

**Diplomarbeit**

**Chirurgische Komplikationen nach Korrektur  
angeborener Zwerchfellhernien in der Neonatalperiode**

eingereicht von

**Claudia Altmann**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

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

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinik für Kinder- und Jugendchirurgie Linz**

unter der Anleitung von

**Dr. med. univ. Simon Kargl**

**Priv.-Doz. Dr.med.univ. Johannes Schalamon**

*Eidesstattliche Erklärung*

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

*Graz, am 10.01.2019*

*Claudia Altmann eh*

## Danksagungen

Mein besonderer Dank geht vor allen an meinen Hauptbetreuer Dr. med. univ. Simon Kargl für seine ausgezeichnete Betreuung während allen Phasen der Erstellung der Diplomarbeit. Ich konnte jederzeit mit meinen Fragen und Anliegen an ihn herantreten. Weiters möchte ich mich bei Priv.-Doz. Dr.med.univ. Johannes Schalamon für die unkomplizierte und rasche Abwicklung der Formalitäten bedanken.

Durch diese gute Betreuung konnte ich im Zuge dieser Diplomarbeit Erfahrungen für das wissenschaftliche Arbeiten sammeln und auf diese Weise viel für meine zukünftige Arbeit lernen.

Ich möchte mich auch bei meinen Eltern für die Unterstützung während des gesamten Studiums bedanken. Auch während der Erstellung der Diplomarbeit konnte ich auf ihre volle Unterstützung vertrauen.

Ich möchte mich auch bei Christoph Papula für seine großartige Unterstützung während der ganzen Studienzeit bedanken.

Am Schluss möchte ich noch allen Freunden, welche mich durchs Studium begleitet haben, danken.

## Zusammenfassung

**Einführung:** Die angeborene Zwerchfellhernie ist eine seltene Erkrankung, welche bei ca. 1:3000 Neugeborenen auftritt. Die Zwerchfellhernie präsentiert sich mit unterschiedlichen Symptomen, welche je nach Größe der Hernie variieren. Die Symptome reichen von beschwerdefreien Patientinnen und Patienten bis hin zu Patientinnen und Patienten mit lebensbedrohlicher Dyspnoe. Bei Patientinnen und Patienten mit angeborener Zwerchfellhernie wird nach Stabilisierung des Herz-Kreislaufsystems eine operative Korrektur der Zwerchfellhernie durchgeführt. Hierbei werden die herniierten Organe reponiert und die Bruchlücke im Zwerchfell verschlossen; je nach Bedarf ist die Verwendung eines Patches notwendig. Obwohl die Zwerchfellhernie meist mit einem chirurgischen Eingriff korrigiert ist, benötigen viele Kinder Reoperationen aufgrund chirurgischer Komplikationen oder Begleiterkrankungen.

Das Ziel dieser Studie war es, die chirurgischen Komplikationen und Reoperationen nach Korrektur angeborener Zwerchfellhernien in der Neonatalperiode an der Abteilung für Kinderchirurgie in Linz zu erfassen und darzustellen.

**Methode:** Es handelt sich um eine retrospektive Single-Center-Studie. Es wurden Patientinnen und Patienten mit angeborener Zwerchfellhernie inkludiert, die zwischen 2007 und 2017 an der Abteilung behandelt wurden. Nicht in die Studie aufgenommen wurden Patientinnen und Patienten mit Congenital Diaphragmatic Eventration (CDE). Über die chirurgische Datenbank sowie Aufarbeitung der Krankengeschichten wurden pränatale und postnatale Daten wie Begleiterkrankungen und chirurgische Komplikationen erfasst.

**Ergebnisse:** Von 56 Patientinnen und Patienten mit angeborener Zwerchfellhernie waren: 40 (71,43 %) männlich und 16 (28,07 %) weiblich. 11 (19,64 %) Kinder sind verstorben. Lokalisation der Zwerchfellhernie: 43/56 (76,79 %) links, 12/56 (21,43 %) rechts, 1/56 (1,79 %) beidseits, 24 (42,86 %) Leber intrathorakal

Operative Behandlung:

50/56 (89,29 %) Patientinnen und Patienten wurden operiert, davon benötigten 8/56 (14,29 %) eine ECMO Therapie

Begleiterkrankungen:

- 8 (14,29 %) keine Begleiterkrankung

- 20 (35,71 %) kardiale Begleiterkrankung
- 3 (5,36 %) Thoraxdeformität

Reoperationen: Bei 21/50 (42 %) Patientinnen und Patienten waren neuerliche chirurgische Eingriffe notwendig, davon 1/50 (2 %) Patient mit spätem Zwerchfellhernienrezidiv. Bei 8/50 Kindern waren aufgrund chirurgischer Komplikationen akute Reoperationen notwendig. Am häufigsten fand sich hier ein Strangulationsileus (5/50).

**Schlussfolgerung:** Die an der Kinderchirurgie Linz durchgeführte Studie zeigt, dass die Rezidivrate bei 2 % liegt und somit im Schnitt niedriger ist als bei anderen Studien angegeben. Weiters ist die Mortalität im Vergleich zu anderen Studien niedriger. Akute chirurgische Komplikationen nach operativer Korrektur angeborener Zwerchfellhernien treten mit 16 % relativ selten auf. Es handelt sich vor allem um Fälle mit Strangulationsileus. Insgesamt ist der Anteil an Kindern, die nach Korrektur einer Zwerchfellhernie einen weiteren chirurgischen Eingriff benötigen, mit 42 % erstaunlich hoch. In unserem Kollektiv führten die chirurgischen Komplikationen nach Korrektur angeborener Zwerchfellhernien zwar zu einer beträchtlichen Morbidität, jedoch ohne Erhöhung der Mortalität.

## Abstract

**Backgrounds/Aims:** Congenital diaphragmatic hernia is a rare congenital disease presenting various symptoms, depending on the size of the diaphragmatic hernia. Some patients may be free from symptoms while others suffer from life-threatening dyspnoea. After stabilisation the patients undergo surgery to correct the congenital diaphragmatic hernia: after repositioning of herniated organs the hernia is closed with sutures or with the help of a patch.

In this study we take a closer look at surgical complications after congenital diaphragmatic hernia repair in the Department of paediatric surgery at the Kepler Universitätsklinikum in Linz.

**Methods:** This is a retrospective single centre study. All patients presenting congenital diaphragmatic hernia from 2007 to 2017 were included. Patients with congenital diaphragmatic eventration were excluded. Surgical database and clinical records of patients were reviewed for pre- and postnatal data, especially surgical complications after correction of congenital diaphragmatic hernia in the neonatal period.

**Results:** from 56 patients with congenital diaphragmatic hernia:

40 (71,43 %) were male and 16 (28,07 %) female. 11 (19,64 %) patients died.

Localisation: 43/56 (76,79 %) left, 12/56 (21,43 %) right, 1/56 (1,79 %) with hernia on both sides, 24 (42,86 %) patients with intrathoracic liver

Surgery:

50/56 (89,29 %) underwent surgery, 8/56 (14,29 %) needed ECMO treatment, 21/50 (42 %) patients needed reoperation but only 1/50 (2 %) patient presented diaphragmatic hernia recurrence.

Comorbidities:

- 8 (14,29 %) patients had none
- 20 (35,71 %) patients with cardiac comorbidities
- 3 (5,36 %) patients with chest wall deformities

Reoperation: 21/50 (42 %) patients needed further surgical procedures, 1/50 (2 %) patient had a late recurrence. 8/50 children needed urgent reoperation due to surgical complications. The most frequent was strangulation ileus (5/50).

**Conclusion:** In ten years, there has only been one (2 %) recurrence in 50 patients. Compared to other studies, this number is low. Acute surgical complications occurred in 16% of the cases; strangulation ileus was the most frequent diagnosis in these patients. Overall 42% of the patients required further surgical procedures after closure of a congenital diaphragmatic hernia. Surgical complications certainly raised morbidity but had no impact on mortality. Therefore, these surgical complications seem to represent a manageable problem.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	ii
Zusammenfassung .....	iii
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis .....	vii
Glossar und Abkürzungen .....	ix
Abbildungsverzeichnis .....	x
Tabellenverzeichnis .....	xi
1 Einleitung .....	12
1.1 Allgemeines .....	12
1.2 Embryologie.....	13
1.3 Entstehung der Zwerchfellhernie in der pränatalen Periode.....	14
1.4 Pränatale Diagnostik .....	15
1.5 Pathologie .....	17
1.5.1 Lunge .....	17
1.5.2 Abdomen .....	18
1.5.3 Herz .....	18
1.5.4 Genetik und Anomalien.....	19
1.6 Klinische Zeichen und Symptome .....	20
1.7 Differentialdiagnosen.....	22
1.7.1 Kongenitale zystische Malformation der Lunge .....	23
1.7.2 Hiatushernie.....	23
1.7.3 Lungensequester .....	24
1.7.4 Relaxatio diaphragmatica .....	24
1.8 Pränatale invasive Therapie der kongenitalen Zwerchfellhernie.....	25
1.9 Geburt .....	27
1.10 Postnatale Therapie .....	27
1.10.1 Postnatales Management .....	27
1.10.2 ECMO.....	29
1.10.3 Abdominelle chirurgische Intervention .....	30
1.10.4 Thorakale chirurgische Intervention.....	32
1.10.5 Minimalinvasive thorakoskopische Intervention.....	32
1.10.6 Intrauterine Operation .....	33
1.11 Postoperative Komplikationen .....	33
1.12 Morbidität.....	34
1.13 Mortalität.....	36
2 Material und Methoden .....	37
3 Ergebnisse – Resultate.....	38
3.1 Verteilung der Patientinnen und Patienten .....	38
3.2 ECMO .....	38
3.3 Operation .....	39
3.4 Lage der Hernie.....	39
3.5 Anzahl und Gründe der Reoperationen.....	40
3.6 Begleiterkrankungen .....	42
3.7 Morbidität .....	45
3.8 Mortalität .....	45
4 Diskussion .....	46
4.1 Patientengut .....	46
4.2 Methoden .....	47
4.3 Pränataldiagnostik und Geburtsmodus .....	47



4.4	ECMO .....	48
4.5	Operation .....	48
4.6	Rezidive .....	49
4.7	Begleiterkrankungen .....	49
4.7.1	Pulmonale Hypertonie .....	49
4.7.2	GERD .....	50
4.7.3	Strangulationsileus .....	51
4.7.4	Kardiale Erkrankungen.....	51
4.7.5	Thoraxdeformitäten .....	51
4.7.6	Maldescensus testis .....	52
4.7.7	Weitere Morbiditäten.....	52
4.8	Mortalität .....	53
4.9	Nachbeobachtung.....	53
5	Literaturverzeichnis .....	55

## Glossar und Abkürzungen

APGAR-Score	Atmung, Puls, Grundtonus, Aussehen, Reflexe
ARDS	acute respiratory distress syndrome
ASD	Atriumseptumdefekt
CCAM	Kongenitale zystisch adenomatoide Malformation
CDE	congenital diaphragmatic eventration
CDH	congenital diaphragmatic hernia (angeborene Zwerchfellhernie)
CDH+	nicht-isolierte angeborene Zwerchfellhernie
CPAM	congenital pulmonary airways malformation
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
ELS	Extralobulärer Lungensequester
EXIT	ex utero intrapartum therapy
FETO	fetal endotracheal occlusion
FRC	Funktionelle Residualkapazität
GERD	gastrooesophageal reflux disease
H <sub>2</sub> O	Wasser
HFOV	Hochfrequenzoszillation
HFV	high-frequency ventilation
ILS	Intralobulärer Lungensequester
IRDS	infant respiratory distress syndrome
IVH	intraventrikuläre Hämorrhagie
KUK	Kepleruniversitätsklinikum
LHR	Lung-to-Head-Ratio
mmHg	Millimeter Quecksilber
MRT	Magnetresonanztomographie
NO	Stickstoffmonoxid
PaCO <sub>2</sub>	arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PaO <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck
pCO <sub>2</sub>	Kohlendioxidpartialdruck
PFO	persistierendes Foramen ovale
PIP	positiv inspiratory pressure
pO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
RV	Residualvolumen
RV/TLC-Ratio	Residualvolumen/Totalkapazität-Ratio
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
SSW	Schwangerschaftswoche
VSD	Ventrikelseptumdefekt

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ultraschallbild einer Zwerchfellhernie in der 28. SSW, Magenblase auf Höhe des 4-Kammerblicks .....	17
Abbildung 2: Thoraxröntgen eines Neugeborenen im OP vor Korrektur der angeborenen Zwerchfellhernie.....	22
Abbildung 3: Begleiterkrankungen .....	44

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: assoziierte genetische Syndrome.....	20
Tabelle 2: Reoperationsgrund.....	41
Tabelle 3: Begleiterkrankungen .....	43

# 1 Einleitung

Bei der Behandlung von Kindern mit angeborenen Zwerchfellhernien fällt auf, dass nicht wenige dieser Patientinnen und Patienten weitere operative Eingriffe benötigen. Bei diesen Reoperationen kann es sich zum einen um Akuteingriffe, wie etwa beim Bridenileus, handeln. Manche dieser Eingriffe erfolgen jedoch geplant, wie zum Beispiel die Korrektur eines Maldescensus testis.

Anhand der Daten der Patientinnen und Patienten mit angeborener Zwerchfellhernie, die an der damaligen Landes-Frauen und Kinderklinik Linz zwischen 2007 und 2017 versorgt wurden, wird die Problematik der chirurgischen Komplikationen, also jener Komplikationen, die eine chirurgische Intervention bedurften, beleuchtet.

## 1.1 Allgemeines

Das Zwerchfell ist nicht nur der wichtigste Atemmuskel, sondern trennt auch die Thoraxhöhle von der Peritonealhöhle. Diese Funktion ist bei der Zwerchfellhernie nicht gegeben.

Als angeborene Zwerchfellhernie wird meist eine Zwerchfelllücke mit oder ohne echtem Bruchsack sowie mit oder ohne Prolabieren der Organe des Abdominalraumes bezeichnet. Es gibt verschiedene Arten der angeborenen Zwerchfellhernie, welche sich über die Seite und anatomische Gegebenheiten einteilen lassen.

Die Häufigkeit der Zwerchfellhernie wird mit 1:2000 bis 1:3000 Lebendgeburten angegeben, wobei man aufgrund der hohen Zahlen an frühen Fehlgeburten sowie nicht diagnostizierten Schwangerschaften mit intrauterinem Fruchttod eine wohl höhere Inzidenz vermuten muss (1-8).

Angeborene Zwerchfellhernien kommen bei Mädchen und Jungen gleich häufig vor (3, 4). Sieht man sich jedoch die Statistik mit den Totgeburten an, dann sind Mädchen häufiger betroffen (5).

Zwerchfellhernien treten bei 80-85 % der Fälle auf der linken Seite auf (1, 3-6, 8, 9). Bilaterale Hernien kommen in 1-2 % der Patientinnen und Patienten vor (1, 3, 7, 8) und sind oft letal (4).

In 60 % der Fälle finden sich isolierte, angeborene Zwerchfellhernien. Diese isolierten angeborenen Zwerchfellhernien weisen als zusätzliche Anomalien lediglich die auf die Zwerchfellhernie zurückführbaren Veränderungen auf. Dies sind folgende Morbiditäten:

pulmonale Hypoplasie, offenes Foramen ovale (PFO), offener Ductus arteriosus, Malrotation oder inkomplette Rotation des Darmes, Maldescensus testis, Dextroposition des Herzens, Mitral- oder Trikuspidalklappeninsuffizienz und akzessorische Nieren. Nicht isolierte angeborene Zwerchfellhernien (CDH +) weisen zusätzlich komplexe Fehlbildungen auch in anderen Organsystemen, einzelne Genveränderungen oder chromosomale Anomalien auf. Die CDH + findet sich bei 40 % der Patientinnen und Patienten (9).

In nur < 2 % der Fälle kommt es zu einer familiären kongenitalen Zwerchfellhernie. Es wird sowohl von autosomalen rezessiven aber auch dominanten Vererbungsmustern berichtet (4, 5, 9).

Die Zwerchfellhernie wird in Verbindung gebracht mit Vitamin A-Mangel während der Schwangerschaft sowie Exposition mit Thalidomid (Contergan), Chinin, Nitrofen und Mephedron während der Schwangerschaft (5, 6, 8). Weiters sind Allopurinol und Mycophenolat-Mofetil aufgrund der Unterbrechung der Purin-Biosynthese mit der angeborenen Zwerchfellhernie assoziiert (8). Die Prävalenz der angeborenen Zwerchfellhernie ist nicht assoziiert mit dem Alter der Mutter (8).

