

Aus der Klinik für Kinderchirurgie  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. med. Lutz Wunsch

**Die kongenitale Zwerchfellhernie: Lungengröße und  
Lungenausdehnung als Maß der Lungenhypoplasie im  
postoperativen Röntgen-Thorax-Bild**



INAUGURALDISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von

**Luise Maria Liboschik**

aus Bocholt

Lübeck 2021

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Lutz Wünsch

2. Berichterstatterin/Berichterstatter: Prof. Dr. med. Michael Schweigert

Tag der mündlichen Prüfung: 09.03.2022

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 09.03.2022

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

# Inhalt

<b>1. Einleitung und Fragestellung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Stand der Wissenschaft.....	1
1.2 Ziel der Arbeit.....	6
<b>2. Patientendaten und Methoden</b> .....	<b>8</b>
2.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	8
2.2 Erhobene Daten.....	9
2.2.1 Patientenakten.....	9
2.2.2 Röntgenbilder.....	11
2.3 Methoden.....	13
2.3.1 Datenerfassung.....	13
2.3.2 Biometrie.....	14
2.3.3 Anonymisierung.....	16
2.4 Verwendete Computerprogramme.....	16
2.5 Literaturrecherche.....	17
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>17</b>
3.1 Auswertung der Basis-Merkmale.....	17
3.2 Auswertung der Therapie-Merkmale.....	20
3.3 Somatische Entwicklung.....	23
3.4 Beatmungsparameter.....	27
3.5 Lungengröße.....	30
3.5.1 Entwicklung der gemessenen Lungenflächen.....	32
3.5.2 Vergleich des Lungenwachstums mit der somatischen Entwicklung.....	36
3.5.3 Die perioperative Lungenentfaltung.....	40
3.5.4 Basis-Merkmale als prognostischer Faktor zur Lungenentfaltung.....	43
3.5.5 Lungenentfaltung als prognostischer Faktor für die weitere Therapie.....	46
3.6 Lungenausdehnung.....	50
3.6.1 Entwicklung der berechneten Lungenausdehnung links.....	51
3.6.2 Der postoperative Ausdehnungsquotient und die somatische Entwicklung.....	54
3.6.3 Basis-Merkmale als prognostischer Faktor für die postoperative Lungenausdehnung.....	55
3.6.4 Lungenausdehnung als prognostischer Faktor für die weitere Therapie.....	59
3.7 Dauer der invasiven Beatmung und des stationären Aufenthaltes.....	62
3.7.1 Basis-Merkmale als prognostischer Faktor für die Behandlungsdauern.....	63
3.7.2 Therapie-Merkmale als prognostischer Faktor für die Behandlungsdauern.....	64

<b>4. Diskussion.....</b>	<b>65</b>
4.1 Patientenkollektiv.....	65
4.2 Therapie.....	65
4.3 Somatische Entwicklung.....	66
4.4 Lungenwachstum.....	66
4.5 Perioperative Lungenentfaltung.....	69
4.6 Lungenausdehnung.....	70
4.7 Dauer der invasiven Beatmung und des stationären Aufenthaltes.....	71
4.8 Ausblick.....	72
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>75</b>
<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>76</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>79</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>81</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>81</b>
<b>Anhang.....</b>	<b>82</b>
Votum Ethikkommission.....	82
Weitere Abbildungen.....	83
<b>Danksagung.....</b>	<b>93</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>94</b>

# 1. Einleitung und Fragestellung

Die kongenitale Zwerchfellhernie ist noch immer mit einer relevanten Morbidität und Mortalität behaftet. Sie entsteht durch einen unvollständigen Verschluss des Zwerchfells in der Embryonalzeit (Sadler, 2003). Allerdings ist nicht die Größe des Defekts, sondern das Ausmaß der bei diesen Patienten bestehenden Lungenhypoplasie ein wesentlicher prognostischer Faktor (Kosiński & Wielgoś, 2017). In dieser Studie haben wir das Wachstum der hypoplastischen Lunge nach Korrektur der Zwerchfellhernie in Röntgen-Thorax-Aufnahmen untersucht. Zu dieser Frage liegen erst wenige Untersuchungen vor und die von uns gefundenen Untersuchungen nutzen als Bildgebung die Magnetresonanztomographie.

In zwei Patientenkohorten aus Bielefeld und Lübeck werden die Lungenflächen in Röntgen-Thorax-Aufnahmen bestimmt und im zeitlichen Verlauf beschrieben. Das Wachstum der Lungenflächen wird dabei mit anderen klinischen Verlaufsparemtern korreliert. Ziel der Untersuchung ist es, den Wachstumsverlauf hypoplastischer Lungen bei Patienten mit kongenitaler Zwerchfellhernie anhand von Röntgen-Thorax-Aufnahmen zu rekonstruieren und auf mögliche Zusammenhänge zu anderen klinischen Verlaufsparemtern zu prüfen.

## 1.1 Stand der Wissenschaft

Etwa eins von 2000 bis 4000 Neugeborenen haben eine kongenitale Zwerchfellhernie, das sind etwa 8 % der großen angeborenen Fehlbildungen (Colvin, 2005; Dott et al., 2003; Gallot et al., 2007; Jani et al., 2005). Als „große angeborene“ Fehlbildung werden die Fehlbildungen beschrieben, die Einfluss auf die Lebenserwartung, den Gesundheitszustand sowie auf die physischen und sozialen Fähigkeiten haben (DeSilva et al., 2016). Im Gegensatz dazu haben „kleine“ Fehlbildungen keinen oder nur einen geringen Einfluss auf die Gesundheit oder die kurz- oder langfristigen Fähigkeiten der Betroffenen (DeSilva et al., 2016).

Das Zwerchfell entsteht in der 4.-8. Gestationswoche aus dem Septum transversum, den Pleuroperitonealmembranen und den Muskelanlagen des Zwerchfells, die aus der Leibeshöhle entspringen (Sadler, 2003). Embryologisch entsteht eine dorsolaterale Zwerchfellhernie (Bochdalek-Hernie) wenn die Pleuroperitonealmembran einen der Perikardioperitonealkanäle (Zöломkanäle) nicht verschlossen hat (Sadler, 2003). Dabei gehen dann das Peritoneum und die parietale Pleura an der hinteren Körperwand ohne Trennung ineinander über (Sadler, 2003). Gelegentlich besteht auch ein Bruchsack aus Pleura und Peritoneum

(Sadler, 2003). Eine Morgagni-Hernie entsteht ventral parasternal wenn die Entwicklung eines kleinen Teils der Zwerchfellmuskulatur unterbleibt (Sadler, 2003).

Am häufigsten ist mit 70-90 % die dorsolaterale Bochdalek-Hernie auf der linken Seite. Bilaterale Defekte treten selten auf (1-2 %) und haben eine sehr schlechte Prognose (Dum-pa & Chandrasekharan, 2020; Kosiński & Wielgoś, 2017).

Aufgrund der Häufigkeit haben wir uns entschieden, die Fälle mit einer linksseitigen Bochdalek-Hernie zu untersuchen. Die Morgagni-Hernie und weitere mögliche Hernien des Zwerchfells wie die Hiatushernie oder die traumatische Zwerchfellhernie werden in dieser Arbeit nicht behandelt.

Die Embryologie der kongenitalen Zwerchfellhernie wird in einem Literatur-Review von Kosiński und Wielgoś detailliert zusammengetragen: In der 9. Gestationswoche hat sich das Zwerchfell in der Regel verschlossen, wobei sich die linke Seite eine Woche nach der rechten verschließt. Ist dies nicht der Fall, treten ab der 10. Gestationswoche Bauchorgane in den Thorax hoch, gleichzeitig schließt sich das Zwerchfell auf der Gegenseite früher. Bei einem Zwerchfelldefekt treten meistens Darmschlingen, linksseitig häufig auch der Magen und manchmal ein Teil der Leber in den Thorax. Ist die rechte Seite betroffen, tritt meistens die Leber in den Thorax hoch. Die Lunge entwickelt sich in der 14.-16. Gestationswoche. Die Störung der Lungenentwicklung führt zu einer verminderten Verzweigung der Bronchien und einer pulmonalen Hypoplasie sowie zu einer verstärkten Muskularisierung der Gefäßwand und Verkürzung der Lungenarterie. Auch die Bildung von Surfactant ist dadurch eingeschränkt. Die Lungenhypoplasie und die veränderte Entwicklung der Lungenarterien treten beidseits auf. Noch dazu verschlechtert eine Vasokonstriktion bei veränderter Vasoreaktivität den pulmonalen Blutfluss. Die strukturellen und funktionalen Defekte des Bronchialbaums führen zu einem vermehrten Lungengefäßwiderstand mit pulmonaler Hypertension und einer verringerten Oberfläche zum Gasaustausch. All diese Veränderungen zusammen beschreiben das eigentliche Krankheitsbild der kongenitalen Zwerchfellhernie. Die operative Versorgung der Hernie hat nur einen kleinen Anteil an der gesamten Therapie (Kosiński & Wielgoś, 2017).

Das Ausmaß der Lungenhypoplasie und der pulmonalen Hypertension bestimmen wesentlich über die Prognose der Patienten (Keijzer & Puri, 2010).

Die Ätiologie der kongenitalen Zwerchfellhernie ist weiterhin unklar. Sie tritt oft isoliert auf. In 25-57 % aller Fälle werden weitere Fehlbildungen gefunden. Dies können angebo-

rene Herzfehler oder Nierenfehlbildungen sowie Veränderungen am Gehirn oder dem Magendarmtrakt sein (Kosiński & Wielgoś, 2017). In 10-30 % der Fälle ist sie assoziiert mit chromosomalen Veränderungen (Kosiński & Wielgoś, 2017). Ein Beispiel ist das Pallister-Killian-Syndrom, bei dem ca. 50 % der Patienten eine kongenitale Zwerchfellhernie haben, das sind 2-5 % der Patienten mit kongenitaler Zwerchfellhernie (Wynn et al., 2014).

Insgesamt geht man von einem multifaktoriellen Geschehen aus, das von Genen, Umwelt und Ernährung beeinflusst wird. Auch wurde die teratogene Wirkung von Thalidomid und Lithium berichtet sowie von Allopurinol und Mycophenolat-Mofetil, vermutlich durch eine Störung der Purin-Biosynthese (Dumpa & Chandrasekharan, 2020; Kosiński & Wielgoś, 2017). In den 1950er Jahren konnte man zeigen, dass Ratten mit Vitamin A-Mangel eine kongenitale Zwerchfellhernie entwickelten (Keijzer & Puri, 2010). Darauf aufbauend sehen neuere Studien eine Störung im Retinoid-Signalweg als möglichen Teil der Pathogenese (Coste et al., 2015; Kosiński & Wielgoś, 2017).

Da die strukturellen Veränderungen der Lunge beidseitig auftreten, geht man davon aus, dass sich die Veränderungen der Lunge bei Patienten mit kongenitaler Zwerchfellhernie nicht nur aufgrund der intrathorakalen Herniation von Bauchorganen und der damit verbundenen mechanischen Kompression der betroffenen Seite entwickeln (Kosiński & Wielgoś, 2017). In den letzten Jahren entstand durch Erkenntnisse aus dem Maus- und Rattenmodell die „Dual-Hit Hypothese“. Danach kommt es zum einen (Hit 1) zu einer Störung der Lungenentwicklung schon bevor es zu einer mechanischen Kompression der Lunge kommen kann (z.B. durch genetische oder Umwelteinflüsse); zum anderen (Hit 2) kommt es zur Entwicklung des Zwerchfelldefekts mit Herniation von Bauchorganen in den Thorax, was nur die betroffene Lunge mechanisch beeinträchtigt (Keijzer & Puri, 2010). Eine andere Hypothese, nach der eine zugrunde liegende pulmonale Entwicklungsstörung die Zwerchfellhernie verursacht, konnte in verschiedenen Studien an Ratten und Mäusen widerlegt werden (Keijzer & Puri, 2010).

Die allermeisten Fälle treten sporadisch auf. Es gibt nur vereinzelt Berichte von autosomal rezessiv, autosomal dominant und X-chromosomal vererbten Fällen. Das Wiederholungsrisiko für Geschwisterkinder bei negativer Familienanamnese liegt bei 1-2 % bei einem betroffenen Kind (Kosiński & Wielgoś, 2017).

Die Diagnose einer kongenitalen Zwerchfellhernie wird häufig pränatal im Rahmen der Vorsorge-Ultraschalluntersuchungen gestellt, meist in der 22-24. Gestationswoche (Kosiński & Wielgoś, 2017). Bereits im ersten Trimester festgestellte Zwerchfellhernien sind in

der Regel sehr groß und haben eine schlechte Prognose. Die Feststellungsrate steigt mit der Gestationswoche und erhöht sich wenn weitere Fehlbildungen auftreten (Kosiński & Wielgoś, 2017). Wird durch den Mediastinal-Shift der Ösophagus eingeeengt, kann es zu einem Polyhydramnion mit erhöhtem Risiko zur Frühgeburt kommen. Werden die großen Gefäße komprimiert droht ein Hydrops fetalis (Kosiński & Wielgoś, 2017).

Die Versorgung der Patienten hat sich in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert. Im Rahmen einer USA-weiten Studie konnte gezeigt werden, dass der Anteil der Patienten, die das erste Lebensjahr überlebten von 19 % (1968-1971) auf 54 % (1996-1999) zugenommen hatte. Für die letzten 10 Jahre dieser Studie ist außerdem erhoben worden, dass die Mortalität bei Neugeborenen mit kongenitaler Zwerchfellhernie mit geringem Geburtsgewicht oder syndromaler Erkrankung, aber auch bei Patienten bei denen die Diagnose schon pränatal gestellt worden war, erhöht ist (Dott et al., 2003).

Das LHR (Lung area to Head circumference Ratio) dient bei der isolierten Zwerchfellhernien als prognostischer Faktor. Das LHR ist im Moment der meist akzeptierte prognostische Parameter, erhoben im Ultraschall (Kosiński & Wielgoś, 2017). Dabei wird die Fläche der kontralateralen Lunge durch den Kopfumfang geteilt. Da dieser Wert allerdings stark vom Gestationsalter abhängt, wurde er weiterentwickelt (Antolin et al., 2016; Jani et al., 2007) und wird mittlerweile häufig als Prozentangabe „observed to expected“ (o/e) LHR angegeben (Deprest et al., 2014; Kosiński & Wielgoś, 2017; Ritgen et al., 2014). Bei den Föten, die später verstarben blieb das LHR gleich und das o/e LHR nahm signifikant mit dem Gestationsalter ab. Um eine Vorhersage zur Prognose treffen zu können, empfehlen die Autoren daher wiederholte Messungen, nicht nur eine einzige.

Die postnatale Therapie einer kongenitalen Zwerchfellhernie besteht aus der Erstversorgung mit Diagnostik und Stabilisation des Patienten. Erst danach folgt die operative Versorgung des Defektes. Dies ist jedoch nur ein kleiner Anteil der gesamten Therapie, die hauptsächlich aus einer komplexen intensivmedizinischen Behandlung besteht. Hierbei steht die Problematik der hypoplastischen Lunge und der persistierenden pulmonalen Hypertonie im Vordergrund.

Bereits 1985 wurde im Rahmen einer Studie gezeigt, dass bei Patienten mit persistierendem fetalen Kreislauf eine milde Beatmung mit erlaubter Hyperkapnie prognostisch günstig sein kann, da dadurch ein Barotrauma und eine damit verbundene chronische Lungenerkrankung jenseits der Neugeborenen-Periode vermieden werden können (Wung et al., 1985). Ein Cochrane-Review aus dem Jahr 2001 (Woodgate & Davies, 2001) konnte basie-

rend auf der damaligen Studienlage bei Neugeborenen, die, unabhängig von der Grunderkrankung, einer Beatmung bedurften, keinen grundsätzlichen Nutzen dieser Methode nachweisen. Im Rahmen von Studien einzelner Zentren zeigte sich allerdings wiederholt, dass die Mehrheit der Patienten mit kongenitaler Zwerchfellhernie von einer milden Beatmung mit permissiver Hyperkapnie profitiert (Boloher et al., 2002; Guidry et al., 2012). Im Jahr 2016 veröffentlichte daher das CDH EURO Consortium basierend auf weiteren Studien einen Vorschlag zum standardisierten postnatalen Management von Neugeborenen mit kongenitaler Zwerchfellhernie in Europa, wodurch sich die milde Beatmung mit einer Hyperkapnie von 50 bis 70 mmHg durchgesetzt hat (Snoek et al., 2016).

