalhöhle. Die Integrität und physiologische Morphogenese des Zwerchfells ist essentiell für die Funktionen des Respirations- und Gastrointestinaltrakts (1).

Kommt es während der Embryonalentwicklung zu Fehlbildungen im Bereich des Zwerchfells, entsteht eine kongenitale Zwerchfellhernie (CDH) mit oder ohne Bruchsack (kongenitaler Zwerchfelldefekt). Dieser Defekt resultiert in eine pathologischen Verbindung und kann zu einem Prolabieren der abdominellen Organe in die Thoraxhöhle führen (2). Konsekutiv kann es dadurch zu einer Vielzahl von Erkrankungen des Respirationstrakts und des Gastrointestinaltrakts kommen. Dazu zählen der pulmonale Hypertonus, Thoraxdeformitäten, der gastroösophageale Reflux, Obstruktion des Dünndarms oder eine Leberherniation.

Im Rahmen der chirurgischen Versorgung kann es unter anderem zu einem Rezidiv, einem Chylothorax, einem intraabdominellen Kompartmentsyndrom und einer Hämorrhagie kommen (3).

Es lassen sich je nach Lokalisation verschiedene angeborene Zwerchfellhernien unterscheiden. Die mit 70-75% häufigsten Hernien finden sich dorsolateral links oder rechts, sogenannte Bochdalekhernien, wobei die linksseitige Bochdalekhernie in 85% der Fälle vorliegt, in 13% tritt sie rechtseitig auf und in 2% beidseits. Davon unterschieden werden Morgagnihernien, welche sich ventral befinden und 23-28% der Fälle ausmachen. In 2-7% der Fälle finden sich zentrale Hernien (4).

Die CDH hat eine Prävalenz von 2.3 pro 10.000 Neugeborene bei einem 95%-Konfidenzintervall (KI) 2.2-2.4 und ist somit eine seltene Erkrankung. In einigen Studien wird eine gering erhöhte Prävalenz bei männlichen Neugeborenen und eine M:W-Ratio von 1:0.69 angegeben (5). Betroffene sind jedoch trotz Fortschritten in der Medizin mit einer hohen Mortalität von 25-30% (6) und Morbidität bis zu 60% (7) konfrontiert.

## 1.2 Embryonalentwicklung

Das Zwerchfell entwickelt sich in der 4.-12. Schwangerschaftswoche. Dabei bildet sich ausgehend von der ventralen Leibeswand das Septum transversum, welches aus dem viszeralem Mesoderm entsteht und auch den Boden der Perikardhöhle formt (8). Nach Trennung der Perikardhöhle und der Pleurahöhle verbleibt zunächst eine Verbindung zwischen Pleurahöhle und Peritonealhöhle, der paarige Pleuroperitonealkanal. Von dorsal wachsen ab der 6. Schwangerschaftswoche an beiden Seiten die Pleuroperitonealfalten oder Membranae pleuroperitoneales dextra et sinistra beidseits des Ösophagus von der dorsalen Leibeswand zwischen der Pleurahöhle und der Peritonealhöhle Richtung ventral ein und verschließen die Kanäle (9, 10). In der 7. Schwangerschaftswoche vereinigen sich diese Strukturen mit dem dorsalen Mesenterium des Ösophagus, schließen die Pleuroperitonealkanäle und bilden das Zwerchfell, wobei sich aus dem Septum transversum das Centrum tendineum und die vorderen Zwerchfellanteile und aus den Pleuroperitonealfalten die dorsalen Anteile des Zwerchfells bilden (*siehe*

Abb.1). Aus dem Übergang zwischen Mesenterium des Ösophagus und den Pleuroperitonealfalten entwickeln sich die Zwerchfellschenkel (11). Die Entwicklung ist in der 9. Schwangerschaftswoche abgeschlossen, wobei die linke Seite des Zwerchfells eine Woche nach der rechten Seite vollständig entwickelt ist (2). Zu Beginn befindet sich das Septum transversum auf Höhe der zervikalen Segmente und wird dort von Anteilen der Spinalnerven C3-5 innerviert. Im Zuge der Embryonalentwicklung wandert das Zwerchfell nach kaudal durch das stärkere Wachstum der dorsalen Strukturen, bis es am Anfang des 3. Schwangerschaftsmonats dorsal auf Höhe des 1. Lendenwirbels liegt und letztendlich vom paarig angelegten Nervus phrenicus sensibel und motorisch innerviert wird. Im 4. Schwangerschaftsmonat wächst von der dorsolateralen Leibeswand Muskulatur in die Pleuroperitonealfalten ein und bildet den muskulären Anteil des Diaphragmas (10).

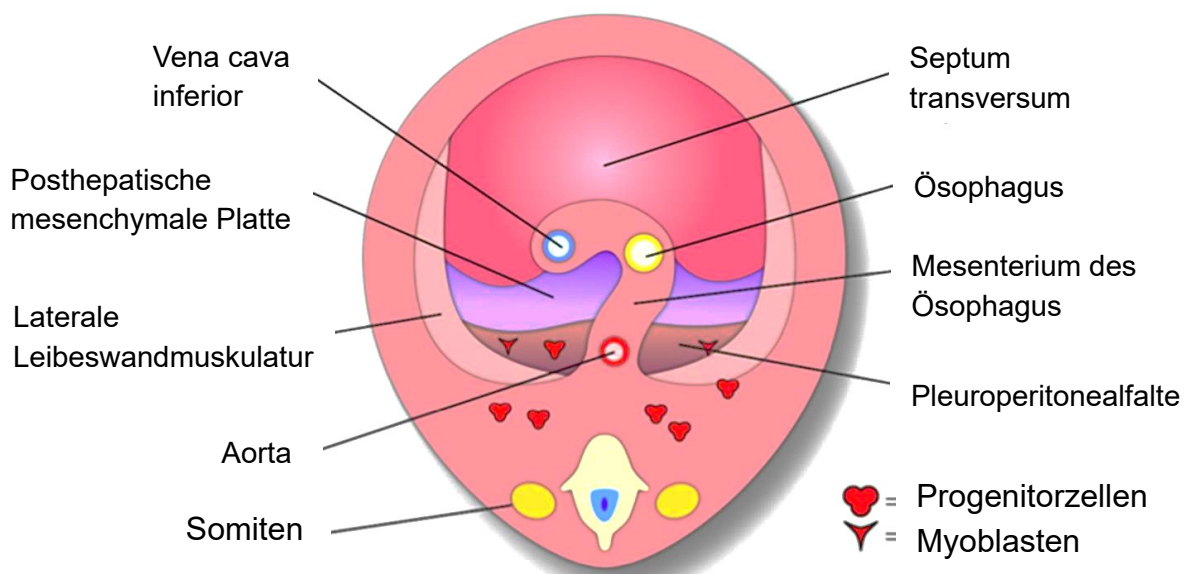


Abb. 1: Embryogenese des Zwerchfells in Anlehnung an Koo et al., 2018 (8)

### 1.3 Anatomie des Zwerchfells

Das Zwerchfell ist ein Muskel, der aus zwei Kuppeln aufgebaut ist, in deren Mitte das Herz zum Liegen kommt. In den meisten Fällen liegt die rechte Zwerchfellkuppel durch die darunter liegende Leber höher als die linke Zwerchfellkuppel. Das Diaphragma entspringt an der gesamten Zirkumferenz der Leibeswand an Lendenwirbelkörpern, Rippen und Sternum.

Es wird in den muskulären Anteil bzw. die Pars muscularis und den sehnigen Anteil bzw. das Centrum tendineum unterteilt. Der Pars muscularis wird nochmals unterteilt in Pars lumbalis, Pars costalis und Pars sternalis.

Der lumbale Anteil besteht aus den Zwerchfellschenkel Crura mediale, intermedium und laterale. Die beiden Crura medialis entspringen rechts entlang der Lendenwirbel 1-3 bzw. links 1-4, den entsprechenden Zwischenwirbelscheiben und dem Ligamentum longitudinale anterius, steigen steil aufwärts und bilden als Ligamentum arcuatum medianum die vordere Begrenzung des Hiatus aorticus und des Hiatus oesophageus. Die Crura intermedia werden durch die Nervi splanchnici und die Azygosvenen von den Crura medialis abgespalten. Die Crura lateralia entspringen lateral aus zwei Sehnenbögen, welche über dem Musculus psoas major und dem Musculus quadratus lumborum verlaufen. Die Muskelfasern strahlen in das Centrum tendineum ein.

Die Pars costalis entspringt entlang der sechs unteren Rippen und strahlt ebenfalls in das Centrum tendineum ein. Zwischen der Pars lumbalis und der Pars costalis befindet sich das Trigonum lumbocostale, auch genannt Bochdalekdreieck. Es ist physiologisch bindegewebig, durch Peritoneum, Pleura und Faszien begrenzt und findet sich links häufiger als rechts.

Die Pars sternalis entspringt von der dorsalen Rektusscheide und vom Processus xiphoideus und geht ebenfalls ins Centrum tendineum über. Zwischen Pars costalis und Pars sternalis befindet sich beidseits das Trigonum sternocostale. Das genannte Centrum tendineum ist kranial fest mit dem Perikard verwachsen und ist – wie der Name bereits sagt – der zentrale sehnige Anteil des Zwerchfells und begrenzt das Foramen venae cavae (11).

## 1.4 Ätiologie der Zwerchfellhernie

Die Ursachen für die Entstehung einer Zwerchfellhernie sind immer noch weitgehend ungeklärt, es ist jedoch von genetischen und umweltbedingten Faktoren auszugehen, welche ursächlich für die Ausprägung der Zwerchfellhernie sind. Die genetischen Ätiologien für eine CDH sind sehr heterogen und sind für geschätzte 33% der Fälle verantwortlich, dazu zählen Aneuploidien, Mikrodeletionen, unbalancierte Translokationen und *copy number variants (CNV)* (12–14). Die häufigsten Ätiologien sind in Tab.1 angeführt.

Aneuploidien bedingen in 10-35% eine CDH und die häufigsten Aneuploidien als Ursache einer CDH sind das Edward-Syndrom (Trisomie 18; 17,5%), das Down-Syndrom (Trisomie 21; 9,1%) und das Patau-Syndrom (Trisomie 13; 6,7%) (12). Weniger häufig sind das Turnersyndrom, das Triple X-Syndrom oder Trisomie 9,16 und 22. CNVs kommen in 3,5-13% der Fälle vor, unter anderem das Frynssyndrom (Mikrodeletion 15q26.1-26.2), das Cornelia de Lange Syndrom oder das Pallister-Killian-Syndrom (Tetrasomie 12p) (12, 14).

<b>Genetische Syndrome</b>	<b>Chromosomenanomalien</b>	<b>Strukturanomalien</b>
Beckwith-Wiedemann Syndrom	Trisomie 18	Kardial
CHARGE Syndrom	Trisomie 13	VSD
Cornelia de Lange Syndrom	Trisomie 21	ASD
Dennys-Drash-Syndrom	Monosomie X	TFO
Kraniofaziales Syndrom	Tetrasomie 12p	Aortenisthmusstenose
Donnai-Barrow Syndrom	8p23.1 Deletionssyndrom	Gefäßringe
Fryns Syndrom	15q26.1 Deletionssyndrom	Neuralrohrdefekte
Simpson-Golabi-Behmel Syndrom	1q41-42 Deletionssyndrom	Hydrozephalus
Pallister-Killian Syndrom	8q23.1 Deletion	Fehlbildungen der Gliedmaßen
Thorakoabdominales Syndrom	4p16 Deletion	Polydaktylie
Wolf-Hirschhorn Syndrom	11q23.2 Duplikation	Syndaktylie

Tab. 1: Genetische Syndrome, genetische und strukturelle Anomalien assoziiert mit CDH in Anlehnung an Chatterjee et al., 2020 (15)

Neben den genetischen Ursachen werden auch Umweltfaktoren bzw. mütterliche Risikofaktoren als Ursache einer CDH vermutet. Hierzu zählen das Alter der Mutter (>35 Jahre), Alkohol- und Nikotinkonsum in der Schwangerschaft, mütterliche Adipositas, mütterliche Vorerkrankungen wie Diabetes und arterieller Hypertonus und das Alter des Vaters (16).

Als Erklärungsmodell der CDH gilt die Retinoid-Hypothese, welche von einigen experimentellen Studien mit Ratten untersucht wurde (17–20). Diese besagt, dass ein Vit-A Mangel bzw. eine Störung in dessen Stoffwechsel zur Unterbrechung des Vitamin A Signalwegs führt, welcher essentiell für die Formation und das Wachstum von Diaphragma – vor allem der Pleuroperitonealfalten – und Lunge ist (21). Zum Zeitpunkt der anfänglichen experimentellen Studien existierten nur vereinzelt Studien, welche den Mechanismus der Entwicklung von kongenitalen Zwerchfellhernien beim Menschen untersuchen, jedoch ging man davon aus, dass ein ähnlicher Pathomechanismus wahrscheinlich ist, welcher genetisch oder durch Umweltbedingungen (z.B. Vitamin A Mangel in der Schwangerschaft) zustande kommen kann (21, 22). Mittlerweile hat die Hypothese aufgrund von Fortschritten in der genetischen Forschung und durch epidemiologische Studien an Bedeutung gewonnen (22).

## 1.5 Pathogenese der Zwerchfellhernie

Eine Zwerchfellhernie kann in verschiedenen Ausprägungen auftreten, dabei ist die häufigste Form die Bochdalek-Hernie, welche durch eine fehlende Fusion im posterolateralen Diaphragma entsteht. Embryonalgeschichtlich entspricht diese Lokalisation dem Pleuroperitonealkanal, welcher im Normalfall bis zur 9. bzw. 10. Schwangerschaftswoche verschlossen ist (2, 10). Bei fehlender Ausbildung der Pleuroperitonealmembran bzw. bei fehlerhaftem Verschluss verbleibt eine pathologische Verbindung zwischen Bauchraum und Thoraxhöhle, was ein Eindringen von Abdominalorganen, wie Magen, Darm, Leber, Milz und auch der Nieren erlaubt. Meist tritt die Bochdalek-Hernie auf der linken Seite (85%) auf, was

auf den zeitlich früheren Verschluss des rechten Perikardioperitonealkanals zurückzuführen ist (2).

Weitere Ausprägungen sind die ventral im Bereich des Trigonum sternocostale angesiedelte Morgagni-Hernie, ein Defekt des Centrum tendineum oder eine Zwerchfelleventration oder Relaxatio diaphragmatica (siehe Abb. 2) (2, 22).

Eine Bochdalek-Hernie ist im Falle einer linksseitigen CDH charakterisiert durch die Präsenz eines flüssigkeitsgefüllten Magen und des Darms im Thorax, bei großen Hernien kann auch die Leber herniert sein. Bei einer rechtsseitigen CDH finden sich meist die Leber und gegebenenfalls Darmanteile in der Thoraxhöhle, wobei die Leber mittels Ultraschall schwer von der Lunge durch die ähnliche Echogenität zu unterscheiden ist (23).

Unterschieden werden echte Defekte bzw. Zwerchfellhernien und kongenitale Zwerchfellhernien mit einem Bruchsack, der in 14-22% der Fälle vorkommt. Dieser bedeckt die hernierten Abdominalorgane mit einem pleuroperitonealem Sack, welcher keinerlei Muskulatur aufweist (24). Ein Vorhandensein eines solchen Bruchsacks ist assoziiert mit einer höheren Überlebensrate und einer geringeren Wahrscheinlichkeit zur Ausbildung eines pulmonalen Hypertonus (25).

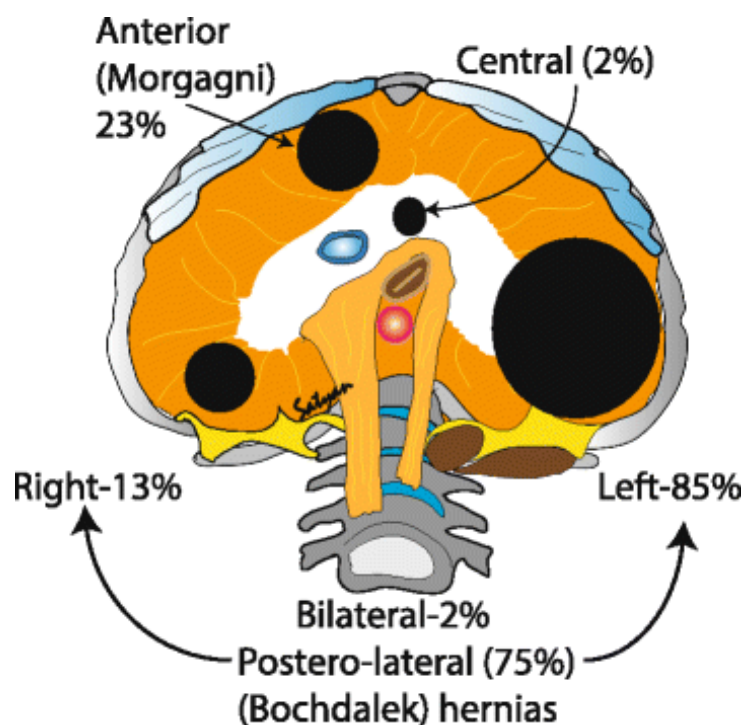


Abb. 2: Lokalisationen der angeborenen Zwerchfellhernien  
(Quelle: direkt übernommen aus (23) lizenziert unter CC BY 4.0  
(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>))

## 1.6 Morbiditäten

Bei Patient\*innen mit einer CDH tritt in bis zu 87% eine Morbidität auf (26). Aufgrund der vielfältigen Auswirkungen einer CDH auf verschiedene Organsysteme ergeben sich eine Vielzahl von möglichen Morbiditäten betreffend den Respirationstrakt, den Gastrointestinaltrakt, das Herz oder das ZNS. Auch etwaige Therapie-assoziierte Morbiditäten können im Rahmen von einer *fetoscopic endoluminal tracheal occlusion* (FETO), mechanischer Beatmung, einem Patchverschluss, minimal invasiver Chirurgie oder einer *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) auftreten (27).