## **1.2 Embryologie**

Das Zwerchfell entsteht in der Embryonalentwicklung aus Septum transversum, Pleuroperitonealmembranen, dorsalem Mesenterium des Ösophagus und aus Anteilen der Körperwand (8, 10). Das Septum transversum bildet sich aus viszeralem Mesoderm, welches auch das Herz umgibt und befindet sich in der kraniellen Wachstumsphase zwischen der primitiven Thoraxhöhle und der Bauchhöhle, wobei diese nicht vollständig voneinander getrennt werden. Diese freien Durchgänge neben dem Vorderdarm sind die Perikardioperitonealkanäle (10). In diese Perikardioperitonealkanäle wachsen die Lungenknospen vor. Durch deren schnelles Wachstum und das begrenzte Raumangebot dehnen sich die Lungen nach dorsal, ventral und lateral in das Mesenchym der Leibeswand aus. Dadurch wird die Leibeshöhle in die definitive Thoraxwand und die Pleuroperikardialmembran geteilt. In der Pleuroperikardialmembran befinden sich der N. phrenicus und der Stamm der Kardinalvenen. Dieser Stamm wird durch den Aszensus des Sinus venosus sowie durch den Deszensus des Herzens in die Mittellinie gebracht. Die Pleuroperikardialmembranen werden an beiden Seiten sehr dünn, verschmelzen mit der Lungenwurzel und miteinander. So entstehen schließlich Perikard- und Pleurahöhle (11).

Bei der Pleurahöhle befindet sich als Begrenzung nach kaudal eine Pleuroperitonealfalte, welche in der 7. Woche mit dem Septum transversum und dem Mesenterium des Ösophagus verschmilzt. Durch eine Ausweitung der Pleurahöhlen kommt es zur Vergrößerung der Pleuroperitonealmembranen. Myoblasten aus zervikalen Somiten wandern in dieser Phase ein und werden zur Muskulatur des Zwerchfells (11).

In der 4. Woche der Embryonalentwicklung befindet sich das Septum transversum noch auf Höhe der zervikalen Somiten, in der 6. Woche schon auf thorakaler Somiten-Ebene, und im 3. Monat befinden sich die dorsalen Anteile auf der Höhe des 1. Lendenwirbels. Somit können Teile des 3., 4. und 5. zervikalen Spinalnervs einwachsen. Diese bilden den N. phrenicus, welcher durch den Deszensus des Zwerchfells im Perikard beidseits zu liegen kommt. Die motorische und sensible Innervation des Zwerchfells kommt vom N. phrenicus. Die Pleurahöhlen dehnen sich in die Thoraxwand hinein aus. Damit sich das Zwerchfell passend vergrößern kann, werden Teile aus der Leibeswand miteinbezogen. Diese Muskelabschnitte werden von den dazugehörenden Interkostalnerven sensibel versorgt (11).

### **1.3 Entstehung der Zwerchfellhernie in der pränatalen Periode**

Der häufigste Zwerchfelldefekt ist die posterolaterale Zwerchfellhernie, auch Bochdalek-Hernie genannt. Diese entsteht durch das Ausbleiben des Verschlusses des Ductus pleuroperitonealis. Der Ductus pleuroperitonealis befindet entlang der lateralen Körperwand und verbindet die Pleurahöhle mit der Peritonealhöhle. Entweder die Pleuroperitonealmembran bildet sich nicht vollständig aus oder sie verschmilzt nicht oder fehlerhaft mit den anderen Zwerchfellanteilen, und somit bleibt der Ductus pleuroperitonealis bestehen. Der Ductus pleuroperitonealis soll sich am Ende des zweiten Entwicklungsmonates verschließen. Ist dieser in der zehnten Woche noch offen, können der Darm, welcher aus der Nabelschnur zurückverlagert wird, sowie andere Eingeweide in den Thorax eindringen. Da sich der rechte Ductus pleuroperitonealis früher schließt, geht man davon aus, dass dies der Grund für die viel häufigeren (85-85 %) linken posterolateralen Zwerchfellhernien ist (8, 10). Hier können Organe, wie z. B. Magen, Milz, Leber, Darm (11) aber auch die Niere (5), vollständig oder partiell in den Thorax eintreten. Die Eingeweide sind meist frei beweglich, d. h. sie können sich im Thorax sowie im Abdomen befinden (10). Bei linksseitigen Zwerchfellhernien findet sich häufig der Magen intrathorakal. Sowohl bei der rechtsseitigen als auch bei der linksseitigen Zwerchfellhernie können Teile der Leber nach intrathorakal hernieren. Bei beiden Seiten herniert der Darm

und verdrängt die Lunge, welche sich in der 14. bis 16. SSW in der Entwicklung befindet. Durch diese Beeinflussung in dieser sensiblen Phase kommt es zur Lungenhypoplasie, reduzierten Bronchienästen, pulmonaler Hypertension und zu starker Muskularisierung der pulmonalen Arterien (8). Je früher Organe in die Thoraxhöhle vordringen können, desto schwerer ausgeprägt ist die Lungenhypoplasie (4). Bei diesem Zwerchfelldefekt ist oftmals kein Bruchsack vorhanden (10).

Eine weitaus seltenere Form der Zwerchfellhernie ist die sternokostale oder parasternale Zwerchfellhernie. Bei dieser findet sich ein Bruchsack, welcher durch das Trigonum sternocostale (Foramen morgagni) in den Thorax eindringen kann. Große Defekte in diesem Bereich sind vergesellschaftet mit Körperwanddefekten wie Omphalozelen. In äußerst seltenen Fällen kann bei dieser Hernie das Herz in das Abdomen verlagert sein oder der Darm in das Perikard vordringen (10).

#### **1.4 Pränatale Diagnostik**

Ziel der pränatalen Diagnostik ist es die Zwerchfellhernie und eventuelle Begleitfehlbildungen zu erkennen und vor allem eine prognostische Einschätzung zu erlauben. Vor allem Letzteres gestaltet sich aufgrund der Heterogenität der Erkrankung durchaus schwierig.

Eine pränatale Diagnose mittels Ultraschall wird in ca. 60 % gestellt (7, 9). Andere Autoren geben Zahlen zwischen 46-97 % an (4). In Ländern mit routinemäßigem Screening wird die Diagnose häufiger vor der Geburt gestellt (3). In der pränatalen Diagnostik ist es wichtig, eine frühzeitige Aussage über die Größe und Seite der Hernie sowie Angaben zu hochrotierten Organen machen zu können. Dies kann über eine pränatale Ultraschalldiagnostik erfolgen, um bei erhärtetem Verdacht eine weitere Beurteilung mit Hilfe des MRTs zu veranlassen (1, 6). Verschiedene Zeichen können auf eine kongenitale Zwerchfellhernie hinweisen, wie z. B. Polyhydramnion, fehlende intraabdominelle Magenblase aber intrathorakale Magenblase, Mediastinalshift, Abweichen der Herzachse sowie sekundär ein Hydrops fetalis (3, 4, 6, 7), und sollten den Untersuchenden aufmerksam werden lassen. Zwerchfellhernien auf der rechten Seite des Fetus sind schwerer darzustellen, da die Leber eine ähnliche Echogenität besitzt wie die Lunge, und werden so oft nicht entdeckt (6, 7). Wird die Gallenblase im Thorax mittels Ultraschall entdeckt, ist dies ein sehr wahrscheinliches Zeichen für die rechtsseitige Zwerchfellhernie (6). Im Zuge dieser Diagnostik sollte die prognostisch bedeutsame Lung-to-Head-Ratio (LHR) von einem Pränatalmediziner/einer Pränatalmedizinerin berechnet



werden. Hier gibt es wiederum verschiedene Berechnungsmöglichkeiten, welche sich in der Inter- und Intraobserver-Variabilität unterscheiden (1). Eine schlechte Prognose haben Kinder mit einer LHR  $<1$  und einer Leberherniation (3, 6). Weitere Kriterien zur Einschätzung der Prognose sind das Vorhandensein assoziierter angeborener Anomalien und die Position der Leber (liver up). Mittels MRT lassen sich nicht nur die Lungenvolumina sondern auch die genaue Position der Organe, unter anderem der Leber, exakter bestimmen, was ebenfalls prognostischen Wert besitzt (1). Die Einschätzung des Outcomes der Zwerchfellhernie bleibt trotz verschiedener Prognosemodelle schwierig, was deren Nutzen zur Diskussion stellt (7).

Nach der Diagnose einer Zwerchfellhernie sollten eine Karyotypisierung sowie eine genetische Beratung der Eltern stattfinden, um etwaige weitere assoziierte Anomalien oder Syndrome zu entdecken (5).

Sollten bei den Untersuchungen weitere Anomalien festgestellt werden, die nach der Geburt letal sind, sollte mit der Mutter die Möglichkeit einer Beendigung der Schwangerschaft besprochen werden (6).

Eine gute und frühe Einschätzung der Zwerchfellhernie erlaubt es, die Eltern der ungeborenen Kinder zeitgerecht über die Erkrankung des Kindes, das erwartbare postnatale Procedere und, mit Einschränkung, die Prognose, aufzuklären. Dies ermöglicht nicht nur den Eltern, sondern dem gesamten, in die Behandlung eingebundenen Ärztinnen- und Ärzteteam sich auf das Kind vorzubereiten, um nach der Geburt das Neugeborene bestmöglich versorgen zu können. Hierbei wird empfohlen, einen Kaiserschnitt in einem Zentrum mit neonatologischer und kinderchirurgischer Betreuung zu machen, welches bei Bedarf auch eine ECMO-Therapie starten kann (4, 6, 7, 12, 13).



**Abbildung 1: Ultraschallbild einer Zwerchfellhernie in der 28. SSW, Magenblase auf Höhe des 4-Kammerblicks**

## **1.5 Pathologie**

### **1.5.1 Lunge**

Hinsichtlich der pathologischen Veränderungen der Lunge wird derzeit von einer „dual-hit“ Hypothese ausgegangen: Eine primär geschädigte Lunge wird sekundär durch die aufsteigenden Abdominalorgane verschoben, in ihrem Volumen begrenzt und bedrängt (1, 3, 7, 9). Dies resultiert in einer ipsilateralen Lungenhypoplasie. Allerdings kommt es auch kontralateral zu einer Hypoplasie der Lunge, wobei diese im Vergleich weniger stark ausgeprägt ist (9). Weiters kommt es bei der ipsilateralen Lunge, im Vergleich zur kontralateralen, zu gemindertem Lungengewebe, Rarifizierung der Lungengefäße und einer reduzierten Teilung der Bronchi (1, 3-5, 7, 9). In den pulmonalen Arterien und Arteriolen kommt es zu einer Vermehrung der Muskeln (3-5, 9). Viele Kinder mit großem Zwerchfelldefekt leiden unter einem pulmonalen Hypertonus, welcher durch die Strukturstörung an den Lungengefäßen verursacht wird. Im Vergleich dazu leiden Kinder

mit kleinen Defekten oder echten Hernien mit Bruchsack viel seltener an einem pulmonalen Hypertonus (1).

Durch den pulmonalen Hypertonus kann es postnatal zu einem atrialen und duktalem Rechts-links-Shunt kommen (persistierende fetale Zirkulation). Dies resultiert schließlich in einer Rechtsherzinsuffizienz, welche zu Hypoxämie, Azidose, Hyperkapnie und pulmonaler Hypertonie führt (4). Die Surfactant-Produktion ist fehlerhaft (4).

### **1.5.2 Abdomen**

Bei Kindern mit großen Zwerchfelldefekten kommt es meist zu einer Verlagerung eines großen Teils der Abdominalorgane in die Thoraxhöhle. Das dadurch entstandene geringere Volumen der verbliebenen Organe führt zu einer Ausbildung einer kleineren Abdominalhöhle, was beim Verschluss der Lücke und des Abdomens bedacht werden muss, da sonst ein erhöhter Druck im Abdomen zu einem abdominellen Kompartmentsyndrom führen kann. Bei einem abdominalen Kompartmentsyndrom kann eine Reduktion des Blutflusses in Vena cava inferior, Mesenterial- und/oder Nierengefäßen dramatische Folgen haben.

Bei kongenitalen Zwerchfellhernien kann es durch fehlende oder unvollständige Rotation des Darmes zu intestinalen Lageanomalien sowie zum Fehlen der Fixation der parenchymatösen Organe und Hohlorgane kommen. Oft liegt eine Nonrotation oder ähnliche Lageanomalie des Darmes vor, welche eventuell als Grund für Schwierigkeiten beim Nahrungsaufbau in der Phase nach der Operation gilt (1).

### **1.5.3 Herz**

Kardiale Anomalien haben eine hohe Inzidenz von ca. 25 % (1, 4).

Bei 3 % aller Patientinnen und Patienten mit angeborener Zwerchfellhernie tritt ein isolierter ASD auf. In 42 % der kardialen Anomalien liegt ein isolierter VSD, in 15 % eine Aortenbogenobstruktion, in 14 % eine univentrikuläre Anatomie und in 11 % eine Fallot-Tetralogie vor. Weitere Anomalien sind: total anomalous pulmonary venous return, double outlet right ventricle (DORV), Pulmonalstenose, Transposition der großen Arterien, ASD, Truncus arteriosus, Ebsteinanomalie der Trikuspidalklappe und weitere komplexe Fehlbildungen des Herzens. Von allen Patientinnen und Patienten mit kardialen Anomalien weisen 31 % der Patientinnen und Patienten eine rechtsseitige Zwerchfellhernie auf. Dies ist im Gegensatz zu Patientinnen und Patienten ohne Herzanomalien häufiger, da diese nur

in 21 % der Fälle auftritt. Warum zwischen den beiden Patientinnen- und Patientengruppen dieser Unterschied auftritt, ist noch nicht vollständig geklärt (14). In der Neugeborenen-Echokardiographie kann eine linksventrikuläre Hypoplasie sowie eine verminderte Auswurfleistung des linken Ventrikels festgestellt werden (1, 4)

#### **1.5.4 Genetik und Anomalien**

Die Rate an chromosomalen Anomalien liegt bei Kindern mit angeborener Zwerchfellhernie bei ca. 30 % und inkludiert folgende Anomalien: Trisomie 13, Trisomie 18, Trisomie 21, Turner Syndrom (1, 3-7) sowie chromosomale Deletionen an den Chromosomen 1q, 8p und 15q (4). Weiters wird die Zwerchfellhernie mit dem Fryns Syndrom (1, 3, 7, 9), Beckwith-Wiedemann Syndrom (1, 6, 7, 9), CHARGE Syndrom (1, 7, 9), Craniofrontonasal Syndrom (X-chromosomale Vererbung) (7, 9), Denys-Drash Syndrom (6, 7), Donnai-Barrow Syndrom (DBS) oder auch faciooculoacusticorenalsyndrome (FOAR), durch eine LRP2 Mutation ausgelöst (7, 9), dem Simpson-Golabi-Behmel Syndrom (X-chromosomal) (6, 7, 9), thorakoabdominalen Syndrom (7), Del (4)(p16) oder Wolf-Hirschhorn Syndrom (7, 9), Coffin-Siris (6, 9) und Cantrell Syndrom (1, 3, 5) assoziiert.

Das Pallister-Killian Syndrom oder Isochromosom 12p oder auch Tetrasomie 12p (3, 7, 9) hat die verschiedensten Ausprägungen von milder fazialer Dysmorphie bis Zwerchfellhernien und andere Malformationen, welche auch eventuell nicht mit dem Leben vereinbar sind. Etwa 10-20 % dieser Kinder mit Tetrasomie 12p weisen eine angeborene Zwerchfellhernie auf, welche postnatal diagnostiziert wird. Bei 33 % der pränatal diagnostizierten Patientinnen und Patienten tritt eine Zwerchfellhernie auf. Mögliche Hinweise auf ein Pallister-Killian Syndrom sind hyperpigmentierte Streifen der Haut, grobe Fascies, beidseits schütteres Haar und mentale Retardierung. Pränatal können Polyhydramnion, Ödeme und verkürzte Extremitäten auf eine Tetrasomie 12p hinweisen. Ein Karyogramm aus stimulierten Lymphozyten kann ein Pallister-Killian Syndrom nicht ausschließen, da die Existenz des überzähligen Isochromosoms nicht sicher nachweisbar ist (9).