Ein Forschungsansatz bei der Untersuchung der kongenitalen Zwerchfellhernie ist die Frage, wie das Ausmaß der Lungenhypoplasie auch postnatal erfasst werden kann und wie sich die Lunge im weiteren Verlauf entwickelt. Wir sehen häufig in Röntgen-Thorax-Untersuchungen betroffener Patienten, dass ihre Lungen bei Entlassung vollständig den Thorax ausfüllen, es war jedoch noch unklar, ob dies durch eine reine Volumen- oder auch durch eine Parenchymvermehrung hervorgerufen wird.

In neueren Untersuchungen konnte durch postnatale MRT-Untersuchungen objektiv festgestellt werden, dass Patienten mit pulmonaler Hypoplasie postnatal ein Aufholwachstum beider Lungen zeigen, wobei die kontralaterale Seite zwar ein rascheres Aufholwachstum zeigt, die größte Volumenzunahme insgesamt aber auf der betroffenen Seite stattfindet, wodurch die meist deutlich kleinere betroffene Lunge das Potential zum Wachstum theoretisch größer ist. Das Wachstum der betroffenen Lunge scheint dabei mit der Gewichtszunahme der Patienten zu korrelieren (Schopper et al., 2017). Darauf aufbauend konnte in einer weiteren Studie gezeigt werden, dass dieses Wachstum keine reine Zunahme des Volumens ist, sondern dass es zu einer echten Parenchymvermehrung kommt (Adaikalam et al., 2019).

Außerdem sollte man die reine Atemphysiologie nicht außer Acht lassen. Durch den Unterdruck im Pleuraspalt zwischen Pleura pulmonalis und Pleura parietalis, der sich bei Inspiration infolge der Thoraxerweiterung verstärkt, können sich die Lungen erst mit Luft füllen (Deetjen & Speckmann, 1999). Wenn die Lunge den Thorax nicht vollständig ausfüllt, kann dieser Mechanismus nicht optimal funktionieren. Daher ist durch das Lungenwachstum neben dem verbesserten Gasaustausch durch die Lungenparenchymzunahme auch die Atemmechanik durch die Expansion der Lunge verbessert.

Vor diesem Hintergrund ist die Größenzunahme der betroffenen Lunge essenziell wichtig für die weitere Entwicklung des Kindes und bietet einen wesentlichen Parameter, um die Genesung der Patienten abschätzen zu können.

## **1.2 Ziel der Arbeit**

Obwohl das Krankheitsbild der kongenitalen Zwerchfellhernie intensiv erforscht ist, so gibt es noch diverse offene Fragen zu Ätiologie, Therapie und Prognose der Patienten.

Ist pränatal eine Zwerchfellhernie bekannt, wird häufig eine MRT-Untersuchung zur Diagnosesicherung und Feststellung weiterer Fehlbildungen durchgeführt. Außerdem ist die Bestimmung des Lungenvolumens im MRT genauer, was möglicherweise eine bessere Vorhersage über die Prognose der Patienten zulässt (Kosiński & Wielgoś, 2017).

Die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Patienten sind häufig nicht pränatal diagnostiziert worden. Unser Fokus liegt daher auf Parametern, die postnatal erhoben werden können. Weitere pränatale Indikatoren wie der McGoön-Index im MRT und andere sonographische Parameter werden hier deshalb nicht näher beschrieben. Auch die pränatale Therapieoption der Fetalen Endoskopischen Tracheal-Okklusion (FETO) und die ECMO-Therapie bei Patienten mit kongenitaler Zwerchfellhernie sind aus dem gleichen Grund nicht Teil dieser Arbeit.

Im Zuge unserer Studie werden wir Patientendaten erheben, die zum einen eine Einordnung unserer Patientenpopulation ermöglichen (Basis-Merkmale) und zum anderen die Therapie der Patienten abbilden (Therapie-Merkmale).

Ein Teil dieser Arbeit baut auf den oben genannten Veröffentlichungen zum Lungenwachstum auf (Adaikalam et al., 2019; Schopper et al., 2017). Uns interessiert dabei, wie sich die Größe der Lungen der untersuchten Patienten im Röntgen-Thorax-Bild entwickelt und wie lange es dauert, bis die betroffene Lunge die ipsilaterale Thoraxseite vollständig ausfüllt. Aufgrund der geringen jährlichen Fallzahlen erfolgt eine retrospektive Auswertung aller Fälle seit 2002, um insgesamt auf eine ausreichend große Fallzahl zu kommen.

Die wesentlichen Fragen an unsere Untersuchung lauten: „Wie schnell wächst die Lunge des Neugeborenen mit kongenitaler Zwerchfellhernie?“ und „Wie lange braucht die betroffene Lunge, um sich vollständig auszudehnen?“. Die erste Frage zielt auf die mit der Parenchymzunahme verbundene Verbesserung des Gasaustauschs ab, die zweite auf die durch das Ausfüllen des Thorax verbesserte Atemmechanik. Die Lungenausdehnung der betroffe-

nen linken Lunge im Thorax ist unser wichtigster Anhalt für das Ausmaß der Lungenhypoplasie der Patienten. Die in den genannten Veröffentlichungen (Adaikalam et al., 2019; Schopper et al., 2017) genutzten MRT-Untersuchungen wurden in einem experimentellen Setting gezielt für diese Studien durchgeführt. Dadurch gab es auch nur eine geringe Anzahl von Patienten (jeweils 12) und die Patienten mussten stabil genug für die Untersuchung sein. Außerhalb eines solchen Settings erscheinen uns eine oder mehrere regelhafte MRT-Untersuchungen von Patienten mit kongenitaler Zwerchfellhernie kaum praktikabel und auch unverhältnismäßig, wenn daraus nur wenig Informationsgewinn für den einzelnen Patienten gezogen werden kann. Röntgen-Thorax-Aufnahmen sind demgegenüber bei Patienten mit kongenitaler Zwerchfellhernie häufig wiederholt klinisch indiziert. Als wesentlichen Unterschied führen wir daher unsere Untersuchung anhand der vorliegenden nativen Röntgen-Thorax-Bilder unserer Patienten durch. Die Ergebnisse unserer Untersuchung sollen dadurch auch für andere Kliniken leicht zu vergleichen sein. Da die Patienten bei den Aufnahmen zunächst noch im Inkubator liegen, ist der Strahlengang dieser Bilder in der Regel anterior-posterior. Nur die letzten Bilder einige Monate nach der Entlassung sind wie üblich im posterior-anterioren Strahlengang aufgenommen worden.

Im Detail werden wir die in der oben genannten Veröffentlichung beobachtete Korrelation zwischen dem Wachstum der betroffenen Lunge und der Gewichtszunahme (Schopper et al., 2017) auch bei unseren Patienten untersuchen und überprüfen, ob sich diese Aussagen auch im zweidimensionalen Bild treffen lässt. Wir untersuchen, ob das Wachstum der Lunge insgesamt und getrennt nach der Seite parallel zum somatischen Wachstum verläuft oder ob zum Beispiel die betroffene Lunge schneller oder langsamer an Größe zunimmt. Dabei arbeiten wir nicht mit dem Lungenvolumen, sondern mit der gemessenen Fläche im Röntgen-Thorax.

Bezüglich der Lungenausdehnung wollen wir wissen, ob ein Zusammenhang besteht zwischen der Lungenausdehnung der betroffenen Lunge beziehungsweise dem Zeitpunkt, wann die Lunge vollständig ausgedehnt ist und der Dauer der invasiven Beatmung und des stationären Aufenthaltes. Da wir die Lungenausdehnung als Maß für die postnatale Lungenhypoplasie nutzen, untersuchen wir außerdem, ob insbesondere die postoperative Lungenausdehnung eine Prognose bezüglich der Dauer der invasiven Beatmung und des stationären Aufenthaltes ermöglicht.

Die zur Einordnung der Patienten erhobenen Daten werden sowohl mit dem Lungenwachstum als auch mit der Lungenausdehnung verglichen, um zu überprüfen, ob hier Zusam-

menhänge zu sehen sind. Aufgrund der geringen Fallzahl werden auch Einzelfälle diskutiert.

Abschließend nutzen wir die Dauer der invasiven Beatmung als Zielpunkt und untersuchen, ob das somatische Wachstum und ausgesuchte Basis- und Therapie-Merkmale einen Einfluss auf diesen Zielpunkt haben.

Anhand unserer Ergebnisse kann zum einen die Therapie der kongenitalen Zwerchfellhernie in den beiden beteiligten Kliniken analysiert werden. Vor allem aber lässt sich eine auf repräsentative Daten gestützte Prognose für die von uns behandelten Patienten treffen. Wir legen dabei den Fokus auf das Lungenwachstum und die Lungenausdehnung in der Röntgen-Thorax-Untersuchung. Da wir insbesondere zur Lungenausdehnung im Röntgen keine veröffentlichten Daten finden konnten, wollen wir diese beschreibend erfassen, um den natürlichen postoperativen Verlauf darstellen zu können.

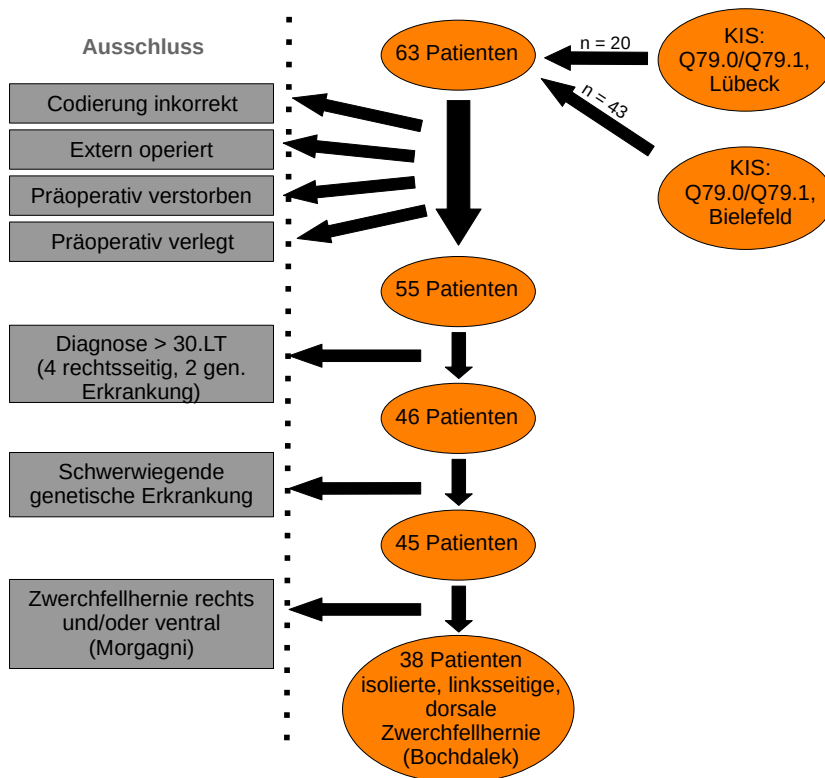
Außerdem sollen die Ergebnisse unserer Untersuchung Kliniken mit einer ähnlichen Patientenpopulation als Vergleich dienen.

## **2. Patientendaten und Methoden**

### **2.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Die Patientenpopulation besteht aus Patienten, die zwischen 2002 und 2017 in den kinderchirurgischen Kliniken des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein in Lübeck und des Evangelischen Klinikums Bethel in Bielefeld (zuvor Evangelisches Krankenhaus Bielefeld) aufgrund einer kongenitalen Zwerchfellhernie behandelt worden sind. Die Krankenhaus-Informationssysteme wurden nach den ICD10-Codes „Q79.0 – angeborene Zwerchfellhernie „ und „Q79.1 – sonstige Fehlbildungen des Zwerchfells,, durchsucht.

Eingeschlossen werden Patienten mit linksseitiger dorsaler Zwerchfellhernie (Bochdalek-Hernie), die bis zur Operation überlebt haben und deren Diagnose innerhalb der ersten 30 Lebenstage gestellt worden ist. Ausgeschlossen werden Patienten mit rechtsseitiger Zwerchfellhernie, linksseitiger ventraler Hernie (Morgagni-Hernie) sowie Patienten mit schwerwiegenden genetischen Erkrankungen.



**Abbildung 1:** Systematik der Patientenauswahl.

Abbildung 1 illustriert die Systematik, nach der Patienten ein- und ausgeschlossen worden sind.

## 2.2 Erhobene Daten

### 2.2.1 Patientenakten

Die Patientenakten liegen zum Teil digital, zum Teil als Papier-Akten und zum Teil auf Mikrofilm vor. Insbesondere die Mikrofilme konnten ausschließlich im Archiv der jeweiligen Klinik gesichtet werden. Zur Anonymisierung wird jedem Patienten eine ID zugeordnet und auf die Zuordnung des Geburtsjahres verzichtet. Ein Teil der Akten ist unvollständig und einige Patienten sind vor der Entlassung verlegt worden, sodass bei diesen Patienten die mittelfristigen Verlaufsdaten fehlen.

Vor Beginn der Untersuchung definieren wir zu erhebende Basis- und Therapie-Merkmale. Als Basis-Merkmale gelten die Entitäten, die zum Zeitpunkt der Geburt bestehen und die durch die Behandler nicht zu beeinflussen sind. Die Therapie-Merkmale sind während und durch die medizinische Behandlung der Patienten entstanden (s. Tab. 1). Da die Art der Auswertung von der Art der Daten abhängt, unterscheiden wir außerdem zwischen Merk-

malen, bei denen ein kardinales Messniveau und Merkmalen, bei denen ein kategoriales Messniveau vorliegt. Ein kardinales Messniveau bedeutet, dass die Werte des Merkmals auf einer metrischen Skala wie zum Beispiel in Gramm oder in Lebenstagen erfasst werden. Ein kategoriales Messniveau bedeutet hingegen, dass das Merkmal eine von zwei oder mehr Kategorien annehmen kann, wie z.B. das Geschlecht.