### 1.6.1 Lungenhypoplasie

Nichtsdestotrotz sind die Auswirkungen auf das respiratorische System in Folge einer Zwerchfellhernie in jedem Fall enorm. Ursprünglich wurde davon ausgegangen, dass die abnormale Position der Abdominalorgane im Thorax Druck auf die sich entwickelnde Lunge ausübt, welcher zur Behinderung der Entwicklung führt. Neuere Studien gehen jedoch von einer „*dual hit*“ Hypothese aus, welche besagt, dass die Lunge – sowohl der kontralaterale als auch der ipsilaterale Lungenflügel – bereits vor dem Zeitpunkt des physiologischen Zwerchfellverschlusses durch schädigende genetische oder umweltbedingte Einflüsse während der Embryonalentwicklung beeinträchtigt wird (*first hit*). Im zweiten Stadium wird die ipsilaterale Lungenentwicklung nochmals (*second hit*) durch die Kompression durch die Abdominalorgane behindert. So sind bei der CDH üblicherweise beide Lungenflügel hypoplastisch (28, 29). Die Veränderungen beinhalten eine reduzierte Gasaustauschfläche durch verminderte Bronchialverästelungen, azinäre Hypoplasie mit geringerer Anzahl an Alveolen, verdickte Alveolarwände und vermehrtes interstitielles Gewebe (15).

### 1.6.2 Pulmonaler Hypertonus

Der pulmonale Hypertonus entsteht durch die gleichzeitig bedingte Fehlbildung der Lungengefäße mit geringerer Verzweigung der Gefäße, einer Verdickung der Media und Adventitia in den pulmonalen Arteriolen, einem verringerten Durchmesser und erhöhtem Gefäßwiderstand. Zusätzlich zu den strukturellen Anomalien ist auch die

funktionelle Vasoreaktivität reduziert (30). Ursache dafür sind Störungen in verschiedenen Signalwegen unter anderem des *vascular growth factor*, des *macrophage inhibition factor*, des Endothelin-1 und der Retinsäure. Aktuelle Studien weisen auch auf microRNAs als mögliche Faktoren in der Entstehung des pulmonalen Hypertonus im Rahmen einer CDH hin (6).

Laut Lusk et al. besteht in der ersten Woche nach Geburt bei 94% der Patient\*innen ein pulmonaler Hypertonus. Bereits in der 3. Lebenswoche fällt der Anteil auf 43% und in der 6. Lebenswoche auf 28%. Durchschnittlich besteht der pulmonale Hypertonus 17 Tage. Bei 30% der Patient\*innen bestand der pulmonale Hypertonus dauerhaft bis zur Entlassung oder zum Tod, in dieser Patientengruppe war die Mortalität auf 60% erhöht (31).

Der pulmonale Hypertonus ist variabel in seiner Ausprägung und es werden drei Phänotypen unterschieden. Der 1. Phänotyp präsentiert sich als milder (kein) pulmonaler Hypertonus mit erhaltener kardialer Funktion. Der 2. Phänotyp äußert sich in einem präkapillären pulmonalen Hypertonus mit normaler Herzfunktion oder mit einer primären isolierten Rechtsventrikeldysfunktion und gegebenenfalls einer sekundären Linksventrikeldysfunktion. Es besteht ein Rechts-Links-Shunt auf der atrialen Ebene und ebenfalls über den persistierenden Ductus arteriosus Botalli (PDA). Der 3. Phänotyp zeigt einen postkapillären pulmonalen Hypertonus mit primärer Linksventrikeldysfunktion, welche in einen erhöhten enddiastolischen Druck im linken Ventrikel und konsekutiv zu einem Links-Rechts-Shunt auf atrialer Ebene und ein Rechts-Links-Shunt über den PDA führt (32).

Patient\*innen, welche an einem pulmonalen Hypertonus bzw. einer Lungenhypoplasie leiden, weisen auch im Erwachsenenalter je nach Ausprägung meist eine schlechtere Lungenfunktion auf und sind häufiger von respiratorischen Infekten und Asthma betroffen (33).

### 1.6.3 Kardiale Dysfunktion

Durch den pulmonalen Hypertonus ergeben sich also vielfältige Einflüsse auf die Funktion des Herzens, zum Beispiel ein geringerer Blutfluss in das linke Herz und eine höhere Volumens- und Druckbelastung bzw. Nachlasterhöhung des rechten Herzens. Dies führt zur Dilatation und Hypertrophie des rechten Ventrikels und zu

einer Dysfunktion vor allem in der Diastole aber auch in der Systole und sekundär zur globalen Linksventrikeldysfunktion im Rahmen der Linksventrikelhypoplasie verursacht durch den verminderten Blutfluss und die Kompression durch den rechten Ventrikel. Durch die sogenannte ventrikuloventrikuläre Interaktion, welche den Einfluss von gemeinsamen Muskelfasern, Septum und Perikard bezeichnet, kommt es ebenfalls zur sekundären Linksventrikeldysfunktion und konsekutiv zu verminderter Herzauswurfleistung, niedrigem systemischen Blutdruck, Hypoxämie und Azidose. Auch der Druck der hernierten Organe kann zu Entwicklungsstörungen des Herzens führen (32, 34). Die Schwere der Rechtsventrikeldysfunktion in den ersten 48h Stunden nach Geburt ist ausschlaggebend für die Mortalität und die Länge des Krankenhausaufenthalts (35). Die Linksventrikelfunktion ist assoziiert mit dem Volumen der fetalen Lunge und der Schwere der CDH (36).

Meist kommt es zur raschen Besserung der kardialen Funktion während der ersten Lebenstage durch eine Nachlastsenkung des rechten Ventrikels und Stabilisierung des systemischen Blutdrucks (35).

#### 1.6.4 Gastroösophagealer Reflux

Das Vorhandensein einer CDH hat auch mannigfaltige Auswirkungen auf den Gastrointestinaltrakt. So tritt ein gastroösophagealer Reflux (GER) mit einer Lebenszeitprävalenz von ~46,4% auf (37), der in 25-50% zur Nahrungsverweigerung und zur Gedeihstörung führt, die gegebenenfalls therapiert werden müssen (38). Erklärt wird dieser durch die Insuffizienz des Ösophagussphinkters, durch Fehlbildungen der Zwerchfellschenkel im Rahmen der CDH, durch die Kompression während der fetalen Entwicklung und/oder durch postoperative Veränderungen. Weiters haben Patient\*innen mit einer CDH ein erhöhtes Risiko für eine Dysmotilität der Speiseröhre (7). All diese Faktoren ermöglichen das Zurückfließen von Mageninhalt in die Speiseröhre und können zum Erbrechen in der neonatalen Phase, zur Nahrungsverweigerung und zu einer Gedeihstörung führen (27). Mögliche Spätfolgen sind ein Barrett-Ösophagus oder ein Adenokarzinom des Ösophagus (39).

Diagnostiziert werden kann ein GER anhand klinischer Kriterien oder apparativer Diagnostik mittels pH-Metrie, Schluckaktröntgen oder Endoskopie. Die Prävalenz

eines GER und die Notwendigkeit einer operativen Therapie steigt mit der Schwere des Defekts. Mit fortschreitendem Alter sinkt die Prävalenz von symptomatischen GER, jedoch finden sich vermehrt asymptomatische Patient\*innen, bei welchen die Diagnose durch eine pH-Metrie oder Endoskopie erfolgt (27).

Als Therapie stehen konservative Maßnahmen wie Anpassung der Trinkposition oder -frequenz und der Menge der Nahrungsaufnahme, Protonenpumpeninhibitoren, H<sub>2</sub>-Inhibitoren oder bei Therapieversagen chirurgische Optionen zur Verfügung. Ein Beispiel hierfür ist die sogenannte Funduplicatio nach Nissen-Rossetti. Es wird dabei der Fundus des Magens um den Ösophagus geleitet, wodurch eine Verstärkung des unteren Ösophagus sphinkters erreicht wird, was in 90% zu einer Verbesserung der Symptomatik führt (40).

Patient\*innen mit CDH sind in 42-60% auch von einer Malrotation des Darms und den folgenden Komplikationen beispielsweise einem Dünndarmileus betroffen (41). Wird die Malrotation nicht behandelt tritt laut Rescorla et al. in 2,9% ein Volvulus des Mitteldarms auf (42).

### 1.6.5 Thoraxdeformitäten

Thoraxasymmetrien betreffen ~50% der CDH-Patient\*innen. Das Spektrum reicht dabei von einer Brustasymmetrie über Skoliose (30%) bis zur Trichterbrust (20%). Eine mögliche Erklärung für die Skelettdeformitäten ist der Einfluss der Lungenhypoplasie auf die Expansion des Thorax. Die vermehrt notwendige Atemarbeit für eine adäquate Oxygenierung und der konsekutiv erniedrigte intrapleurale Druck können durch die Auswirkungen auf die Leibeswand – insbesondere der Knorpelanteile – die Bildung einer Trichterbrust begünstigen. Trotz chirurgischer Korrektur entwickeln sich in 21% der Fälle Thoraxdeformitäten bzw. stellt eine chirurgische Korrektur mittels Patch eventuell sogar einen Risikofaktor dar. Beispielsweise entwickelt sich in 23% eine Skoliose nach einer Patchkorrektur im Vergleich zum primären Verschluss mit 7%, was wahrscheinlich durch den dadurch einhergehenden größeren Defekt erklärt werden kann. Die muskuloskelettalen Anomalien treten erst Jahre nach der Geburt auf (27).

## 1.7 CDH+

Eine kongenitale Zwerchfellhernie ist in 40-60% mit weiteren kongenitalen Malformationen vergesellschaftet, Herzfehler sind dabei mit 25-40% am häufigsten, gefolgt von urogenitalen Anomalien (18%), muskuloskelettalen Defekten (16%), gastrointestinalen Malformationen (12%) und Anomalien des Zentralnervensystems (10%). Tritt eine dieser Fehlbildungen oder assoziierten chromosomalen Anomalien auf, spricht man von einer CDH+ (43). Die übrigen Fälle sind isolierte Formen, es treten also nur Fehlbildungen in Folge der Zwerchfellhernie auf (13).

Mögliche Malformationen des Herzens sind Ventrikelseptumdefekte, Atriumseptumdefekte oder Aortenbogenanomalien, komplexe kongenitale Herzfehler wie eine Transposition der großen Arterien, ein *double outlet right ventricle* (DORV) oder hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS). Im urogenitalen System sind eine Hydronephrose, Nierenagenesie und Hypospadie am häufigsten assoziiert mit einer CDH. Die aurikuläre Dysplasie, eine Aplasie des Radius und Lippen- und Gaumenspalten als muskuloskelettale Defekte und ein Meckeldivertikel, eine tracheoesophageale Fistel, eine Omphalocele oder eine Analtresie als gastrointestinale Malformationen sind bei einer CDH+ ebenfalls möglich. Die Fehlbildungen des Zentralnervensystems sind heterogen und können sich als cerebelläre Hypoplasie, Hydrocephalus, Ventrikulomegalie oder Agenesie des Corpus callosum präsentieren (44, 45).

## 1.8 Differentialdiagnosen

Auch wenn die kongenitale Zwerchfellhernie meist klar – vor allem postnatal – diagnostiziert werden kann, gibt es einige Differentialdiagnosen, welche zu beachten sind. Dazu zählen kongenitale zystische adenomatoide Malformationen (CCAM) oder *congenital pulmonary airway malformations* (CPAM), bronchopulmonale Sequester, Relaxatio diaphragmatica, enterische Zysten, Teratom, Bronchialatresie oder bronchogene Zysten (2).

Eine CCAM hat eine Inzidenz von 1:25.000-35.000 Geburten und das männliche Geschlecht ist häufiger betroffen. Sie ist definiert als eine verstärkte Proliferation

und Dilatation der terminalen Bronchioli verbunden mit dem restlichen Lungenparenchym und fehlenden normalen Alveolen und kann in jedem Lungenlappen auftreten (46). Typischerweise ist die CCAM in der Bildgebung basal lokalisiert und kann als CDH fehlinterpretiert werden (47). Laut Stocker et al. wird die CCAM in fünf Typen eingeteilt. Typ 1 ist charakterisiert als makrozystäre Läsion mit Zysten >2cm auf bronchialer oder bronchiolärer Ebene, Typ 2 als Zysten <2cm auf bronchiolärer Ebene, Typ 3 als solide Masse mit mikrozystären Aufbau auf alveolärer Ebene. Typ 4 ist laut MacSweeney et al. (48) vergleichbar mit einem pleuropulmonalen Blastom Grad I. Ein Typ 0 ist eine Malformation auf trachealer Ebene und nicht mit dem Leben vereinbar (47). Eine CCAM ist in 80-95% unilobär und in weniger als 2% bilateral (46). Die betroffenen Patient\*innen können sich asymptomatisch, mit einer Kompression der restlichen Lunge und damit einhergehender Lungenhypoplasie, mit einer Kompression von Ösophagus oder Herz oder Polyhydramnion und Frühgeburtlichkeit präsentieren. Die chirurgische Resektion ist die Therapie der Wahl (49).

Ein bronchopulmonaler Sequester (BPS) – eine hamartome Masse – ist charakterisiert als ein dysplastisches Lungengewebe ohne Verbindung zum restlichen Lungengewebe und hat im Falle eines extralobären BPS – 25% der Fälle – eine eigene Blutversorgung und Pleura (50). Intralobär weist er keine eigene Pleura auf und ist mit dem Gefäßsystem der Lunge verbunden. Er tritt mit einer Häufigkeit von 1:20.000 Geburten auf (51) und auch ein BPS ist häufig basal angesiedelt. Meist präsentiert sich ein BPS asymptomatisch und wird postnatal zufällig oder durch rezidivierende Infekte diagnostiziert, kann jedoch bei großen Läsionen mit einem Hydrops assoziiert sein (47, 52). Auch hier ist die Operation bei symptomatischen BPS die Therapie der Wahl, weiters kann eine vaskuläre Embolisation oder eine pränatale Korrektur in Erwägung gezogen werden (47).

Eine weitere Differentialdiagnose ist die Bronchialatresie. Diese hat eine Prävalenz von 1,2 Fällen pro 100.000 und ist häufiger in der männlichen Bevölkerung. Dabei ist ein Bronchus proximal obliteriert. Klinisch sind die Betroffenen in 2/3 der Fälle asymptomatisch, der verbleibende Anteil kann sich mit rezidivierendem Husten, Dyspnoe und seltener mit Hämoptysen oder einem Pneumothorax präsentieren. Eine chirurgische Resektion wird nur bei stark symptomatischen Patient\*innen durchgeführt (53).

Bronchogene Zysten sind Malformationen des embryonalen Vorderdarms, sind mit Flimmerepithel ausgekleidet und haben teilweise Bereiche mit glatter Muskulatur und Bronchialdrüsen. Sie treten häufig im Bereich des Mediastinums auf, können jedoch auch überall sonst im Thorax, im Abdomen oder in der Haut auftreten. Auch bronchogene Zysten sind meist asymptomatisch, können aber Infekte oder Kompressionssymptome wie Bronchospasmus, *air trapping* oder Stridor verursachen. Bei bestehender Symptomatik wird eine chirurgische Entfernung vorgenommen (54).

Eine weitere Differentialdiagnose ist die Relaxatio diaphragmatica oder auch Zwerchfelleventration, bei welcher eine Elevation des Zwerchfells in Folge des vollständigen oder inkompletten Verlusts von Muskelgewebe und einer Umwandlung in Bindegewebe zustande kommt. Diese Malformation macht etwa 5% der Zwerchfellfehlbildungen aus und auch hier ist häufiger das linke Hemidiaphragma betroffen. Die Mehrzahl der Betroffenen präsentiert sich asymptomatisch, vereinzelt treten respiratorischer Distress als Dyspnoe oder Zyanose oder gastrointestinale Symptome wie Erbrechen und Nahrungsverweigerung auf (55).

## 1.9 Pränatale Diagnostik und Prognose

Durch Fortschritt in der Bildgebung und regelmäßige Ultraschallscreenings während der Schwangerschaft ist die kongenitale Zwerchfellhernie mittlerweile eine pränatale Diagnose. Der Ultraschall gilt zur Diagnostik als der Goldstandard bei CDH und laut Burgos et al. werden 68% der Fälle vor der Geburt diagnostiziert – wobei sie jedoch zu bedenken geben, dass größere Defekte wahrscheinlicher mittels Sonographie diagnostiziert werden (56) – und das durchschnittliche Gestationsalter bei Diagnose beträgt 24-25 Wochen (57). Im Ultraschall sind Hinweise auf eine CDH direkte Zeichen wie Abdominalorgane in der Thoraxhöhle und indirekte Zeichen wie Polyhydramnion, eine abnorme kardiale Achse oder ein Mediastinalshift (23).

Die pränatale Bildgebung bietet auch die Möglichkeit, eine individuelle Prognoseabschätzung vorzunehmen. Dafür sind im Laufe der Jahre verschiedene

Prognosefaktoren herangezogen worden. Aktuell wird unter anderem die *observed-to-expected lung-to-head ratio (o/e LHR)* im Rahmen des pränatalen Ultraschalls verwendet. Dieser Parameter kann im Gegensatz zur älteren *lung-to-head ratio (LHR)* sowohl bei links-, als auch bei rechtsseitigen CDH und in jedem Gestationsalter angewendet werden. Es wird dabei das Verhältnis von kontralateralem Lungenareal im Vierkammerblick (*siehe Abb. 3*) und Kopfumfang mit dem Verhältnis bei gesunden Feten verglichen. Bei einer o/e LHR von unter 25% sinkt die Überlebensrate auf unter 50%, bei über 40% steigt es auf 80% (58).

In den letzten Jahren wurde vermehrt die Magnetresonanztomographie zur Diagnostik einer CDH angewandt, wodurch auch genauere Aussagen getroffen werden können. Es wird das *total fetal lung volume (TFLV)* zur Abschätzung der Ausprägung der Lungenhypoplasie gemessen und ebenfalls mit Werten von gesunden Feten verglichen (O/E TFLV). Auch hierbei gilt ein Verhältnis von <25% als prognostisch ungünstig, wobei nicht nur eine Aussage über die Überlebenswahrscheinlichkeit, sondern auch über die Notwendigkeit einer ECMO und die Wahrscheinlichkeit einer pulmonalen Hypertension getroffen werden kann (58).