Alle totgeborenen Kinder mit angeborener Zwerchfellhernie weisen weitere Malformationen auf. Zu den häufigsten zählen Neuralrohrdefekte sowie Herzfehler (5). Bei den meisten Kindern mit isolierten Zwerchfellhernien kommt es zu einer de-novo Mutation. Aufgrund der Komplexität kann es an den unterschiedlichsten Orten der DNA

zu einer de-novo-Mutation kommen. Durch diese de-novo Mutationen ist ein Risiko für Geschwisterkinder bei 1-2 % auch eine angeborene Zwerchfellhernie zu bekommen (9). Es wird empfohlen bei Kindern, welche Anomalien oder einen passenden Phänotyp aufweisen, eine passende Karyotypisierung oder einen Microarray, je nach vermuteter Erkrankung, durchzuführen, um eine genaue Diagnose der CDH + stellen zu können (9).

Assoziierte genetische Syndrome
Trisomie 13
Trisomie 18
Trisomie 21
Turner-Syndrom
Fryns Syndrom
Beckwith-Wiedemann Syndrom
CHARGE Syndrom
Craniofrontonasal Syndrom [X-chromosomale Vererbung]
Denys-Drash Syndrom
Donnai-Barrow Syndrom oder faciooculoacusticorenal syndrome durch LRP2 Mutation
Simpson-Golabi-Behmel Syndrom [X-chromosomal]
Thorakoabdominales Syndrom
Wolf-Hirschorn Syndrom [Del (4)(p16)]
Coffin-Siris
Cantrell Syndrom
Pallister-Killian Syndrom [Isochromosom 12p oder Tetrasomie 12p]

**Tabelle 1: assoziierte genetische Syndrome**

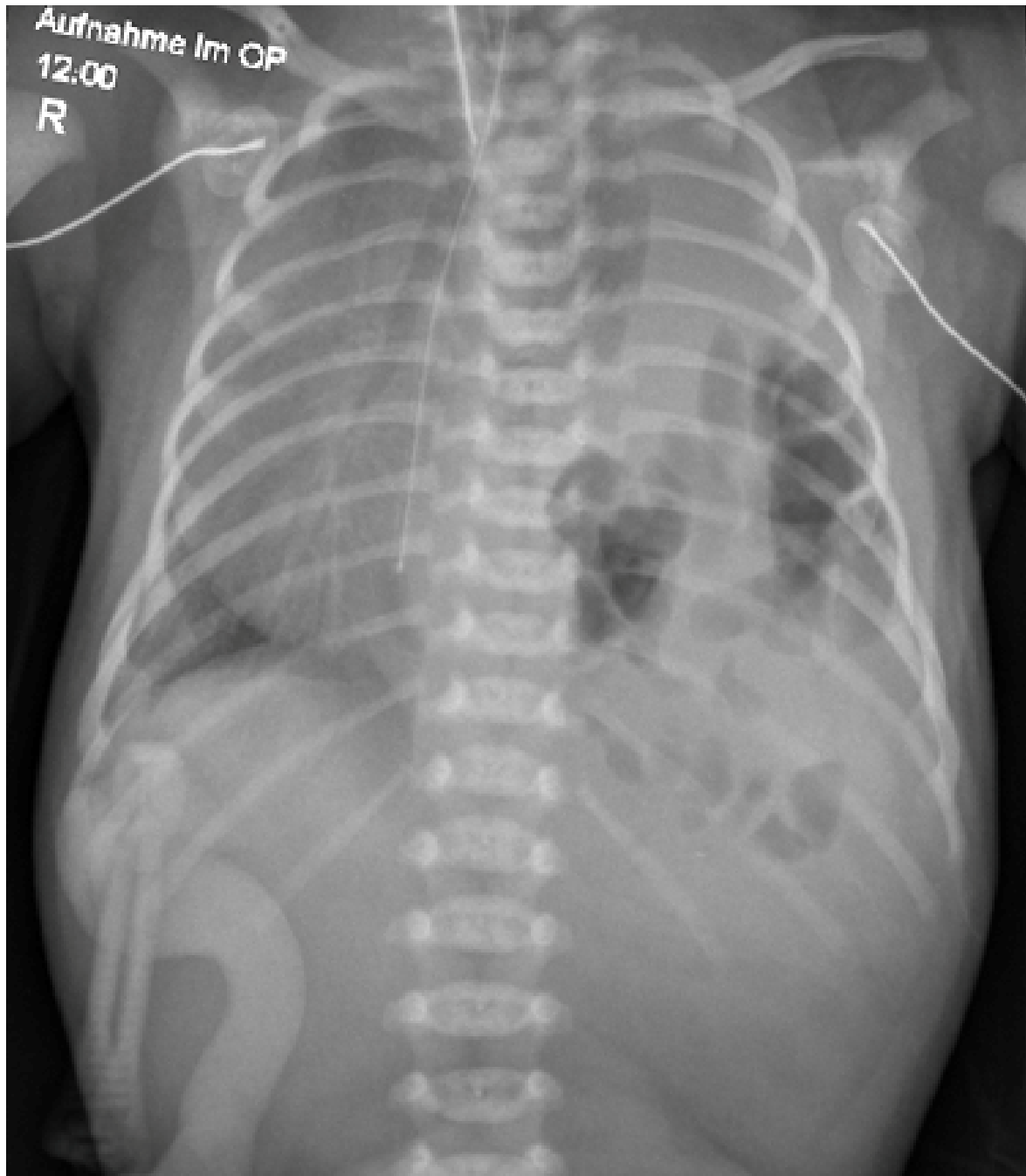
## **1.6 Klinische Zeichen und Symptome**

Das klinische Erscheinungsbild der angeborenen Zwerchfellhernie variiert sehr stark zwischen fast symptomlosen Kindern, welche möglicherweise erst nach Wochen bis zu Jahren diagnostiziert werden und Kindern, welche sofort nach der Geburt an lebensbedrohlicher Dyspnoe und Zyanose leiden. Die Ausprägung der Symptome hängt von der Größe der Hernie und dem Zeitpunkt der Verlagerung der Organe in den Thorax ab (1, 6). 10-20 % der Neugeborenen mit Zwerchfellhernie weisen erst nach 24 Stunden Symptome auf (6). Kinder, welche erst spät eine Symptomatik aufweisen, haben eine sehr gute Prognose (3).

Die Symptome der postpartal symptomatischen Zwerchfellhernie sind Dyspnoe, Zyanose und pulmonaler Hypertonus. Es finden sich ein eingefallenes Abdomen sowie Darmgeräusche im Thorax und ein Fehlen der Atemgeräusche in der betroffenen basalen Thoraxhälfte. Durch Verdrängen der Thoraxorgane kommt es zu einem Mediastinalshift, die resultierende Herzverlagerung kann mittels Auskultation und Perkussion

wahrgenommen werden (1, 7). Manche Kinder zeigen einen Fassthorax und Kahnbauch (4).

Bei sekundär symptomatischen kongenitalen Zwerchfellhernien jenseits der Neonatalperiode kann es zu Darmpassagestörungen, chronischen Bauchschmerzen und Pleuraergüssen kommen. Es kommt, wie bei einer primär symptomatischen Zwerchfellhernie, zur Mediastinalverlagerung sowie zur Verlagerung des Herzens, welches mittels Auskultation und Perkussion erkannt werden kann. Weiters sind auskultatorische Darmgeräusche im Thorax sowie daraus resultierendes Fehlen der Atemgeräusche in der basalen Thoraxhälfte feststellbar (1). Darüber hinaus können sich ganz unspezifische Symptome wie Diarrhoe, Anorexie, Erbrechen und Gedeihstörungen manifestieren (6). Da oft sehr kleine Lücken erst im Säuglingsalter mit unspezifischen Symptomen auffällig werden, ist bei einer Darmpassagestörung eine Diagnose mittels Magen-Darm-Passage sinnvoll. Bei Röntgenbildern, welche eine kleine zystische Struktur über dem Zwerchfell aufweisen, sollte man von einer Punktion absehen, da es sich um eine nicht erkannte Zwerchfellhernie handeln kann, bei welcher die Darmschlinge in Folge von erhöhtem intraabdominellen Druck in den Thoraxraum verlagert werden konnte (1). Indirekte radiologische Zeichen können auf eine Zwerchfellhernie hinweisen: etwa eine falsche Lage einer nasogastralen Sonde, Nabelvenenkatheter oder Nabelarterienkatheter. Diese können den ausschlaggebenden Hinweis für die weitere Diagnostik einer Zwerchfellhernie bringen (15).



**Abbildung 2: Thoraxröntgen eines Neugeborenen im OP vor Korrektur der angeborenen Zwerchfellhernie**

### **1.7 Differentialdiagnosen**

Im Vergleich zur angeborenen Zwerchfellhernie kommen Abnormalitäten des unteren Respirationstraktes relativ selten, in 1:10000 bis 1:35000 Lebendgeburten, vor (16).

Als Differenzialdiagnosen für die angeborene Zwerchfellhernie sind folgende Erkrankungen in Betracht zu ziehen: zystische Lungenerkrankungen wie die zystisch adenomatoide Malformation (CPAM: Congenital Pulmonary Airway Malformation) und

mediastinale zystische Erkrankungen wie Teratome, neuronale Zysten, bronchogene Zysten und thymoide Zysten.

Weiters kann sich eine Agenesie der Lunge im Ultraschall ähnlich einer Zwerchfellhernie präsentieren, da es dabei zu einem Shift des Mediastinums kommt (6).

### **1.7.1 Kongenitale zystische Malformation der Lunge**

Die kongenitale zystische Malformation der Lunge (CCAM) oder Congenital Pulmonary Airways Malformation (CPAM) ist eine Erkrankung der Lunge, welche sich durch multizystische Veränderungen darstellt. Weiters kommt es zu einer Proliferation der bronchialen Strukturen. Die Inzidenz beträgt 1:11000-1:35000, wobei Männer etwas häufiger betroffen sind als Frauen (1). In 60 % der Fälle betrifft die CPAM die linke Lunge. In 96 % der Erkrankungen ist nur eine Lungenseite betroffen (1). Die kongenitale zystische Malformation der Lunge wird in fünf Typen unterteilt. Die makrozystische CPAM, welche mindestens eine Zyste mit einem Durchmesser von > 2 cm aufweisen muss. Die mikrozystische CPAM weist viele kleine, < 1 cm große Zysten auf, welche miteinander kommunizieren. Die solide CPAM ist eine luftleere Masse, welche schleimbildende Zellen beinhaltet und unreife, englumige Strukturen aufweist. Der peripher-zystische Typ sowie die azinäre Dysplasie sind äußerst selten. Pränatal kann es durch die Raumforderung zu einem Mediastinalshift sowie einer Verdrängung des Herzens auf die rechte Seite kommen. Zum größten Wachstum kommt es zwischen der 20. und 25. Schwangerschaftswoche (SSW). Danach kommt es meist zur Verkleinerung oder aber auch zu einer Regression der Erkrankung. Die postnatalen Beschwerden können je nach Ausprägung der Erkrankung extrem unterschiedlich ausfallen, von unauffälligen Neugeborenen bis hin zu Dyspnoe und Lungenversagen aufgrund schwerer Lungenhypoplasien (1).

### **1.7.2 Hiatushernie**

Bei der Hiatushernie wird zwischen axialer und paraösophagealer Hernie unterschieden.

Bei einer Hiatushernie gleiten Magenteile über den Hiatus oesophagicus. (1)

Die gleitende axiale Hiatushernie findet sich eher selten bei Kindern, kommt aber bei

Erwachsenen in bis zu 60 % der Fälle vor. Eine fixierte axiale Hiatushernie kann bei

Kindern mit langer Refluxsymptomatik, ösophageatischer Stenose und

Endobrachyösophagus vorkommen. Eine symptomatische Hiatushernie im Säuglings- bzw.



Kleinkindalter muss operativ behandelt werden, da konservative Methoden keine Heilung bringen. (1)

Der Upside-down-Stomach ist eine sehr seltene kongenitale Form der paraösophagealen Hiatushernie. Laut von Schweinitz et al. sind paraösophageale Hiatushernien häufig Komplikationen nach Fundoplicatio, da hier wahrscheinlich die Hiatuspfeilernähte oder Fixationsnähte des Magens am Zwerchfell insuffizient sind. Ist die paraösophageale Hiatushernie nicht symptomatisch, kann von einer Operation abgesehen werden. Bei Symptomen wie Druckgefühl nach dem Essen und Reflux muss an eine chirurgische Behandlung dieser Symptome gedacht werden, um die Einklemmung des Magens zu verhindern (1).

### **1.7.3 Lungensequester**

Bronchopulmonale Sequester sind Lungenabschnitte, welche keinen Anschluss an den Bronchialbaum aufweisen und nicht funktionierendes Lungengewebe beinhalten. Die Versorgung dieser Sequester wird über atypische Arterien gewährleistet, wie z. B. aus der thorakalen oder abdominellen Aorta. Die bronchopulmonalen Sequester werden in zwei unterschiedliche Formen eingeteilt, diese unterscheiden sich aber histologisch nicht: der häufige intrapulmonale Lungensequester (ILS) und der seltenere extrapulmonale Lungensequester (ELS) (1, 17). Der intrapulmonale Lungensequester befindet sich in einem Lobus, besitzt keine eigene Pleura und liegt in ca. 60 % der Fälle im linken unteren Lungenlappen (17).

Der extrapulmonale Lungensequester besitzt eine eigene Pleura und befindet sich außerhalb der Lunge. Am häufigsten befinden sich die extralobulären Lungensequester zwischen dem linken unteren Lungenlappen und dem Zwerchfell (18). Die Gefäßversorgung von ELS kommt in 80 % aus der thorakalen Aorta. Nur in ganz seltenen Fällen kommt es zur Verbindung zwischen ELS und dem Respirationstrakt oder dem Gastrointestinaltrakt (19). Selten können ELS auch unter dem Diaphragma auftreten und kommen in ca. 2-5 % aller Lungensequester vor. Diese infradiaphragmalen ELS treten in bis zu 50 % der Fälle mit anderen angeborenen Erkrankungen auf (19).

### **1.7.4 Relaxatio diaphragmatica**

Die Relaxatio diaphragmatica wird im Englischen als congenital diaphragmatic eventration (CDE) bezeichnet.

Die CDE zeigt sich in ca. 1:1400 Thoraxröntgen (20). Eine andere Studie beschreibt eine Häufigkeit von 2-10 %. Die Studienautorinnen und Studienautoren nehmen jedoch an, dass congenital diaphragmatic eventration häufiger vorkommt und nur aufgrund der häufigen asymptomatischen Verläufe nicht entdeckt werden (21). Da sich die Relaxatio diaphragmatica sehr unterschiedlich präsentieren kann, können hier keine genauen Zahlen bezüglich der Inzidenz der Erkrankung gemacht werden (20).

Die Klinik der Patientinnen und Patienten mit CDE kann der Klinik der Patientinnen und Patienten mit CDH sehr ähnlich sein (6). Es kann zu asymptomatischen Verläufen, Übelkeit und Erbrechen bis hin zu starken respiratorischen Problemen kommen (6, 20). Bei der CDE ist das Muskelgewebe des Zwerchfells, total oder nur partiell, durch fibroelastisches Gewebe ersetzt (20, 22). Man geht davon aus, dass entweder die Migration der Myoblasten gestört ist (20) oder der N. phrenicus beschädigt ist (6, 22) oder fehlt (22) und die Zwerchfellmuskulatur atrophiert durch die dadurch hervorgerufenen Inaktivität (6). Durch dieses elastische Gewebe kann dem Druck der abdominalen Organe nicht immer standgehalten werden, und so können sich Organe im Thoraxraum befinden, obwohl eine dünne trennende Schicht Diaphragma das vollständige Hernieren der Organe verhindert. Je nach Ausprägung der Symptome muss dieser Defekt operativ saniert werden (20). Dies kann über das Abdomen oder den Thorax erreicht werden, jedoch kann beim transabdominellen Zugang das ganze Zwerchfell besser begutachtet werden (6). Das Outcome der Patientinnen und Patienten ohne Lungenhypoplasie ist sehr gut. Die Mortalität hängt von der Schwere der Lungenhypoplasie ab (6).