Basis-Merkmale		Therapie-Merkmale	
Kardinal (Einheit)	Kategorial (Kategorien)	Kardinal (Einheit)	Kategorial (Kategorien)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lung-to-Head-Ratio (Wert)</li> <li>• Geburtsgewicht (Gramm)</li> <li>• Gestationsalter (Gestationstage)</li> <li>• 10-Minuten-Apgar (Wert)</li> <li>• Nabelarterien-pH (Wert)</li> <li>• Lungenvolumen MRT (Milliliter)</li> <li>• Perzentile Geburtsgewicht (Wert)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeitpunkt der Diagnose (prä-/postnatal)</li> <li>• Geburtsort (intern/extern)</li> <li>• Fehlbildungen: Nieren, Herz/ Kreislauf, Genital, Darm, ZNS, Stoffwechselstörungen, genetische Besonderheiten, Lungenerkrankungen, Bauchwanddefekte (jeweils Ja/Nein)</li> <li>• Liver Up (Ja/Nein)</li> <li>• Geschlecht (männlich/weiblich)</li> <li>• Geburtsmodus (Sectio caesarea/ vaginal)</li> <li>• Seite der Hernie (links/rechts)</li> <li>• Bruchsack (Ja/Nein)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OP-Tag (Lebenstag)</li> <li>• Ende antibiotische Therapie (Lebenstag)</li> <li>• Ende parenteraler Ernährung (Lebenstag)</li> <li>• Entfernung der Thoraxdrainage (Lebenstag)</li> <li>• Tag der Extubation (Lebenstag)</li> <li>• Ende jeglicher Atemunterstützung, inkl. Sauerstoffgabe (Lebenstag)</li> <li>• Ende Katecholamin-Gabe (Lebenstag)</li> <li>• Ende Diuretika-Gabe (Lebenstag)</li> <li>• Falls verstorben: Todestag (Lebenstag)</li> <li>• Ende sedative Therapie (Lebenstag)</li> <li>• Tag der Entlassung (Lebenstag)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primäre Intubation (Ja/Nein)</li> <li>• Sufactant-Gabe (Ja/Nein)</li> <li>• Komplikationen: Pleuraerguss, Chylothorax, Rezidiv, Hirnblutung, Infektionen, Asphyxie, Pneumothorax kontralateral, GÖR, Darmtransportstörung, weitere OPs, Zwerchfellparese, Tod (jeweils Ja/Nein)</li> <li>• OP-Methode (Thorakoskopie, Konversion, Laparotomie, Patch)</li> <li>• Herzzecho: pulmonale Hypertonie? (Ja/Nein)</li> <li>• Beatmung: NO?, HFOV? (jeweils Ja/Nein)</li> <li>• Katecholamine präoperativ? (Ja/Nein)</li> <li>• Mehrling (Ja/Nein)</li> </ul>

**Tabelle 1:** Auflistung der aus den Akten erhobenen Basis- und Therapie-Merkmale.

Die in Tabelle 1 aufgeführten Daten beschreiben Merkmale, die pro Patient einmalig vorliegen und feststehen, sich also nicht mehr im Laufe der Therapie ändern. Die in Lebenstagen erfassten Werte werden außerdem für die weitere Auswertung bei jedem Patienten in postoperative Tage umgerechnet.

Zeitreihen	
Beatmungsdaten (Einheit)	Somatische Entwicklung (Einheit)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sauerstoffsättigung (%)</li> <li>• Kohlendioxid-Partialdruck (mmHg)</li> <li>• pH (Wert)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Größe (cm)</li> <li>• Gewicht (g)</li> <li>• Kopfumfang (cm)</li> </ul>

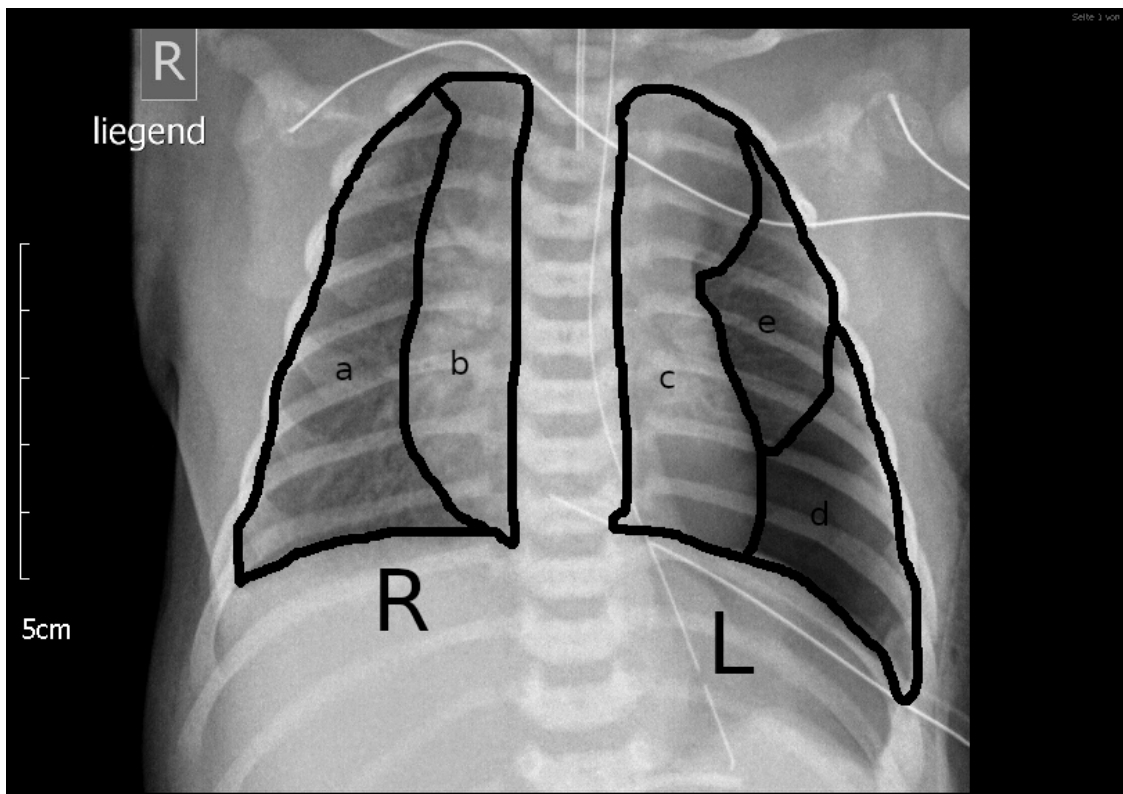
**Tabelle 2:** Auflistung der aus den Akten erhobenen Zeitreihen.

Weitere Daten, die zu verschiedenen Zeitpunkten im Laufe der Therapie vorliegen, sich ändern und damit einen Verlauf zeigen, werden in Zeitreihen erfasst (s. Tab. 2). Dies betrifft die Beatmungsdaten und die Daten der somatischen Entwicklung. Die Verlaufsdaten zu Größe, Gewicht und Kopfumfang werden außerdem in Perzentilen überführt, um Abweichungen von einer typischen Entwicklung erkennen zu können.

Alle erhobenen Basis- und Therapie-Merkmale sowie die Zeitreihen stammen aus der jeweils ersten stationären Behandlung der Patienten nach Diagnosestellung.

### 2.2.2 Röntgenbilder

Die Röntgen-Thorax-Bilder der Patienten liegen zum Teil digital und zum Teil als Folienausdrucke vor. Letztere müssen zur Ausmessung eingescannt werden. Trotz des erheblichen Zeitaufwandes entschieden wir uns dazu, nicht nur zwei Zeitpunkte festzulegen und diese Bilder auszuwerten, sondern alle uns vorliegenden Bilder der ersten sechs Lebensmonate zu verwenden. Dadurch kann nicht nur der Vergleich zwischen zwei Punkten erfolgen, sondern möglicherweise auch eine Aussage über die Zuverlässigkeit der Messwerte im Röntgen-Thorax-Bild getroffen werden. Es werden alle Röntgen-Thorax-Bilder dieses Zeitraums gesichtet. Bilder, auf denen die Patienten stark verdreht liegen, werden ausgeschlossen. Auch wenn auf einem Bild durch Überlagerungen oder die Qualität des Bildes die Lungen- und Thoraxgrenzen nicht beidseitig abgrenzbar sind, wird dieses nicht vermessen. Liegen mehrere zeitlich dicht aufeinanderfolgende Bilder vor, auf denen die Lungengröße dem optischen Eindruck nach kaum variiert, so wird das Bild gewählt, auf dem die Lungen- und Thoraxgrenzen am besten abgrenzbar sind. Die Ausmessung der digitalen Röntgenbilder erfolgt im jeweiligen Picture Archiving and Communication System (PACS) der Kliniken, die der eingescannten Bilder mithilfe der Software ImageJ (Rasband, 2020).



**Abbildung 2:** Messbeispiel an einem postoperativen Bild.

a = Fläche nicht überlagerte Lunge rechts, b = Fläche Mediastinum rechts, c = Fläche Mediastinum links, d = nicht-belüfteter Rest, e = Fläche nicht überlagerte Lunge links, L = Fläche Hemithorax links, R = Fläche Hemithorax rechts.  $R = a + b$ ,  $L = c + d + e$ .

Ausgemessen werden bei allen Bildern jeweils die Innenflächen der Thoraxhälften, die Größe des Mediastinums, das in die linke und rechte Thoraxhälfte ragt, die Größe der nicht überlagerten linken Lunge und die Größe der nicht überlagerten rechten Lunge (s. Abb. 2).

Die Begrenzung des Thorax ist insbesondere präoperativ nicht immer eindeutig, da links kein Zwerchfellschenkel abgrenzbar ist. Daher wird bei nicht vorhandenem Zwerchfellschenkel der Oberrand der 10. Rippe als Messgrenze genutzt.

## 2.3 Methoden

### 2.3.1 Datenerfassung

Die Erfassung der Daten erfolgt mithilfe der Software LibreOffice Calc (The Document Foundation, 2020), die so erhobenen Daten werden anschließend mit der Programmiersprache Python (Rossum, 2020) eingelesen und ausgewertet. Einfache Grundausswertungen der Daten erfolgen zum Teil direkt in LibreOffice Calc (The Document Foundation, 2020).

Um die Auswertung der Daten aus Tabelle 1 zu erleichtern, werden diese tabellarisch erfasst und entweder als kategoriale Daten (zum Beispiel Erstdiagnose pränatal = 0, Erstdiagnose postnatal = 1) oder als kardinale Daten mit ihren absoluten Werten festgehalten.

Für die Zeitreihen wird jeder Messwert zusammen mit dem jeweiligen Lebenstag erfasst. Zu Sauerstoffsättigung, Kohlendioxid-Partialdruck und pH-Werten liegen nur ausreichend Daten für die Zeit der invasiven Beatmung vor. Diese werden in absoluten Zahlen erfasst, wobei jeweils das Tagesmaximum und -minimum erhoben wird. Die Zeitreihen zu Gewicht, Kopfumfang und Körperlänge werden erfasst, wann immer sie vorliegen.

Zur Bestimmung der Geburtsperzentilen werden die Ergebnisse der systematischen Erhebung für die Körpermaße neugeborener Einlinge aus Daten aller Bundesländer von 2007 bis 2011 genutzt (Voigt et al., 2014), als Hilfe zur Bestimmung dient ein auf diesen Daten basierender Online-Rechner (Nikischin, 2020).

Für die Körperperzentilen im weiteren Verlauf eigneten sich die Daten von Voigt et al. allerdings nicht, da hier ausschließlich die Geburtsperzentilen bestimmt worden sind. Wir wollten daher zunächst die Daten aus der Studie zur Gesundheit von Patienten und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) des Robert-Koch-Instituts verwenden, da sich diese auf die deutsche Bevölkerung beziehen. Bei der Lektüre der Studie fiel allerdings auf, dass die Familien der jüngsten Patienten erst nach der Geburt kontaktiert wurden und die Patienten bei der Untersuchung in der Regel älter als drei Monate waren, sodass die Altersgruppe der von uns untersuchten Patienten nicht erfasst worden ist (Neuhauser et al., 2013). Daher entschieden wir uns, die Daten der Weltgesundheitsorganisation zu verwenden (Onis, 2006). Diese Daten schließen Patienten aus sechs Ländern ein (Brasilien, Ghana, Indien, Norwegen, Oman und die USA) (Onis, 2006). Um eine Verfälschung durch äußere Einflüsse zu reduzieren, wurden gesunde und privilegierte Bevölkerungsgruppen ausgewählt. Da sich im Vergleich der Länder die Daten untereinander sehr ähnlich sehen (Onis, 2006), se-

hen wir keinen Grund, die Daten nicht auf die von uns untersuchten Patienten anzuwenden. Sollte es zu einer Verfälschung der Daten aufgrund von möglichen Unterschieden zwischen den untersuchten Populationen und der deutschen Bevölkerung kommen, fallen diese zumindest im Vergleich der Patienten miteinander nicht ins Gewicht. Zur Umwandlung der erfassten Zeitreihen zu Körpergewicht, Kopfumfang und Körperlänge in Perzentilen wird das Paket „childstats“ (Vogel, 2020) in der Programmiersprache R (R Core Team, 2020) verwendet.

Anhand der aus den Patientenakten erhobenen Daten werden die Charakteristika unserer Patientenpopulation und Daten zu ihrem stationären Verlauf dargestellt und können so mit anderen Studien verglichen werden.

Bei den Röntgenbildern werden zunächst typische Merkmale der Röntgenbilder prä- und postoperativ beschrieben und die absoluten Flächenmaße der Lunge verglichen. Bei der Ausmessung der Röntgenbilder im PACS werden die Flächen direkt in Quadratmillimetern ausgemessen. Die Flächen der Folien-Bilder, die eingescannt und mit ImageJ ausgemessen werden, werden primär in Pixel ausgemessen und anhand des Maßstabs der Bilder umgerechnet. Für die später dargestellten Größenverhältnisse bei der Lungenausdehnung wird die primär gemessene Pixelzahl genutzt. Die Tage, zu denen Röntgenbilder vorliegen, variieren zwischen den Patienten stark. Daher werden alle gemessenen Werte zusammen mit dem Zeitpunkt der Aufnahme (in Lebenstagen) ebenfalls als Zeitreihen erfasst. Um später einen Vergleich zu ermöglichen, werden die Zeitpunkte für die Auswertung je Patient in postoperative Tage umgerechnet.

### **2.3.2 Biometrie**

Vor Beginn der Datenerhebung sowie vor und nach der Datenauswertung erfolgte wiederholt eine biometrische Beratung durch den Statistiker Dr. rer. nat. Tobias Liboschik.

Aufgrund der geringen Patientenzahl erfolgt eine deskriptive statistische Auswertung und es wird auf statistische Inferenz wie zum Beispiel Hypothesentests verzichtet. Die Daten werden in der Regel als Rohdaten dargestellt und interpretiert. In den Abbildungen wird jede vorliegende Messung durch einen Punkt markiert. Die aufeinanderfolgenden Messungen eines Patienten sind zur besseren Lesbarkeit mit geraden Linien verbunden. Dies bedeutet nicht, dass sich die Messwerte zwischen zwei Messpunkten linear entwickeln.

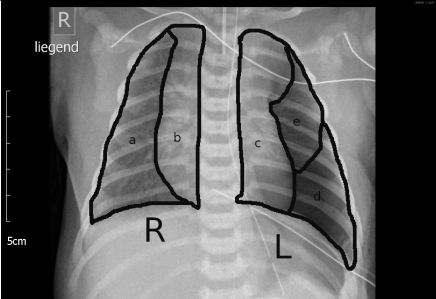
Die Entwicklung der gemessenen Flächen der ipsilateralen linken Lungen und der rechten Lungen werden dargestellt um festzustellen, ob das Wachstum bei einer der beiden Seiten stärker ist. Die absolute Zunahme wird dadurch auch erhoben und das Ergebnis mit der o.g. Studie zum Lungenwachstum im MRT (Schopper et al., 2017) verglichen.

Bei jedem Patienten wird dann die somatische Entwicklung (Körpergewicht, Körpergröße, Kopfumfang) und die Entwicklung der gemessenen Lungenfläche visuell verglichen. Zu erwarten wäre eine ähnliche Zunahme der Lungenfläche im Vergleich mit dem somatischen Wachstum, da auch die Lunge und der Thoraxdurchmesser sich parallel zum Kindswachstum entwickeln sollten. Durch das Aufholwachstum der durch die Hernie betroffenen linken Lunge kann es aber auch sein, dass insbesondere die linke Lunge stärker wächst.

Die Zunahme der Lungenflächen von prä- nach postoperativ definieren wir als die perioperative Lungenentfaltung und vergleichen sie zunächst mit den Basis-Merkmalen. Die zu beantwortende Frage lautet, ob die Basis-Merkmale präoperativ Rückschlüsse auf die perioperative Lungenentfaltung zugelassen hätten. Der anschließende Vergleich mit den Therapie-Merkmalen zeigt, ob die perioperative Lungenentfaltung eine Prognose für die weitere Therapie ermöglicht hätte.