Ein weiterer ungünstige Prognoseparameter ist das Vorhandensein einer Leberherniation bzw. ein Lebervolumen im Vergleich zum Thoraxvolumen von >20%. Hinweise auf intrathorakale Leberanteile kann auch eine intrathorakale Position des Magens, insbesondere des mittleren bis hinteren Thorax, liefern und ist somit ebenfalls ein ungünstiger Prognosefaktor. Weitere Parameter mit schlechterer Prognose sind das Verhältnis von TFLV zu Körpergewicht oder Durchmesser der Pulmonalarterien (58, 59).

Generell wird die Prognoseabschätzung anhand der o/e LHR und der Position der Leber vorgenommen und die CDH in mild, moderat und schwer eingeteilt. Bei der häufigsten linksseitigen CDH gilt eine o/e LHR von unter 25% als schwere CDH, o/e LHR von 25-34,9% unabhängig der Leberposition und o/e LHR von 35-44,9% mit intrathorakalen Leberanteilen als moderate und eine o/e LHR von über 45% und keiner Leberherniation als milde CDH (60).

Bei Hinweisen auf eine CDH in der Bildgebung kann noch *in utero* eine genetische Abklärung mittels Amniozentese erfolgen (61). Wird die CDH bereits im ersten

Trimester festgestellt, kann auch eine Chorionzottenbiopsie erfolgen. Dabei können bei 2-33% zytogenetische Aberrationen identifiziert werden. Die meisten der gängigsten chromosomalen Aberrationen können bereits durch ein konventionelles Karyogramm diagnostiziert werden, CNVs können mittels *Array-based comparative genomic hybridization* nachgewiesen werden (62).

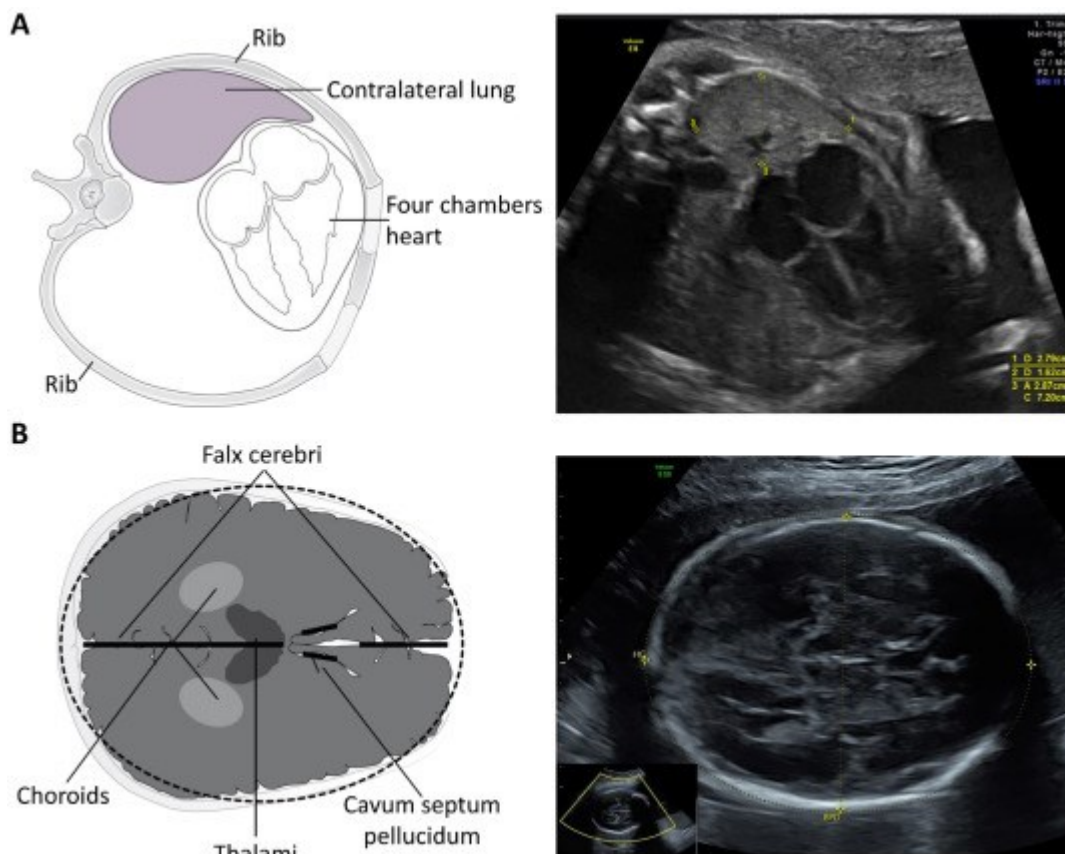


Abb. 3: Messung der LHR im Vierkammerblick (60)

## 1.10 Fetale therapeutische Intervention

Die FETO kommt seit einigen Jahren im Falle einer ausgeprägten CDH zur Anwendung. Dabei wird zwischen 26. und 28. Schwangerschaftswoche über ein Endoskop die fetale Trachea durch einen Ballon verschlossen, was zu einer Retention von Flüssigkeit in der Lunge führt, dadurch dem Druck vonseiten der Abdominalorgane entgegenwirkt und die Entwicklung der Lunge verbessert. Der eingesetzte Ballon wird zwischen 33. und 34. Schwangerschaftswoche wieder entfernt. Einige Studien haben nahe gelegt, dass durch eine solche

Herangehensweise die Überlebensrate unter den Fällen mit schwerer CDH erhöht wird (2, 63, 64).

Jani et al. berichteten beispielsweise von einer Steigerung der Überlebensrate von 24,9% auf 49,1% bei schweren kongenitalen Zwerchfellhernien (65). Chen et al. haben auch bei moderaten CDH eine höhere Überlebensrate festgestellt. Nichtsdestotrotz gehen auch diverse negative Effekte und Limitationen mit dieser Methode einher. Beispielsweise kann die FETO einen vorzeitigen Blasensprung, eine Frühgeburt, eine Plazentaruptur oder ein Amnioninfektionssyndrom induzieren (2, 66).

## 1.11 Klinik und Management

Patient\*innen mit einer CDH können sich nach der Geburt mit einem breiten Spektrum an Symptomen präsentieren, welches von asymptomatischen Patient\*innen bis zu lebensbedrohlichen Zuständen reicht. Daher und aufgrund des komplexen Managements soll die Geburt in einem Zentrum mit Erfahrung in der Versorgung von kongenitalen Zwerchfellhernien erfolgen.

### 1.11.1 Klinik

Meist besteht ein respiratorischer Distress mit einer insuffizienten Oxygenierung durch die Lungenhypoplasie in Kombination mit dem pulmonalen Hypertonus, welche sich in einer Zyanose und Dyspnoe äußern. Das Abdomen ist bei intrathorakalen Abdominalorganen eingefallen und das Sternum vorgewölbt. Die Herztöne können durch einen Mediastinalshift rechts lokalisiert sein und die Atemgeräusche sind ipsilateral abgeschwächt oder fehlend. Über dem Thorax können Darmgeräusche hörbar sein. Durch einen vorhandenen pulmonalen Hypertonus kann die fetale Zirkulation mit einem Rechts-Links-Shunt über einen persistierenden Ductus arteriosus bestehen bleiben und ein Links-Rechts-Shunt auf der atrialen Ebene stattfinden. Der PDA stellt zwar eine Behinderung einer effektiven Oxygenierung, jedoch gleichzeitig eine Entlastung des rechten Herzens dar. Der Links-Rechts-Shunt auf atrialer Ebene führt hingegen zu einer Rechtsherzbelastung. Bei fehlender Behandlung verschlechtert sich die respiratorische und kardiale Situation zunehmend und kann bis zum Tod führen

(61). Ein Teil der Betroffenen präsentiert sich in den ersten 12-36 Stunden mit einer stabilen Hämodynamik und Ventilation, danach verschlechtert sich die Situation zunehmend. Dies nennt man Honeymoon-Phase (15). Im Falle von asymptomatischen Neugeborenen kann sich die CDH zu einem späteren Zeitpunkt als milder respiratorischer Distress oder Trinkschwäche äußern. Diese Neugeborenen haben meist einen kleinen Defekt, jedoch ist dadurch das Risiko einer Inkarzeration des Darms erhöht (61, 67).

### 1.11.2 Antenatales medikamentöses Management

Die antenatale Therapie hat die Verbesserung der Lungenhypoplasie und des pulmonalen Hypertonus zum Ziel, es existiert jedoch nur eine geringe Evidenz für deren Nutzen.

Eine zweimalige intramuskuläre Gabe von Betamethason zwischen der 34. und 36. Schwangerschaftswoche mit einem zeitlichen Abstand von 24 Stunden zur Unterstützung der Lungenreifung ist laut Gyamfi-Bannermann et al. assoziiert mit einer reduzierten respiratorischen Morbidität und mit einem geringeren Einsatz von mechanischer Atemunterstützung (68).

Nach Entdeckung des Retinoid-Signalwegs und dessen potenziellen Einfluss auf die Lungenhypoplasie wird nun auch eine mögliche Gabe von Vitamin A in Betracht gezogen, wobei zu bedenken ist, dass das Zeitfenster zur erfolgreichen Behandlung eventuell vor dem Zeitfenster einer sonographisch möglichen Diagnose liegt. Zu dieser Thematik sind bis zur klinischen Anwendung noch weitere Studien notwendig (57).

Auch die Wirkung von Phosphodiesterase-Hemmern wird im Zusammenhang mit einem pulmonalen Hypertonus als mögliche Therapie untersucht. Der selektive PDE5-Hemmer Sildenafil wird bereits zur Behandlung eines neonatalen pulmonalen Hypertonus eingesetzt und aktuelle Studien prüfen die Möglichkeit eines pränatalen Einsatzes. Eine Studie erbrachte jedoch Hinweise auf ein erhöhtes Risiko eines pulmonalen Hypertonus und einer erhöhten Mortalität, woraufhin die Studie abgebrochen wurde, weitere Studien berichteten von keinerlei solchen Ereignissen (57).

### 1.11.3 Geburt und postnatales Management

Um die möglichen Symptome nach Geburt optimal beherrschen zu können, soll bei pränatal diagnostizierten Zwerchfellhernien die Geburt in einem spezialisierten Zentrum erfolgen und eine Geburt in der 39. Schwangerschaftswoche angestrebt werden aufgrund der damit einhergehenden sinkenden Mortalität, wobei dies in einigen Studien durchaus kontrovers diskutiert wird, welchen Effekt das steigende Gestationsalter hat (23). Die Geburt kann sowohl vaginal als auch mittels Sectio erfolgen, weil eine Sectio ceasarea keinen nachweislichen Vorteil für die Patient\*innen hat (57). Ziel der initialen Behandlung ist die Beherrschung der lebensbedrohlichen Symptome und eine ausreichende Stabilisierung für eine chirurgische Korrektur der Zwerchfellhernie.

Nach der Geburt soll bei symptomatischen Patient\*innen primär die Oxygenierung sichergestellt, frühzeitig unter adäquater Analgosedierung intubiert und mit einer lungenschonenden Beatmung mit Spitzendruck unter 25cmH<sub>2</sub>O, niedrigem Tidalvolumen, positivem endexpiratorischen Druck sowie einer Beatmungsfrequenz im Bereich von 40-60 begonnen werden. Zur Verhinderung eines Barotraumas kann eine permissive Hyperkapnie toleriert werden, was die Notwendigkeit einer ECMO-Therapie und die Beatmungsdauer senkt. Der SpO<sub>2</sub>-Zielwert liegt zwischen 85% und 95%, solange ein pH-Wert >7,2 erreicht wird als Ausdruck einer ausreichenden Organperfusion, der PaCO<sub>2</sub> soll im Bereich 45-60mmHg liegen (28, 69).

Im Rahmen der Erstversorgung sind die Vitalparameter des Neugeborenen zu monitorisieren. Dafür werden Herzfrequenz, prä- und postduktale Sättigung und arterieller Blutdruck gemessen (15). Gefäßzugänge sollen etabliert werden, und zwar einerseits venöse Zugänge zur etwaigen Volumengabe bzw. Einstellung einer Normotension, andererseits eine präduktale radiale oder eine postduktale weniger geeignete umbilikale arterielle Leitung zur kontinuierlichen Blutdruckmessung und Blutgasanalyse. Weiters soll eine nasogastrale Sonde gelegt werden (23, 34, 61).

Aktuell wird über die positiven Effekte einer *intact cord resuscitation* (ICR) geforscht, dabei wird das Neugeborene intubiert und beatmet bevor die Nabelschnur durchtrennt wird. Lefebvre et al. berichteten von höheren Apgar-Werten, pH-Werten und durchschnittlichen Blutdruck bei Anwendung dieser Methode (70).

Um die Ausprägung des pulmonalen Hypertonus und die kardiale Funktion abschätzen zu können, soll so bald wie möglich eine Echokardiographie durchgeführt werden. Hierbei wird die Regurgitation über der Trikuspidalklappe, etwaige Shunts intra- oder extrakardial, das intraventrikuläre Septum und die Größe und Funktion des linken und rechten Ventrikels evaluiert (32). Ein Thoraxröntgen kann Auskunft über die Position von Leber und anderen Abdominalorganen geben (61).

#### 1.11.4 Medikamentöse Therapie

Die Ausprägung des pulmonalen Hypertonus ist entscheidend für die Prognose des Neugeborenen, im fatalsten Fall kommt es dadurch zum akuten Rechtsherzversagen. Um dem entgegenzuwirken, kommen verschiedene Präparate zum Einsatz. Am gängigsten ist der Einsatz von inhalativem NO. Im Falle von systemischem oder suprasystemischem Druck im rechten Ventrikel, Rechts-Links-Shunt und erhaltener Linksventrikelfunktion führt es zur Vasodilatation der Lungengefäße, senkt somit den pulmonalen Hypertonus und verbessert die Oxygenierung und die Rechtsherzbelastung. Der positive Effekt bleibt jedoch häufig aus. Bei einem vorhandenem Links-Rechts-Shunt und Linksventrikeldysfunktion kann durch die Vasodilatation die respiratorische Situation sogar verschlechtert und das Auftreten eines Lungenödems begünstigt werden (15, 34).

In diesem Fall kann Milrinon – ein Phosphodiesterase-3-Inhibitor (PDE3-Inhibitor) – als Therapie versucht werden, welches ein milder pulmonaler Vasodilatator ist und inotrope und lusitrope Auswirkungen hat (23, 34).

Durch die Druckentlastung des rechten Ventrikels durch einen PDA, wird die Möglichkeit eines positiven Effekts von Prostaglandin E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>) zur Offenhaltung des Ductus arteriosus diskutiert. Ein pulmonaler Hypertonus resultiert gleichzeitig in einen geringeren Blutfluss in den linken Ventrikel und somit in den Körperkreislauf, was ein PDA verbessern könnte. Trotzdem gibt es noch Diskussionen um den Einsatz von PGE<sub>1</sub> aufgrund einer möglichen Senkung des systemischen Blutdrucks (28).

Alternativ kann Sildenafil verabreicht werden. Es ist ein Inhibitor von PDE5, welches in der glatten Muskulatur von Gefäßen vorkommt, und hemmt cGMP und bewirkt

eine Vasodilatation und verbessert so die Oxygenierung. Durch die Vasodilatation kann jedoch ein erhöhter Einsatz von Vasopressoren von Nöten sein (71).

Zur hämodynamischen Stabilisierung und Sicherstellung der Organperfusion soll die Herzfrequenz und der systemische Blutdruck im Normbereich gehalten werden. Hierfür kann Volumen in Form von isotonen kristalloiden Flüssigkeiten mit 10-20 ml/kg gegeben werden. Häufig sind zusätzlich Vasopressoren wie Epinephrin oder Dopamin notwendig. Die Harnausscheidung soll >1ml/kg/h und die Laktatkonzentration weniger als 3mmol/L betragen (15).

### 1.11.5 ECMO

Bei Unbeherrschbarkeit der Symptome kann eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) notwendig sein. Indikationen sind eine persistierende Hypoxie, Hyperkapnie, Azidose oder Gewebeminderperfusion bzw. zu geringer systemischer Blutdruck durch eine Linksventrikeldysfunktion. Diese Möglichkeit besteht nur bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter über 34 Wochen, einem Körpergewicht von über 2kg und keinen weiteren letalen Fehlbildungen (23).

Eine ECMO soll bei folgenden Zuständen in Erwägung gezogen werden:

- Unerreichbarkeit eines präduktalen SpO<sub>2</sub> von > 85% oder eines postduktalen SpO<sub>2</sub> von > 70%
- PaO<sub>2</sub> < 40mmHg
- erhöhter PaCO<sub>2</sub> mit einer respiratorischen Azidose mit einem pH-Wert < 7,2 trotz optimaler Beatmung,
- ein Spitzendruck >28 cmH<sub>2</sub>O oder einen Mitteldruck von >15 cmH<sub>2</sub>O zur Erreichung eines SpO<sub>2</sub> von 85%
- eine therapierefraktäre systemische Hypotension
- ein Laktat >5mmol/l mit einem pH <7,2 (72)

Sowohl venovenöse als auch venoarterielle ECMO sind möglich und haben eine vergleichbare Mortalität. wobei die venoarterielle ECMO die Belastung des rechten Herzens verbessern kann, eine venovenöse ECMO führt zu einem Blutfluss von oxygeniertem Blut im Lungenkreislauf und dadurch zu einer Vasodilatation. Die Dauer einer ECMO soll vier Wochen nicht überschreiten aufgrund der verringerten

Überlebensrate <15%, bei einer Dauer von vier Wochen liegt sie noch bei 43%, bei drei Wochen bei 46%. Wird die ECMO nur zwei Wochen eingesetzt, liegt sie bei 56% (23).