### **1.8 Pränatale invasive Therapie der kongenitalen Zwerchfellhernie**

Ziel einer pränatalen Intervention bei Patientinnen und Patienten mit kongenitaler Zwerchfellhernie ist es, die Überlebenswahrscheinlichkeit jener Patientinnen und Patienten mit ungünstigen prognostischen Kriterien zu verbessern.

Eine pränatale Therapie kann mittels Ballonkatheterverfahren eingeleitet werden. Hierfür wird bei Feten mit einer LHR  $< 1$  zwischen der 26. und 29. SSW während einer Fetoskopie ein aufblasbarer Ballon intratracheal platziert. Die Mutter erhält für diesen Eingriff eine perioperative Tokolyse, Antibiotika und als Anästhesieverfahren entweder eine generalisierte Anästhesie oder ein Regionalanästhesieverfahren wie Spinalanästhesie oder aber auch eine Lokalanästhesie. Um den Trokar in der oberen Hälfte der Plazenta zu platzieren und die Trachea des Fötus in die richtige Position zu bringen, kann es notwendig

sein, das Kind mittels leichter äußerlicher Manipulation an die richtige Stelle zu bewegen. Befindet sich der Fetus, welcher mittels Ultraschall observiert wird, an der richtigen Stelle kann der Fetus mittels Fentanyl analgesiert und mittels Pancuronium immobilisiert werden. Als Therapie bei Bradykardien wird Atropin verwendet. Das Einsetzen des Ballons erfolgt mittels Tracheoskop. Mit einem 1,3 mm dünnen Endoskop wird über den Mund in die Trachea eingegangen, um den entfaltbaren Ballon zwischen Carina tracheae und Plica vocalis zu platzieren. Der Ballon wird mit isotonischem Magnetresonanzkontrastmittel gefüllt. Sollte es bereits zu einem Polyhydramnion gekommen sein, wird eine Amniondrainage zur Druckentlastung durchgeführt. Nach diesem Eingriff müssen die Mütter für 24 Stunden Bettruhe einhalten. Danach werden die Position des Ballons sowie das Wachstum des Kindes und die LHR alle 1-2 Wochen überprüft. Bei jeder erwarteten Frühgeburt wird ein Corticosteroidstoß verabreicht (23, 24). Durch die Gabe der Corticosteroiden wird die Lungenreife induziert (25). Um diese Lungenreife zu fördern, wird entweder Betamethason zwei Mal 12 mg i.m. mit einem Abstand von 24 Stunden oder Dexamethason vier Mal 6 mg i.m. mit einem Abstand von 12 Stunden verabreicht, um die Häufigkeit und Schwere des Atemnotsyndroms des Neugeborenen zu reduzieren (26).

Der eingesetzte Ballon wird dann ca. in der 34. SSW entfernt (23, 24). Dies kann über eine ultraschall-gezielte Punktion mit einer 20G Nadel, durch das Abdomen der Mutter, erfolgen oder mittels Tracheoskopie wie beim Einsetzen des Ballons (1, 3, 23, 24). Der Ballon kann auch im Rahmen der Geburt entfernt werden, mittels Tracheoskopie oder über eine ultraschall-gezielte Punktion mit Hilfe einer Nadel durch den Hals auf der Höhe der Cartilago cricoidea (23, 24). Die Entfernung des Ballons kann während der Sectio als EXIT-Procedure (ex utero intrapartum treatment) durchgeführt werden (1, 24); dabei verbleibt das Kind während der Entfernung des Ballons an der fetalen Zirkulation.

Das Ziel dieses Eingriffs ist, dass der Abfluss des pulmonalen Sekrets und der Amnionflüssigkeit verhindert wird und es somit zu einer Ausdehnung der Lunge kommt (1, 23). Dieser Gegendruck soll die Schwere der Lungenhypoplasie vermindern. Es kommt zu vaskulären Veränderungen und zu einer Dehnung des Lungengewebes (23).

Die temporäre Okklusion der Trachea führt also zu einer Lungenvergrößerung von LHR 0,7 auf 1,8 (1, 24).

Das postpartale Prozedere nach Entfernung des Ballons bleibt das gleiche wie in Fällen ohne FETO (24).

Die Risiken dieser Therapie sind vorzeitige Wehen (16,7 %) und Frühgeburtlichkeit (25 %), welche aber durch perkutane Verfahren durchaus reduziert wurden (1). In 8 % der Fälle kommt es zu einem Verschwinden der Luft im Ballon und somit zu einem nicht mehr funktionierenden Verfahren. Passiert dies kurz nach einer FETO, sollte der Ballon erneuert werden (23).

Eine mögliche Morbidität könnte eine Tracheamegalie mit bellendem Husten bei Belastung sein, jedoch konnte eine Studie zeigen, dass die Tracheamegalie keine klinischen Probleme verursacht (27).

## **1.9 Geburt**

Die Geburt von Feten mit angeborener Zwerchfellhernie kann sowohl vaginal als auch per Sectio erfolgen. Der Entbindungsmodus scheint keine entscheidende Rolle hinsichtlich des Outcome of Treatment zu spielen (13). Die Geburt soll an einem Zentrum mit häufigen Geburten von CDH Patientinnen und Patienten geplant und durchgeführt werden. An diesem Zentrum sollte auch die pränatale Diagnostik erfolgen. Sollte es zu einer Frühgeburt vor der 34. Woche kommen, ist eine Steroidgabe angezeigt. Die Geburt sollte, wenn möglich, rund um die 39. SSW erfolgen, wichtig ist aber hierbei die Anwesenheit eines vollständigen Teams an Neonatologinnen und Neonatologen, Gynäkologinnen und Gynäkologen sowie Kinderchirurginnen und Kinderchirurgen bei der Geburt (13).

## **1.10 Postnatale Therapie**

### **1.10.1 Postnatales Management**

Bei Frühgeburt oder vorzeitigen Wehen ist eine Steroidgabe zur Induktion der Lungenreife angezeigt (1, 25). Durch die Gabe von Kortikosteroiden kommt es zu einer Reduktion der perinatalen und neonatalen Sterblichkeit. Weiters reduzieren sich die Fälle an intraventrikulären Hämorrhagien (IVH), acute respiratory distress Syndrom (ARDS), systemischen Infektionen bis zu 48 Stunden postnatal, nekrotisierender Enterocolitis und die Anzahl an Kindern, welche eine mechanische Ventilation benötigen. Durch die Gabe von Kortikosteroiden erhöht sich das Risiko von Endometritis oder Chorioamnionitis nicht. Es gibt jedoch keine Verbesserung in Bezug auf chronische Lungenerkrankungen, verzögerte neurologische Entwicklungsstörung und Death into adulthood (25). Es gibt keine Evidenz, den Neugeborenen eine prophylaktische Surfactantgabe zukommen zu lassen (1). Neugeborene mit ungünstiger Prognose könnten von einer Surfactantgabe

profitieren; Surfactant muss dazu innerhalb der ersten 24 Lebensstunden verabreicht werden (4).

Wichtig ist die sofortige Intubation nach der Geburt, um eine Vergrößerung der Magenblase durch das Beatmen mittels Masken-Beutel-Beatmung zu verhindern (1, 4-7). Die Beatmung sollte als „gentle ventilation“ durchgeführt werden mit einer Druckbegrenzung von 20-25 mmHg. Die Neugeborenen können anfangs mit 100 % Sauerstoff versorgt werden, sollten aber so bald wie möglich mit einer geringeren Sauerstoffkonzentration beatmet werden. Das ideale Maß der Beatmung findet sich bei einer guten präduktalen arteriellen Sättigung von ca. 85-95 %. Höhere Sättigungen können zu einem Barotrauma führen, und es kann zu Folgeschäden aufgrund der Sauerstofftoxizität kommen (1, 3, 6). Ein präduktales  $pO_2$  von 60 mmHg und ein postduktales  $pO_2$  von 40 mmHg kann als Ziel empfohlen werden (3). Bei Komplikationen bei der Beatmung kann man auf eine Hochfrequenzoszillation (HFOV) übergehen (1, 7), vor allem bei Patientinnen und Patienten, die trotz Beatmung eine Hyperkapnie sowie Hypoxämie aufweisen oder einen hohen PIP von über 30 cm H<sub>2</sub>O benötigen (1, 4). Ein niedriger  $PaCO_2$  bewirkt eine Vasodilatation der Lunge (4). Ein Einsatz von Stickstoffmonoxid (NO) bei pulmonaler Hypertension führt zu einer Vasodilatation der Lunge und verbessert das Ventilations-Perfusions-Verhältnis (1, 4). Die Wirkung wird bei vorheriger Gabe von Surfactant nochmals gebessert. Durch das NO kann es zu einer Umkehr des duktales Shunts, welcher bei der pulmonalen Hypertonie vorherrscht, kommen (4). Die Effektivität von NO und HFOV wird kontrovers diskutiert (4, 6, 7). NO, Prostaglandin E1 und Prostacyclin werden als Relaxanzien für die glatte Muskulatur der Lunge eingesetzt, um so die pulmonale Hypertonie zu senken. Sildenafil wird kaum in der Akutsituation verwendet, kommt jedoch bei der Behandlung von chronischer pulmonaler Hypertonie zum Einsatz (1). Diese Maßnahmen der Beatmung werden sofort durchgeführt, um eine Azidose und Hypoxie und somit die Entstehung einer pulmonalen Hypertonie zu vermeiden (1). Sollte die Behandlung mittels der oben genannten Methoden nicht ausreichend sein und die pulmonale Situation des Kindes sich weiter verschlechtern, kann man die ECMO als Therapie in Betracht ziehen.

Als weitere Erstversorgung gilt es einen zentralvenösen, periphervenösen Zugang (1) oder einen Nabelvenenkatheter zu legen (4). Weiters wird ein arterieller Zugang in einer peripher gelegenen Arterie (1) oder aber auch ein Nabelarterienkatheter benötigt, um eine kontinuierliche Blutdruckmessung vornehmen zu können (4). Es kann zur  $PaO_2$  Messung nur der peripher arteriell gelegene Zugang verwendet werden, da dieser präduktal liegt und

somit die zerebrale Oxygenierung widerspiegeln kann. Weiters sollten die Kinder mit Blutdruckmonitoring ausgestattet werden, um somit auch diesen genau kontrollieren zu können. Es wird die Gabe von Sedativa, Analgetika und ausreichend Flüssigkeitszufuhr empfohlen, und bei Bedarf müssen inotrope Substanzen oder Vasopressoren eingesetzt werden (1, 3, 4). Die Flüssigkeitszufuhr sollte bei ca. 50 ml/kg/Tag liegen (3). Die kontinuierliche Gabe von Fentanyl und Midazolam kann den Verbrauch von Sauerstoff senken. Es kann bei Neugeborenen in den ersten Stunden zu einer stabilen Kreislaufsituation und nach 8 bis 16 Stunden zur Verschlechterung der Situation kommen. Dies nennt man Honeymoon-Phase, bei der sich eine persistierende pulmonale Hypertonie einstellen kann (1, 5, 6). Ein passender Harnkatheter sollte zur genauen Ausscheidungsaufzeichnung gelegt werden (4). Vor der Operation sollte eine Echokardiographie durchgeführt werden (4).

Man geht derzeit davon aus, dass der ideale Zeitpunkt für eine operative Reparatur der Zwerchfellhernie ca. 24 Stunden nach der Geburt ist, wobei sich das Neugeborene bis dorthin stabilisiert haben sollte (4). Jedoch kann man sagen, dass die Zwerchfellhernie bei guter neonatologischer Betreuung nicht mehr als chirurgischer Notfall gilt (4, 6).

### **1.10.2 ECMO**

Die extrakorporale Membranoxygenierung wird nur an großen Zentren verwendet. Sollte es nicht möglich sein einen PaO<sub>2</sub> über 40 mmHg und einen PaCO<sub>2</sub> unter 100 mmHg mittels Beatmung und Medikamenten zu erreichen, ist das Überleben des Kindes nicht möglich (1). Eine ECMO sollte bei Neugeborenen angewendet werden, die trotz maximaler Therapie einen präduktalen pO<sub>2</sub> < 50 mmHg und einen pCO<sub>2</sub> von > 50 mmHg aufweisen (3). Kinder, die an die ECMO angeschlossen werden sollen, sollten keine letalen kongenitalen Anomalien, inoperable Herzfehler oder große intrakranielle Hämorrhagien aufweisen (4). Als Kontraindikationen finden sich ein Geburtsgewicht unter 1800 g, da der Flow nicht ausreichend erreicht werden kann (1). Risikofaktoren, welche die Mortalität der Neugeborenen negativ beeinflussen können, sind: ein niedriger APGAR-Score, linksseitige oder beidseitige Zwerchfellhernie, weitere kongenitale Anomalien, niedrigeres Geburtsgewicht, niedriger pH-Wert, erniedrigter PaO<sub>2</sub>, die Notwendigkeit der sofortigen Therapie mittels ECMO und die Notwendigkeit der high-frequency ventilation (HFV) (28). Komplikationen der ECMO-Therapie können Konvulsionen (16 %), Blutungen im Katheterbereich (7,5 %) sowie Lungenblutungen (14 %) und intrazerebrale Blutungen (9 %) durch die erforderliche Heparinisierung sein. Bei der kongenitalen Zwerchfellhernie

benötigt man eine arteriovenöse ECMO, da man mit dieser den linken Ventrikel entlasten kann. Die venöse Kanüle kommt in den rechten Vorhof, und die arterielle Kanüle kommt in die A. carotis. Nach der Anlage der Kanülen muss die korrekte Lage radiologisch überprüft werden. Das mit Spenderblut angereicherte System wird an die frisch verlegten Kanülen angeschlossen. Über die Membranlunge, an welcher das Blut vorbeigepumpt wird, findet die Oxygenierung und Kohlendioxideliminierung statt. Die Erwärmung des Blutes findet noch vor Eintritt in den Körper statt, damit der Körper des Kindes nicht auskühlt. Mit einem Blutfluss von 2 l/min kann nun die Beatmung gestoppt und den Patientinnen und Patienten die Möglichkeit gegeben werden sich zu erholen. Ist die ECMO nicht mehr erforderlich, können die Kanülen entfernt werden (1).

Bei einer ECMO-Behandlung der Neugeborenen mit Zwerchfellhernie liegt die Überlebenswahrscheinlichkeit bei ca. 50 %. Auch bei der ECMO gibt es unterschiedliche Daten zur erhöhten Überlebenswahrscheinlichkeit. Jedoch werden hierbei erhöhte respiratorische Morbidität, geringeres Wachstum und neurologische Defizite angegeben (7). Je schwerer die Neugeborenen bei der Geburt sind und je länger die Schwangerschaft andauert, desto kleiner ist die Mortalität dieser Patientinnen und Patienten. Je größer die Neugeborenen auf ihr Gestationsalter waren, desto geringer war die Mortalität. Auch eine bilaterale oder linksseitige Hernie verschlechterten die Mortalität (28).

Die Mortalität der Neugeborenen unter ECMO hat sich in den letzten Jahren nicht verbessert. Es zeigt sich ein schlechteres Outcome der Patientinnen und Patienten unter ECMO als noch vor 10 Jahren. Dies könnte vor allem an einer veränderten Patientinnen- und Patientengruppe liegen. Die notwendige Behandlungsdauer der Neugeborenen mittels ECMO hat sich in den letzten Jahren verlängert und zeigt somit eine kränkeres Patientinnen- und Patientenkollektiv. Auch die Anzahl an intrakraniellen Hämorrhagien und respiratorischer Azidose haben sich gesteigert, aber im Ganzen zeigen sich weniger Komplikationen unter der ECMO-Therapie. Es sollte davon Abstand genommen werden die ECMO- Therapie willkürlich zu limitieren, da davon ausgegangen werden muss, dass die Patientinnen und Patienten eine schlechtere Ausgangsbasis bei Beginn der Therapie aufweisen und so eine länger Therapiedauer von Nutzen sein kann. (28).

### **1.10.3 Abdominelle chirurgische Intervention**

Dies ist die beliebteste Methode, um Zwerchfellhernien zu korrigieren, da man eine gute Sicht und daher auch einen leichteren Zugang zu den abdominalen Anomalien des Kindes hat (6). Bei der abdominalen chirurgischen Intervention kommt es zu einer Laparotomie,

welche meist mittels Oberbauchmittelschnitt mit Linksumschneidung des Nabels durchgeführt wird. Hierbei wird unter anderem der Musculus obliquus internus geschont, welcher danach für die Rekonstruktion des Zwerchfells verwendet werden könnte (1, 4). Es kommt weiters zur Defektdarstellung und Reposition, wobei die Reposition vor allem von der Milz entsprechend schonend durchgeführt werden muss, um diese nicht zu verletzen. Bei einer Bochdalek-Hernie liegt nach dem Schnitt der Defekt deutlich darstellbar vor dem Operierendem. Nach der Reposition der Organe und Lösung von Ladd'schen Bändern muss bei bestehender Malrotation eine Ladd'sche Operation durchgeführt werden (1, 4, 5).