Zur Bestimmung der Lungenausdehnung werden die Maße von Lunge und Thorax zueinander ins Verhältnis gesetzt. Die Grundannahme dafür ist, dass die Ausdehnung der Lunge je Seite dann vollständig ist, wenn sie den gesamten ihr zu Verfügung stehenden Raum einnimmt. Rechnerisch ist das auf der linken Seite die Differenz zwischen Hemithorax links und dem Mediastinum links. Wir definieren daher den Ausdehnungsquotienten der linken Lunge ( $A_L$ ):

$$A_L = \frac{\text{Fläche nicht überlagerte linke Lunge}}{\text{Fläche Hemithorax links} - \text{Fläche Mediastinum links}}$$

<p><u>Für Abbildung 2 gilt:</u></p> $A_L = e / (L - c)$ <p>Fläche nicht überlagerte linke Lunge = e,          Fläche Hemithorax links = L,          Fläche Mediastinum links = c,          Fläche nicht belüfteter Rest = d.</p>	
--	--

**Abbildung 3:** Rechenbeispiel anhand von Abbildung 2 (Abbildung 2)

Abbildung 3 zeigt die Rechnung anhand von Abbildung 2. Für die linke Lunge bedeutet dies, dass der gesamte ihr zur Verfügung stehende Raum aus den Flächen „d“ und „e“ be-

steht. Je kleiner „d“ also ist, desto näher ist der Ausdehnungsquotient der linken Lunge an 1. Bei „d“ = 0 ist  $A_L = 1$  und die Lunge nimmt den ihr zur Verfügung stehenden Raum vollständig ein.

Die Patienten sollten anhand dessen in Gruppen eingeteilt werden, wann die Lunge erstmals vollständig ausgedehnt ist. Mit Hilfe von Streudiagrammen wollten wir untersuchen, ob es einen Zusammenhang zwischen diesen Gruppen und der Dauer der invasiven Beatmung sowie der somatischen Entwicklung (Perzentilen) gibt. Dies erwies sich allerdings bei den uns vorliegenden Daten als nicht sinnvoll und wird bei den Ergebnissen genauer gezeigt und erläutert.

Außerdem untersuchen wir, ob die Basis-Merkmale eine Aussage über die postoperative Lungenausdehnung erlauben und ob der postoperative Ausdehnungsquotient in Bezug auf die Therapie-Merkmale eine Prognose über den weiteren Verlauf zulässt.

Abschließend setzen wir die Dauer der invasiven Beatmung als Zielvariable ein und untersuchen, ob ausgewählte Basis- und Therapie-Merkmale Einfluss darauf haben.

### **2.3.3 Anonymisierung**

Die Patientendaten werden ausschließlich von der Autorin selbst erhoben und zunächst pseudonymisiert. Die Referenzliste dazu liegt ihr einmalig vor und wird mit Beendigung oder Abbruch der Studie gelöscht, um die Anonymisierung zu gewährleisten. Aufgrund der geringen Fallzahl wird auf die Nennung von Geburtsjahren verzichtet. Außerdem wird auf die Zuordnung von Pseudonymen und Daten weitestgehend verzichtet.

## **2.4 Verwendete Computerprogramme**

Für diese Arbeit wurden die folgenden Computerprogramme eingesetzt:

- Krankenhausinformationssysteme (KIS): iMedOne (Deutsche Telekom AG, 2018), MEDOS (Nexus AG, 2013), ORBIS (Dedalusgroup, 2018)
- Ausmessen der Röntgenbilder: PACS der jeweiligen KIS, ImageJ (Schneider et al., 2012)
- Datenerfassung: LibreOffice Calc (The Document Foundation, 2020)
- Datenanalyse: LibreOffice Calc (The Document Foundation, 2020), Python (Ross-um, 2020), R (R Core Team, 2020)

- Schreiben der Arbeit: LibreOffice Writer (The Document Foundation, 2020)
- Literaturverwaltungsprogramm: Zotero (Roy Rosenzweig Center for History and New Media, 2021)

## 2.5 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche erfolgt über Pubmed und Google Scholar. Als Suchbegriffe dienen „Congenital Diaphragmatic Hernia“, „Newborn“, „Lung development“, sowie „Lung hypoplasia“.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Auswertung der Basis-Merkmale

Als Basis-Merkmale bezeichnen wir hier Merkmale, die zum Zeitpunkt der Geburt bestehen und die durch die Behandler nicht zu beeinflussen sind. In Tabelle 3 sieht man Merkmale mit kardinalen Messniveau. Da bei keinem unserer Patienten pränatal eine Lung area to Head circumference Ratio (LHR) erhoben wurde, entfällt dieser Wert. In Tabelle 4 werden die kategorialen Merkmale gezeigt.

Wir konnten den Akten nicht bei allen Patienten alle Merkmale erheben, daher zeigt die jeweils erste Spalte an, bei wie vielen der eingeschlossenen 38 Patienten Daten zu den Merkmalen vorliegen.

Um unsere Patienten einordnen zu können, zeigen Tabellen 3 und 4 außerdem einen Vergleich mit Daten aus drei großen Studien, im Rahmen derer ebenfalls retrospektive Auswertungen von Patienten mit kongenitaler Zwerchfellhernie erfolgt sind. Aus den Studien von Colvin und Rygl et al. sind die Gesamtwerte aufgeführt sowie in eckigen Klammern die Werte der Patienten, die überlebt haben. Falls keinerlei Daten vorliegen, werden die Felder mit „-“ gekennzeichnet.

	Eigene Daten		Vergleichsstudien		
	Anteil Patienten, bei denen die Daten vorliegen	Median (Min. – Max.)	Rygl et al. Median [Überlebende]	Colvin et al. Median [Überlebende]	Salas et al. Median
Geburtsgewicht (in Gramm)	37/38	3330 (1915 – 4385)	2979 [3013]	2971 [3095]	2952
Gestationswoche bei Geburt	36/38	38+2 (34+2 – 42+0)	37+4 [38+2]	38+3 [38+3]	37+0
10-Minuten Apgar	36/38	8 (6 – 10)	6,6 [7,6]	-	-
Nabelarterien-pH	33/38	7,29 (6,95 – 7,67)	-	-	-

**Tabelle 3:** Charakteristika der Patientenpopulation: kardinale Basis-Merkmale. Vergleich mit weiteren Studien (Colvin, 2005; Rygl et al., 2006; Salas et al., 2020).

Anhand von Tabelle 3 zeigt sich im Vergleich, dass unsere Patienten etwas schwerer, etwas reifer und etwas stabiler sind als die Patienten der anderen Studien, eher vergleichbar mit den Daten der Patientengruppe der „Überlebenden“ aus den Vergleichsstudien.

Tabelle 4 lässt sich entnehmen, dass bei den von uns untersuchten Fällen im Vergleich mit den anderen Studien deutlich seltener bereits pränatal die Diagnose der kongenitalen Zwerchfellhernie gestellt worden ist und ein großer Teil der Patienten erst postnatal in die behandelnde Klinik verlegt worden ist. Begleitende Fehlbildungen werden in Tabelle 5 dargestellt und ebenfalls mit Daten aus der Literatur verglichen.

	Eigene Daten		Vergleichsstudien		
	Anteil Patienten, bei denen Daten dazu vorliegen	Anteil (Anzahl)	Rygl et al.	Colvin et al. [Überlebende]	Salas et al.
Diagnosestellung pränatal	38/38	13,2 % (5)	29 %	53 % [27 %]	73 %
Anteil Jungen	38/38	55,3 % (21)	59,6 %	57 %	57 %
Extern geboren	38/38	73,7 % (28)	-	35 %	-
Von zu Hause aufgenommen	38/38	10,5 % (4)	-	-	-
Geburt spontan	38/38	60,5 % (23)	-	-	23 %
Vorliegen eines Bruchsacks	38/38	10,5 % (4)	-	-	-
Behandlungs-ort	38/38	Lübeck: 36,8 % (14); Bielefeld: 63,2 % (24)	-	-	-

**Tabelle 4:** Charakteristika des Patientenpopulation: kategoriale Basis-Merkmale. Vergleich mit weiteren Studien (Colvin, 2005; Rygl et al., 2006; Salas et al., 2020).

	Eigene Daten	Vergleichsstudie	
	Anteil (Anzahl)	Graham et al. in Kosiński P, Wielgoś M	Beispiel
Herz-/ Kreislaufsystem	13,2 % (5)	6-19 %	PDA, ASD, VSD, PFO
Nieren	2,6 % (1)	4 %	Einseitige Agenesie
Genital	0 %	2 %	
Darm	21 % (8)	9 %	Malrotation/Nonrotation
ZNS	2,6 % (1)	7 %	Hydrocephalus
Lungenerkrankung	2,6 % (1)	2 %	

**Tabelle 5:** Charakteristika der Patientenpopulation: begleitende Fehlbildungen. Vergleich mit weiteren Daten (Graham & Devine, 2005; Kosiński & Wielgoś, 2017).

Daten zu „Position der Leber/Liver up“ sollten ursprünglich als prognostischer Faktor dienen. Eine in den Thorax hochgetretene Leber geht mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität einher (Kosiński & Wielgoś, 2017). Bei den von uns untersuchten Patienten ist dies nur in einem Fall dokumentiert, sodass sich eine weitere statistische Auswertung erübrigt. Das Lungenvolumen im MRT wurde bei keinem unserer Patienten erhoben.

## 3.2 Auswertung der Therapie-Merkmale

Therapie-Merkmale zeigen Daten, die erst postnatal entstanden sind, also durch die Behandlung beeinflusst sein können.

Fünf von allen 58 Patienten (8,6 %), die in den beiden Kliniken aufgrund einer kongenitalen Zwerchfellhernie (rechts oder links) behandelt wurden, sind verstorben. In der Literatur findet sich eine globale Mortalität von 10-20 % (Keijzer & Puri, 2010; Logan et al., 2007). Von den 38 Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllen, ist einer verstorben (2,6 %). Patienten, die extern verstorben sind oder Aborte können wir allerdings nicht erfassen.

Wenn es nicht anders gekennzeichnet ist, zeigt die Auswertung ausschließlich die Daten der Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden (s. Abb. 1). Alle Angaben über die zeitliche Dauer von Therapien sind in Lebensstagen der Patienten erhoben worden. Die Information zur postoperativen Dauer der angewandten Therapien liegt also indirekt als Differenz von Lebensstagen und Tag der Operation vor. Bei den untersuchten Patienten erfolgt die Operation im Median am 5. Lebenstag und bei 36 von 38 Patienten innerhalb der ersten Lebenswoche. Dabei gilt grundsätzlich die Maßgabe, dass die Patienten erst nach kardio-pulmonaler Stabilisation operiert werden. Auch in der Literatur wird beschrieben, dass die Operation im Median zwischen dem dritten und dem sechsten Lebenstag erfolgt (Colvin, 2005; Logan et al., 2007; Salas et al., 2020).

Eine primäre Intubation ist bei sechs Patienten erfolgt, was im Wesentlichen daran liegt, dass bei den anderen Patienten die Zwerchfellhernie pränatal nicht bekannt gewesen ist und die Diagnose erst im Rahmen einer akuten respiratorischen Verschlechterung oder weiterer klinischer Untersuchungen der Patienten gestellt worden ist. Keiner der Patienten hat Surfactant erhalten.

Die Patienten sind nach zwei Operationsmethoden operiert worden, die Wahl der Methode ist nach Durchsicht der Operationsberichte am ehesten durch den Operateur und die vermuteten Größe des Defekts bestimmt worden. Fünfzehn Patienten sind primär laparotomiert worden, dabei ist einmal ein Patch eingenäht worden. Dreiundzwanzig Patienten sind thorakoskopisch operiert worden, neunmal erfolgte eine Konversion zur Laparotomie. Bei sechs dieser Patienten war eine Patch-Versorgung notwendig. Nur bei einem Patienten ist thorakoskopisch ein Patch eingebracht worden. Insgesamt wurden 21 % der Patienten mit einem Patch versorgt, in anderen Veröffentlichungen finden sich dazu Werte zwischen 15 und 25 % (Colvin, 2005; Rygl et al., 2006).

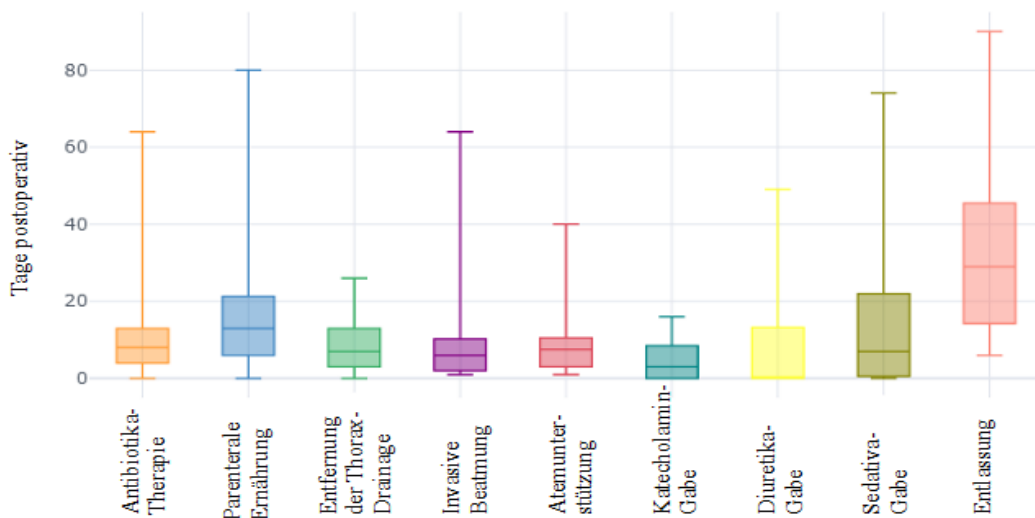
<b>Komplikation</b>	<b>Anzahl</b>
Pleuraerguss	25 (65,8 %)
Chylothorax	4 (10,5 %)
Rezidiv	2 (0,5 %)
Hirnblutung	0
Infektion	9 (23,7 %)
Asphyxie	2 (0,5 %)
Pneumothorax kontralateral	0
GÖR	0
Darmtransportstörung	24 (63,2 %)
Weitere Operationen	4 (10,5 %)
Tod	1 (2,6 %)

**Tabelle 6:** Komplikationen, die während des ersten stationären Aufenthaltes aufgetreten sind. Es sind mehrere Komplikationen je Patient möglich. Gesamtzahl der eingeschlossenen Patienten: 38.

In Tabelle 6 sind die Komplikationen abgebildet, die während des ersten stationären Aufenthaltes nachgewiesen worden sind. Bezogen auf Komplikationen, die möglicherweise erst im Verlauf entstehen, sind sie also nicht vollständig.

Als Hinweise auf eine stärkere pulmonale Belastung haben wir erhoben, ob Zeichen der pulmonalen Hypertonie in der Echokardiographie vorliegen, was bei 11 von 38 (29 %) Patienten der Fall ist. Eine Beatmung mit Stickstoffmonoxid erfolgte bei vier von 37 Patienten, drei davon hatten Zeichen einer pulmonalen Hypertonie in der Echokardiographie. Eine Beatmung mittels Hochfrequenzoszillation erfolgte bei einem von 37 Patienten, dieser hatte ebenfalls Zeichen einer pulmonalen Hypertonie in der Echokardiographie. Bei einer Akte lag das Beatmungsprotokoll nicht vor.

Für den Zeitraum des ersten stationären Aufenthaltes wurden außerdem verschiedene Daten zur intensivmedizinischen Behandlung erfasst. Die Zahlen geben den Tag postoperativ an, an dem die jeweilige Therapie beendet worden ist (s. Abb. 4).