## 1.12 Chirurgische Versorgung

Eine der Herausforderung in der Behandlung der kongenitalen Zwerchfellhernie ist die chirurgische Versorgung. Gegenwärtig wird davon ausgegangen, dass eine hämodynamische Stabilisierung vorab mit einem verbesserten Outcome einhergeht und eine verzögerte Operation ist derzeit gängig, wobei dies teilweise auch kontrovers diskutiert wird (73). Ferner hat der Verschluss der Zwerchfellhernie einen positiven Einfluss auf das Langzeit-Outcome, jedoch nicht auf die unmittelbare Situation (23).

Zur Analgosedierung werden Opioide wie Fentanyl oder Morphin empfohlen, jedoch soll der Einsatz vorsichtig erfolgen aufgrund möglicher Hypotension, verminderter Darmmotilität oder Abhängigkeit. Weitere Möglichkeiten sind Benzodiazepine wie Midazolam oder Ketamin. Muskelrelaxantien sollen aufgrund der erhöhten Mortalität in Kombination mit einem pulmonalen Hypertonus und der Gefahr der Aspiration wenn möglich vermieden werden (74).

Die Art der Behandlung ist nicht nur von der hämodynamischen Situation abhängig, sondern auch maßgeblich von der Defektgröße, welche eingeteilt wird in Typ A-D (75).

Neben der offenen Korrektur der Zwerchfellhernie, besteht die Möglichkeit einer minimalinvasiven Technik wie der üblichen Thorakoskopie oder der seltener verwendeten Laparoskopie. Im Rahmen aller möglichen Zugangswege kann eine CDH je nach Notwendigkeit primär durch eine Naht oder im Falle von großen Defekten mit einem sogenannten Patch verschlossen werden (76).

In diesem Kapitel sollen die Klassifikation der Defekte, die Kriterien einer Operation, die Zugangswege und mögliche Komplikationen der chirurgischen Therapie vorgestellt werden.

### 1.12.1 Defekteinteilung

Die *congenital diaphragmatic hernia study group* (CDHSG) erstellte 2006 eine standardisierte Klassifikation der Defektgröße von kongenitalen Zwerchfellhernien. Eingeteilt werden die Defekte dabei in Defekt A, B, C und D. Defekt A ist in seiner Gesamtheit umgeben von Muskulatur bzw. sind >90% des Zwerchfells vorhanden, Defekt B ist charakterisiert als eine kleine Hernie, welche <50% der Brustwandcircumferenz ausmacht. Der große Defekt C macht >50% aus und bei Defekt D fehlt das gesamte oder nahezu das gesamte Zwerchfell der betroffenen Seite (siehe Abb. 4) (45).

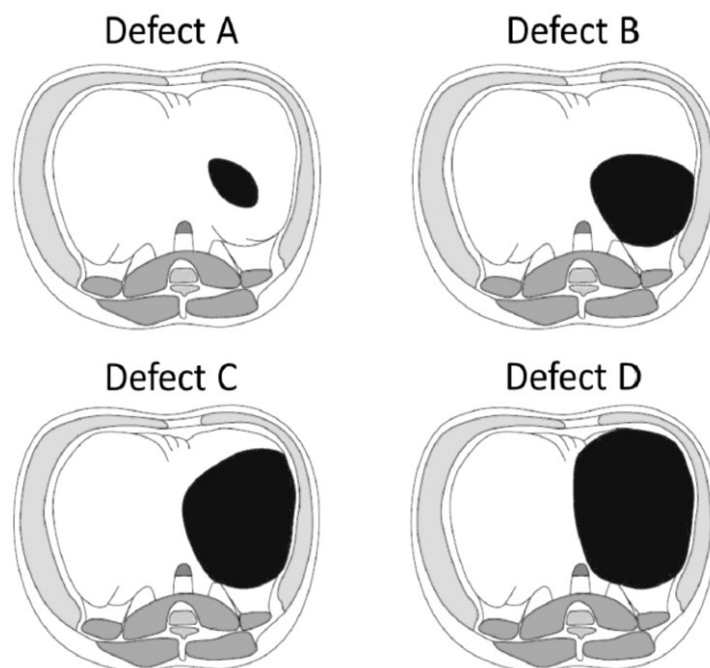


Abb. 4: Klassifikation der Defektgröße (45)

Die am häufigsten vorkommenden Defekte sind laut Otaño et al. B und C, A und D machen nur 10% der Fälle aus. Die großen Defekte C und D sind außerdem assoziiert mit einer erhöhten Mortalität im Vergleich zu kleinen Defekten und einem erhöhten Risiko für chronische Lungenerkrankungen, Chylothorax und der Notwendigkeit einer ECMO (77) und längeren Beatmungsdauer (78). Auch das Auftreten weiterer Morbiditäten geht mit der Defektgröße einher. Beispielsweise haben Putnam et al. eine durchschnittliche Aufenthaltsdauer im Krankenhaus von 22 Tagen bei einem Defekt A im Vergleich zu 89 Tagen bei einem Defekt D berichtet.

Bei Defekt A trat in 61,8% eine der analysierten Morbiditäten (pulmonal, neurologisch, gastrointestinal) auf, bei Defekt B in 68%, bei Defekt C in 85,4% und bei Defekt D in 94,1% (79). Unabhängig der Größe der Zwerchfellhernie geht die Überlebenswahrscheinlichkeit ohne chirurgische Korrektur gegen 0% (77, 78).

Die Odds zu sterben liegen bei einem Defekt D bei 14,07 (95%-KI = 10,35-19,33) im Vergleich zu Defekten, welche primär verschlossen werden (Defekt A, B). Auch Defekt C ist mit einem erhöhten Risiko zu sterben behaftet mit einer OR von 5,04 (95%-KI = 3,71-6,86) (78). In Abhängigkeit der Defektgröße wird üblicherweise bei kleinen Defekten (A, B) ein Primärverschluss durchgeführt und bei großen Defekten (C, D) eine Korrektur mit einem Patch vorgenommen (75). In manchen Fällen kann auch bei einem Typ B Defekt ein Patch zum Einsatz kommen (80). Laut CDH Register benötigen 48% der Betroffenen eine Defektkorrektur mit einem Patch (81).

### 1.12.2 Kriterien der chirurgischen Versorgung

Natürlich wird nicht nur anhand der Defektgröße das chirurgische Vorgehen bestimmt. Prinzipiell empfiehlt das europäische CDH Konsortium eine Operation erst, wenn eine Stabilisierung der Patient\*innen erreicht ist. Dies ist der Fall, wenn ein für das Gestationsalter normaler durchschnittlicher arterieller Blutdruck erreicht ist, die präduktale Sättigung zwischen 85% und 95% liegt bei einer  $FiO_2 < 0,5$ , das Laktat  $< 3 \text{ mmol/l}$  und eine Harnausscheidung  $> 1 \text{ ml/kg/h}$  liegen. Ein weiteres Follow-Up empfiehlt ein inhalatives NO  $< 10 \text{ ppm}$ , eine Sättigung  $> 92\%$  bei einer  $FiO_2 < 0,5$ , einen Pulmonalarteriendruck  $< 2/3$  des Systemdrucks, einen Hb  $> 10 \text{ g/dl}$  und einen MAP  $> 45 \text{ mmHg}$  (15).

Bei einer notwendigen ECMO-Therapie ist laut verschiedenen Studien eventuell eine frühe Korrektur innerhalb von 48 bis 72 Stunden nach Beginn der ECMO von Vorteil. Es wird jedoch angeraten, wenn möglich eine ECMO-Entwöhnung abzuwarten (15, 82), weil meist eine Mortalität von 50% bei einer Operation während einer ECMO im Vergleich zu 17% nach einer ECMO angegeben wird aufgrund eines höheren Risikos einer Blutung, hämodynamischer Instabilität und metabolischen Entgleisungen (83, 84). Wird keine ECMO benötigt, wird meist ebenfalls nach 48 bis 72 Stunden operiert (23). West et al. zeigten beispielsweise einen Unterschied zwischen sofortiger Operation und aufgeschobener Operation im Überleben von 43% zu 67% (85).

Die Entscheidung zwischen einem Patchverfahren und eines Primärverschlusses wird intraoperativ aufgrund der Größe des Defekts getroffen, kleine Defekte werden meist direkt mit einer Naht verschlossen, weil genügend Gewebe vorhanden ist. Große Defekte wiederum können nicht primär verschlossen werden und ein Patch wird notwendig, um das Zwerchfell zu rekonstruieren und den Defekt zu decken (80).

### 1.12.3 Chirurgische Zugänge

Bei der operativen Versorgung der kongenitalen Zwerchfellhernie stehen verschiedene chirurgische Zugänge bzw. Verfahrensweisen zur Verfügung. Traditionell sind offene Verfahren wie Thorakotomie und Laparotomie die Zugänge der Wahl, wobei die Laparotomie im Vordergrund steht. Mit dem Fortschritt der Technik für minimal invasive Chirurgie haben sich auch die Thorakoskopie und selten die Laparoskopie etabliert und mittlerweile werden 16% der CDHs minimal invasiv operiert, 89% davon thorakoskopisch und 11% laparoskopisch – vor allem die ventralen Morgagnihernien (76, 85).

In jedem Fall werden die hernierten Abdominalorgane zurück in den Bauchraum verlagert und der Defekt dargestellt. Je nach Ausprägung wird dann über das weitere Vorgehen entschieden. Der Defekt soll mit möglichst niedriger Spannung verschlossen werden, ist dies nicht möglich, muss ein Patch verwendet werden. Ist nicht ausreichend Zwerchfellgewebe vorhanden, um diesen zu fixieren, werden perikostale Nähte verwendet (33).

Der thorakoskopische Zugang wird eher für reifere und stabilere Neugeborene verwendet, welche in 80% einen Defekt A oder B aufweisen und somit mit einer geringeren Notwendigkeit für einen Patch, einer geringeren Mortalität und einem besseren postoperativen Outcome assoziiert sind. Auch große Defekte können erfolgreich damit operiert werden. Nichtsdestotrotz wird in 20-40% der Fälle ein Umstieg auf die offen chirurgische Sanierung vorgenommen aufgrund von hämodynamischer Instabilität oder intraoperativ vorgefundenen Gegebenheiten, welche nicht minimal invasiv behandelt werden können (85). Die thorakoskopische Operation wird in Seitenlage und meist mit drei Trokaren durchgeführt. Aufgrund des reduzierten Platzangebots ist die Operation herausfordernder und häufig mit einer höheren Rate an Rezidiven assoziiert, gleichzeitig ist die Wahrscheinlichkeit für

einen Bridenileus geringer, die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus kürzer und die Mortalität niedriger (75, 86).

Bei der konventionellen Laparotomie wird der Bauchraum meist mit einem subkostalen oder transversalen Schnitt rechts oder links eröffnet und die Abdominalorgane zurückverlagert. Sie bietet einen guten Überblick über das Zwerchfell und Zugang zu den Rippen im Falle der Notwendigkeit von perikostalen Nähten (85). Die Thorakotomie wird nur mehr sehr selten und nur für linksseitige CDHs durchgeführt (75).

Bei der Auswahl zwischen offenen und laparoskopischen oder thorakoskopischen Verfahren müssen auch anästhesiologische Aspekte beachtet werden, denn durch die bei minimal invasiver Operation notwendige CO<sub>2</sub>-Insufflation kann die hypoplastische Lunge noch weiter komprimiert und die Ventilation beeinträchtigt werden. Zusätzlich wird das CO<sub>2</sub> aufgenommen und eine steigende Hyperkapnie und Azidose ist die Folge. Hyperkapnie, Hypoxie und Azidose können wiederum den pulmonalen Hypertonus verstärken und resultieren in einen *Circulus vitiosus* (75).

#### 1.12.4 Patcharten

Ist eine Deckung von Nöten können verschiedene Materialien verwendet werden. Grundsätzlich gibt es die Möglichkeiten von Muskellappen und prosthetischen Biomaterialien. Diese werden weiter in biologische und synthetische Typen bzw. in resorbierbare und nicht resorbierbare Materialien eingeteilt (80).

Beispiele für nicht resorbierbare Materialien sind das übliche Polytetrafluorethylen (PTFE) – Gore-Tex – welches eine hohe Zugfestigkeit, leichte Formbarkeit und träge chemische Reaktivität aufweist und aus Monofilamenten gefertigt wird (*siehe Abb. 5*). Die vorhandenen Mikroporen erlauben es dem Gewebe des Empfängers einzuwachsen, jedoch ist es nur wenig elastisch, was während des Wachstums des Kindes und aufgrund der dauerhaften Atembewegungen des Zwerchfells zu Problemen führen kann. PTFE kann auch in Kombination mit Polypropylen verwendet werden, welches eine makroporöse Struktur aufweist und ein besseres Einwachsen von Gewebe ermöglicht (z.B. Marlex<sup>TM</sup>, CR Bard, Murray Hill) (87).

Resorbierbare biosynthetische Materialien werden vom Empfänger im Zeitverlauf resorbiert und durch körpereigenes Kollagen ersetzt. Als Beispiel kann Surgisis

genannt werden, welches aus azellulärer Submukosa vom Schweinedünndarm bzw. aus Kollagen Typ I besteht und innerhalb von ~140 Tagen durch körpereigenes Kollagen Typ II und IV ersetzt wird. Ein weiteres resorbierbares Material ist AlloDerm, welches aus azellulärer menschlicher Dermis besteht, jedoch nur selten verwendet wird. Weitere mögliche Materialien sind Permacol bestehend aus Kollagen von azellulärer Schweinedermis, Surgimend aus fetalem Kollagen von azellulärer Rinderdermis oder *poly-lactic-co-glycolic acid* (PLGA) aufgebaut aus einem Kollagenschwamm-Hybridgerüst (87).

Die Vorteile der prosthetischen Patches sind die relativ leichte Durchführbarkeit der Operation, kurze Operationszeiten und ein geringeres Blutungsrisiko, jedoch besteht die Gefahr einer Infektion durch den Fremdkörper und die Schwierigkeit des fehlenden Wachstumspotentials, was zu einigen Komplikationen führen kann (88). In 40-80% der Fälle, bei welchen ein nicht resorbierbarer Patch zum Einsatz kommt, tritt ein Rezidiv der Hernie aufgrund der fehlenden Elastizität des Materials während des kindlichen Wachstums auf. Dem soll eine spezielle *cone-shape* des Patches entgegenwirken, welche das abdominelle Volumen um ~20ml vergrößert und zusätzlich dem Magenfundus erlaubt in einer physiologischen Position zu liegen und somit eventuell die Wahrscheinlichkeit eines gastroösophagealen Reflux vermindert. Auch eine redundante Größe wird häufig zur Verhinderung eines Rezidivs verwendet (89).

Als Alternative zu den prosthetischen Patches kann auch autologes Gewebe verwendet werden zum Beispiel Lappen des *Musculus latissimus dorsi*, der Toldt'schen Faszie oder der *split abdominal wall muscle flap* (81). Dabei wird ein Teil der muskulären Bauchwand verwendet, um den Defekt zu decken, was den Vorteil einer eigenen Blutversorgung und der Möglichkeit des Wachstums mit sich bringt und keinerlei Gefahr einer infektiösen bzw. immunologischen Reaktion birgt (90). Diese Methode hat zwar einige Vorteile, jedoch ist sie schwieriger durchzuführen, bereitet eher Schwierigkeiten beim Verschluss des Abdomens und es kann bei einer stattgehabten Denervation zur Atrophie des Lappens kommen (88).



*Abb. 5: Anonymisiertes Bild eines Goretex®-Patch bei einer rechtsseitigen Zwerchfellhernie*

### 1.12.5 OP- Komplikationen

Im Rahmen der chirurgischen Versorgung können Komplikationen auftreten, welche zu einer erhöhten Mortalität und Morbidität beitragen, auch wenn der Großteil der Ursachen diesbezüglich durch die Lungenhypoplasie und den pulmonalen Hypertonus also durch die Fehlbildung selbst verursacht wird. Nichtsdestotrotz treten in ~50% der Operationen Komplikationen auf. Diese können in Früh- und Spät komplikationen eingeteilt werden, welche innerhalb von Stunden bis Tagen bzw. im Zuge des Kindswachstums Monate bis Jahre später eintreten. Frühe Komplikationen umfassen Blutungen, welche durch Verletzungen von Leber, Milz oder Gefäßen verursacht werden, postoperative Infektionen, ein Chylothorax, ein intraabdominelles Kompartmentsyndrom und ein frühes Rezidiv, späte Komplikationen beinhalten das Rezidiv, einen gastroösophagealen Reflux, Gedeihstörungen, Thoraxdeformitäten, eine Dünndarmobstruktion und eine

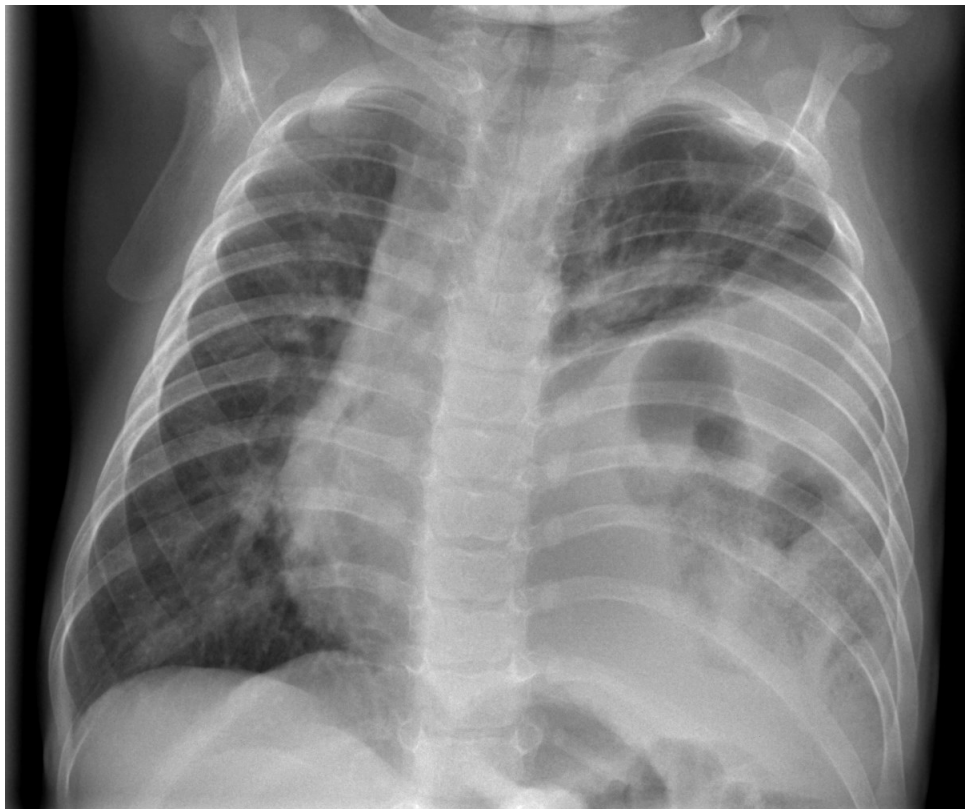
verringerte Lungenfunktion, wobei diese Komplikationen auch von der Ausprägung der CDH abhängig sind (80, 85).