Die dorsale Zwerchfelleiste wird dargestellt und sorgfältig präpariert. Die Ränder des Zwerchfelldefektes werden angefrischt, um eine bessere narbige Verheilung zu erreichen (1, 4). Bei der Möglichkeit einen primären Defektverschluss zu erreichen, wird dieser mit einem nicht resorbierbaren Material mit der Stärke 3-0 oder 4-0 verschlossen (1, 6). Wichtig dabei ist, dass der Defektverschluss spannungsfrei erfolgen muss, um eine Verkleinerung des abdominellen Raumes zu verhindern, da dieser aufgrund des Enterothorax bereits zu klein ist. Hier kann es bis zu einem abdominellen Kompartmentsyndrom kommen, und daher sollte das stets vermieden werden. Der nicht spannungsfreie Verschluss ist prädisponierend für ein Rezidiv. Für den spannungsfreien Verschluss bei größeren Lücken oder nicht ausreichendem Eigengewebe verwendet man ein dünnes Dualmesh aus Goretex, welches in Kegelform in die Lücke eingenäht wird, um dem Thorax weniger und für das Abdomen mehr Platz zu schaffen (1-3, 5, 6). Mögliche weitere Methoden zum Verschluss der Lücke können prärenale Faszien, der Latissimus dorsi sowie Muskelanteile der thorakoabdominalen Wand sein. Versorgungen mittels Muskelanteilen sollten bei Neugeborenen im kritischen Zustand nicht durchgeführt werden, da diese Operationen meist zu lange dauern (6). Ist ein spannungsfreier abdomineller Verschluss nicht möglich, muss temporär ein Patch in die Bauchdecke eingenäht werden (3, 5, 29). Die Mortalität der Patientinnen und Patienten, welche durch einen abdominellen Patch versorgt werden müssen, ist höher als bei Patientinnen und Patienten, bei denen dies nicht notwendig ist (29). Patientinnen und Patienten, welche eine Versorgung mittels Zwerchfellpatch benötigen, sind meist stärker von Komorbiditäten betroffen. Dies dürfte mit der Größe der vorhandenen Lücke zusammenhängen (29).



#### **1.10.4 Thorakale chirurgische Intervention**

Diese Operationsmethode kann gewählt werden bei kleinen Zwerchfellhernien oder bei spät diagnostizierten Hernien (1, 4), bei denen sich der Darm durch den Defekt einfach zurückschieben lässt und man so eine Sicht auf den Defekt bekommt und diesen dann verschließen kann (1). Es wird empfohlen, die Operation nur bei Patientinnen und Patienten mit orthotroper Lage der Leber durchzuführen. Eine wichtige Komplikation bei dieser Operationsmethode können die Volumenprobleme im Bauchraum sein, wobei man hierbei dann nicht auf einen abdominellen Patch zurückgreifen kann, um den Druck zu verringern (1).

#### **1.10.5 Minimalinvasive thorakoskopische Intervention**

Die minimalinvasive thorakoskopische Korrektur der Zwerchfellhernien wird in den letzten Jahren vermehrt verwendet. Dieser Eingriff sollte nur bei stabilen Patientinnen und Patienten mit kleinen Defekten und einer orthotropen Leber in Erwägung gezogen werden. Weiters sind Neugeborene, welche mit ECMO oder HFOV versorgt werden, hämodynamisch zu instabil, um an ihnen eine Thorakoskopie im sicheren Rahmen ohne Gefahr von zerebraler Hypoxie durchzuführen (1).

Bei dieser Operationsmethode wird in der mittleren Axillarlinie im 3. ICR der Optiktrokar platziert und die Arbeitstrokare werden im 1.-2. ICR jeweils unterhalb der Mamille eingebracht. Sollte bei der Patientin oder dem Patienten durch die Seitenlage eine hämodynamische Instabilität entstehen, sollte unverzüglich konvertiert und die Patientin oder der Patient beobachtet werden. Können sich der Kreislauf und die Blutgase nach einer Gewöhnungsphase wieder erholen, wird für die Reposition des Enterothorax eine maximale Muskelrelaxation notwendig. Bei der Reposition muss vor allem bei der Milz achtgegeben und darf diese nicht direkt berührt werden. Um die Milz anzufassen, ist hier der Hilus als Position geeignet. Die Zwerchfellränder werden bei guter Sichtbarkeit angefrischt und mit nicht resorbierbaren Nähten genäht. Sollte ein dreieckförmiger Defekt vorliegen, welcher trotz gut geführter perikostaler Nähte zum Ausriss der Muskulatur führt, sollte man diesen mit einem Patch zur Verstärkung vernähen. Bei dorsalen, nicht darstellbaren Zwerchfelleisten sollte eine Konvertierung stattfinden, da ansonsten die Rezidivgefahr erhöht ist. Bei Patientinnen und Patienten mit größeren Defekten im Diaphragma, bei denen ein Patch eingenäht werden muss, kann dies auch bei dieser Methode erfolgen, jedoch kommt es zu verlängerten Operationszeiten aufgrund der Schwierigkeit dieser Operationsmethode. Weiters liegt die Rezidivrate bei diesen Kindern

über 20 % und daher kann eine minimalinvasive Therapie nicht empfohlen werden (1). Daher wird diese Methode eher bei Kindern mit geringem Ventilationsbedarf sowie bei spät diagnostizierten Fällen empfohlen (4).

### **1.10.6 Intrauterine Operation**

Intrauterine Operationen wurden mehrmals versucht, jedoch konnte 1998 gezeigt werden, dass es hier keinen verbesserten Outcome gegenüber Operationen am neugeborenen Kind gibt (4). Aufgrund der verbesserten Neugeborenenmedizin und der hohen Mortalität wurden die Versuche von Harrison aufgegeben (1).

## **1.11 Postoperative Komplikationen**

Eine mögliche postoperative Komplikation bei Zwerchfellhernien ist ein Chylothorax, welcher in der Literatur mit der Häufigkeit <5 % (3) bis 28 % (1, 4) beschrieben wird. Aufgrund von Verletzungen an den Lymphgefäßen kann es zum Austritt von Chylus in den Pleuraspalt kommen. Mittels Thoraxdrainage kann der Verschluss des Lymph-leaks gefördert werden; Volumen- und Eiweißersatz ist üblicherweise notwendig. Bei extremem und lange anhaltendem Chylothorax kann es in Einzelfällen über das Capillary Leak Syndrome zum Tod der Neugeborenen kommen (1).

Ausgedehnte Pleuraergüsse müssen bei einer starken Einschränkung der Atmung drainiert werden, und die Flüssigkeit sollte zur Untersuchung auf Lymphozyten, Albumin und Lipide ins Labor gesendet werden, um einen serösen Erguss vom Chylothorax unterscheiden zu können (3).

Ein Hernienrezidiv entsteht meist durch nicht ausreichendes Wachstum des muskulären Anteils des Zwerchfells mit Ausreißen des Goretex-Patch (1). Ein Zwerchfellhernienrezidiv tritt gehäuft zwischen dem 12. und 14. Lebensmonat und generell bis zum Ende des 2. Lebensjahres auf (1, 2, 30). Nach den ersten beiden Lebensjahren ist ein Hernienrezidiv wenig wahrscheinlich (2). In Kliniken, welche keine abdominelle Patchversorgung bei ihren Patientinnen und Patienten vornehmen, kommt es häufiger zu Rezidiven der Zwerchfellhernie (29). Die Korrektur des symptomatischen oder aber auch asymptomatischen, nur radiologisch sichtbaren Rezidivs ist eine Revision, bei welcher ein neuer Patch eingebracht wird. Der alte Patch kann an Ort und Stelle belassen werden (1). Die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv liegt bei 10-20 % (3). Andere Autoren geben Inzidenzen zwischen 5 und 50 % an (2, 30). Coppola et al. beschreiben eine

Operationsrate von 1/3 aller Patientinnen und Patienten. Inkludiert werden in diesen Zahlen zusätzlich zu den Rezidiven auch Operationen aufgrund von Thoraxdeformitäten, welche durch den Zug der korrigierten Hernie entstehen können (5). Da nach Korrektur einer angeborenen Zwerchfellhernie keine standardmäßigen Routineröntgen in der Nachsorge angefertigt werden, kann davon ausgegangen werden, dass es hier eine Zahl an nicht entdeckten asymptomatischen Rezidiven gibt (2). Möglicherweise tritt ein Rezidiv häufiger bei Patientinnen und Patienten, bei denen zum Zwerchfellverschluss ein Patch notwendig war (2, 4, 6, 7, 30), sowie nach langer Beatmungspflichtigkeit, ECMO (3) oder minimalinvasiven Operationen (2, 7, 31) auf. Neuere Daten jedoch zeigen, dass die Rezidivrate bei Kindern mit Patch nicht unbedingt höher sein muss als die bei Primärverschluss. Möglich ist hierbei, dass es sich nicht um ein Materialproblem handelt, sondern um die technischen Voraussetzungen des Operierenden (32). Auch die Verwendung der ECMO und der Zeitpunkt der Operation vor, während oder nach dieser Behandlung hat laut neueren Daten nicht unbedingt einen Einfluss auf die Rezidivrate (31). Rezidive können sich jedoch auch bei Patientinnen und Patienten mit primär verschlossenen Hernien ausbilden (30). Die Diagnose wird hier mittels Thoraxröntgen gestellt. Sollten Zweifel bestehen, kann auch ein CT oder MR durchgeführt werden (3).

### **1.12 Morbidität**

Die Daten der verschiedenen Zentren variieren bei den Angaben bezüglich der Mortalität und Morbidität sehr (2). Viele Kinder weisen zusätzlich genetische Veränderungen auf, welche in bis zu 30 % der Fälle vorkommen. Die betroffene Lunge wird immer ein reduziertes Lungenvolumen aufweisen, da sie keine neuen Alveolen mehr ausbilden kann. Weiters konnten Studien zeigen, dass ca. 41 % der betroffenen Kinder eine bronchopulmonale Dysplasie aufweisen und eine dauerhafte Sauerstoffversorgung benötigen (1, 3, 4). Von einer bronchopulmonalen Dysplasie wird bei einer länger als 56 Lebenstage andauernden Sauerstoffpflicht gesprochen. Gehäuft wird diese Situation bei Patientinnen und Patienten nach ECMO-Behandlungen vorgefunden. Wichtig ist hierbei eine passive Immunisierung gegen den RS-Virus sowie ein Schutz vor anderen Infekten, um akute Rebound-Situationen zu vermeiden. Sollte ein gastroösophagealer Reflux die Ursache für häufige Aspirationen sowie Infektionen sein, muss bei erfolgloser konservativer Therapie eine operative Therapie angestrebt werden (1). Es werden verschiedene Zahlen bezüglich der Häufigkeit von gastroösophagealem Reflux (GERD) berichtet, welche zwischen 20 % (1) und 40 % (4) liegen. Manche Autorinnen

und Autoren nennen den GERD, welcher mittels Fundoplicatio therapiert werden muss, als gravierend und beziffern diesen mit 9-24 % (2). Eine Theorie zur Entstehung eines GERD ist, dass ein Zug des eingenähten Patches an der Muskulatur des Hiatus vorliegt und hier zur Ausbildung eines Refluxes führen kann (1). Durch die Verwendung von kegelförmigen Patches konnte die Inzidenz von 23 % auf 20 % gesenkt werden (1). Die Inzidenz für GERD hängt mit einem Patch-Verschluss und der Defektgröße zusammen. Weitere mögliche Ursachen für die Entstehung eines GERD können eine abnormale Hiatusanatomie sowie ein veränderter gastroösophagealer Übergang sein. Ein Fehlen des His-Winkels, Herniation des Magens in den Thorax oder eine Ösophagusdilatation können dieses ebenfalls hervorrufen (7).

Viele dieser Neugeborenen mit gastroösophagealem Reflux entwachsen diesem Problem (4) und sollten primär nur konservativ betreut werden (3). Bei einer Persistenz des GERD kann aber eine Fundoplicatio notwendig werden (3).

Kinder mit angeborener Zwerchfellhernie weisen in den Jahren danach schlechtere Werte bei der Lungenfunktion auf. Je größer der Defekt bei den Patientinnen und Patienten ist und je intensiver die neonatale Therapie erfolgen musste, desto pathologischer sind auch die Lungenfunktionswerte. Bei den Patientinnen und Patienten bestehen Erhöhungen der FRC, RV oder RV/TLC Ratios. Eine Erhöhung des FRC korreliert mit der Länge der Therapie mittels NO-Inhalationen, mechanischer Beatmung und ECMO-Verwendung. Eine Überblähung der Lunge bleibt bei Patientinnen und Patienten mit angeborener Zwerchfellhernie bestehen (33).

Häufig beobachtet man eine Persistenz der pulmonalen Hypertension, welche in ein chronisches Stadium übergeht sowie obstruktive und restriktive Atemprobleme verursachen kann (1, 6). Weiters zeigt sich bei einem Drittel der Patientinnen und Patienten eine Entwicklung einer Trichterbrust (33 %) und eine Häufung an Skoliosen (1, 30). Andere berichten von 6-67 % der Fälle, die eine Deformität der Brust angeben (2). Die Anzahl an skelettalen Deformitäten findet sich bei Patientinnen und Patienten mit großer Hernie häufiger (30). Die Häufung von Brustdeformitäten liegt wahrscheinlich an einer engen Beziehung der Entwicklung von Thorax, Lunge und Diaphragma. Die Skoliose könnte auch durch den Zug an der Wirbelsäule durch das Diaphragma bedingt sein (3, 7). Dünndarmobstruktionen treten in 5-37 % der Fälle auf und werden meist durch Adhäsionen oder Volvulus verursacht (2, 4). Sie können jedoch auch durch eine Rezidivhernie entstehen (30). Die meisten dieser Fälle treten in den ersten Lebensjahren auf (2, 30).

Eine weitere mögliche Begleiterkrankung kann der Maldescensus testis sein. In der Bevölkerung tritt dieser in 1,5-3 % der Fälle auf (34), aber bei Patienten mit Zwerchfellhernie tritt dieser, je nach Literatur, in 18 % (34) bis 30 % (35) der Fälle auf. Die betroffene Seite der Zwerchfellhernie sowie des Maldescensus testis weisen einen starken Zusammenhang auf. Der Descensus der Hoden geschieht in einem zweiteiligen Prozess. Es kommt zur Rückbildung des kraniosuspensorischen Ligaments. Dieses Ligament ist an derselben Stelle angewachsen, an der dann die Pleuroperitonealfalte entsteht. Danach kommt es zu dem allseits bekanntem Descensus der Hoden. Es wird davon ausgegangen, dass die Häufung der Hodenhochstände durch die Nähe der embryonalen Entwicklung der beiden anatomischen Strukturen zustande kommt. Etwa 39 % der Kinder weisen weiters eine Gedeihstörung auf und liegen mit ihrem Gewicht unter der fünften Perzentile (1, 4, 6). Diese Gedeihstörungen können unter anderem auf den katabolen Stress in der neonatalen Phase, GERD, Einschränkung der Lungenfunktion und eine orale Aversion zurückzuführen sein, welche in ca. 25 % der Fälle berichtet wird. Somit ist die Gedeihstörung eine multifaktorielle Erkrankung (7). Ein Teil der Säuglinge weist auch neurologische Defizite auf (1, 4, 6, 7), wie z. B. Hörverlust (3, 4, 6), cerebrale Paralyse oder Sehstörungen (4), welche gehäuft bei Kindern mit ECMO-Behandlung auftreten (4, 7). Teilweise wird noch von Lernschwäche, kognitiven und Konzentrationsdefiziten, Hyperaktivität und Verhaltensproblemen berichtet (4).