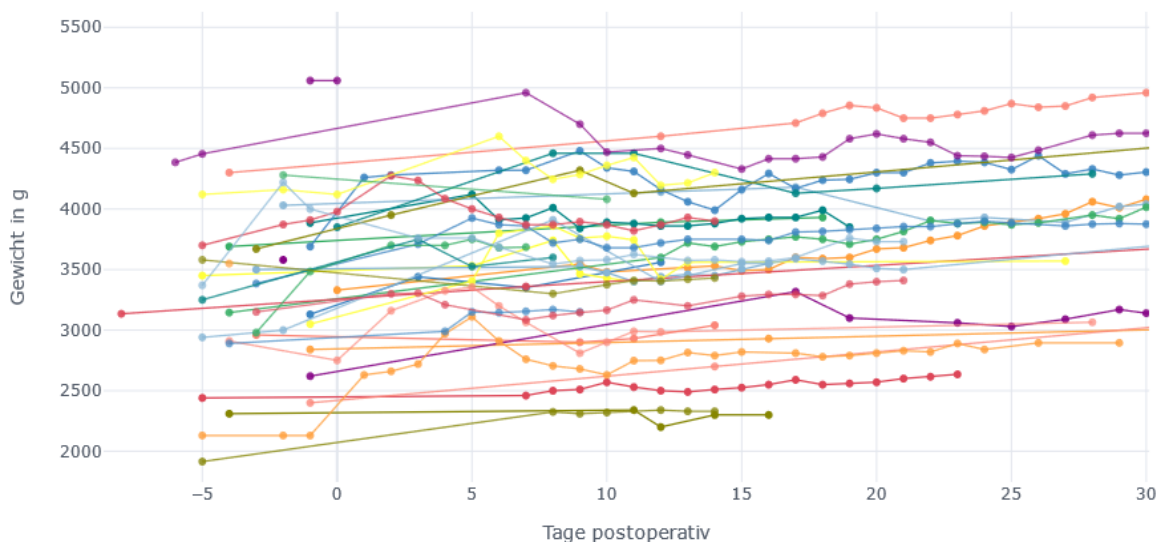


**Abbildung 4:** Darstellung der Therapie-Merkmale in postoperativen Tagen, an denen die jeweilige Therapie beendet worden ist bzw. eine vorhandene Thorax-Drainage entfernt oder die Entlassung erfolgt ist. Zur Atemunterstützung zählt auch die Sauerstoffgabe ohne weitere Maßnahmen und zur Sedativa-Gabe auch die Gabe von Clonidin zur Dämpfung von Entzugssymptomen.

Abbildung 4 verdeutlicht, wie unterschiedlich die Verläufe unserer Patienten sind. Insbesondere die Dauer des stationären Aufenthaltes (6-90 Tage) variiert stark. Für die mittleren 50 % der Patienten liegt diese Dauer zwischen 14 und 46 Tagen. Dagegen wurden die mittleren 50 % der Patienten zwischen zwei und zehn Tagen invasiv beatmet. Wir sehen allerdings auch eine Folge der invasiven Beatmung, denn die sich anschließende Dauer der sedativen Therapie, inklusive der Therapie mit Clonidin zur Dämpfung der Entzugssymptomatik, ist beträchtlich. Nach zehn Tagen sind mehr als die Hälfte der Patienten bereits extubiert, erst nach 22 Tagen benötigen über 50 % der Patienten keine sedativen Medikamente oder Clonidin mehr. Diese Patienten waren also noch deutlich länger von der für die Beatmung notwendigen Sedierung und deren Folgen betroffen. Die einzelnen Therapie-Merkmale je Patient hängen natürlich zusammen und führen zu der Gesamtdauer des stationären Aufenthaltes.

### 3.3 Somatische Entwicklung

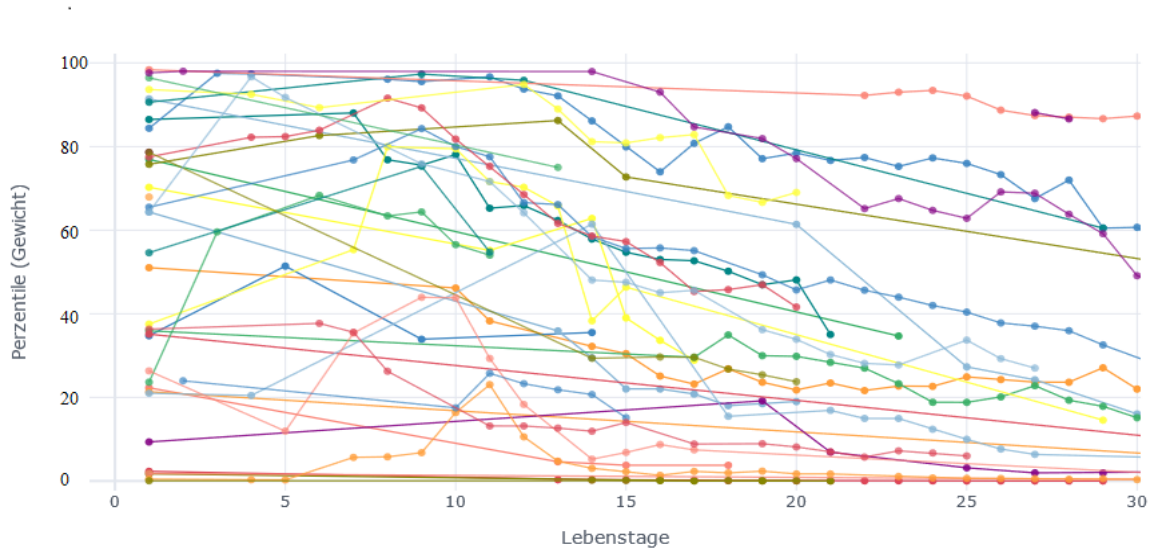
Bezogen auf die somatische Entwicklung der Patienten haben wir Zeitreihen zu Körpergewicht, Körperlänge und Kopfumfang erhoben. Zur besseren Abgrenzung werden die Daten einzelner Patienten in den Diagrammen farblich unterschieden. Da uns die meisten Daten zu den ersten Lebenswochen vorliegen, stellen wir die Entwicklung während der ersten 30 Lebenstage dar.



**Abbildung 5:** Gewichtsverläufe aller Patienten (38 Patienten).

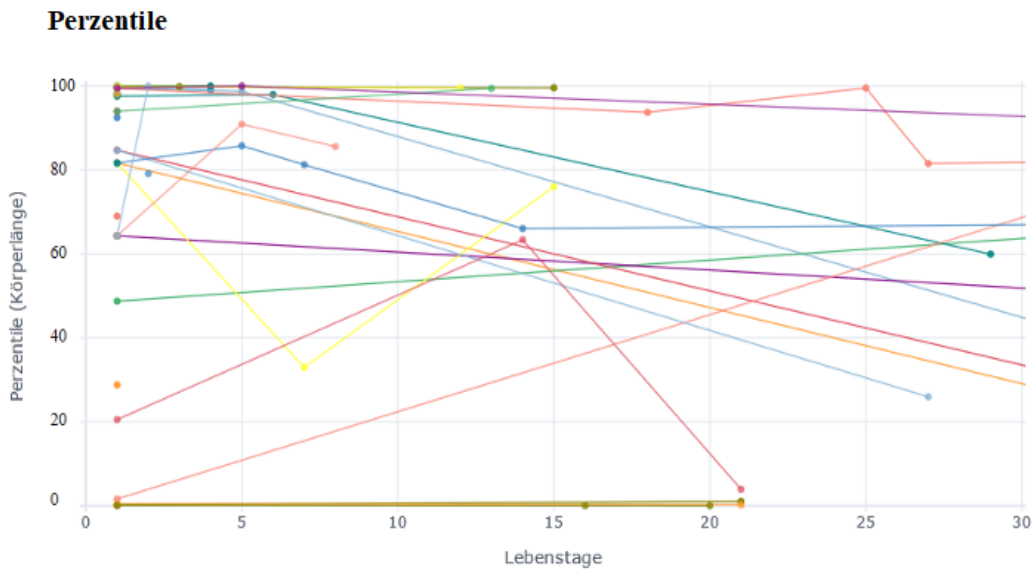
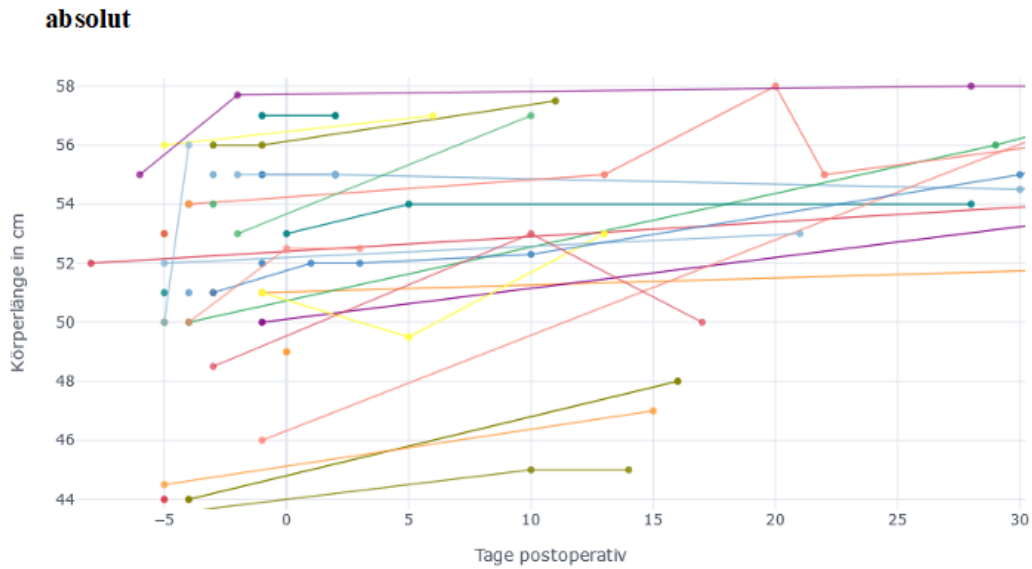
Abbildung 5 zeigt die Gewichtsverläufe der Patienten in den ersten 30 postoperativen Tagen. Dabei sehen wir bei fast allen Patienten, bei denen ausreichend Daten vorliegen, eine Gewichtszunahme im Verlauf. 29 von 35 Patienten (83 %), zu denen uns ausreichend Daten vorliegen, wiegen nach 14 Lebenstagen mindestens so viel wie zu ihrer Geburt, was bei reifen Neugeborenen postnatal angestrebt wird (Herting et al., 2012).

Abbildung 6 stellt die Perzentilen-Verläufe des Gewichts dar. Ihr ist zu entnehmen, dass viele Patienten trotz Gewichtszunahme insgesamt Perzentilen-flüchtig sind. Sie erreichen also nicht das Maß an Gewichtszunahme, das für gesunde Neugeborene typisch wäre. In dem Fall hätte jeder Patient seine Perzentile halten müssen, sodass die Abbildung aus lauter horizontalen Linien bestanden hätte. Als gehalten betrachten wir eine Perzentile dann, wenn sie nach 15-30 Lebenstagen um weniger als 10 Perzentilen vom Ausgangswert abweicht. Eine größere Abweichung nach unten definieren wir als Perzentilen-flüchtig.



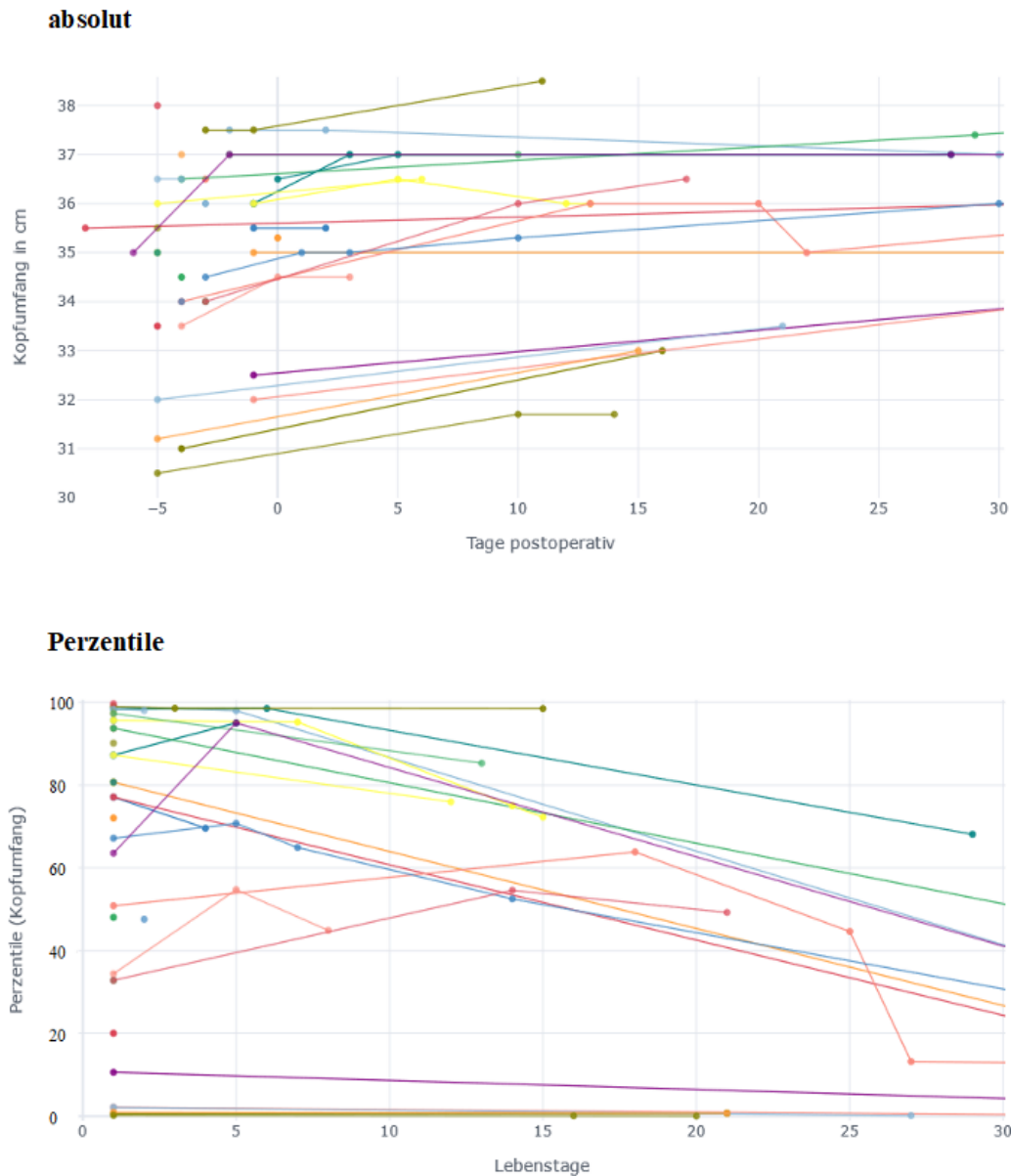
**Abbildung 6:** Perzentilenverläufe des Gewichts (38 Patienten).

Nur elf von 35 Patienten, zu denen uns Daten vorliegen, halten ihre Perzentile oder weichen nach oben ab, allerdings liegt die Gewichtsperzentile von sechs dieser elf Patienten anhaltend unter der 10. Perzentile, kann nach unserer Definition also nicht flüchtig sein. Dazu kommen 24 Patienten, die auch nach unserer der Definition Perzentilen-flüchtig sind. Damit erreichen nur 5 von 35 Patienten die bei gesunden Neugeborenen zu erwartende Gewichtszunahme.



**Abbildung 7:** Körperlänge der Patienten, absolut und in Perzentilen (36 Patienten).

Bei der Körperlänge (Abb. 7) sieht man in den ersten 15 bis 30 Lebenstagen insgesamt eine leichte Zunahme der absoluten Messwerte. Neun von 19 Patienten, zu denen uns Verlaufsdaten vorliegen, halten ihre Perzentile oder erreichen eine höhere. Die anderen zehn fallen um mindestens 10 Perzentilenpunkte ab oder sind anhaltend unter der 10. Perzentile.