Eine Hämorrhagie tritt bei 2% der Operierten auf, welche keine ECMO benötigen, die Wahrscheinlichkeit ist jedoch mit 8-14,7% der Fälle intraoperativ bzw. 9-55% postoperativ bei einer ECMO-Therapie deutlich erhöht. Das Risiko kann mit adäquater Kauterisierung, sorgfältiger Operationstechnik, möglichst geringer Antikoagulation und der Verwendung von Antifibrinolytika minimiert werden (85).

Ein Chylothorax ist eine Akkumulation von Lymphflüssigkeit im Pleuraspalt und wird verursacht durch eine traumatische Ruptur der lymphatischen Gefäße. Der Pleuraerguss weist einen hohen Anteil an Lymphozyten und Triglyzeriden auf und kann zu einem Nahrungs- und Proteindefizit, Dehydratation, Verschlechterung der Ventilation und einer Lymphopenie und konsekutiv einer erhöhten Infektanfälligkeit führen. Behandelt wird der Chylothorax symptomatisch mit einer Thoraxdrainage oder wiederholten Pleurapunktionen, ggf. Somatostatin und einer reduzierten enteralen bzw. parenteralen Ernährung. Bei Therapieresistenz kann eine Pleurodese, eine Ligatur des Ductus thoracicus oder eine Anlage eines pleuroperitonealen Shunts erwogen werden (91, 92). Eine Studie von Heiwegen et al. zeigte ein erhöhtes Risiko für einen Chylothorax bei der Verwendung eines Patches im Vergleich zu primär verschlossenen CDH mit einem Risikoverhältnis von 2,47 (3).

Im Rahmen der chirurgischen Versorgung werden die Organe zurück in die Abdominalhöhle verlagert, deren Volumen begrenzt ist und eventuell bei einem primären Verschluss der Bauchdecke im Rahmen einer Laparotomie zu wenig Platz für die Organe bietet. Dies führt zu einem erhöhten intraabdominellen Druck, welcher eine suffiziente Durchblutung behindert und zu einem intraabdominellen Kompartmentsyndrom führen kann. Ein Auftreten eines solchen ist mit <1% selten und erhöht die Mortalität beträchtlich. Zur Vermeidung kann bei der Vermutung eines unzureichenden Platzangebots der abdominelle Verschluss verzögert erfolgen. Diesbezüglich können verschiedene Methoden wie Silos, Vakuumverfahren, Patchverfahren oder das Unterlassen einer Fasziennaht beim Verschluss zur Anwendung kommen (33, 93).

Ein Rezidiv der Zwerchfellhernie tritt in 2-3% der Fälle als frühe Komplikation auf und ist assoziiert mit der Defektgröße und der Anwendung minimal invasiver Verfahren und der Verwendung eines Patches. In 10-40% kommt es zu einem Rezidiv als Spätkomplikation wie in *Abb. 6*, korreliert mit dem Wachstum des Kindes. Der Großteil wird innerhalb von zwei Jahren postoperativ diagnostiziert (85). Im Falle eines primären Verschlusses kommt es in 5,8% zu einem Rezidiv, bei der Verwendung von einem Patch in 16,2%. Das Risiko für die Entwicklung eines Rezidivs ist somit bei einem Patch 2,83-fach erhöht (3).



*Abb. 6: Anonymisiertes Bild eines Rezidivs einer linksseitigen CDH nach 5 Monaten*

Eine Dünndarmobstruktion, welche durch intraabdominelle Adhäsionen im Rahmen der operativen Korrektur entstehen, kommt in 10-20% der Fälle vor. Sie kann jedoch auch durch ein Rezidiv oder einen Volvulus durch die vergesellschaftete Malrotation des Darms verursacht werden (85). Auch hierbei ist die Rate für eine Obstruktion höher bei einer Korrektur durch einen Patch (12%) im Vergleich zu einem Primärverschluss (6,6%). Auch bei der offenen Operation kommt eine Dünndarmobstruktion häufiger vor (3).

Auch Thoraxdeformitäten, allen voran eine Trichterbrust und eine Skoliose treten mit ~50% häufig postoperativ auf (80). In >50% findet sich eine Asymmetrie des Thorax, eine Skoliose in ~30% und eine Trichterbrust in ~20%. Die Entstehung wird diesbezüglich auf die Spannung, welche hauptsächlich von einem Patch im Rahmen des Wachstums ausgeht, zurückgeführt. Chirurgisch behandelt werden Thoraxdeformitäten jedoch nur selten (33).

Abgesehen von den möglichen angeborenen Fehlbildungen der Zwerchfellschenkel und einer Malrotation des Darms können auch postoperative Veränderungen und dadurch eine Störung des unteren oesophagealen Sphinkters Ursache für einen gastroösophagealen Reflux sein (42). Studien zufolge leiden 61% der CDH-Patient\*innen mit Patchkorrektur an einen gastroösophagealen Reflux (94). Die meisten der Patient\*innen können medikamentös behandelt werden, in 10-17% ist jedoch eine Fundoplikatio notwendig (85).

## 2 Methoden

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Single-Center-Studie mit dem Ziel den Einfluss eines Patches auf das klinische Outcome zu untersuchen.

Dafür wurde im Juni 2024 ein Ethikkommissionsantrag (EK1076\_2024) an die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz gestellt, welcher positiv bewertet wurde.

Somit konnte mit der Datenerhebung begonnen werden. Es wurde als Einschlusskriterium die Diagnose einer kongenitalen Zwerchfellhernie vom Bochdalek-Typ definiert, wobei alle Patient\*innen, welche in den letzten 20 Jahren an der Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendchirurgie Graz operiert wurden, in die Studie inkludiert wurden.

All jene Patient\*innen, bei welchen keine Follow-Up-Daten verfügbar waren bzw. bei welchen die Follow-Up-Zeit ein Jahr unterschritt, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Patient\*innen, welche vor dem geplanten OP-Termin verstorben sind, wurden in der Studie ebenfalls nicht berücksichtigt.

Zur Erstellung der Studie wurden die demographischen Daten der Patient\*innen, die o/e LHR und intrathorakale Leberanteile pränatal, der Diagnosezeitpunkt (präpartal oder postpartal), Geburtsparameter (Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geburtsmodus), Lokalisation der Hernie, relevante Nebendiagnosen, Operationsdaten (Defektklassifikation, OP-Zeitpunkt postpartal, OP-Modus, Verwendung eines Patches und OP-Komplikationen), Beatmungsparameter und Length of Stay in Hospital erhoben.

Zur Beurteilung des Outcomes wurden mit einer minimalen Follow-Up-Zeit von einem Jahr und einer maximalen Follow-Up-Zeit von 19 Jahren die Patientenakten nach den Diagnosen eines Rezidivs, eines pulmonalen Hypertonus, einer gastroösophagealen Refluxkrankheit und Thoraxdeformitäten durchsucht. Weiters wurden gegebenenfalls eingeleitete Therapien erhoben.

Die Daten wurden in anonymisierter Form in eine Excel-Datei übertragen und mittels RStudio ausgewertet.

Anfangs wurde eine deskriptive Statistik der Parameter angefertigt.

Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen zwei ordinale Variablen wurde zunächst der Chi-Quadrat-Test angewandt. Da in allen Fällen mindestens eine erwartete Zellhäufigkeit kleiner als 5 war und keine Normalverteilung gegeben war, waren die Voraussetzungen für die Anwendung des Chi-Quadrat-Tests nicht erfüllt. Daher wurde der Fisher's exakt-Test verwendet. Außerdem wurde der Phi-Koeffizient berechnet zur Darstellung der Effektstärke.

Zur Prüfung von Unterschieden zwischen zwei numerischen unabhängigen Stichproben wurde der Mann-Whitney U-Test bzw. Wilcoxon-Rangsummen-Test angewandt.

### 3 Ergebnisse

32 (61,5%) der 52 aufgenommenen Patient\*innen waren männlich, 20 (38,5%) waren weiblich. Das durchschnittliche Gestationsalter lag bei 38 Schwangerschaftswochen ( $SD = 2,51$ ), wobei 34 Patient\*innen (69,4%) per sectionem und 15 Patient\*innen (30,6%) per vaginalem geboren wurden. 26 Schwangerschaftswochen sind der geringste Wert und 42 Schwangerschaftswochen der größte Wert. Bei drei Patient\*innen konnten der Geburtsmodus und das Gestationsalter nicht erhoben werden.

Der Median des Geburtsgewichts lag bei 3000 g, der Mittelwert bei 3002 g ( $SD = 539,6$  g) mit einem Minimum von 1770 g und einem Maximum von 4980 g. Ebenfalls bei drei Patient\*innen konnte das Geburtsgewicht nicht erhoben werden.

Es wurden 44 Fälle (84,6%) einer linksseitigen Zwerchfellhernie erhoben und 8 Fälle (15,4%) wiesen eine rechtsseitige Hernie auf. Von allen Patient\*innen präsentierten sich 11 Fälle (21,2%) der Hernien mit einem Bruchsack, 41 Patient\*innen (78,8%) hatten keinen Bruchsack.

Bei 15 Patient\*innen trat eine weitere Malformation neben der Zwerchfellhernie auf. Diese waren Lippen-Gaumen-Spalte (1 Fall), Lungensequester (2 Fälle), bronchogene Zyste (1 Fall), Malrotationen des Darms (3 Fälle), persistierender Ductus omphaloentericus (1 Fall), Balkenhypoplasie (1 Fall), ASD (3 Fälle), PFO (1 Fall), Pulmonalarterienstenose (1 Fall), cerebellärer Substanzdefekt (1 Fall) und Ehlers-Danlos-Syndrom (1 Fall). In einem Fall kam sowohl eine Malrotation als auch ein Lungensequester auf.

Der mediane Zeitpunkt der Operation nach Geburt lag bei 3 Tagen (IQR: 2–6 Tage). Der durchschnittliche OP-Zeitpunkt betrug jedoch 11,6 Tage ( $SD = 35,65$ ), was auf das Vorhandensein vereinzelter Ausreißer mit deutlich späteren Eingriffen hinweist. Das Maximum lag bei 218 Tagen, das Minimum bei 0 Tagen, das erste Quartil bei 2 Tagen und das dritte Quartil bei 6 Tagen.

Die Klassifikation der Defektgröße wurde erst nach dem Einschlusszeitpunkt der Fälle veröffentlicht, was zu einer uneinheitlichen Anwendung führte. Infolgedessen wurde die Einteilung nach Begutachtung der Operationsberichte durch den Autor vorgenommen. Zwölf Fälle (23,1%) wurden als Defekt vom Typ A, 21 Fälle (40,4%) als Typ B, 14 Fälle (26,9%) als Typ C und 5 Fälle (9,6%) als Typ D eingestuft (siehe Abb. 7).

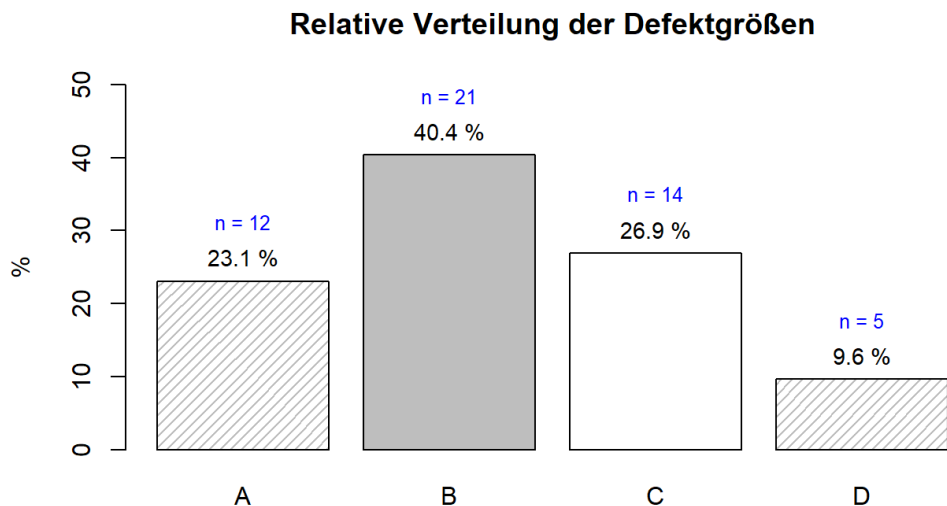


Abb. 7: Relative Verteilung der Defektgrößen inkl. Angabe der absoluten Zahlen; Quelle: eigene Darstellung

Die Verteilung der gewählten operativen Zugänge zeigt, dass die Laparotomie mit 65,4% am häufigsten durchgeführt wurde. Die Thorakoskopie wurde in 21,2% der Fälle gewählt. In 11,5% der Operationen kam es zu einem intraoperativen Wechsel von der Thorakoskopie auf eine Laparotomie, was 35% aller Thorakoskopien entspricht. In einem Fall (1,9%) erfolgte ein Wechsel von der Thorakoskopie auf eine Thorakotomie (siehe Abb. 8).

In 20 Fällen (38,5%) kam ein Goretex®-patch mit einer an die Physiologie angelehnten Kuppelform zum Einsatz, die restlichen 32 Operationen (61,5%) konnten ohne Patch durchgeführt und das Zwerchfell primär verschlossen werden.

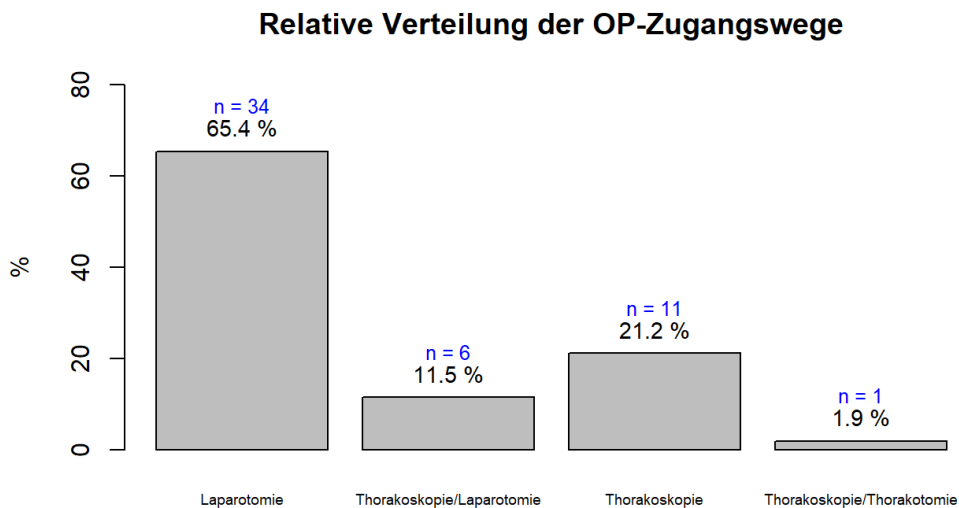


Abb. 8: Relative Verteilung der gewählten operativen Zugangswege inkl. Angabe der absoluten Zahlen; Quelle: eigene Darstellung

Bei 15 (28,8%) der durchgeführten Operationen kam es zu einer der Operationskomplikationen (Hämorrhagie, Bridenileus, Chylothorax). Die übrigen 37 Operationen (71,2%) verliefen komplikationslos.

In 5,8% der Fälle war keine Intubation postoperativ notwendig. In den verbleibenden Fällen lag die mediane Dauer der Intubation bei 7 Tagen. Die Dauer reichte von mindestens 1 bis maximal 36 Tagen, bei einem Mittelwert von 9,6 Tagen. Das erste Quartil lag bei 4 Tagen, das dritte Quartil bei 12 Tagen.

Eine Beatmung mittels nicht-invasiver Beatmung war nach Extubation in 61,5% der Fälle notwendig, dabei mit einer durchschnittlichen Beatmungsdauer von 42,1 Tagen. Dies ist jedoch kritisch zu betrachten, da aufgrund von notwendiger Heimbeatmung einige Ausreißer in der Population vorhanden sind. Der Median lag bei 7,5 Tagen bei einem Minimum von 1 Tag und einem Maximum von 988 Tagen. Das erste Quartil lag bei 4 Tagen, das dritte Quartil bei 19,5 Tagen.

Eine weitere Atemunterstützung mittels *high flow oxygen therapy* (HFOT) war in 50% der Fälle notwendig und diese durchschnittlich 34,2 Tage lang mit einem Minimum von 1 Tag und einem Maximum von 380 Tagen. Das erste Quartil lag bei 6,3 Tagen, das dritte Quartil bei 28,5 Tagen.

In einem Fall war eine ECMO präoperativ für 6 Tage notwendig und in einem Fall postoperativ für 5 Tage.

Die Dauer des stationären Aufenthalts betrug durchschnittlich 38,9 Tage mit einem Minimum von 6 Tagen und einem Maximum von 215 Tagen. Die mediane Aufenthaltsdauer betrug 30,5 Tage, das erste Quartil 21,5 und das dritte Quartil 51,8 Tage.