### **1.13 Mortalität**

Eine genaue Angabe der Mortalität von kongenitalen Zwerchfellhernien ist schwer zu machen, da sich verschiedene Faktoren hier vereinen. Manche Kinder sterben noch in utero oder am Weg in ein Zentrum für Kinderchirurgie (4). Es kommt hier zu verschiedensten Zahlen, welche in einem Bereich von 40 bis 90 % liegen. Im Mittel wird eine Überlebensrate von 52 % angegeben (4). Durch die „versteckte Mortalität“ werden hier unterschiedlichste Daten verwendet. Daher geben die Kliniken die Zahlen zu den verstorbenen Kindern mit angeborenen Zwerchfellhernien unterschiedlich an. Dadurch sollte man beim Vergleich der unterschiedlichen Zahlen aufpassen, um hier ein ähnliches Patientengut zu vergleichen (7). Der persistierende pulmonale Hypertonus und die pulmonale Hypertonie führen zu dieser hohen Mortalitätsrate (2, 7). Sicher kann aber gesagt werden, dass die Seite der Hernie ausschlaggebend ist für die Mortalität der Patientinnen und Patienten. Kinder mit einer Zwerchfellhernie an der

rechten Zwerchfellhälfte haben eine höhere Mortalität als bei linksseitigen Zwerchfellhernien, jedoch findet sich die höchste Mortalität bei Patientinnen und Patienten mit beidseitiger Zwerchfellhernie (9).

## **2 Material und Methoden**

Es handelt sich um eine retrospektive Single-Center-Studie. Für die Durchführung der Studie wurde ein Ethikkommissionsantrag am Kepleruniversitätsklinikum im Juni 2018 gestellt, welcher positiv bewertet wurde.

Die Patientinnen und Patienten wurden aus der chirurgischen Datenbank mittels ICD-10 Codierung gesucht. Es wurden die Patientinnen und Patienten zwischen den Jahren 2007 bis 2017 inkludiert. Exkludiert wurden Patientinnen und Patienten mit Relaxatio diaphragmatica sowie Leistenhernien und axialen Gleithernien, welche fälschlicherweise durch die Suche mittels ICD-10 Codes in unserer ersten Datenanalyse vorhanden waren. Somit konnten insgesamt 56 Patientinnen und Patienten in die Studie inkludiert werden. Es wurden die demographischen Daten der Patientinnen und Patienten, LHR, Begleiterkrankungen, ECMO-Verwendung, Operationen sowie die genaue Position der Organe und Reoperationen aus den Patientinnen- und Patientenakten herausgesucht. Weiters wurde noch überprüft, ob die Kinder weitere Aufenthalte oder Termine an der Kinderklinik hatten, welche weitere Morbiditäten in Bezug auf die angeborene Zwerchfellhernie zum Vorschein bringen würden.

Es ergibt sich somit ein Follow-up von 1 bis max. 10 Jahren.

Es wurde eine Literaturrecherche mittels PubMed durchgeführt, sowie Bücher der Kinderchirurgie Linz und der Bibliothek der Medizinischen Universität Graz verwendet. Die Statistik sowie die Diagramme wurden mittels Excel Office 365 berechnet und erstellt.

### **3 Ergebnisse – Resultate**

Es wurden 56 Patientinnen und Patienten mit angeborener Zwerchfellhernie in die Studie inkludiert, welche im Zeitraum zwischen 2007 und 2017 an der Klinik für Kinderchirurgie des Kepler Universitätsklinikums behandelt wurden.

#### **3.1 Verteilung der Patientinnen und Patienten**

Von diesen 56 Patientinnen und Patienten waren 40 (71,43 %) männlich und 16 (28,07 %) weiblich.

Das durchschnittliche Alter der Patientinnen und Patienten am Tag der OP betrug 65 Lebensstage. Dieser ungewöhnlich hohe Durchschnittswert kommt durch die Inklusion von 10 Patientinnen und Patienten mit spät entdeckter Zwerchfellhernie (late-onset CDH) zustande. Durch die Verwendung des Medians zeigt sich, dass die OP durchschnittlich am 5. Lebenstag durchgeführt wurde.

Die Krankenhausaufenthaltsdauer liegt zwischen 1 und 263 Tagen und im Durchschnitt bei 45 Tagen. Hier sind auch die 11 verstorbenen Patientinnen und Patienten inkludiert, welche nur in 4 Fällen eine Operation erhielten.

Bei 32 Patientinnen und Patienten (57,14 %) wurde die Diagnose der Zwerchfellhernie pränatal gestellt. Die durchschnittliche Lung-to-Head-Ratio betrug 1,87. Bei den verstorbenen Patientinnen und Patienten lag die durchschnittliche Lung-to-Head-Ratio bei 1,43. Die höchste gemessene LHR betrug 2,89 und die niedrigste LHR lag bei 0,60. Dieser Patient erhielt in einem anderen Zentrum einen endotrachealen Ballon.

#### **3.2 ECMO**

Postpartal erhielten 8 (14,29 %) Patientinnen und Patienten eine ECMO Therapie, um ihnen die Zeit zu geben, sich zu erholen und die notwendige Stabilität für eine Operation zu erlangen. Jedoch wurde auch ein Patient an der ECMO operiert, da vor der Operation das Weaning nicht gelang. Zwei unserer Patientinnen und Patienten, welche eine Therapie mittels ECMO erhielten, erlitten eine Hirnblutung, jedoch ist keiner dieser Patienten verstorben. Die LHR dieser Patientinnen und Patienten, welche eine ECMO Therapie erhalten haben, liegt im Durchschnitt bei 1,53. Von unseren 11 verstorbenen Patientinnen und Patienten benötigten 4 (36,36 %) eine Therapie mittels ECMO.

### **3.3 Operation**

Bei 50 (89,29 %) Patientinnen und Patienten wurde eine Operation zur Korrektur der Zwerchfellhernie durchgeführt. Die Operation fand im Median am 5. Lebenstag statt, wobei es jedoch auch Patientinnen und Patienten mit spät diagnostizierter Zwerchfellhernie gab. Die früheste Operation erfolgte sofort am 1. Lebenstag, die am spätesten stattgefunden Operation erfolgte am 628. Lebenstag.

Intraoperativ war bei 20 (35,71 %) Patientinnen und Patienten die Verwendung eines Patches beim Verschluss der Zwerchfellhernie notwendig. Von diesen Patientinnen und Patienten waren 16 (40 %) männlich und 4 (25 %) weiblich. 21 % der Patientinnen und Patienten, welche einen Patch zum Verschluss der Zwerchfellhernie benötigten, sind verstorben. Das sind 40 % aller verstorbenen Patientinnen und Patienten.

Bei vier Neugeborenen war kein primärer Bauchdeckenverschluss möglich. Das Abdomen wurde in diesen Fällen mit Hilfe eines Patches verschlossen.

Bei zwei Kindern traten unmittelbar postoperativ Komplikationen auf: eine Patientin benötigte eine Pleuradrainage aufgrund eines Pneumothorax und eine weitere Patientin entwickelte postoperativ eine Sepsis.

Alle 6 (10,71 %) Patientinnen und Patienten, welche nicht operiert wurden, sind noch vor der Operation verstorben. Einer dieser Patienten erhielt noch eine Therapie mittels ECMO, jedoch kam es zu keiner Besserung und er verstarb am 9. Lebenstag. Die anderen 5 Neugeborenen starben innerhalb der ersten 2 Lebenstage.

### **3.4 Lage der Hernie**

Die Lage der Hernien lag bei 43 (76,79 %) Patientinnen und Patienten links, bei 12 (21,43 %) Patientinnen und Patienten rechts sowie bei einem (1,79 %) Patienten beidseits.

Bei 24 (42,86 %) Patientinnen und Patienten befand sich die Leber intrathorakal. Von diesen 24 Kindern waren 19 Knaben und 5 Mädchen betroffen. Von unseren 24 Patientinnen und Patienten, welche eine intrathorakale Leber aufwiesen, sind 10 (41,6 %) Patientinnen und Patienten verstorben.

7 (12,50 %) unserer 56 Patientinnen und Patienten hatten zusätzlich eine Malposition des Darms. Hier betrug die Rate an weiblichen Patienten 42,86 % (3 Patientinnen) und 57,14 % (4 Patienten) der männlichen Patienten.



### **3.5 Anzahl und Gründe der Reoperationen**

Insgesamt waren bei 21 (42 %) Patientinnen und Patienten Reoperationen notwendig. 14 dieser Reoperationen wurden in den ersten 365 Lebenstagen durchgeführt. Im Median waren die Kinder dabei 62 Tage alt.

Die durchgeführten Reoperationen unterscheiden sich in akute chirurgische Komplikationen sowie in Elektiveingriffe. Es benötigten insgesamt 8 (16 %) Kinder eine Reoperation aufgrund akuter chirurgischer Komplikationen. Ein Strangulationsileus war die häufigste akute chirurgische Komplikation, mit einem Auftreten bei 10 % aller Patientinnen und Patienten nach Korrektur der angeborenen Zwerchfellhernie. Keiner der Patientinnen und Patienten mit einer late-onset CDH wies eine chirurgische Komplikation nach der Korrektur auf. Die weiteren 13 (25 %) Patientinnen und Patienten, welche auch einen weiteren chirurgischen Eingriff benötigten, wurden aufgrund von anderen, nicht mit der Korrektur der angeborenen Zwerchfellhernie assoziierten Problemen, wie Hernia inguinalis und Maldescensus testis, behandelt. Die genauen Operationsgründe sind der Tabelle 2 unterhalb zu entnehmen.

Von unseren 50 operierten Patientinnen und Patienten hatte ein Kind (2 %) ein Zwerchfellhernienrezidiv und wurde im Alter von 3,5 Jahren erneut operiert. Dieser Patient benötigte zum Zeitpunkt der erstmaligen Korrektur der Zwerchfellhernie keinen Patch und keine ECMO-Therapie und wurde am 2. Lebenstag operiert. Die hernierte Leber konnte repositioniert werden und die Lücke wurde verschlossen. Weiters benötigte er trotz Neugeborenen-Spätsepsis keine ECMO-Therapie. Das Rezidiv wurde bei einer Untersuchung im Rahmen der Nachsorge radiologisch entdeckt. Der Patient war zum Zeitpunkt der Untersuchung asymptomatisch und normal entwickelt. Bei der Korrektur des Rezidivs war erneut ein Teil der Leber sowie das Colon ascendens nach intrathorakal verlagert. Zur Korrektur des Zwerchfellhernienrezidivs wurde ein Patch eingesetzt und eine Begleitappendektomie durchgeführt. Die Korrektur verlief komplikationslos. Es wurde 3 Monate nach Korrektur des Zwerchfellhernienrezidivs erneut eine Röntgenkontrolle durchgeführt, welche den Verschluss des Zwerchfells dokumentierte.

Operationsindikation	Anzahl der Kinder
<b>Akuteingriff</b>	
Strangulationsileus	5
Volvierung des Magens	1
Bülau-Wechsel	1
Posterolaterale Thorakotomie zur Ergussdrainage	1
<b>Elektiveingriff</b>	
Hernia inguinalis	2
Maldescensus testis	2
Relaparotomie bei postolateralem Spät-Rezidiv	1
VAC-Anlage bei Omphalocele	1
Hickman-Katheteranlage	1
Axiale Gleithernie	1
Patchverkleinerung der Bauchwand	1
Nuss-Operation	1
Sekundärer Thoraxverschluss nach ECMO-Explantation	1
Gastroskopie zur Fremdkörperbergung	1
Schleimhautbiopsie rektal	1

**Tabelle 2: Reoperationsgrund**

Von diesen oben genannten 21 Patientinnen und Patienten mit Reoperation benötigten 5 (23,8 %) Kinder einen dritten operativen Eingriff. Von diesen erhielten 3 Patienten 4 oder mehr operative Eingriffe.

### 3.6 Begleiterkrankungen

8 (14,29 %) unserer 56 Patientinnen und Patienten zeigen keine Begleiterkrankungen und 3 (5,36 %) nur eine Lungenhypoplasie, welche im Rahmen der Zwerchfellhernie als Normalbefund angesehen werden kann. 8 (14,29 %) Kinder weisen nur eine zusätzliche Erkrankung auf.

In der unten angeführten Tabelle sind die verschiedenen diagnostizierten Begleiterkrankungen der Kinder mit kongenitaler Zwerchfellhernie aufgelistet. Viele dieser Kinder weisen mehr als eine Erkrankung gleichzeitig auf.

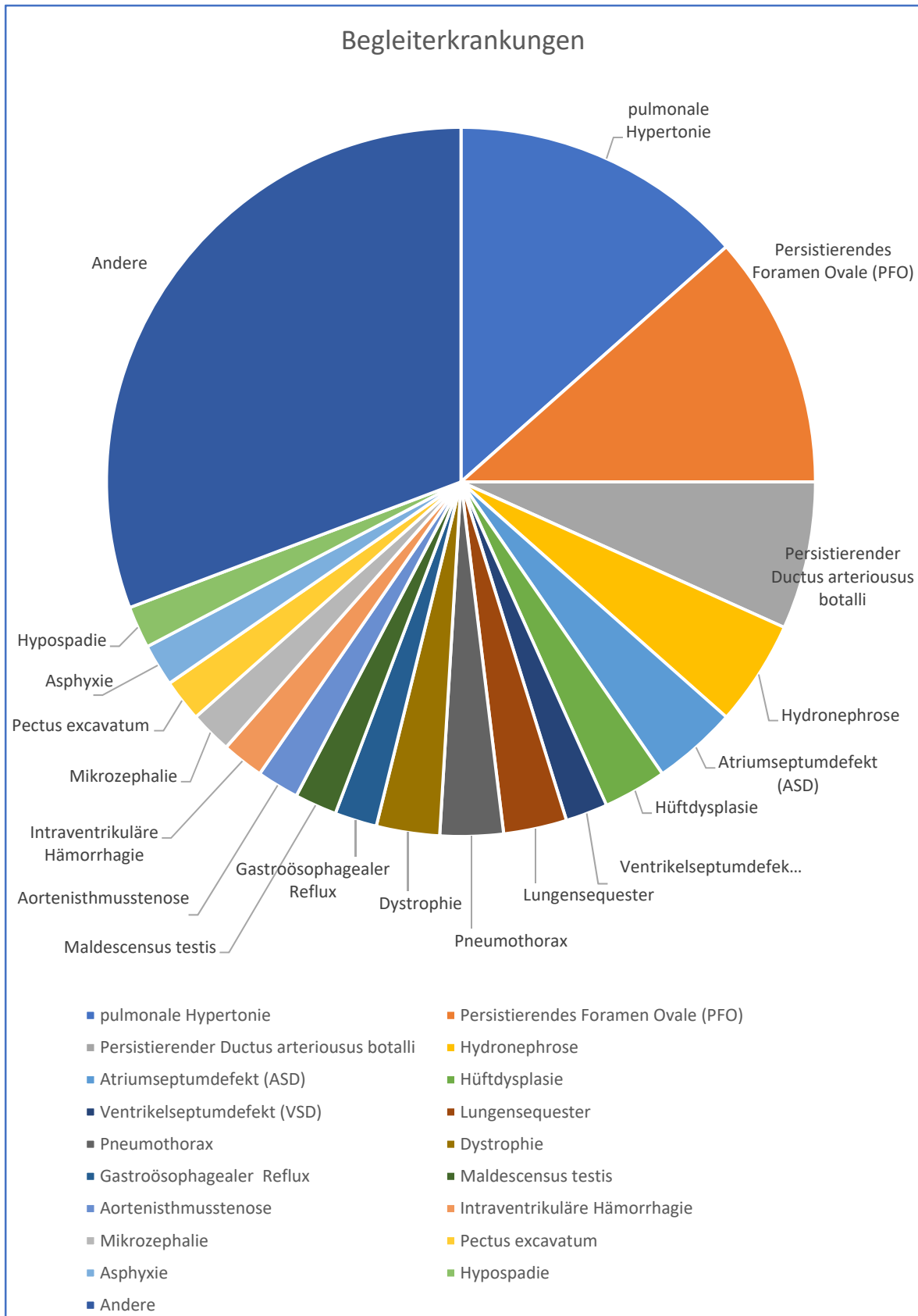
Bei 3 (5,36 %) unserer Kinder wurde eine Thoraxdeformität diagnostiziert, aber nur eine dieser Deformitäten musste chirurgisch saniert werden.

Kardiale Anomalien treten bei 20 (35,71 %) verschiedenen Patientinnen und Patienten unserer Studie auf. 7 (35 %) dieser Patientinnen und Patienten zeigten nur eine kardiale Anomalie, sonst aber weitere Begleiterkrankungen und nur 2 (10 %) dieser 20 Patientinnen und Patienten weisen keine weiteren Begleiterkrankungen auf.