**Abbildung 8:** Kopfumfang der Patienten, absolut und in Perzentilen (35 Patienten).

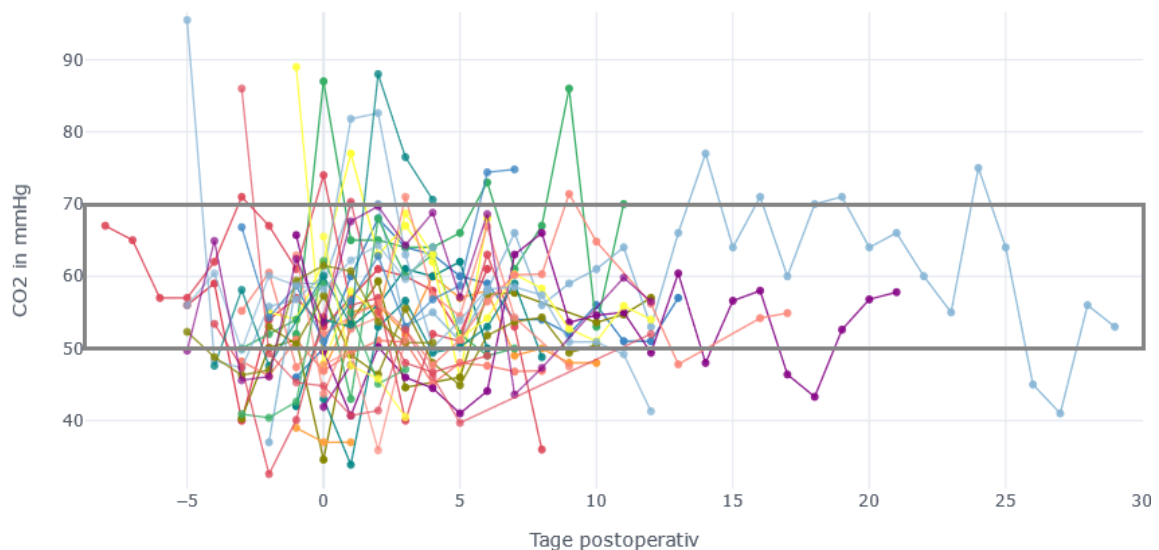
Auch der absolute Kopfumfang der Patienten (Abb. 8) nimmt im Verlauf insgesamt zu, soweit uns Daten vorliegen. Der Perzentilenverlauf zeigt hier, dass bei nur zwei von 18 Patienten die Perzentilen gehalten oder gesteigert werden, 16 Patienten sind Perzentilen-flüchtig oder anhaltend unter der 10. Perzentile.

Sowohl bei der Körperlänge als auch beim Kopfumfang ist es möglicherweise ein Problem, dass das Messen der Patienten mit dem Maßband ungenauer ist als das Wiegen mit der Waage, da die Messung durch die messende Person und die Bewegung des Kindes zum Zeitpunkt der Messung stark variieren kann. Diese Abweichungen können wir nicht durch

weitere Messungen ausgleichen, da zu Körpergewicht und Kopfumfang nur wenige punktuelle Daten vorliegen.

### 3.4 Beatmungsparameter

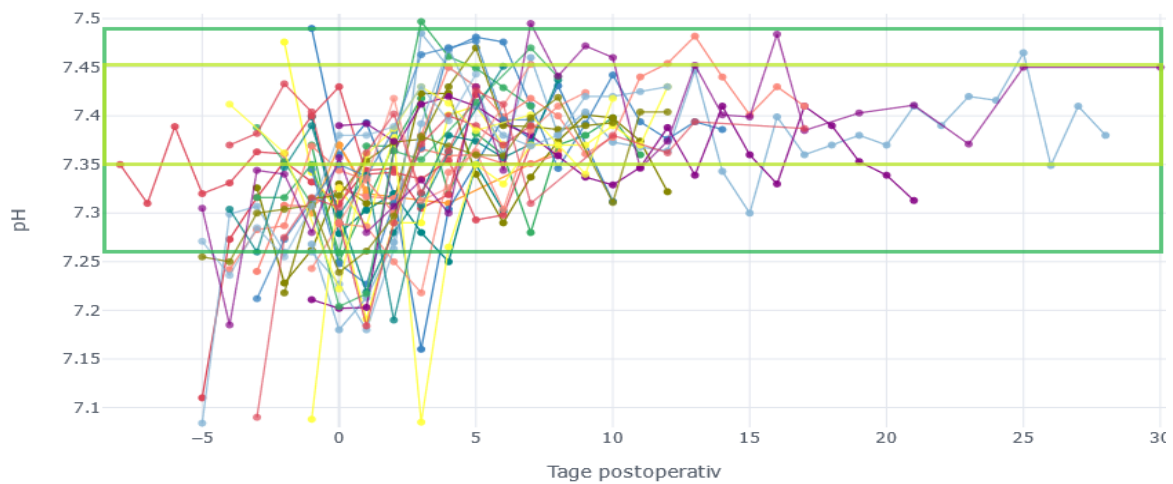
Für die Zeit der perioperativen invasiven Beatmung der Patienten haben wir Zeitreihen der Tagesmaxima bzw. -minima der Sauerstoffsättigung, des Kohlendioxid-Partialdrucks und der pH-Werte erhoben. Die Sauerstoffsättigung ist oxymetrisch erfasst worden, der Kohlendioxid-Partialdruck und der pH-Wert sind im arteriellen Blut der Patienten mittels Blutgasanalysen bestimmt worden.



**Abbildung 9:** Tagesmaximum CO<sub>2</sub> während der Zeit der invasiven Beatmung (30 Patienten). Grau markiert ist der Bereich der permissiven Hyperkapnie. Normalwerte beim Neugeborenen liegen bei 28-45 mmHg (Gortner et al., 2012).

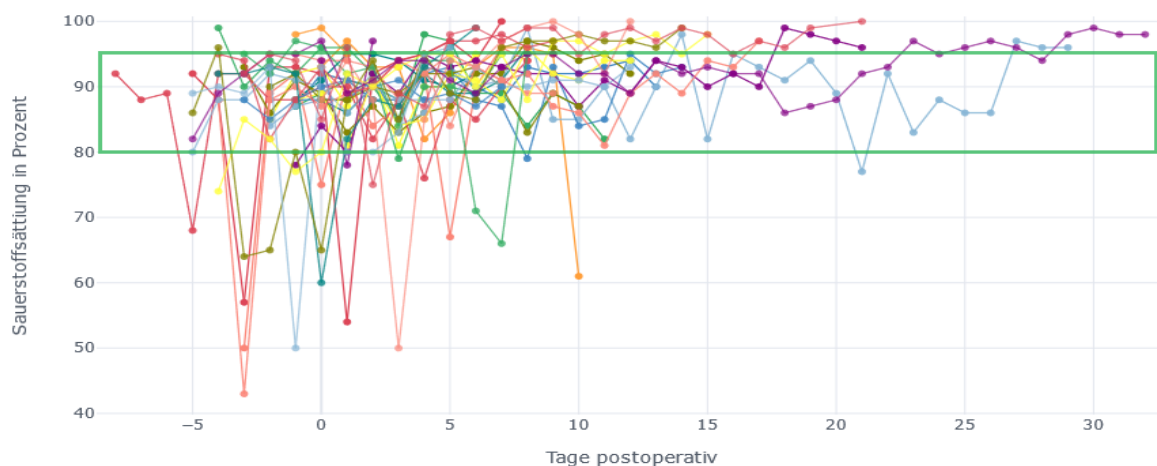
Die Abbildungen 9 bis 11 erscheinen auf den ersten Blick unübersichtlich. Ihnen lässt sich jedoch entnehmen, dass die untersuchten Patienten während der Zeit der invasiven Beatmung sowohl prä- als auch postoperativ hohe maximale Kohlendioxid-Werte vorweisen (Abb. 9). Durch den erhöhten Kohlendioxid-Gehalt im Blut sind die pH-Werte gleichzeitig niedrig (Abb. 10).

Da hier die maximalen bzw. minimalen Tageswerte dargestellt werden, sieht man allerdings auch, dass kein Patienten anhaltend stark erhöhte Kohlendioxid-Werte oder deutlich erniedrigte pH-Werte hat.



**Abbildung 10:** pH-Tagesminimum während der Zeit der invasiven Beatmung (30 Patienten). Normalwerte bei Neugeborenen liegen unmittelbar postnatal bei 7,11-7,36, ab einer Stunde postnatal bei 7,26-7,49 (dunkelgrüner Kasten) und ab dem zweiten Lebenstag bei 7,35-7,45 (hellgrüner Kasten) (Gortner et al., 2012).

In der Regel werden die bei der kongenitalen Zwerchfellhernie im Rahmen der milden Beatmung und permissiven Hyperkapnie empfohlenen Werte von 50-70 mmHg eingehalten (Snoek et al., 2016) und nur punktuell überschritten. Dadurch sind die pH-Werte niedriger als bei gesunden reifen Neugeborenen (Abb. 10).



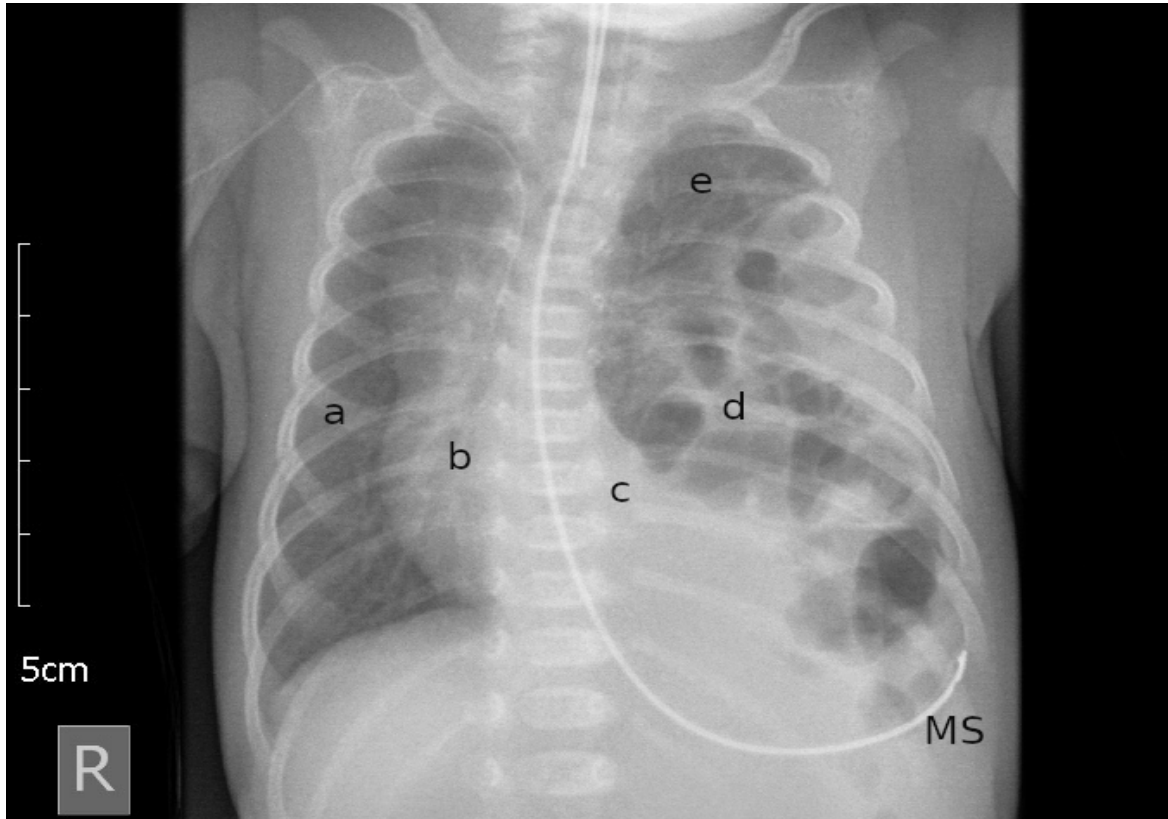
**Abbildung 11:** O<sub>2</sub>-Tagesminimum präduktal während der Zeit der invasiven Beatmung (30 Patienten). Grüner Kasten: bei invasiv beatmeten Neugeborenen angestrebter Bereich von 80-95 % (Gortner et al., 2012).

Die Tagesminima der präduktalen Sauerstoffsättigung liegen bis auf punktuelle Ausreißer bei den meisten Patienten im Bereich der empfohlenen 80-95 % (Abb. 11).

Anhand der Kurven können wir sagen, dass die von uns untersuchten Patienten zwar eine schwierige Beatmungssituation mit an gesunden Neugeborenen gemessen stark erhöhten Kohlendioxid-Werten bieten. Im Rahmen dessen, was bei Patienten mit kongenitaler Zwerchfellhernie zur Vermeidung eines Barotraumas der Lunge in Bezug auf die Beatmung empfohlen ist, wurden die von uns untersuchten Patienten nach den aktuell anerkannten Standards beatmet.

### 3.5 Lungengröße

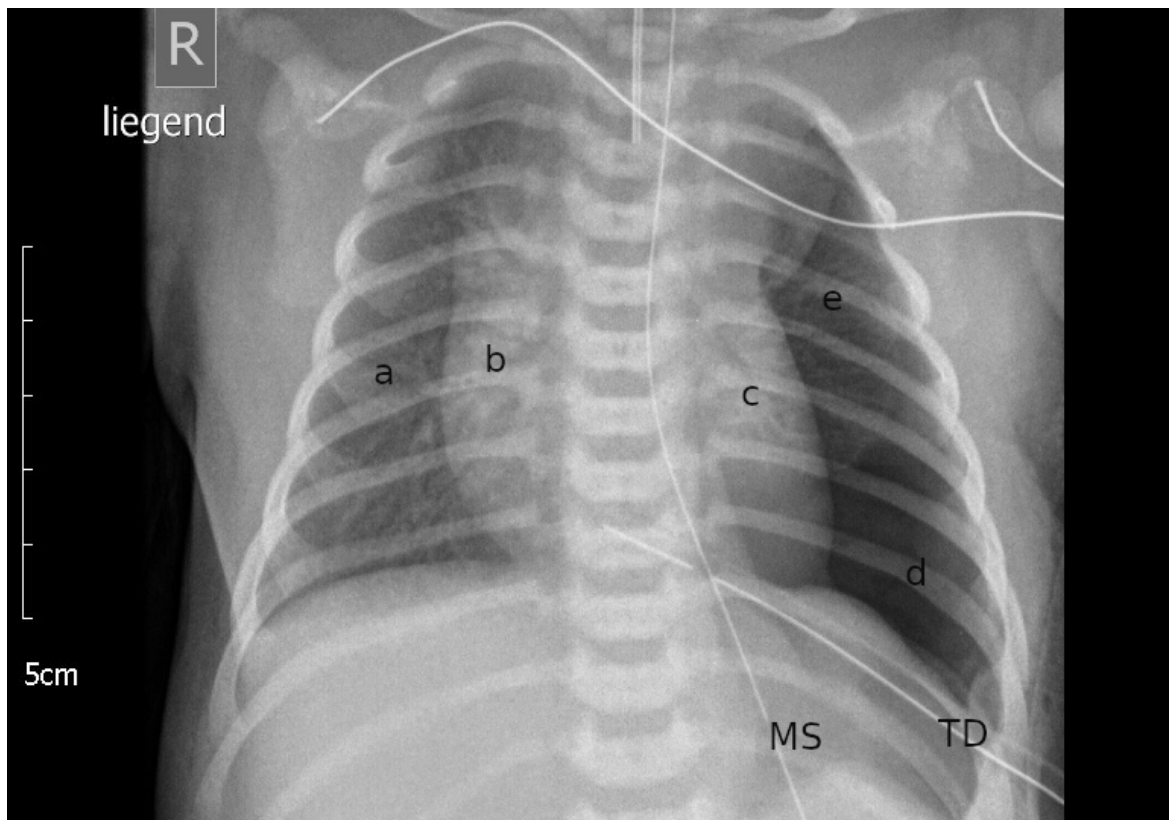
Eigentlich ist für die Größe der Lunge das Volumen maßgebend. Da dies allerdings für uns nicht verfügbar ist, verwenden wir die im Röntgen-Thorax-Bild messbare zweidimensionale Fläche der Lunge als Annäherung.