### 3.1 Komorbiditäten

Bei 42 Fällen (80,1%) trat eine der definierten Komorbiditäten (pulmonaler Hypertonus, gastroösophagealer Reflux, Thoraxdeformitäten, Rezidiv) im Krankheitsverlauf auf. Wie in *Tab.2* ersichtlich treten häufig auch mehrere Komorbiditäten auf. Das Auftreten eines Rezidivs stellt keine eigene Komorbidität dar, ist jedoch mit dem Outcome bei der angeborenen Zwerchfellhernie assoziiert und wird ebenfalls in diesem Zusammenhang analysiert. Der Fisher's exact-Test wurde verwendet, um den Zusammenhang zwischen der Verwendung eines Patches (abhängige Variable) und dem Auftreten einer Komorbidität (unabhängige Variable) zu untersuchen und somit die Hauptfragestellung zu beantworten.

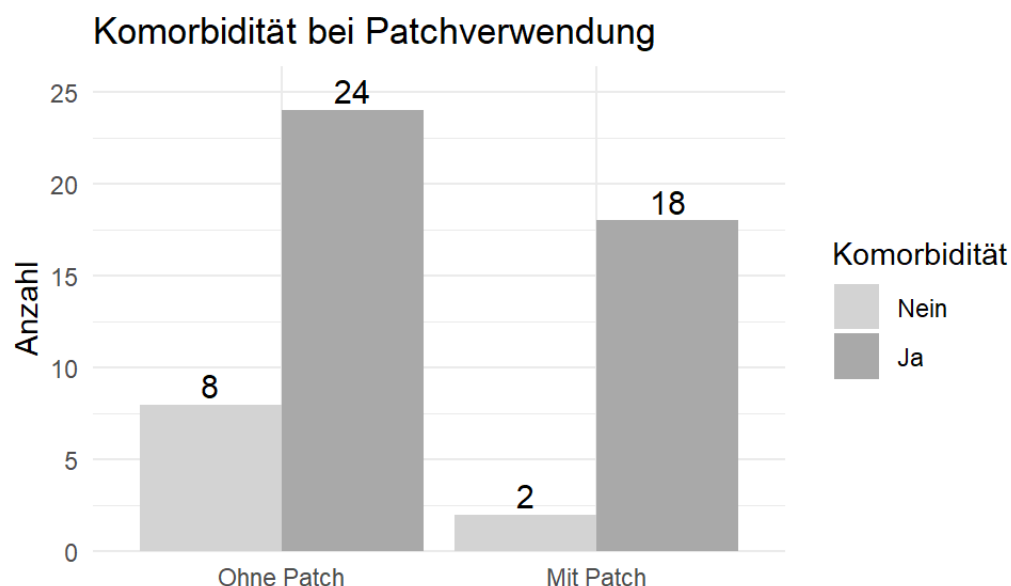


Abb. 9: Grafische Darstellung der Kreuztabelle (Verwendung eines Patches und Auftreten einer Komorbidität; Quelle: eigene Darstellung)

Die Analyse ergab die geschätzte Odds Ratio von 2,94 (95%-KI = 0,50-31,74;  $p = 0,283$ ;  $\varphi = 0,19$ ), was darauf hindeutet, dass das Risiko für das Auftreten einer Komorbidität bei Verwendung eines Patches etwa 1,87-fach höher ist – dieser Effekt ist jedoch statistisch nicht gesichert (siehe Abb.9).

Anzahl der Komorbiditäten	Anzahl	Prozentuale Verteilung
0	10	19,2%
1	19	36,5%
2	18	34,6%
3	4	7,7%
4	1	1,9%

Tab. 2: Anzahl der aufgetretenen Komorbiditäten pro Person in der Population; Quelle: eigene Darstellung

Deutlich wird der Einfluss eines Patches auf die Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus (Length of stay in hospital = LOS). Die durchschnittliche LOS bei Patient\*innen mit Patch betrug 57 Tage ( $SD = 42,6$ ), der Median lag bei 47,5 Tagen, das Minimum bei 16 Tagen und das Maximum bei 215 Tagen. Bei Patient\*innen ohne Patch betrug die durchschnittliche LOS 27,7 Tage ( $SD = 17,9$ ), der Median lag bei 24 Tagen, das Minimum bei 6 Tagen und das Maximum bei 85 Tagen. Ein Wilcoxon-Rangsummen-Test zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen Primärverschluss und Patchverwendung bei der LOS ( $W = 520,5$ ,  $p = 0,0001$ ), was darauf hindeutet, dass Patient\*innen, welche einen Patch erhalten, eines längeren Krankenhausaufenthalts bedürfen als Patient\*innen mit Primärverschluss.

Weitere statistische Tests wurden zur Ermittlung weiterer Einflussfaktoren auf die Morbidität durchgeführt. Der Zusammenhang zwischen den pränatalen Parametern (intrathorakale Leberanteile, o/e LHR) und den Komorbiditäten wurde ermittelt. In 10 Fällen (19,2%) wurden pränatal intrathorakale Leberanteile festgestellt. In diesen Fällen zeigt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Komorbidität und dem Vorhandensein von intrathorakalen Leberanteilen im pränatalen Ultraschall ( $OR = 1,09$ ; 95%-KI = 0,17-12,31;  $p = 1$ ;  $\varphi$

= 0,01). Die o/e LHR konnte nur lückenhaft erhoben werden und wurde daher in der statistischen Analyse nicht berücksichtigt.

Die Diagnosestellung erfolgte in 30 Fällen (57,7%) pränatal und in 22 Fällen (42,3%) postnatal. Ein Fisher's exact-Test zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang ( $p = 0,037$ ) zwischen dem Auftreten einer Komorbidität und dem Diagnosezeitpunkt. Wird die Diagnose präpartal gestellt, ist die OR für eine Komorbidität 0,20 (95%-KI = 0,03-1,004;  $\varphi = -0,32$ ).

Der Fisher's exact-Test zeigt zwischen dem Geburtsmodus (Sectio, Spontangeburt) und dem Auftreten einer Komorbidität eine Odds Ratio von 3,64 (95%-KI = 0,64-22,32;  $p = 0,109$ ;  $\varphi = 0,26$ ), dies ist jedoch mit einem p-Wert von 0,109 statistisch nicht gesichert.

Auch der Zusammenhang der Morbidität mit der Lokalisation der Hernie ist in diesem Fall statistisch nicht gesichert (OR = 1,29; 95%-KI = 0,11-8,99;  $p = 1$ ;  $\varphi = 0,04$ ).

Ein p-Wert von 0,546 ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Komorbidität und der Klassifikation der Defektgröße bei Anwendung eines Fisher's exact Test.

Auch das Geschlecht zeigte sich nicht im Zusammenhang mit dem Auftreten einer Komorbidität (OR = 0,89; 95%-KI = 0,16-4,23;  $p = 1$ ;  $\varphi = -0,02$ ).

Die Art der Operation (offenchirurgisch, thorakoskopisch) hat laut einem Fisher's exact-Test ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer Komorbidität (OR = 0,32; 95%-KI = 0,006-2,765;  $p = 0,42$ ;  $\varphi = -0,15$ ).

### 3.1.1 Pulmonaler Hypertonus

Bei 25 Patient\*innen (48,1%) trat postoperativ ein pulmonaler Hypertonus auf. Im Durchschnitt trat dieser 6,4 Tage ( $SD = 18,04$ ) nach der Operation auf. Der Median betrug 1 Tag, das Minimum lag bei 0 Tagen und das Maximum bei 83 Tagen. 18 dieser Patient\*innen (72%) benötigten eine medikamentöse Therapie und 14 (56%) auch eine medikamentöse Therapie nach Entlassung aus dem Krankenhaus.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang konnte zwischen einem pulmonalen Hypertonus und der Verwendung eines Patches mittels Fisher's exact-Test

nachgewiesen werden mit einer Odds Ratio von 4,32 (95%-KI = 1,16-17,98;  $p = 0,022$ ) und einem mittelstarken Effekt ( $\varphi = 0,35$ ) (siehe Abb. 10). Also ist die Chance für einen pulmonalen Hypertonus bei der Verwendung eines Patches erhöht.

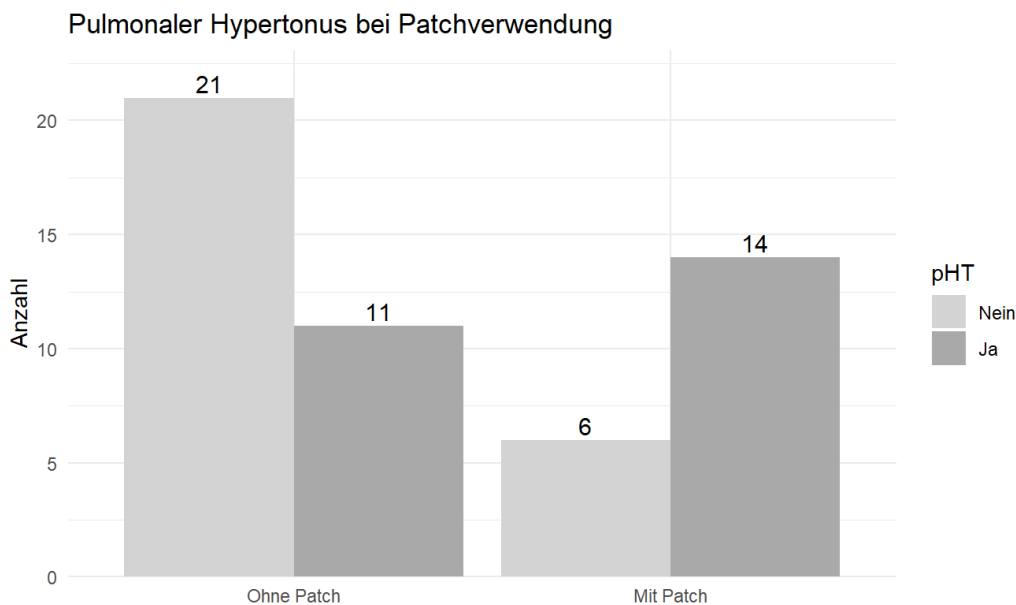


Abb. 10: grafische Darstellung der Kreuztabelle (pulmonaler Hypertonus und Patch);  
Quelle: eigene Darstellung

Der durchschnittliche Diagnosezeitpunkt eines pulmonales Hypertonus bei Verwendung eines Patches lag bei 1,9 Tagen ( $SD = 2,8$  Tage) bei einem Median von 1 Tag, einem Minimum von 0 Tagen und einem Maximum von 10 Tagen. Bei einem Primärverschluss lag der durchschnittliche Diagnosezeitpunkt bei 12 Tagen ( $SD = 26,6$  Tage), wobei der Median ebenfalls bei 1 Tag lag, das Minimum bei 0 Tagen und das Maximum bei 83 Tagen. Ein Unterschied zwischen dem Zeitpunkt der Diagnosestellung des pulmonalen Hypertonus bei Primärverschluss oder der Verwendung eines Patches konnte bei Durchführung eines Wilcoxon-Rangsummen-Test nicht nachgewiesen werden ( $W = 67$ ;  $p = 0,585$ ). Auch konnte mittels Fisher's exact-Test kein statistisch signifikanter Zusammenhang, sowohl im stationären Setting ( $OR = 2,46$ ; 95%-KI = 0,17-145,05;  $p = 0,613$ ;  $\varphi = 0,15$ ) als auch nach Entlassung ( $OR = 1,11$ ; 95%-KI = 0,17-7,12;  $p = 1$ ;  $\varphi = 0,03$ ) zwischen der Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie und der Verwendung eines Patches nachgewiesen werden.

Zwischen der Defektgröße und dem Auftreten eines pulmonalen Hypertonus konnte bei einem Fisher's exact Test kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden ( $p = 0,067$ ).

### 3.1.2 Gastroösophagealer Reflux

25 Patient\*innen (48,1%) wiesen im Verlauf Symptome eines gastroösophagealen Reflux auf. Bei 19 (36,5%) wurde die Diagnose mittels pH-Metrie oder Schluckaktröntgen durchschnittlich nach 246,4 Tagen ( $SD = 458,45$ ) bestätigt. Der Median lag bei 98 Tagen, das Minimum bei 14 Tagen und das Maximum bei 2044 Tagen.

23 Patient\*innen (85,2%) mit klinischen Symptomen und/oder einem diagnostisch bestätigten Reflux erhielten eine medikamentöse Therapie. 4 Patient\*innen (14,3%) erhielten eine chirurgische Therapie.

Um einen Zusammenhang zwischen der Verwendung eines Patches und dem Vorhandensein von klinischen Symptomen eines gastroösophagealen Reflux festzustellen, wurde wiederum ein Fisher's exact-Test durchgeführt. Dieser zeigte kein statistisch signifikantes Testergebnis ( $OR = 1,56$ ;  $95\%-KI = 0,44-5,62$ ;  $p = 0,569$ ;  $\phi = 0,11$ ).

Auch zwischen dem diagnostisch bestätigten Reflux und der Verwendung eines Patches besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang ( $OR = 0,63$ ;  $95\%-KI = 0,16-2,35$ ;  $p = 0,558$ ;  $\phi = 0,11$ ).

### 3.1.3 Rezidiv

Bei 9 Patient\*innen (17,3%) trat ein Rezidiv der Hernie auf nach durchschnittlich 103,9 ( $SD = 90,12$ ) Tagen. Der Median lag bei 83,5 Tagen, das Maximum bei 289 Tagen. Bei einer Patientin verblieben nach Auftreten des Rezidivs über die gesamte Follow-Up-Zeit Abdominalorgane im Thorax, welche jedoch keine Symptome verursachten. Bei einem Patienten trat das Rezidiv bereits nach 3 Tagen auf und kann als perioperative Komplikation gewertet werden. In 43 Fällen (82,7%) kam es zu keiner neuerlichen Zwerchfellhernie. Bei jenen Patient\*innen, welche einen Patch erhalten haben, trat das Rezidiv durchschnittlich nach 100 Tagen auf, der Median lag bei 67 Tagen, das Minimum bei 3 Tagen und das Maximum bei 289

Tagen. Nur ein Patient mit Primärverschluss erlitt ein Rezidiv und dies nach 131 Tagen.

Zwischen der Verwendung eines Patches und dem Auftreten eines Rezidivs zeigte sich bei Anwendung des Fisher's exakt-Test ein statistisch signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,019$ ). Die Odds Ratio lag bei 7,72 (95%-KI = 1,25–86,21,  $\varphi = 0,37$ ), was darauf hindeutet, dass ein Rezidiv bei Patient\*innen mit Patch rund 7,7-mal wahrscheinlicher war als ohne Patch (siehe Abb. 11). Auch zwischen der Defektklassifikation und dem Auftreten eines Rezidivs zeigt bei Anwendung eines Fisher's exact Test einen signifikanten Zusammenhang ( $p = 0,026$ ). Die Verteilung ist in Abb. 12 ersichtlich. Ein signifikanter Unterschied zwischen dem Zeitpunkt des Auftretens eines Rezidivs und der Verwendung eines Patches ist nicht gegeben, wie ein Wilcoxon-Rangsummen-Test zeigt ( $W = 2$ ;  $p = 0,75$ ).

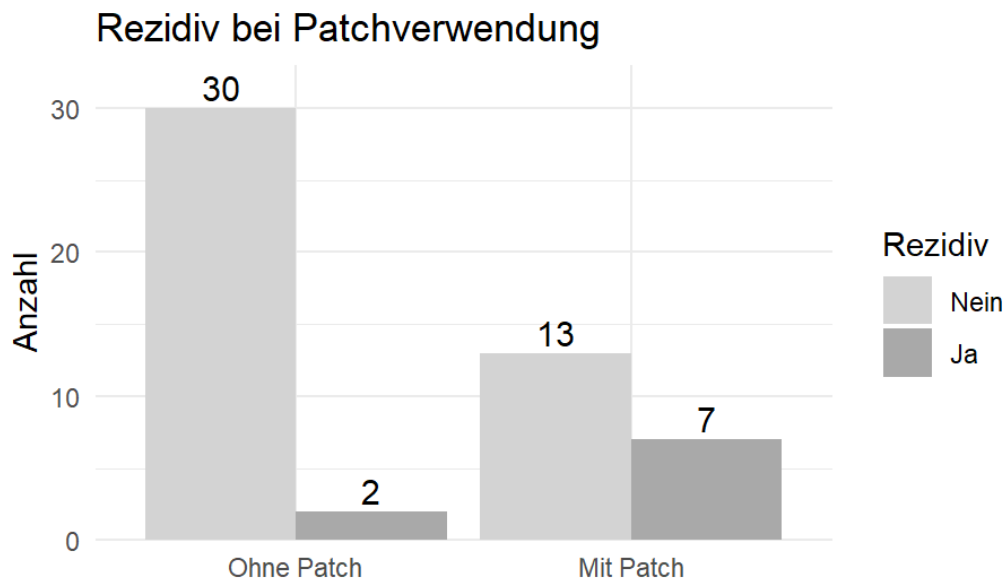


Abb. 11: Grafische Darstellung der Kreuztabelle (Rezidiv und Patchverwendung);  
Quelle: eigene Darstellung