Erkrankung	Anzahl
<b>Lunge:</b>	
pulmonale Hypertonie	14
Lungensequester	3
Pneumothorax	3
CPAM	1
<b>Herz:</b>	
Persistierendes Foramen Ovale (PFO)	12
Persistierender Ductus arteriosus botalli	7
Atriumseptumdefekt (ASD)	4
Ventrikelseptumdefekt (VSD)	2
Aortenisthmusstenose	2
Linke Pulmonalarterienstenose	1
Hypoplastische linke Pulmonalarterie	1
Hypoplastischer Aortenbogen	1
Aortenstenose	1
Pulmonalstenose	1
Lungenvenenfehlöffnung	1
Mitralinsuffizienz	1
<b>Gastrointestinaltrakt:</b>	
Gastroösophagealer Reflux	2
Magenvolvulus	1
Hernia inguinalis	1
Giant-Omphalocele	1
Meckeldivertikel	1

<b>Urogenitaltrakt:</b>	
Hydronephrose	5
Hypospadie	2
Maldescensus testis	2
Hufeisenniere	1
<b>Bewegungsapparat:</b>	
Dystrophie	3
Hüftdysplasie	3
Pectus excavatum	2
Kielbrust	1
<b>ZNS:</b>	
Intraventrikuläre Hämorrhagie	3
Mikrozephalie	2
Megazisterna magna	1
Plexuszyste	1
<b>Andere:</b>	
Asphyxie	2
Komplexes Fehlbildungssyndrom	1
Milzhypoplasie	1
Intrauterine Wachstumsretardierung	1
Trisomie 9 Mosaik	1
Opioidentzugssyndrom (iatrogen)	1
Ulkus linker Unterschenkel nach Paravasat	1
Thrombose V. iliaca comm. und V. iliaca externa sin.	1

**Tabelle 3: Begleiterkrankungen**



**Abbildung 3: Begleiterkrankungen**

### **3.7 Morbidität**

Als langfristige Morbiditäten konnten nur wenige Diagnosen festgemacht werden. Bei 3 (5,36 %) Patientinnen und Patienten wurde ein GERD festgestellt. Weiters wurde bei 2 (3,57 %) Kindern ein Entwicklungsrückstand diagnostiziert. Nur eine Patientin litt in den ersten Lebensjahren an einer respiratorischen Insuffizienz, welche die temporäre Anlage einer Tracheotomie und Beatmung notwendig machte.

### **3.8 Mortalität**

Die Gesamtmortalität unserer Patientinnen und Patienten liegt bei 19,64 % (11 Kinder). 9 (81,82 %) dieser Patientinnen und Patienten waren männlich und nur 2 (18,18 %) weiblich. Bei den verstorbenen Patientinnen und Patienten betrug die durchschnittliche Lung-to-Head-Ratio 1,43. Weiters benötigten 4 (36,36 %) dieser Kinder eine ECMO. Bei 5 (45,45 %) verstorbenen Kindern war die Leber intrathorakal und es musste die Zwerchfellhernie mittels Patch versorgt werden. Weitere 2 (18,18 %) verstorbene Patientinnen und Patienten hatten eine intrathorakale Leber, jedoch sind diese vor der Operation verstorben.

## 4 Diskussion

### 4.1 Patientengut

Insgesamt finden sich in unserer Studie über die Zeit von 10 Jahren 56 Patientinnen und Patienten, welche unseren Kriterien für diese Studien entsprachen. Dadurch kommt es in etwa zu mindestens 6 Patientinnen und Patienten mit kongenitaler Zwerchfellhernie im Jahr. Dies wird in der Literatur als Tertiärzentrum mit großen Fallzahlen bezeichnet und somit als idealer Ort, um das komplette Management von der Diagnostik über die Geburt bis hin zur neonatologischen Betreuung und chirurgischen Sanierung durchzuführen (13). Die Geschlechterverteilung der angeborenen Zwerchfellhernie wird in der Literatur mit relativ ausgewogen beziffert (3, 4). Im Widerspruch dazu stehen unsere Daten, welche eine Verteilung von 71 % männlichen und 29 % weiblichen Kindern beziffern und somit eine weitaus höhere Anzahl von Knaben aufweisen. Es wird jedoch im Review von Kosinski et al. über einige Studien berichtet, welche über eine höhere Inzidenz bei männlichen Föten berichten (8). Dies steht aber wiederum im Widerspruch zu einer Studie von Coppola et al. Diese Studie inkludiert totgeborene Patientinnen und Patienten und kommt zu dem Schluss, dass, wenn diese in die Berechnung der Inzidenz eingeschlossen werden, Mädchen häufiger betroffen sind als Knaben (5). Die Gründe für unsere hohe Anzahl an männlichen Patienten können auf unterschiedlichste Ursachen zurückzuführen sein. Es ist möglich, dass im Rahmen der Schwangerschaft mehr weibliche Föten eine CDH aufwiesen und diese nicht geboren wurden. Weiters könnte es sein, dass weibliche Neugeborene weniger häufig den Transport bis in unser Klinikum überlebten und somit nicht in unserer Datenbank aufscheinen. Es wurden in dieser Studie nur geborene Patientinnen und Patienten mit diagnostizierter CDH aus der kinderchirurgischen Datenbank inkludiert. Da es sich um eine Single-Center-Studie handelt, kommt es zu einer relativ geringen Anzahl an Patientinnen und Patienten, welche hierorts eine Therapie im Rahmen der CDH erhalten.

Unsere Patientinnen und Patienten in dieser retrospektiven Datenanalyse sind aufgrund von möglichen Aborten, Totgeburten und Abtreibungen selektioniert. Weiters muss einer Untersuchung auf genetische Abnormalitäten im Rahmen der Abklärung von den Eltern zugestimmt werden. Eine genaue Angabe an syndromal bedingten Zwerchfellhernien kann also somit nicht genau getroffen werden.

## **4.2 Methoden**

Durch die geringe Patientinnen- und Patientenanzahl von 56 Kindern ist eine Verwendung des Mittelwerts nicht sinnvoll, da sich durch die inkludierten, spät diagnostizierten und operierten Patientinnen und Patienten eine starke Verzerrung der Daten ergeben würde. Daher wurde für die notwendigen Daten der Median berechnet, um eine genauere Statistik zu erlangen. Durch die geringe Anzahl an Kindern ist die Verteilung der Begleiterkrankungen auch an eine zufällige Schwankung gebunden. Dadurch kann der Eindruck entstehen, dass manche seltene Erkrankungen gehäuft auftreten oder umgekehrt. Die Studiengröße variiert von kleinen mit ca. 30 Personen bis zu großen, mehrere Zentren umfassende Studien mit mehreren hundert Patientinnen und Patienten. Je größer diese Studien sind, desto genauere Aussagen können getroffen werden. Hier ist es aber auch wichtig, die festzustellenden Daten genau zu definieren, um ein gutes Ergebnis zu erhalten.

## **4.3 Pränataldiagnostik und Geburtsmodus**

Laut Literatur wird in ca. 60 % der Fälle eine pränatale Diagnose gestellt (7, 9). In unserer Studie wurden 57 % der Patientinnen und Patienten pränatal diagnostiziert. Leider konnte in nur 23 Fällen eine LHR in den Aufzeichnungen gefunden werden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass mehr LHR vermessen wurden, diese jedoch nicht in den Akten der Kinder niedergeschrieben wurden. Weiters muss man hier anmerken, dass einige Mütter nicht primär an der Frauenklinik in Kontrolle waren und daher fehlen auch etwaige Messungen außerhalb der Klinik, wenn diese nicht in einem Operationsprotokoll oder Arztbrief des Kindes vermerkt wurden. Um für das Kepler Universitätsklinikum richtige Daten über die Häufigkeit der pränatal diagnostizierten Zwerchfellhernien zu erlangen, müsste eine weitere Datenerhebung von Seiten der Pränatalmedizin mit den Daten der Mütter durchgeführt werden.

Es ist davon auszugehen, dass viele vor allem kleine Zwerchfellhernien außerhalb der großen Zentren pränatal nicht entdeckt werden. In Österreich werden zwar standardmäßig Ultraschalluntersuchungen im Rahmen der Schwangerschaft im niedergelassenen Bereich durchgeführt, jedoch wird das Organscreening nur in speziellen Fällen oder auf Wunsch der Mutter durchgeführt. Möglicherweise würde eine genauere Untersuchung der Mütter eine Erhöhung der pränatal diagnostizierten Zwerchfellhernien bedingen und dadurch auch weniger Risiko für diese Kinder bedeuten, da diese dann für die Geburt in einem spezialisierten Zentrum mit Neonatologie betreut werden könnten.



Die Studienlage bezüglich Geburtsmodus eines Kindes mit CDH wird kontrovers diskutiert und es gibt noch keine Studie, welche einen Vorteil bezüglich eines Modus beweist (13). Auch der genaue Zeitpunkt der Geburt wird noch diskutiert, da verschiedene Studien Ergebnisse aufweisen, die entweder für und gegen eine erhöhte Mortalität bei Geburten zwischen der 37. und 40. SSW sprechen (13). Wird also ein Kind mit Zwerchfellhernie spontan geboren, ist dies medizinisch gesehen kein Problem. Aufgrund der möglichen schweren kardiorespiratorischen Probleme der Neugeborenen werden die Geburten bei uns am Klinikum geplant und eine Sectio durchgeführt. Somit ist ein gutes Team für das Neugeborene anwesend und es kommt zu keiner Verzögerung der Versorgung des Kindes. Bei diesen geplanten Sectiones am Kepler Universitätsklinikum ist ein Team der Neonatologie und Gynäkologie anwesend sowie der Kinderchirurgie in Bereitschaft. Somit wird auch das Risiko minimiert, ein aufgrund von anderen Umständen reduziertes Team an Ärztinnen und Ärzten zur Verfügung zu haben.

Fazit: An der KUK wird die Geburt, wie in den Guidelines (13) vorgeschlagen, in Zusammenarbeit zwischen Geburtshilfe, Neonatologie und Kinderchirurgie geplant und durchgeführt.

#### **4.4 ECMO**

Die ECMO-Therapie wird bei Patientinnen und Patienten angewandt, welche ohne diese Hilfe der extrakorporalen Oxygenierung nicht überleben könnten. In der Studie von Janssen et al. benötigten 29 % der Kinder eine ECMO Therapie, aber von den überlebenden Kindern erhielten nur 20 % eine ECMO-Therapie (2). In unserer Studie benötigten 14 % der Patientinnen und Patienten eine ECMO. Von diesen 8 Neugeborenen, welche an die ECMO angeschlossen werden mussten, sind 4 (50 %) verstorben. Die LHR bei Patientinnen und Patienten mit Versorgung durch eine ECMO lag bei 1,53 und ist damit niedriger als die LHR aller Patientinnen und Patienten, aber auch höher als die LHR der Patientinnen und Patienten, welche verstorben sind.

#### **4.5 Operation**

Die chirurgische Korrektur der kongenitalen Zwerchfellhernie sollte, laut breiter Expertenmeinung, erst nach Stabilisierung des Neugeborenen durchgeführt werden (1-7, 12, 13). Sollte jedoch ein Weaning des Neugeborenen von der ECMO nicht gelingen,

können diese Neugeborenen auch während der Verwendung der ECMO operiert werden (13).

Der am häufigsten gewählte Zugang für die Korrektur der Zwerchfellhernie ist der abdominelle Zugang (1, 2). Dieser wurde auch bei allen unseren 50 operierten Patientinnen und Patienten gewählt. Durch diesen abdominellen Zugang kann der Operierende eine gute Defektdarstellung und zusätzlich, wenn notwendig, bei Nonrotation des Darmes ein Kocher-Manöver durchführen (1, 4). Sollte die Lücke nicht primär verschlossen werden können, kann ein Goretex-Patch in Kegelform eingenäht werden (1, 2). Wie in 20 (36 %) Fällen notwendig, wurde ein Goretex-Patch zum Verschluss der Zwerchfellhernie verwendet. Diese Anzahl deckt sich ca. mit den Angaben von Janssen et al., nach denen bei 31 % der Patientinnen und Patienten ein Patch eingesetzt werden musste (2).

#### **4.6 Rezidive**

Die Angaben der Rezidive in der Literatur sind sehr unterschiedlich und reichen von 5 bis 50 % (2, 7). Patientinnen und Patienten, welche eine minimal invasive Technik zur Korrektur der Zwerchfellhernie erhielten, sowie Patientinnen und Patienten, welche einen Patch benötigten, haben ein höheres Risiko ein Zwerchfellhernienrezidiv zu entwickeln (2, 4, 13). Meistens treten diese Rezidive in den ersten zwei Lebensjahren auf (2). In unserer Studie ist es nur zu einem Fall eines Rezidivs gekommen. Dieses Rezidiv wurde am 1297. Lebensstag (> 3. Lebensjahr) operiert. Es ergibt sich somit eine sehr niedrige Rezidivrate von 2 %.

#### **4.7 Begleiterkrankungen**

Die Patientinnen- und Patientenanzahl von 56 Patientinnen und Patienten ist sehr gering. Jedoch würde man aufgrund der geringen Häufigkeit an Patientinnen und Patienten mit CDH Daten von mehreren Krankenhäusern benötigen, um eine fundierte Aussage über Begleiterkrankungen der Patientinnen und Patienten machen zu können. S. Janssen et al. hatten 112 Patientinnen und Patienten in ihrer Studie zur Langzeitmorbidity nach Korrektur der Zwerchfellhernie inkludiert (2).

##### **4.7.1 Pulmonale Hypertonie**

Die pulmonale Hypertonie ist bei vielen Patientinnen und Patienten mit angeborener Zwerchfellhernie direkt nach der Geburt und auch noch einige Monate nach der Geburt

vorhanden (7). 25 % unserer Kinder weisen während ihres Aufenthalts oder eines Ambulanzbesuches eine pulmonale Hypertonie auf. In diesen 25 % sind nur Kinder inkludiert, welche auch hierorts diagnostiziert worden sind. Aufgrund des fehlenden Follow-ups kann kaum eine Aussage über die genauen pulmonalen Erkrankungen der Kinder gemacht werden. Unter diese Erkrankungen fallen die bronchopulmonale Dysplasie sowie obstruktive und restriktive Lungenerkrankungen (3, 4). Einige wenige Kinder wurden später im Klinikum wieder vorstellig, jedoch nicht aufgrund von bronchopulmonaler Dysplasie, obstruktiver oder restriktiver Lungenerkrankungen. Daher gibt es in unserer Studie keine Kinder, welche die in den diversen Studien aufgezeigten möglichen pulmonalen Morbiditäten aufweisen. Es wird derzeit davon ausgegangen, dass die meisten Patientinnen und Patienten im Laufe ihres Lebens eine nahezu normale Lungenfunktion bekommen, jedoch schlagen Leeuwen et al. vor, die Lungenfunktion der Kinder mehrmals zu überprüfen, um mögliche Erkrankungen frühzeitig therapieren zu können (7).

#### **4.7.2 GERD**

Die Anzahl der Kinder, welche nach Korrektur der Zwerchfellhernie an einer GERD leiden, liegt bei unserer kleinen Studienpopulation bei nur 2 Kindern. Dies sind nur 4 % unserer Kinder mit angeborener Zwerchfellhernie. Die Studienlage bezüglich Patientinnen und Patienten mit angeborener Zwerchfellhernie und GERD ist sehr unterschiedlich. Die prozentuellen Angaben reichen von ca. 20 % (1) über 40 % (2-4) bis zu 89 % (7). Diese verschiedenen Angaben ergeben sich wahrscheinlich aufgrund der verschiedenen Studienformate. Es ist möglich, dass manche Studienautorinnen und Studienautoren alle Patientinnen und Patienten mit gastroösophagealem Reflux miteinbezogen haben und somit nicht nur Patientinnen und Patienten mit schwererem Verlauf wie die GERD inkludiert haben. Die Schwere des gastroösophagealen Refluxes ist unterschiedlich und daher benötigen nur ca. 11 % der Kinder mit GERD eine Fundoplicatio (2, 3). Viele Kinder, welche nach chirurgischer Korrektur eine GERD entwickelten, benötigen im Laufe des Wachstums aber keine Fundoplicatio (2, 4). Janssen et al. empfehlen ein Zuwarten bei Patientinnen und Patienten mit GERD, um eine Reduktion der Fundoplicatio-Operationen und somit eine Verringerung eines erneuten Risikos für diese Kinder zu erreichen (2). Weiters wird jedoch von einer Häufung und Schwere an GERD bei Patientinnen und Patienten mit Patchverschluss berichtet (2, 7). Der Nutzen einer prophylaktischen

Funduplicatio wird sehr kontrovers diskutiert (4). Bei keinem unserer Patientinnen und Patienten war eine operative Refluxbehandlung im Sinne einer Funduplicatio notwendig.