**Abbildung 12:** Röntgen-Thorax ap, präoperativ.

a = Fläche nicht überlagerte Lunge rechts, b = Fläche Mediastinum rechts, c = Fläche Mediastinum links, d = Darmschlingen im Thorax, e = Fläche nicht überlagerte Lunge links, MS = Magensonde.

Abbildung 12 zeigt exemplarisch die Röntgen-Thorax-Aufnahme eines Kindes mit kongenitaler Zwerchfellhernie präoperativ. Bei diesem Bild sieht man, wie die Magensonde in den Thorax hochschlägt. Der linke Zwerchfellschenkel lässt sich nicht abgrenzen und im linken Thorax sind Darmschlingen sichtbar. Das Mediastinum ist nach rechts verlagert (Mediastinal-Shift) und nur im obersten Anteil des linken Thorax kann man Lungengewebe abgrenzen.



**Abbildung 13:** Röntgen-Thorax ap, postoperativ.

a = Fläche nicht überlagerte Lunge rechts, b = Fläche Mediastinum rechts, c = Fläche Mediastinum links, d = Fläche nicht belüfteter Rest, e = Fläche nicht überlagerte Lunge links, MS = Magensonde, TD = Thoraxdrainage.

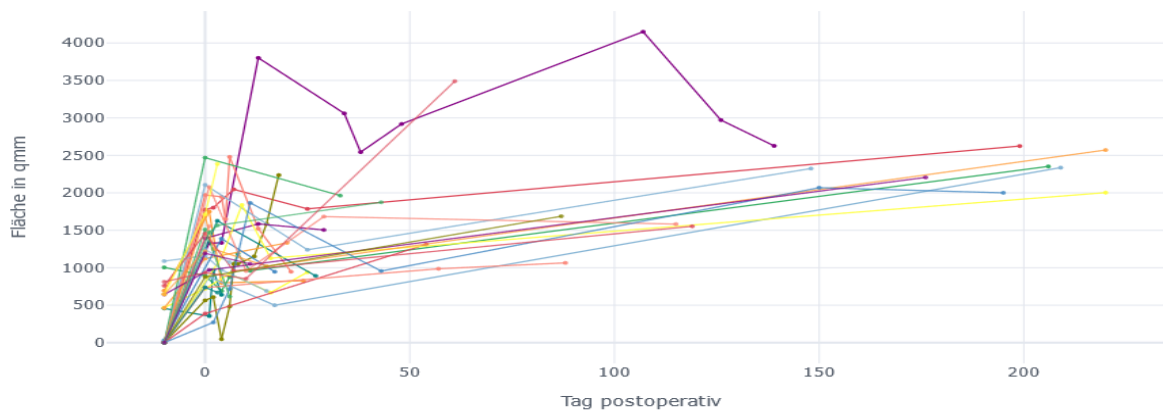
Abbildung 13 zeigt ein typisches postoperatives Bild. Die Magensonde endet unterhalb des nun abgrenzbaren linken Zwerchfellschenkels, das Mediastinum wird nicht mehr verdrängt und intrathorakal sind keine Darmschlingen mehr abgrenzbar. Man sieht außerdem, dass die linke Lunge nicht den gesamten ihr zur Verfügung stehenden Raum einnimmt. Die genaue Messmethode ist unter „Patientendaten und Methoden“ (Kapitel 2.2.2) beschrieben.

Da bei den Patienten dieser Studie keine MRT-Untersuchungen erfolgt sind, können wir keine direkten Schlüsse über den Zusammenhang zwischen der gemessenen Lungenfläche im Röntgen und dem Lungenvolumen ziehen. Als Grundannahme gehen wir daher zunächst davon aus, dass ein annähernd proportionaler Zusammenhang zwischen der gemessenen Lungenfläche und dem Lungenvolumen besteht.

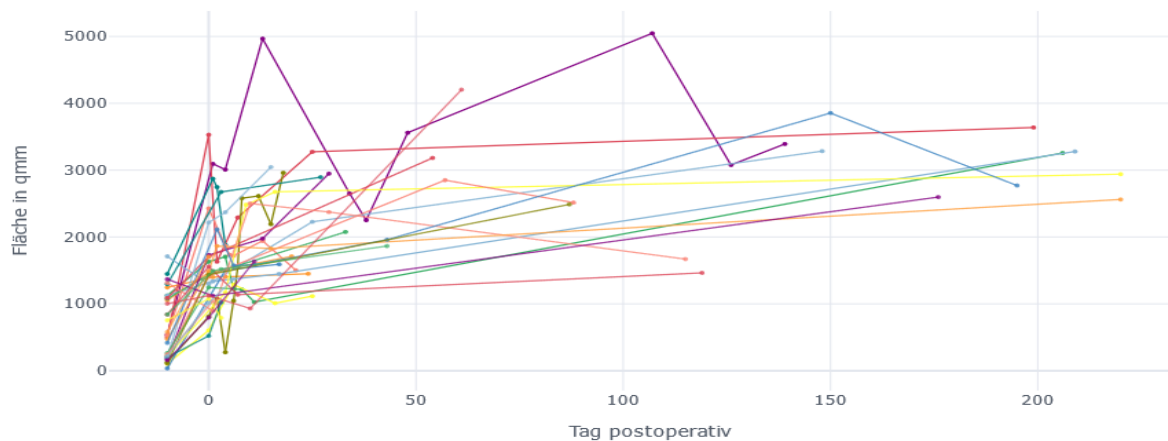
### 3.5.1 Entwicklung der gemessenen Lungenflächen

Als erstes stellt sich die Frage, wie sich die Lungenfläche im zeitlichen Verlauf verändert. Da die linke Lunge stärker von Hypoplasie, Kompression und Verdrängung betroffen ist, werden die Lungen seitengetreunt untersucht. Dadurch können wir auch der Frage nachgehen, ob auf einer der beiden Seiten eine stärkere Größenzunahme stattfindet.

Abbildung 14 zeigt die Flächenentwicklung aller linken Lungen im Röntgen-Thorax, Abbildung 15 die aller rechten Lungen. Die Daten der präoperativen Bilder sind zur besseren Darstellung unabhängig vom Tag der Aufnahme bei einem Wert von -10 auf der horizontalen Achse verortet, welche ansonsten den postoperativen Tag angibt, an dem das Röntgenbild angefertigt worden ist. Da wir davon ausgehen, dass die Lungenfläche im Röntgen mit dem tatsächlichen Lungenvolumen zusammenhängt, erwarten wir einen Anstieg der messbaren Lungenfläche im Verlauf. Abbildung 14 und 15 stützen diese Annahme.



**Abbildung 14:** Größe der linken Lunge in qmm im Verlauf. Alle präoperativen Bilder sind zur besseren Darstellung unabhängig vom Tag der Aufnahme an Tag "-10" eingetragen (34 Patienten).



**Abbildung 15:** Größe der rechten Lunge in qmm im Verlauf. Alle präoperativen Bilder sind zur besseren Darstellung unabhängig vom Tag der Aufnahme an Tag "-10" eingetragen (34 Patienten).

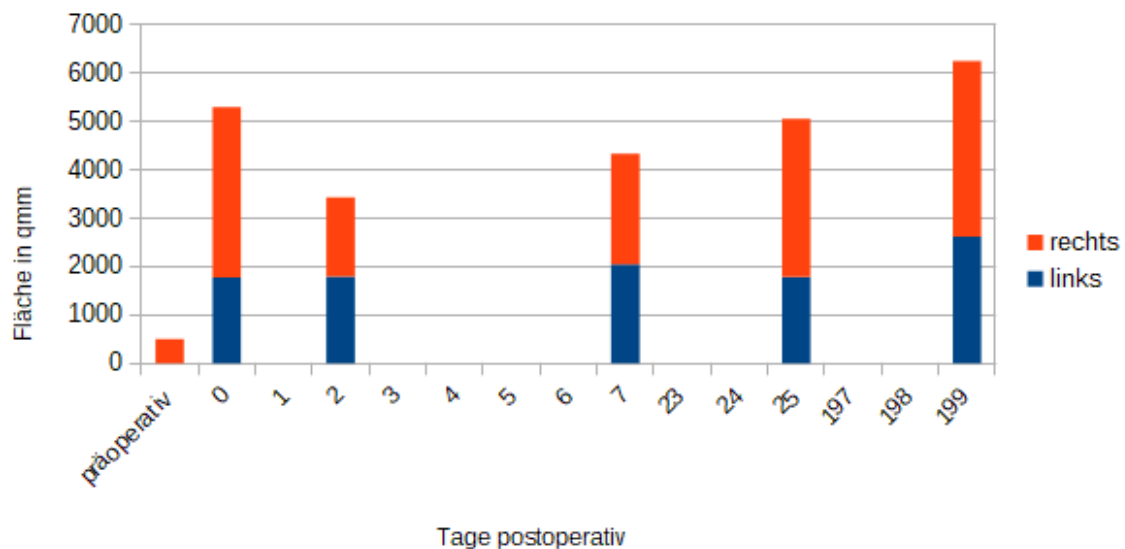
Den Abbildungen kann man den Zeitpunkt der Extubation der Patienten nicht entnehmen, bei dem ersten postoperativen Bild waren jedoch alle Patienten noch intubiert.

Abbildung 14 und 15 zeigen den erwarteten Anstieg von prä- nach postoperativ. Bei den Patienten, zu denen Daten über mindestens zwei Monate postoperativ vorhanden sind, zeigt sich insgesamt eine Größenzunahme beider Lungen. Auffällig ist, dass es bei vielen der Patienten nach dem ersten postoperativen Bild zunächst wieder zu einem Abfall der gemessenen Lungenflächen kommt. Der optische Vergleich der Lungenseiten zeigt einen ähnlichen Verlauf der gemessenen Lungenflächen links und rechts.

Aufgrund der unterschiedlichen Zeitpunkte der Aufnahmen und der stark unterschiedlichen absoluten Flächenmaße (s. Abb. 14 und 15) können die Flächenmaße statistisch nur schwer verglichen werden. Um zu evaluieren, wie sich die gemessenen Lungenflächen im Verlauf entwickeln und ob eine der Lungenseiten generell mehr zur Gesamtentwicklung beiträgt, werden die Daten einzeln je Patient betrachtet. Daher wird für jeden Patienten ein Diagramm mit der seitengetrennten Größenentwicklung seiner Lunge erstellt und untersucht, um zu sehen, ob sich daraus generelle Aussagen über die von uns untersuchten Patienten treffen lassen.

Abbildung 16 zeigt exemplarisch eines der erstellten Diagramme. Alle weiteren Diagramme finden sich im Anhang unter Abbildung 45 bis 48. Die Skala der postoperativen Tage (horizontale Achse) ist nicht kontinuierlich, stattdessen werden größere zeitliche Lücken zwischen vorliegenden Aufnahmen bei Patienten mit mehreren Aufnahmen durch das Weg-

lassen einiger Zeitpunkte ohne Aufnahmen gestaucht. Die Skala der Lungenflächen in qmm (vertikale Achse) reicht wegen der wie schon erwähnt stark unterschiedlichen absoluten Flächenmaße pro Patient jeweils bis zur größten gemessenen Fläche des jeweiligen Patienten.



**Abbildung 16:** Beispiel 1 der erstellten Diagramme zum seitengetrenten Flächenmaß der Lungen im Röntgen-Thorax.

Die so erstellten Diagramme werden systematisch ausgewertet. Abbildung 16 zeigt exemplarisch drei typische Merkmale der erstellten Diagramme:

- Einen deutlichen Anstieg der Lungenfläche von prä- nach postoperativ. Dies ist bei 32 von 34 Patienten der Fall.
- Einen erneuten Abfall der Lungenfläche in den ersten postoperativen Tagen, was bei 22 von 34 Patienten beobachtet werden kann. Bei zehn Patienten bleiben die Flächen gleich oder nehmen zu und bei zwei Patienten liegen keine weiteren Aufnahmen vor.
- Einen im Verhältnis zum Gesamtwachstum deutlicheren Anstieg der Lungenfläche links im Vergleich zu rechts. Dies ist bei insgesamt 22 von 34 Patienten der Fall, bei neun Patienten ist die Zunahme etwa gleich und bei drei Patienten auf der rechten Seite mehr.

Den perioperative Anstieg der Lungenflächen können wir auch den Abbildungen 14 und 15 entnehmen. Dieser ist auch nicht verwunderlich, da durch die Operation sowohl Enterothorax als auch Mediastinal-Shift behoben werden und die Lungen sich erstmals ihrer Größe entsprechend ausdehnen können (s. Abb. 12 und 13). Es gibt lediglich zwei Patienten, bei denen das nicht der Fall ist. Einer der beiden Patienten ist erst 4 Wochen postnatal diagnos-

tiziert worden. Beide waren zum Zeitpunkt der ersten postoperativen Röntgenaufnahme wie alle anderen Patienten noch intubiert und beatmet, sind aber bereits am ersten postoperativen Tag extubiert worden. Das spricht für einen unkomplizierten Befund, bei dem zum einen die Lunge präoperativ nicht so stark komprimiert und zum anderen nur eine milde Beatmung notwendig war. Dies ist allerdings nur eine Vermutung, die sich auf der Basis unserer Daten nicht belegen lässt.

Den häufigen erneuten Abfall der Lungenflächen im frühen postoperativen Verlauf hatten wir hingegen nicht erwartet und vermuten einen Zusammenhang mit der invasiven Beatmung.

Das insgesamt stärkere Wachstum auf der linken Seite ist insbesondere dadurch bedingt, dass präoperativ auf dieser Seite häufig überhaupt kein Lungengewebe im Röntgen-Thorax-Bild sichtbar ist.

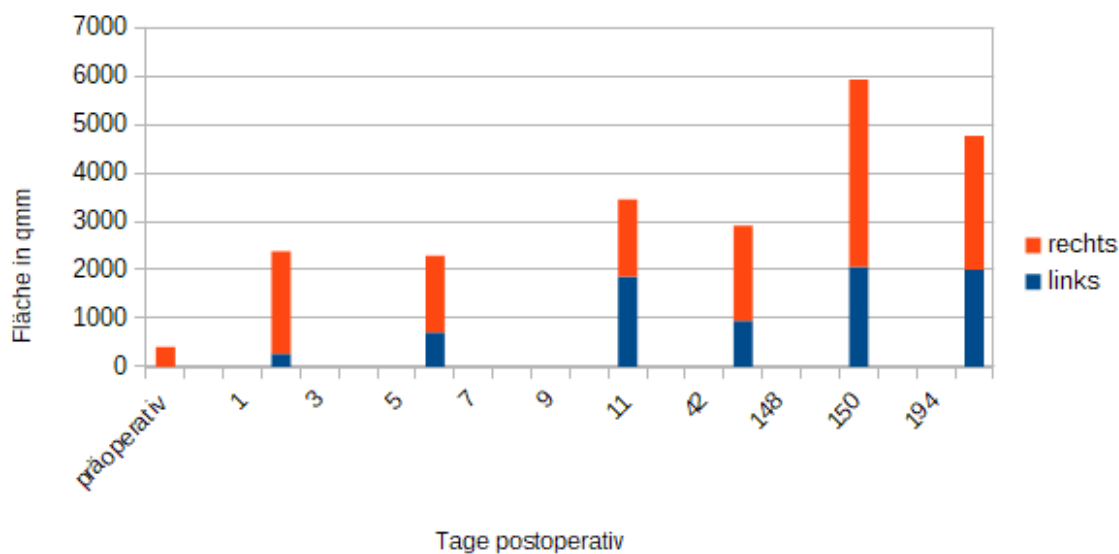
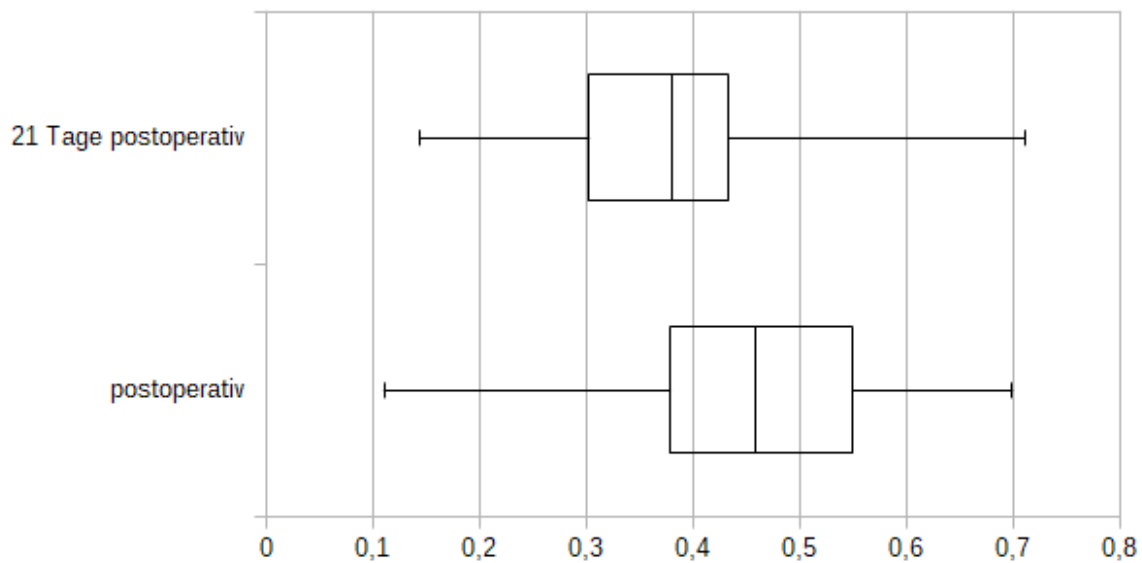


Abbildung 17: Beispiel 2 der erstellten Diagramme zum seitentrennten Flächenmaß der Lungen im Röntgen-Thorax.