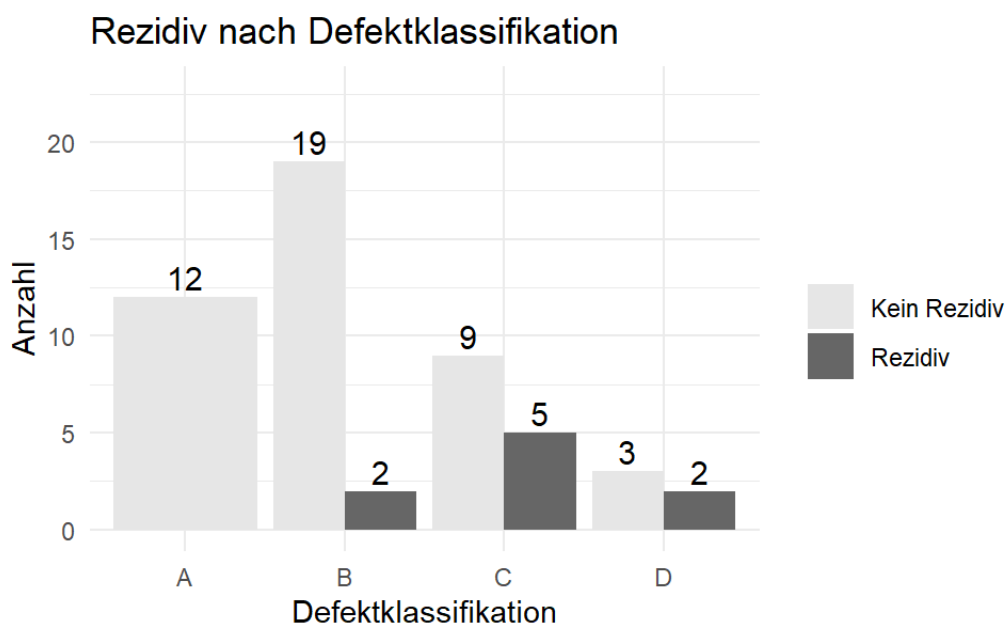


Abb. 12: Grafische Darstellung der Kreuztabelle (Rezidiv und Defektklassifikation);  
Quelle: eigene Darstellung

### 3.1.4 Thoraxdeformitäten

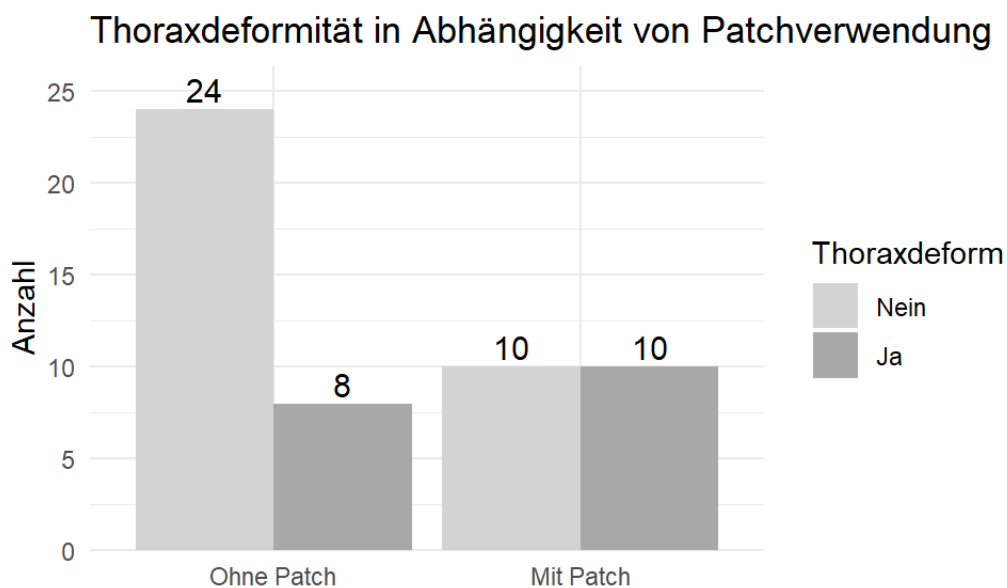
18 Patient\*innen (36,5%) der Population entwickelten eine Deformität des Thorax. 16 (84,2%) davon eine Trichterbrust und 2 (10,5%) eine Thorakalskoliose. Ein Patient wurde mit dem Ehler Danlos Syndrom vom kyphoskoliotischen Typ geboren

und die Thoraxdeformität kann nicht als Komplikation der Zwerchfellhernie gewertet werden. Die Verteilung ist hierbei in *Abb. 13* ersichtlich.

Im Durchschnitt trat die Thoraxdeformität nach 996 Tagen ( $SD = 1907,08$ ) auf. Der Median lag bei 121 Tagen, das Maximum bei 6003 Tagen und das Minimum bei 18 Tagen.

Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Einsatz eines Patches und dem Auftreten von Thoraxdeformitäten bei Anwendung eines Fisher's exakt-Test ( $p = 0.079$ ).

Auch zwischen dem Zeitpunkt des Auftretens einer Thoraxdeformität und der Patchverwendung besteht laut Wilcoxon-Rangsummen-Test kein statistisch signifikanter Unterschied ( $W = 18,5; p = 0,062$ ).



*Abb. 11: Grafische Darstellung der Kreuztabelle (Thoraxdeformität und Patch);  
Quelle: eigene Darstellung*

## 4 Diskussion

In diese Studie wurden 52 Patient\*innen, welche innerhalb von 20 Jahren an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie operiert wurden, aufgenommen. Dies entspricht in etwa 3 Patient\*innen pro Jahr. Empfohlen wird prinzipiell die Versorgung in einem erfahrenen Zentrum (>6 Fälle pro Jahr) (69). Bei einer Prävalenz von 2,3 pro 10.000 Neugeborenen kann dies jedoch nicht immer gewährleistet werden (5). Auch zu bedenken ist, dass nur operierte Personen in die Studie aufgenommen wurden und nicht operierte, präoperativ verstorbene und pränatal verstorbene nicht berücksichtigt wurden.

Um die Hauptfragestellung zu beantworten, wurde in der vorliegenden Arbeit retrospektiv untersucht, ob der Einsatz eines Patches bei der operativen Versorgung kongenitaler Zwerchfellhernien mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist. Bei 41 Patient\*innen (78,9%) trat eine oder mehrere der definierten Komorbiditäten auf. Es zeigte sich eine erhöhte Odds Ratio von 1,87 bei Verwendung eines Patches für das Auftreten von Komorbiditäten. Dieser Wert ist aber nicht statistisch gesichert ( $p = 0,497$ ). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Defektklassifikation und dem Auftreten von Komorbiditäten konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden. Jedoch konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Verwendung eines Patches und einem pulmonalen Hypertonus bzw. einer Lungenhypoplasie und einem Rezidiv festgestellt werden.

Zudem zeigten sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Diagnosezeitpunkt und dem Auftreten von Komorbiditäten.

### 4.1 Vergleich mit der Literatur

In der Literatur wird das Verhältnis zwischen männlichen und weiblichen Patient\*innen leicht zu Gunsten des männlichen Geschlechts beschrieben (4). Dies bestätigt auch diese Studie mit Anteil von 61,5% männlicher Patienten und 38,5% weiblichen Patientinnen. 84,6% der Patient\*innen präsentierten sich mit einer linksseitigen Hernie, was ebenfalls der prozentualen Verteilung der Literatur entspricht (4).

Laut Burgos et al. werden 68% der kongenitalen Zwerchfellhernien vor der Geburt diagnostiziert (56). In dieser Studie wurden 57,7% der Zwerchfellhernien pränatal festgestellt. Die Analyse zeigte, dass im Falle einer pränatalen Diagnose die OR 0,2 beträgt, was bedeutet, dass bei pränatal diagnostizierten Hernien das Auftreten einer Komorbidität weniger wahrscheinlich ist. Begründet ist dies vermutlich durch die zeitnahe Behandlung in einem erfahrenen Zentrum. Nur in 20 Fällen konnte die o/e LHR anhand der klinischen Unterlagen erhoben werden, wobei davon auszugehen ist, dass diese sehr wohl in der Schwangerschaft erhoben wurde, jedoch nur in den Patientenakten der Mütter festgehalten wurde.

Die Mehrzahl der Patient\*innen wird in der Literatur innerhalb von 24-72 Stunden nach der Geburt operiert (23). In diesem Fall lag der Durchschnittswert bei 11,65 Tagen, wobei der Median bei 3 Tagen lag und der Mittelwert bei einem Maximum von 218 Tagen durchaus kritisch betrachtet werden und hierbei von einer Spätdiagnose ausgegangen werden kann.

Der nachgewiesene Zusammenhang zwischen dem Einsatz eines Patches und einem pulmonalen Hypertonus ist bemerkenswert. Laut Jancelewicz et al. ist die Defektgröße und damit indirekt die Verwendung eines Patches ein Marker für das Auftreten eines pulmonalen Hypertonus (58). Dies bestätigt auch eine festgestellte Odds Ratio von 4,32 für einen pulmonalen Hypertonus bei Verwendung eines Patches, was einen deutlichen Hinweis auf die Relevanz des Patcheinsatzes für die Affektion des Respirationstrakts liefert. Mit einem p-Wert von 0,067 wurde zwar kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Defektgröße und dem Auftreten eines pulmonalen Hypertonus nachgewiesen, jedoch kann man von einem klaren Trend sprechen, der in zukünftigen Studien mit größeren Patient\*innenpopulationen beleuchtet werden sollte.

In 10-40% der Fälle kommt es zu einem Rezidiv und der Großteil der Rezidive nach einer Zwerchfellhernie treten innerhalb von 2 Jahren auf (85), in diesem Fall betrug die durchschnittliche Zeitspanne bis zur Diagnose eines Rezidivs 103,9 Tage. Laut Heiwegen et al. ist das Risiko für die Entwicklung eines Rezidivs bei einem Patch um den Faktor 2,83 erhöht (3). Diese Aussage steht in Einklang mit den Ergebnissen dieser Arbeit, welche eine Odds Ratio von 7,72 für ein Rezidiv bei Einsatz eines Patches ergibt und somit auch in diesem Institut die Bedeutung einer

engmaschigen Nachkontrolle in den ersten Monaten nach der primären Operation deutlich macht. Laut Macchini et al. sollen dabei in den ersten zwei Lebensjahren auch bei asymptomatischen Patient\*innen regelmäßig klinische Kontrollen alle 6 Monate und radiologische Kontrollen einmal jährlich gemacht bzw. je nach Klinik weitere Kontrolluntersuchungen gemacht werden (95). Zu bedenken ist auch der statistisch signifikante Zusammenhang zwischen der Defektklassifikation und dem Auftreten eines Rezidivs und ob und in welchem Maß die Defektgröße oder die Verwendung eines Patches Einfluss auf die Rezidivrate haben.

Noch zu erwähnen ist der signifikante Unterschied der Dauer des Krankenhausaufenthalts zwischen Patch und Primärverschluss ( $p = 0,0001$ ). Laut Orinsky et al. ist die Länge des Krankenhausaufenthalts ein Risikofaktor für eine erneute Einweisung innerhalb eines Jahres, wobei die häufigsten Wiedervorstellungsgründe pulmonale, gastrointestinale Ursachen und Rezidive sind (96). Hieraus ergibt sich eventuell die Aussage, den primären Krankenhausaufenthalt so kurz wie möglich zu gestalten.

## 4.2 Interpretation

Die Ergebnisse legen nahe, dass der Verschluss einer kongenitalen Zwerchfellhernie mit einem Patch nicht nur ein operativer Eingriff, sondern auch ein Indikator für eine schwere Ausprägung der Grunderkrankung ist. Dennoch scheint der Patch selbst ein Risikofaktor für das Outcome bzw. bestimmte Komorbiditäten – insbesondere einem pulmonalen Hypertonus und Rezidive zu sein.

Die signifikant längere Dauer des Krankenhausaufenthaltes bei Patient\*innen, welche mit einem Patch versorgt wurden, sollte ebenfalls Beachtung finden, da sie die postoperative Betreuung direkt beeinflussen.

## 4.3 Limitationen der Studie

Limitationen dieser Arbeit ergeben sich vor allem aus der geringen Fallzahl, dem retrospektiven Studiendesign, sowie nicht vollständig verfügbaren pränatalen Parameter wie der o/e LHR. Die Defektklassifikation wurde retrospektiv anhand der

OP-Berichte durch die eigene Person vorgenommen, dadurch sind potenzielle subjektive Bewertungsfehler nicht auszuschließen.

#### 4.4 Ausblick

Um den Einfluss von Patches bei kongenitalen Zwerchfellhernien auf das Outcome und mögliche weitere Einflussfaktoren genauer darzustellen, werden künftig prospektive Studien vorzugsweise an mehreren Zentren – um eine relevante Fallzahl zu erzielen – notwendig sein. Auch sollten die pränatalen Parameter detaillierter erhoben werden. Diese Arbeit soll einen Hinweis auf Parameter liefern, welche in Zukunft Beachtung finden sollten und wertvolle Impulse für den klinischen Alltag aufzeigen.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Sefton EM, Gallardo M, Kardon G. Developmental origin and morphogenesis of the diaphragm, an essential mammalian muscle. *Dev Biol* 2018; 440(2):64–73. doi: 10.1016/j.ydbio.2018.04.010.
2. Kosiński P, Wielgoś M. Congenital diaphragmatic hernia: pathogenesis, prenatal diagnosis and management - literature review. *Ginekol Pol* 2017; 88(1):24–30. doi: 10.5603/GP.a2017.0005.
3. Heiwegen K, Blaauw I de, Botden SMBl. A systematic review and meta-analysis of surgical morbidity of primary versus patch repaired congenital diaphragmatic hernia patients. *Sci Rep* 2021; 11(1):12661. doi: 10.1038/s41598-021-91908-7.
4. Leeuwen L, Fitzgerald DA. Congenital diaphragmatic hernia. *J Paediatr Child Health* 2014; 50(9):667–73. doi: 10.1111/jpc.12508.
5. McGivern MR, Best KE, Rankin J, Wellesley D, Greenlees R, Addor M-C et al. Epidemiology of congenital diaphragmatic hernia in Europe: a register-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100(2):F137-44. doi: 10.1136/archdischild-2014-306174.
6. Gupta VS, Harting MT. Congenital diaphragmatic hernia-associated pulmonary hypertension. *Semin Perinatol* 2020; 44(1):151167. doi: 10.1053/j.semperi.2019.07.006.
7. Antounians L, Zani A. Beyond the diaphragm and the lung: a multisystem approach to understanding congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int* 2023; 39(1):194. doi: 10.1007/s00383-023-05471-5.
8. Koo CW, Johnson TF, Gierada DS, White DB, Blackmon S, Matsumoto JM et al. The breadth of the diaphragm: updates in embryogenesis and role of imaging. *Br J Radiol* 2018; 91(1088):20170600. doi: 10.1259/bjr.20170600.
9. Merrell AJ, Kardon G. Development of the diaphragm -- a skeletal muscle essential for mammalian respiration. *FEBS J* 2013; 280(17):4026–35. doi: 10.1111/febs.12274.
10. Sadler TW, Drews U, Langman J. Taschenlehrbuch Embryologie: Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen. 12., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2014.
11. Waldeyer A, Anderhuber F, Pera F, Streicher J. Waldeyer - Anatomie des Menschen: DE GRUYTER; 2012.
12. Burgos CM, Gupta VS, Conner P, Frenckner B, Lally KP, Ebanks AH et al. Syndromic congenital diaphragmatic hernia: Current incidence and outcome. Analysis from the congenital diaphragmatic hernia study group registry. *Prenat Diagn* 2023; 43(10):1265–73. doi: 10.1002/pd.6407.

13. Scott DA, Gofin Y, Berry AM, Adams AD. Underlying genetic etiologies of congenital diaphragmatic hernia. *Prenat Diagn* 2022; 42(3):373–86. doi: 10.1002/pd.6099.
14. Kardon G, Ackerman KG, McCulley DJ, Shen Y, Wynn J, Shang L et al. Congenital diaphragmatic hernias: from genes to mechanisms to therapies. *Dis Model Mech* 2017; 10(8):955–70. doi: 10.1242/dmm.028365.
15. Chatterjee D, Ing RJ, Gien J. Update on Congenital Diaphragmatic Hernia. *Anesth Analg* 2020; 131(3):808–21. doi: 10.1213/ANE.0000000000004324.
16. Paoletti M, Raffler G, Gaffi MS, Antounians L, Lauriti G, Zani A. Prevalence and risk factors for congenital diaphragmatic hernia: A global view. *J Pediatr Surg* 2020; 55(11):2297–307. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2020.06.022.
17. Greer JJ, Babiuk RP, Thebaud B. Etiology of congenital diaphragmatic hernia: the retinoid hypothesis. *Pediatr Res* 2003; 53(5):726–30. doi: 10.1203/01.PDR.0000062660.12769.E6.
18. WILSON JG, ROTH CB, WARKANY J. An analysis of the syndrome of malformations induced by maternal vitamin A deficiency. Effects of restoration of vitamin A at various times during gestation. *Am J Anat* 1953; 92(2):189–217. doi: 10.1002/aja.1000920202.
19. Warkany J, Roth CB. Congenital Malformations Induced in Rats by Maternal Vitamin A Deficiency. *The Journal of Nutrition* 1948; 35(1):1–11. doi: 10.1093/jn/35.1.1.
20. Malpel S, Mendelsohn C, Cardoso WV. Regulation of retinoic acid signaling during lung morphogenesis. *Development* 2000; 127(14):3057–67. doi: 10.1242/dev.127.14.3057.
21. Gilbert RM, Gleghorn JP. Connecting clinical, environmental, and genetic factors point to an essential role for vitamin A signaling in the pathogenesis of congenital diaphragmatic hernia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2023; 324(4):L456–L467. doi: 10.1152/ajplung.00349.2022.
22. Rivas JFG, Clugston RD. The etiology of congenital diaphragmatic hernia: the retinoid hypothesis 20 years later. *Pediatr Res* 2024; 95(4):912–21. doi: 10.1038/s41390-023-02905-7.
23. Chandrasekharan PK, Rawat M, Madappa R, Rothstein DH, Lakshminrusimha S. Congenital Diaphragmatic hernia - a review. *Matern Health Neonatol Perinatol* 2017; 3:6. doi: 10.1186/s40748-017-0045-1.
24. Heiwegen K, van Heijst AF, Daniels-Scharbatke H, van Peperstraten MC, Blaauw I de, Botden SM. Congenital diaphragmatic eventration and hernia sac compared to CDH with true defects: a retrospective cohort study. *Eur J Pediatr* 2020; 179(6):855–63. doi: 10.1007/s00431-020-03576-w.