#### **4.7.3 Strangulationsileus**

Eine häufige Komplikation nach Korrektur der angeborenen Zwerchfellhernie ist der Strangulationsileus. Janssen et al. beschreiben in ihrer Studie, dass bei 20 % der Kinder eine Dünndarmobstruktion vorkam und bei 86 % dieser Patientinnen und Patienten eine operative Adhäsiolektomie stattfinden musste (2). Patientinnen und Patienten, welche zur Korrektur einen Patch benötigten, sind häufiger betroffen (1, 2). In unserer Studie hatten nur 5 (10 %) Kinder einen Strangulationsileus, welcher hierorts operativ saniert wurde.

#### **4.7.4 Kardiale Erkrankungen**

In ca. 25 % der Fälle kann es zu kardialen Anomalien der Patientinnen und Patienten mit angeborener Zwerchfellhernie kommen (1, 4). In unserer Studie wurden im Rahmen der Echokardiographie 12 PFO, 7 persistierende Ductus arteriosus botalli, 4 ASD, 2 VSD, 2 Aortenisthmusstenosen, eine hypoplastische linke Pulmonalarterie, ein hypoplastischer Aortenbogen, eine Dextropositio Cordis, eine Aortenstenose, eine Pulmonalstenose und eine Mitralinsuffizienz diagnostiziert. Somit wurden in 36 % der Fälle eine kardiale Anomalie festgestellt. In 35 % unserer Patientinnen und Patienten mit kardialer Anomalie lag nur eine Anomalie vor. Warum es hierorts zu einer vermehrten Diagnose an kardialen Anomalien gekommen ist, kann diese Studie nicht genauer beleuchten. Da es sich jedoch um ein Schwerpunktzentrum handelt, ist es durchaus denkbar, dass es zu einer höheren Anzahl an Patientinnen und Patienten mit syndromalen Zwerchfellhernien gekommen ist.

#### **4.7.5 Thoraxdeformitäten**

Die Anzahl an Thoraxdeformitäten liegt in der Literatur zwischen <5 % (3) und ca. 50 % (7). Es wird vermutet, dass es durch die Nähe des Zwerchfells zum Thoraxraum und den dort pathologisch stattfindenden Prozessen zu diesen gehäuften Thoraxdeformitäten kommt (3, 7). Weiters wird ein Zusammenhang mit Operationen mit Patchversorgung vermutet (2, 3).

In unserer Studie betrifft das 5 % der Kinder. Dies ist in etwa gleich häufig, wie das Sinha et al. (3) in ihrer Arbeit beschreiben. Von diesen 3 Kindern war bei einer Patientin eine NUSS-Operation notwendig.

#### **4.7.6 Maldescensus testis**

Die Häufigkeit an Kryptorchismus in der gesunden Normalbevölkerung liegt bei 1,5-3 %. Bei Patientinnen und Patienten mit angeborener Zwerchfellhernie schwanken die in der Literatur angegebenen Prozentzahlen zwischen 7 und 30 % (34). Die unterschiedlichen Zahlen in den verschiedenen Studien, welche den Zusammenhang zwischen Maldescensus testis und angeborener Zwerchfellhernie beschreiben, ergeben sich durch unterschiedliche Methoden der Patientinnen- und Patientenerfassung. Manche Zahlen wurden auf die Gesamtpopulation bezogen und auch Patientinnen inkludiert. Bei anderen Studien wurden nur Männer inkludiert, welche eine Operation innerhalb einer gewissen Zeitspanne benötigten oder aber alle Männer mit angeborener Zwerchfellhernie. Bei uns wurden nur 2 (3,57 %) Patienten mit einem Maldescensus testis diagnostiziert und operiert. Da es aber in Linz eine Abteilung für Kinderurologie in einem anderen Krankenhaus gibt, besteht die Möglichkeit, dass in dieser Studie nicht alle Patienten inkludiert sind.

#### **4.7.7 Weitere Morbiditäten**

Patientinnen und Patienten mit kongenitaler Zwerchfellhernie können spätere Probleme wie Entwicklungsrückstände, Hörverluste, Sehstörungen und Gedeihstörungen entwickeln (1, 4, 6, 7). In unserer Studie wurde in 2 (3,57 %) Fällen ein Entwicklungsrückstand diagnostiziert. Da es weitere Krankenhäuser mit pädiatrischen Abteilungen in der näheren Umgebung gibt, ist es durchaus möglich, dass manche Kinder zur Diagnose und auch weiteren Behandlung in diese evtl. dem Wohnort näher gelegenen Krankenhäuser abgewandert sind.

Durch ein fehlendes Follow-up an unserer Klinik fehlen dieser Studie exakte Daten zur genauen Auswertung aller möglichen Folgeerkrankungen. Um diese Ungenauigkeit auszubessern, müsste eine erweiterte Studie eingeleitet werden, welche die Befragung der Eltern bzw. Patientinnen und Patienten beinhaltet sowie Daten anderer Kliniken und Ärztinnen und Ärzte miteinbezieht.

**Fazit:** Um eine genaue Aufschlüsselung der Morbiditäten unserer Patientinnen und Patienten zu erlangen, wäre es notwendig, mittels Befragung der Patientinnen und Patienten bzw. deren Eltern an weitere Daten von anderen Ärztinnen und Ärzten oder Kliniken zu gelangen. Man könnte in Zukunft zur besseren Nachsorge der Patientinnen

und Patienten ein noch genaueres Follow-up in der Klinik etablieren. Aus diesen Daten wäre dann auch die Erstellung weiterer Studien bezüglich Morbidität und Begleiterkrankungen möglich.

#### **4.8 Mortalität**

Durch die nicht mehr notfallmäßige Durchführung der Operationen, sondern Abwarten der Stabilisierung der Patientinnen und Patienten ist die Mortalität von 60 % auf 44 % gesunken (1). Weiters konnte auch durch die gebesserte neonatologische Versorgung eine Senkung der Mortalität erreicht werden (1). Aufgrund dessen können auch Neugeborene mit schwerwiegenden respiratorischen Problemen und großer Zwerchfellhernie stabilisiert und danach chirurgisch versorgt werden. Durch diese Errungenschaft steigt jedoch auch der Anteil an Patientinnen und Patienten mit vermehrten oder schwerwiegenderen Morbiditäten an (1).

Die Mortalität und Morbidität der Patientinnen und Patienten ist vor allem abhängig von verschiedenen Faktoren wie: Versorgung mittels Patch, intrathorakale Leber, ECMO-Therapie und pulmonale Hypertension (2). In unserer Studie zeigten insgesamt 6 verstorbene Kinder eine intrathorakale Leber, wobei 4 von diesen Kindern noch mittels Patch-Versorgung operiert wurden und danach verstarben.

#### **4.9 Nachbeobachtung**

Im Rahmen dieser Studie wurden auch die Komorbiditäten unserer Patientinnen und Patienten untersucht und versucht diese exakt darzustellen. Insgesamt konnten hierfür wenige Daten aufgefunden werden. Die meisten Begleiterkrankungen unserer Kinder wurden im Rahmen des ersten Aufenthalts diagnostiziert. Die Patientinnen und Patienten werden an der kinderchirurgische Ambulanz standardisiert nachkontrolliert: 1 Woche nach Entlassung, 1 Monat, 3 Monate, 6 Monate und 12 Monate nach Entlassung sowie danach jährlich bis zum 6. Lebensjahr. Für eine gute Nachbetreuung von Kindern mit angeborener Zwerchfellhernie sollte eine multidisziplinäre Nachbetreuung, wie von der Canadian Congenital Diaphragmatic Hernia Collaborative empfohlen, stattfinden (12). Diese Guidelines empfehlen eine Nachsorge der Patientinnen und Patienten, je nach Risiko für Komorbiditäten und Entwicklungsrückstände. Als Hochrisikopatientinnen und Hochrisikopatienten werden alle inkludiert, welche im Rahmen der Korrektur der angeborenen Zwerchfellhernie eine ECMO benötigten, eine Reparatur mittels Patch sowie

respiratorische Hilfe für über 30 Tage ihres Lebens (12). Hier geht es darum mögliche Erkrankungen in den verschiedenen Organsystemen so bald wie möglich zu entdecken und diese zu therapieren, um die Lebensqualität der Kinder und der Familien zu erhöhen. Inkludiert werden hierfür kardiopulmonale Probleme, der Gastrointestinaltrakt sowie die Ernährung der Kinder. Auch der mögliche Hörverlust und die verzögerte neurologische Entwicklung sowie muskuloskelettale Probleme sollten im Rahmen dieser Untersuchungen eruiert und wenn nötig mit den Experten dieser Fachrichtung therapiert werden.

## 5 Literaturverzeichnis

### References

1. von Schweinitz D, Ure B. Zwerchfellhernie. In: Dietrich von Schweinitz, Benno Ure, editor. *Kinderchirurgie*. 2. Auflage ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013. p. 253-72.
2. Janssen S, Heiwegen K, van Rooij IA, Scharbatke H, Roukema J, de Blaauw I, et al. Factors related to long-term surgical morbidity in congenital diaphragmatic hernia survivors. *J Pediatr Surg*. 2017 Jun 3.
3. Sinha CK, Davenport M. Diaphragmatic Hernia. In: *Handbook of Pediatric Surgery*. London: Springer-Verlag; 2010. p. 69-76.
4. Al-Salem AH. Congenital Diaphragmatic Hernia. In: *An Illustrated Guide to Pediatric Surgery*. Springer International; 2014. p. 329-44.
5. Coppola CP, Kennedy Jr. AP, Scorpio RJ. Congenital Diaphragmatic Hernia. In: *Pediatric Surgery*. Springer International Publishing Switzerland; 2014. p. 127-31.
6. Puri P, Höllwarth M. Congenital Diaphragmatic Hernia. In: *Pediatric Surgery: Diagnosis and Management*. Springer-Verlag; 2009. p. 307-13.
7. Leeuwen L, Fitzgerald DA. Congenital diaphragmatic hernia. *J Paediatr Child Health*. 2014 Sep;50(9):667-73.
8. Kosinski P, Wielgos M. Congenital diaphragmatic hernia: pathogenesis, prenatal diagnosis and management - literature review. *Ginekol Pol*. 2017;88(1):24-30.
9. Pober BR. Genetic aspects of human congenital diaphragmatic hernia. *Clin Genet*. 2008 Jul;74(1):1-15.
10. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. Entwicklung des Zwerchfells. In: *Embryologie*. 6.th ed. München: Elsevier; 2013. p. 211-8.
11. Sadler TW. Zwerchfell und Brusthöhle. In: *Taschenlehrbuch Embryologie*. 12th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2014. p. 143-7.
12. The Canadian Congenital Diaphragmatic Hernia Collaborative. Diagnosis and management of congenital diaphragmatic hernia: a clinical practice guideline. *CMAJ*. 2018 Canadian Medical Association;190(4):E103-12.
13. 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.
14. Graziano JN. Cardiac anomalies in patients with congenital diaphragmatic hernia and their prognosis: a report from the Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. *Journal of Pediatric Surgery*. 2005 June 2005;40(6):1045-50.



15. Sakurai M, Donnelly LF, Klosterman LA, Strife JL. Congenital diaphragmatic hernia in neonates: variations in umbilical catheter and enteric tube position. *Radiology*. 2000 Jul;216(1):112-6.
16. Durell J, Thakkar H, Gould S, Fowler D, Lakhoo K. Pathology of asymptomatic, prenatally diagnosed cystic lung malformations. *Journal of Pediatric Surgery*. 2016 February 2016;51(2):231-5.
17. Landing BH, Dixon LG. Congenital malformations and genetic disorders of the respiratory tract (larynx, trachea, bronchi, and lungs). *Am Rev Respir Dis*. 1979 Jul;120(1):151-85.
18. Houda el M, Ahmed Z, Amine K, Amina BS, Raja F, Chiraz H. Antenatal diagnosis of extralobar pulmonar sequestration. *Pan Afr Med J*. 2014 Sep 23;19:54.
19. Kim HK, Choi YH, Ryu SM, Kim HK, Chae YS, Sohn Y, et al. Infected Infradiaphragmatic Retroperitoneal Extralobar Pulmonary Sequestration: A Case Report. *J Korean Med Sci*. 2005 12;20(6):1070-2.
20. Wu S, Zang N, Zhu J, Pan Z, Wu C. Congenital diaphragmatic eventration in children: 12 years' experience with 177 cases in a single institution. *Journal of Pediatric Surgery*. 2015 July 2015;50(7):1088-92.
21. Evman S, Tezel C, Vayvada M, Kanbur S, Urek S, Baysungur V, et al. Comparison of Mid-Term Clinical Outcomes of Different Surgical Approaches in Symptomatic Diaphragmatic Eventration. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2016 Aug 23;22(4):224-9.
22. Wayne ER, Campbell JB, Burrington JD, Davis WS. Eventration of the diaphragm. *J Pediatr Surg*. 1974 Oct;9(5):643-51.
23. Jani JC, Nicolaidis KH, Gratacos E, Valencia CM, Done E, Martinez JM, et al. Severe diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 Sep;34(3):304-10.
24. Deprest J, Gratacos E, Nicolaidis KH. Fetoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe congenital diaphragmatic hernia: evolution of a technique and preliminary results. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004 08/01; 2018/09;24(2):121-6.
25. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 21;3:CD004454.
26. Dias TZ, Passini R, Tedesco RP, Lajos GJ, Rehder PM, Nomura ML, et al. Evaluation of prenatal corticosteroid use in spontaneous preterm labor in the Brazilian Multicenter Study on Preterm Birth (EMIP). *Int J Gynecol Obstet*. 2017 11/01; 2018/10;139(2):222-9.
27. Jani J, Valencia C, Cannie M, Vuckovic A, Sellars M, Nicolaidis KH. Tracheal diameter at birth in severe congenital diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion. *Prenat Diagn*. 2011 Jul;31(7):699-704.

28. Turek JW, Nellis JR, Sherwood BG, Kotagal M, Mesher AL, Thiagarajan RR, et al. Shifting Risks and Conflicting Outcomes—ECMO for Neonates with Congenital Diaphragmatic Hernia in the Modern Era. *The Journal of Pediatrics*. 2017 November 2017;190:163,168.e4.
29. Jawaid WB, Qasem E, Jones MO, Shaw NJ, Losty PD. Outcomes following prosthetic patch repair in newborns with congenital diaphragmatic hernia. *Br J Surg*. 2013 Dec;100(13):1833-7.
30. Jancelewicz T, Vu LT, Keller RL, Bratton B, Lee H, Farmer D, et al. Long-term surgical outcomes in congenital diaphragmatic hernia: observations from a single institution. *J Pediatr Surg*. 2010 Jan;45(1):155,60; discussion 160.
31. Putnam LR, Gupta V, Tsao K, Davis CF, Lally PA, Lally KP, et al. Factors associated with early recurrence after congenital diaphragmatic hernia repair. *Journal of Pediatric Surgery*. 2017 June 2017;52(6):928-32.
32. Tsai J, Sulkowski J, Adzick NS, Hedrick HL, Flake AW. Patch repair for congenital diaphragmatic hernia: is it really a problem? *Journal of Pediatric Surgery*. 2012 April 2012;47(4):637-41.
33. Panitch HB, Weiner DJ, Feng R, Perez MR, Healy F, McDonough JM, et al. Lung function over the first 3 years of life in children with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Pulmonol*. 2015 Sep;50(9):896-907.
34. Azarow KS, Cusick R, Wynn J, Chung W, Mychaliska GB, Crombleholme TM, et al. The association between congenital diaphragmatic hernia and undescended testes. *Journal of Pediatric Surgery*. 2015 May 2015;50(5):744-5.
35. Lund DP, Mitchell J, Kharasch V, Quigley S, Kuehn M, Wilson JM. Congenital diaphragmatic hernia: the hidden morbidity. *J Pediatr Surg*. 1994 Feb;29(2):258,62; discussion 262-4.