25. Raitio A, Salim A, Losty PD. Congenital diaphragmatic hernia-does the presence of a hernia sac improve outcome? A systematic review of published studies. *Eur J Pediatr* 2021; 180(2):333–7. doi: 10.1007/s00431-020-03779-1.
26. Snoek KG, Capolupo I, Braguglia A, Aite L, van Rosmalen J, Valfrè L et al. Neurodevelopmental Outcome in High-Risk Congenital Diaphragmatic Hernia Patients: An Appeal for International Standardization. *Neonatology* 2016; 109(1):14–21. doi: 10.1159/000438978.
27. Morini F, Valfrè L, Bagolan P. Long-term morbidity of congenital diaphragmatic hernia: A plea for standardization. *Semin Pediatr Surg* 2017; 26(5):301–10. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2017.09.002.
28. Pierro M, Thébaud B. Understanding and treating pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2014; 19(6):357–63. doi: 10.1016/j.siny.2014.09.008.
29. 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(4):1299–306. doi: 10.1016/S0002-9440(10)65000-6.
30. Bhombal S, Patel N. Diagnosis & management of pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2022; 27(4):101383. doi: 10.1016/j.siny.2022.101383.
31. Lusk LA, Wai KC, Moon-Grady AJ, Steurer MA, Keller RL. Persistence of pulmonary hypertension by echocardiography predicts short-term outcomes in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr* 2015; 166(2):251-6.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.10.024.
32. Holden KI, Rintoul NE, McNamara PJ, Harting MT. Congenital diaphragmatic hernia-associated pulmonary hypertension. *Semin Pediatr Surg* 2024; 33(4):151437. doi: 10.1016/j.sempedsurg.2024.151437.
33. Zani A, Chung WK, Deprest J, Harting MT, Jancelewicz T, Kunisaki SM et al. Congenital diaphragmatic hernia. *Nat Rev Dis Primers* 2022; 8(1):37. doi: 10.1038/s41572-022-00362-w.
34. Stewart LA, Wu YS, Channing A, Krishnan US, Leone TA, Goldshtrom N et al. An evidence-based treatment algorithm for congenital diaphragmatic hernia. *J Neonatal Perinatal Med* 2024; 17(6):750–62. doi: 10.1177/19345798241308462.
35. Patel N, Kipfmueller F. Cardiac dysfunction in congenital diaphragmatic hernia: Pathophysiology, clinical assessment, and management. *Semin Pediatr Surg* 2017; 26(3):154–8. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2017.04.001.
36. Patel N, Massolo AC, Paria A, Stenhouse EJ, Hunter L, Finlay E et al. Early Postnatal Ventricular Dysfunction Is Associated with Disease Severity in

- Patients with Congenital Diaphragmatic Hernia. *J Pediatr* 2018; 203:400-407.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.07.062.
37. Arcos-Machancoses JV, Ruiz Hernández C, Martín de Carpi J, Pinillos Pisón S. A systematic review with meta-analysis of the prevalence of gastroesophageal reflux in congenital diaphragmatic hernia pediatric survivors. *Dis Esophagus* 2018; 31(6). doi: 10.1093/dote/dox158.
  38. Montalva L, Carricaburu E, Sfeir R, Fouquet V, Khen-Dunlop N, Hameury F et al. Anti-reflux surgery in children with congenital diaphragmatic hernia: A prospective cohort study on a controversial practice. *J Pediatr Surg* 2022; 57(12):826–33. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2022.04.017.
  39. Pulvirenti R, Sreeram II, van Wijk MP, IJsselstijn H, Kamphuis LS, Rottier RJ et al. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease in Congenital Diaphragmatic Hernia Survivors From Infancy to Adulthood. *J Pediatr Surg* 2024; 59(10):161593. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2024.06.002.
  40. Friedman C, Sarantos G, Katz S, Geisler S. Understanding gastroesophageal reflux disease in children. *JAAPA* 2021; 34(2):12–8. doi: 10.1097/01.JAA.0000731488.99461.39.
  41. Heiwegen K, Blaauw I de, van Ling J, Botden SMBl. Malrotation in Congenital Diaphragmatic Hernia: Is It Really a Problem? *Eur J Pediatr Surg* 2020; 30(5):434–9. doi: 10.1055/s-0039-1692165.
  42. Barroso C, Correia-Pinto J. Perioperative Complications of Congenital Diaphragmatic Hernia Repair. *Eur J Pediatr Surg* 2018; 28(2):141–7. doi: 10.1055/s-0038-1632374.
  43. Scott TM, Campbell IM, Hernandez-Garcia A, Lalani SR, Liu P, Shaw CA et al. Clinical exome sequencing data reveal high diagnostic yields for congenital diaphragmatic hernia plus (CDH+) and new phenotypic expansions involving CDH. *J Med Genet* 2022; 59(3):270–8. doi: 10.1136/jmedgenet-2020-107317.
  44. Zaiss I, Kehl S, Link K, Neff W, Schaible T, Sütterlin M et al. Associated malformations in congenital diaphragmatic hernia. *Am J Perinatol* 2011; 28(3):211–8. doi: 10.1055/s-0030-1268235.
  45. Lally KP, Lasky RE, Lally PA, Bagolan P, Davis CF, Frenckner BP et al. Standardized reporting for congenital diaphragmatic hernia--an international consensus. *J Pediatr Surg* 2013; 48(12):2408–15. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2013.08.014.
  46. Rolo LC, Ribeiro GD, Caldas JVJ, Coutinho LG, Muniz TD, Araujo Júnior E. Perinatal outcomes of prenatal diagnosis of congenital pulmonary airway malformation: an experience. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2022; 68(11):1582–6. doi: 10.1590/1806-9282.20220809.

47. El-Ali AM, Strubel NA, Lala SV. Congenital lung lesions: a radiographic pattern approach. *Pediatr Radiol* 2022; 52(4):622–36. doi: 10.1007/s00247-021-05210-9.
48. MacSweeney F, Papagiannopoulos K, Goldstraw P, Sheppard MN, Corrin B, Nicholson AG. An assessment of the expanded classification of congenital cystic adenomatoid malformations and their relationship to malignant transformation. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(8):1139–46. doi: 10.1097/00000478-200308000-00012.
49. Chong Y, Rhee YJ, Han SJ, Cho HJ, Kang SK, Kang M-W. Life-Threatening Congenital Cystic Adenomatoid Malformation in the Premature Neonate. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 49(3):210–3. doi: 10.5090/kjtcs.2016.49.3.210.
50. Pederiva F, Rothenberg SS, Hall N, IJsselstijn H, Wong KKY, Thüsen J von der et al. Congenital lung malformations. *Nat Rev Dis Primers* 2023; 9(1):60. doi: 10.1038/s41572-023-00470-1.
51. Arioglu S, Polowy JA, Popelka J, Todesco Bernasconi M. Subdiaphragmatischer Extralobärer Bronchopulmonaler Sequester mit spontaner postpartaler Regredienz. In: Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM): Georg Thieme Verlag KG; 2017 (Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie).
52. Litwinska M, Litwinska E, Szaflik K, Debska M, Szajner T, Janiak K et al. Management Options for Fetal Bronchopulmonary Sequestration. *J Clin Med* 2022; 11(6). doi: 10.3390/jcm11061724.
53. Hutchison MJ, Winkler L. StatPearls: Bronchial Atresia. Treasure Island (FL); 2025.
54. Ortiz RJ, Reusmann A, Boglione MM, Giuseppucci C, Ruiz J, Pérez CM et al. Bronchogenic Cyst: Lessons Learned in 20 Years of Experience at a Tertiary Pediatric Center. *J Pediatr Surg* 2023; 58(11):2156–9. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2023.06.010.
55. Konstantinidi A, Liakou P, Kopanou Taliaka P, Lampridou M, Kalatzi N, Loukas I et al. Congenital Diaphragmatic Eventration in the Neonatal Period: Systematic Review of the Literature and Report of a Rare Case Presenting with Gastrointestinal Disorders. *Pediatr Rep* 2023; 15(3):442–51. doi: 10.3390/pediatric15030041.
56. Burgos CM, Frenckner B, Luco M, Harting MT, Lally PA, Lally KP. Prenatally versus postnatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia - Side, stage, and outcome. *J Pediatr Surg* 2019; 54(4):651–5. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.04.008.

57. Kirby E, Keijzer R. Congenital diaphragmatic hernia: current management strategies from antenatal diagnosis to long-term follow-up. *Pediatr Surg Int* 2020; 36(4):415–29. doi: 10.1007/s00383-020-04625-z.
58. Jancelewicz T, Brindle ME. Prediction tools in congenital diaphragmatic hernia. *Semin Perinatol* 2020; 44(1):151165. doi: 10.1053/j.semperi.2019.07.004.
59. Basta AM, Lusk LA, Keller RL, Filly RA. Fetal Stomach Position Predicts Neonatal Outcomes in Isolated Left-Sided Congenital Diaphragmatic Hernia. *Fetal Diagn Ther* 2016; 39(4):248–55. doi: 10.1159/000440649.
60. Basurto D, Russo FM, van der Veecken L, van der Merwe J, Hooper S, Benachi A et al. Prenatal diagnosis and management of congenital diaphragmatic hernia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2019; 58:93–106. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.12.010.
61. Tovar JA. Congenital diaphragmatic hernia. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7:1. doi: 10.1186/1750-1172-7-1.
62. Cordier A-G, Russo FM, Deprest J, Benachi A. Prenatal diagnosis, imaging, and prognosis in Congenital Diaphragmatic Hernia. *Semin Perinatol* 2020; 44(1):51163. doi: 10.1053/j.semperi.2019.07.002.
63. Al-Maary J, Eastwood MP, Russo FM, Deprest JA, Keijzer R. Fetal Tracheal Occlusion for Severe Pulmonary Hypoplasia in Isolated Congenital Diaphragmatic Hernia: A Systematic Review and Meta-analysis of Survival. *Ann Surg* 2016; 264(6):929–33. doi: 10.1097/SLA.0000000000001675.
64. Araujo Júnior E, Tonni G, Martins WP, Ruano R. Procedure-Related Complications and Survival Following Fetoscopic Endotracheal Occlusion (FETO) for Severe Congenital Diaphragmatic Hernia: Systematic Review and Meta-Analysis in the FETO Era. *Eur J Pediatr Surg* 2017; 27(4):297–305. doi: 10.1055/s-0036-1587331.
65. Jani JC, Nicolaides KH, Gratacós E, Valencia CM, Doné E, Martínez J-M et al. Severe diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34(3):304–10. doi: 10.1002/uog.6450.
66. Chen Y, Xu R, Xie X, Wang T, Yang Z, Chen J. Fetal endoscopic tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2023; 61(6):667–81. doi: 10.1002/uog.26164.
67. Losty PD. Congenital diaphragmatic hernia: where and what is the evidence? *Semin Pediatr Surg* 2014; 23(5):278–82. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2014.09.008.
68. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita ATN, Reddy UM, Saade GR et al. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm

- Delivery. *Obstetrical & Gynecological Survey* 2016; 71(8):453–5. doi: 10.1097/01.ogx.0000489576.69844.54.
69. Snoek KG, Reiss IKM, Greenough A, Capolupo I, Urlesberger B, Wessel L et al. Standardized Postnatal Management of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus - 2015 Update. *Neonatology* 2016; 110(1):66–74. doi: 10.1159/000444210.
70. Lefebvre C, Rakza T, Weslinck N, Vaast P, Houfflin-Debauge V, Mur S et al. Feasibility and safety of intact cord resuscitation in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia (CDH). *Resuscitation* 2017; 120:20–5. doi: 10.1016/j.resuscitation.2017.08.233.
71. Kipfmueller F, Schroeder L, Berg C, Heindel K, Bartmann P, Mueller A. Continuous intravenous sildenafil as an early treatment in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Pulmonol* 2018; 53(4):452–60. doi: 10.1002/ppul.23935.
72. Leininger K, Chiu K. *StatPearls: Anesthetic Considerations in Congenital Diaphragmatic Hernia*. Treasure Island (FL); 2025.
73. Cox KJ, Yang MJ, Fenton SJ, Russell KW, Yost CC, Yoder BA. Operative repair in congenital diaphragmatic hernia: How long do we really need to wait? *J Pediatr Surg* 2022; 57(9):17–23. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2022.01.020.
74. Weems MF, Grover TR, Seabrook R, DiGeronimo R, Gien J, Keene S et al. Analgesia, Sedation, and Neuromuscular Blockade in Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia. *Am J Perinatol* 2023; 40(4):415–23. doi: 10.1055/s-0041-1729877.
75. Jank M, Boettcher M, Keijzer R. Surgical management of the diaphragmatic defect in congenital diaphragmatic hernia: a contemporary review. *World J Pediatr Surg* 2024; 7(3):e000747. doi: 10.1136/wjps-2023-000747.
76. Zhu Y, Wu Y, Pu Q, Ma L, Liao H, Liu L. Minimally invasive surgery for congenital diaphragmatic hernia: a meta-analysis. *Hernia* 2016; 20(2):297–302. doi: 10.1007/s10029-015-1423-0.
77. Otaño JC, Murua V, Rugilo J, Reusmann A, Ruhrnschopf CG, Fariña D et al. Congenital diaphragmatic hernia: relationship between defect size and outcome. Experience in a reference centre. *An Pediatr (Engl Ed)* 2024; 101(1):29–35. doi: 10.1016/j.anpede.2024.04.020.
78. Lally KP, Lally PA, Lasky RE, Tibboel D, Jaksic T, Wilson JM et al. Defect size determines survival in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 2007; 120(3):e651-7. doi: 10.1542/peds.2006-3040.
79. Putnam LR, Harting MT, Tsao K, Morini F, Yoder BA, Luco M et al. Congenital Diaphragmatic Hernia Defect Size and Infant Morbidity at Discharge. *Pediatrics* 2016; 138(5). doi: 10.1542/peds.2016-2043.

80. Saxena AK, Hayward RK. Patches in Congenital Diaphragmatic Hernia: Systematic Review. *Ann Surg* 2024; 280(2):229–34. doi: 10.1097/SLA.0000000000006256.
81. Dewberry L, Hilton S, Gien J, Liechty KW, Marwan AI. Flap repair in congenital diaphragmatic hernia leads to lower rates of recurrence. *J Pediatr Surg* 2019; 54(12):2487–91. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2019.08.042.
82. Delaplain PT, Harting MT, Jancelewicz T, Zhang L, Yu PT, Di Nardo M et al. Potential survival benefit with repair of congenital diaphragmatic hernia (CDH) after extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in select patients: Study by ELSO CDH Interest Group. *J Pediatr Surg* 2019; 54(6):1132–7. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2019.02.052.
83. Tsao K, Lally KP. Surgical management of the newborn with congenital diaphragmatic hernia. *Fetal Diagn Ther* 2011; 29(1):46–54. doi: 10.1159/000320244.
84. Puligandla P, Skarsgard E, Offringa M, Adatia I, Baird R, Bailey M et al. Diagnosis and management of congenital diaphragmatic hernia: a clinical practice guideline. *CMAJ* 2018; 190(4):E103-E112. doi: 10.1503/cmaj.170206.
85. King S, Carr BDE, Mychaliska GB, Church JT. Surgical approaches to congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg* 2024; 33(4):151441. doi: 10.1016/j.sempedsurg.2024.151441.
86. Bawazir OA, Bawazir A. Congenital diaphragmatic hernia in neonates: Open versus thoracoscopic repair. *Afr J Paediatr Surg* 2021; 18(1):18–23. doi: 10.4103/ajps.AJPS\_76\_20.
87. Gasior AC, St Peter SD. A review of patch options in the repair of congenital diaphragm defects. *Pediatr Surg Int* 2012; 28(4):327–33. doi: 10.1007/s00383-012-3059-9.
88. Aydın E, Nolan H, Peiró JL, Burns P, Rymeski B, Lim F-Y. When primary repair is not enough: a comparison of synthetic patch and muscle flap closure in congenital diaphragmatic hernia? *Pediatr Surg Int* 2020; 36(4):485–91. doi: 10.1007/s00383-020-04634-y.
89. Loff S, Wirth H, Jester I, Hosie S, Wollmann C, Schaible T et al. Implantation of a cone-shaped double-fixed patch increases abdominal space and prevents recurrence of large defects in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2005; 40(11):1701–5. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2005.07.007.
90. Vaughn AE, Lyttle BD, Louiselle AE, Cooper E, Niemiec SM, Phillips R et al. Muscle Flap Technique Safe for On-ECMO Congenital Diaphragmatic Hernia Repair. *J Pediatr Surg* 2024; 59(5):962–8. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2023.11.022.

91. Kamiyama M, Usui N, Tani G, Soh H, Kamata S, Nose K et al. Postoperative chylothorax in congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr Surg* 2010; 20(6):391–4. doi: 10.1055/s-0030-1261956.
92. Costa KM, Saxena AK. Surgical chylothorax in neonates: management and outcomes. *World J Pediatr* 2018; 14(2):110–5. doi: 10.1007/s12519-018-0134-x.
93. Da Costa KM, Saxena AK. Congenital diaphragmatic hernia repair analysis in relation to postoperative abdominal compartment syndrome and delayed abdominal closure. *Updates Surg* 2021; 73(6):2059–64. doi: 10.1007/s13304-021-00980-1.
94. Schrottenberg C von, Deeg S, Weiss C, Adam R, Wessel LM, Boettcher M et al. Long-Term Evaluation of Gastroesophageal Reflux in Neonates with and without Preventive Anti-reflux Surgery at the Time of Congenital Diaphragmatic Hernia Repair. *Children (Basel)* 2022; 9(8). doi: 10.3390/children9081137.
95. Macchini F, Raffaelli G, Amodeo I, Ichino M, Encinas JL, Martinez L et al. Recurrence of Congenital Diaphragmatic Hernia: Risk Factors, Management, and Future Perspectives. *Front Pediatr* 2022; 10:823180. doi: 10.3389/fped.2022.823180.
96. Orlinky R, Land S, Flohr S, Rintoul N, Goldshore M, Hedrick HL. Birth Admission Length-of-Stay and Hospital Readmission in Children With Congenital Diaphragmatic Hernia. *J Pediatr Surg* 2023; 58(12):2368–74. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2023.08.002.