Bei den Patienten, zu denen wir mehrere Bilder über den Zeitraum von sechs Monaten haben, fällt auf, dass die gemessenen Flächen zwar tendenziell ansteigen, aber weiterhin variieren und zum Teil zwischenzeitlich abnehmen (s. Abb. 17). Von einer passageren Verringerung des Lungenvolumens gehen wir allerdings nicht aus. Dies und der bei vielen Patienten sichtbare Abfall der Lungengröße nach dem ersten postoperativen Bild wird in der Diskussion weiter erörtert.



**Abbildung 18:** Anteil der linken Lunge an der gesamten gemessenen Lungenfläche. 21 Tage postoperativ bezieht sich auf die zum Teil berechneten Werte 18 bis 21 Tage postoperativ.

Vor diesem Hintergrund ist es besser, Parameter zu betrachten, die sich zum einen im zeitlichen Verlauf pro Patient aber auch zwischen den Patienten vergleichen lassen. Ein solches Maß ist der Anteil der Lungenflächen links und rechts. Bei einer Röntgen-Thorax-Aufnahme bei einem Patienten ohne Vorerkrankungen erwarten wir, dass auf der rechten Seite eine größere nicht überlagerte Lungenfläche messbar ist als auf der linken, da dort der Herzschatten einen relevanten Teil der Thoraxfläche einnimmt. Abbildung 18 zeigt im Boxplot den Anteil, den die linke Lunge an der gesamten gemessenen Lungenfläche bei unseren Patienten hat. Die Daten zu den postoperativen Bildern sind die gemessenen Werte je Patient, bei 21 Tagen wurden die Werte zum Teil inter- und extrapoliert, dies wird im folgenden Abschnitt genauer erläutert. Wir können sehen, dass sich innerhalb von 21 Tagen nach der Operation der Bereich zwischen dem oberen und unteren Quartil, also für die mittleren 50 % der Patienten, zugunsten der rechten Seite verschiebt. Dieser Wert entspricht eher dem, was wir bei einem Patienten ohne Vorerkrankungen erwarten.

### 3.5.2 Vergleich des Lungenwachstums mit der somatischen Entwicklung

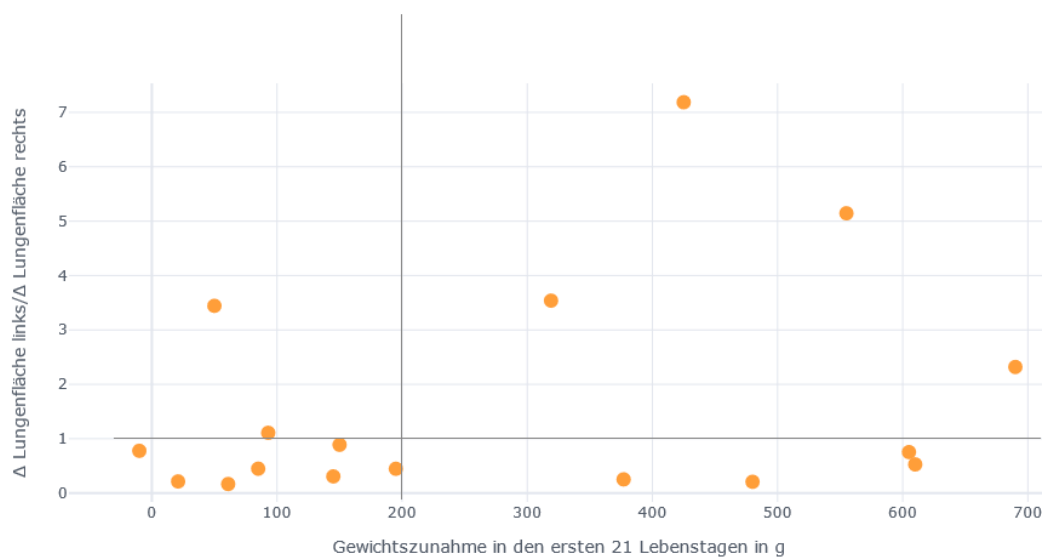
In der Veröffentlichung von Schopper et al. wird beschrieben, dass bei den Patienten mit geringer Gewichtszunahme die betroffene linke Lunge in den ersten dreißig Lebenstagen im Vergleich zu pränatal nur halb so schnell an Volumen zunimmt wie die rechte. Bei den Patienten mit guter Gewichtszunahme nehmen die Lungenvolumina rechts und links ver-

gleichbar zu. Dazu wurde der Quotient aus Lungenvolumenzunahme links / Lungenvolumenzunahme rechts im Streudiagramm mit der Gewichtszunahme in den ersten 30 Lebenstagen verglichen und die Korrelation errechnet.

Die von uns behandelten Patienten sind am 30. Lebenstag zu einem großen Teil bereits nach Hause entlassen worden, so dass uns keine späteren Gewichtsdaten vorliegen. Um festzustellen, ob wir die oben genannte Aussage auch im zweidimensionalen Bild treffen können, müssen wir einen Zeitpunkt wählen an dem die meisten Patienten noch stationär behandelt, möglichst jedoch nicht mehr invasiv beatmet werden. Auch die weitere intensivmedizinische Therapie sollte bereits deeskaliert sein. Dadurch sind auch die Gewichtsdaten zuverlässiger, da die Patienten in der Regel nicht mehr im Inkubator, sondern auf einer regulären Säuglingswaage gewogen werden können und auch die intravenöse Therapie bereits reduziert ist. Abbildung 4 zeigt die verschiedenen Therapie-Merkmale, anhand derer wir uns entschieden, Gewichtsdaten aus dem Zeitraum vom 20. bis 23. Lebenstag zu nutzen. Bei den Patienten, bei denen in diesem Zeitraum kein Wert vorliegt, wird das Gewicht linear interpoliert, falls der Abstand zwischen den Messwerten nicht größer als 14 Tage ist (3 Patienten) oder extrapoliert, wenn der letzte Messwert nicht älter als 4 Tage ist (2 Patienten). Insgesamt liegen so Gewichtsdaten zu 27 Patienten vor. Für die Auswertung wird dann die Gewichtszunahme seit der Geburt berechnet. Wir wählen für den Vergleich die Angabe in Lebenstagen, weil wir dann die Gewichtszunahme seit der Geburt erheben können und das Geburtsgewicht bei allen Patienten vorliegt. Würden wir postoperative Tage wählen, hätten wir auch das Ausgangsgewicht bei einigen Patienten inter- und extrapolieren müssen. Um den Gewichtsverlauf abschätzen zu können, halten wir den Bezug zum Geburtsgewicht für genauer.

Auch für die Bestimmung der Lungenflächen müssen wir uns auf einen Zeitraum festlegen. Hier wählen wir aus den oben genannten Gründen den 17. bis 21. postoperativen Tag. Wir nehmen hier die postoperativen Tage und nicht die Lebenstage, da wir so die Bilder der Patienten besser miteinander vergleichen konnten. Außerdem haben wir keine pränatalen Flächenmaße für die Lunge und die präoperativen Bilder zeigen uns eine komprimierte, nicht entfaltete Lunge und nicht die tatsächlich mögliche Größe der Lungenflächen an. Daher beziehen wir die Größenveränderung auf das erste postoperative Bild. Bei Patienten, bei denen in diesem Zeitraum kein Wert vorliegt, wird die Lungenfläche interpoliert, wenn der Abstand zwischen zwei Aufnahmen nicht größer als 20 Tage ist (9 Patienten) oder extrapoliert, wenn die letzte Aufnahme nicht älter als 14 Tage ist und es mindestens zwei frü-

here postoperative Bilder gibt (8 Patienten). Insgesamt haben wir so Flächen- und Gewichtsdaten zu 17 Patienten.



**Abbildung 19:** Postnatale Gewichtszunahme in Gramm und der Quotient der Flächenänderung der Lungen links/rechts von unmittelbar postoperativ bis 17 bis 21 Tage postoperativ. Die horizontale Linie bei 1 kennzeichnet den Bereich, bei dem das Wachstum der Lungenseiten gleich ist. Die vertikale Linie bei 200g markiert den Median der Gewichtszunahme.

Das Streudiagramm in Abbildung 19 ist aufgebaut wie die Untersuchung in der Veröffentlichung von Schopper et al., trägt in unserem Fall also die Gewichtszunahme seit Geburt gegen das Verhältnis der Flächenzunahme von rechter und linker Lunge ab. Werte größer als eins auf der vertikalen Achse zeigen an, dass die Flächenzunahme auf der linken Seite größer ist als auf der rechten. Um die Aussage zu prüfen, dass sich bei einem anteilig mindestens gleichen oder sogar stärkeren Wachstum der linken Lunge eine stärkere Gewichtszunahme zeigt als bei den anderen Patienten, vergleichen wir die Hälfte der Patienten mit der geringeren Gewichtszunahme mit der anderen Hälfte, als Grenze dient der Median der Gewichtszunahme. Bei den neun Patienten mit geringerer Gewichtszunahme ist bei zwei Patienten das Wachstum auf der linken Seite gleich oder stärker als auf der rechten, bei der Hälfte mit der größeren Gewichtszunahme ist dies bei vier von acht Patienten der Fall. Wir können daher die Aussage vorsichtig stützen, allerdings trifft nur auf sechs Patienten zu, dass die linke Lunge ein mindestens gleiches Wachstum wie die rechte Lunge zeigt. Eine weitergehende Korrelationsanalyse erübrigt sich aufgrund der geringen Fallzahl.

Zur somatischen Entwicklung der Patienten stehen uns Daten zu Kopfumfang, Körperlänge und Gewicht zur Verfügung, die an verschiedenen Zeitpunkten für jeden Patienten individuell gemessen worden sind. Um die somatische Entwicklung der Patienten und die Flächenzunahme der Lunge vergleichen zu können, werden insgesamt sechs Zeitreihen (Körperlänge, Kopfumfang, Körpergewicht, Fläche linke Lunge, Fläche rechte Lunge, Fläche gesamte Lunge) in je einem Diagramm je Patient angelegt und gesichtet. Zu Kopfumfang und Körperlänge gibt es allerdings so wenig Daten, dass die weitere Auswertung hier nicht möglich ist.

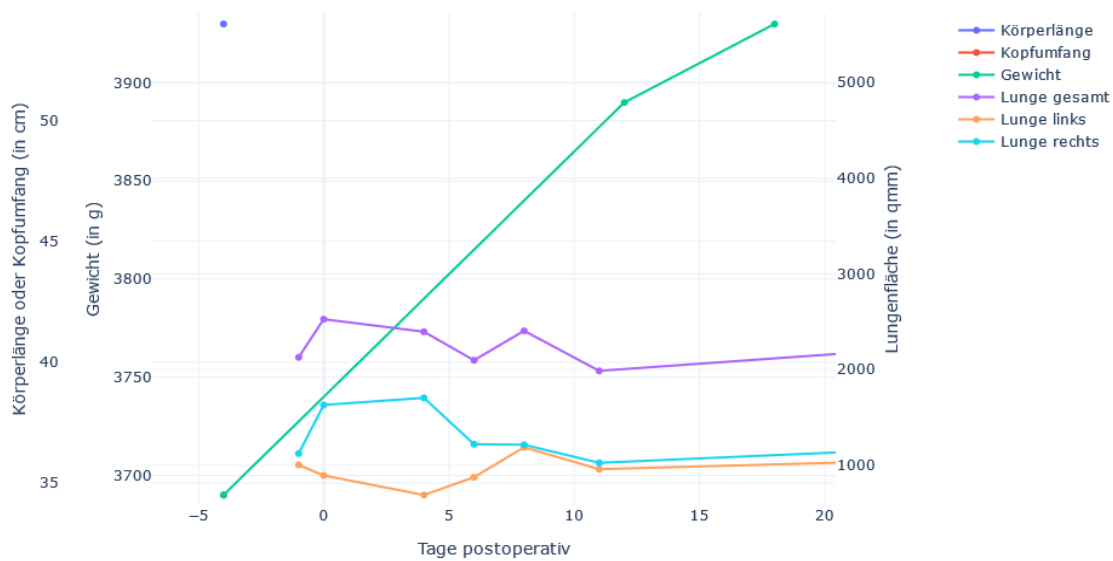
Die so erstellten Somatogramme werden systematisch visuell analysiert. Bei vielen Patienten gibt es allerdings nicht genügend Daten zu ähnlichen Zeitpunkten (vor allem Gewichtsdaten im langfristigen oder Röntgen-Bilder im mittelfristigen Verlauf). Insgesamt können wir daher nur die Somatogramme von 22 Patienten weiter untersuchen. Diese wurden danach sortiert, ob zeitgleich mit einer Gewichtszunahme auch eine Zunahme der gesamten Lungenfläche zu beobachten ist und ob bei einer Gewichtsabnahme die Größe der Lungenfläche stagniert oder ob beide Kurven unabhängig voneinander verlaufen.



**Abbildung 20:** Beispiel 1 der erstellten Somatogramme.

Abbildung 20 zeigt ein Beispiel für eine im Verlauf stetige Gewichtszunahme bei gleichzeitiger Zunahme der gesamten Lungenfläche. Die jeweilige Steigung hängt von der gewählten Skala ab und sagt nichts über eine Ähnlichkeit der Stärke des Anstiegs aus. Bei insgesamt 16 von 22 Patienten (72,7 %) sehen wir, dass die gesamte Lungenfläche zeit-

gleich mit dem Gewicht zunimmt oder bei einer Gewichtsabnahme stagniert. Bei sechs Patienten zeigen die Kurven diesen Zusammenhang nicht.



**Abbildung 21:** Beispiel 2 der erstellten Somatogramme.

Abbildung 21 zeigt ein Beispiel, bei dem eine deutliche Gewichtszunahme zu sehen ist, die Größe der gesamten Lungenfläche jedoch stagniert.

Die weiteren ausgewerteten Somatogramme finden sich im Anhang unter Abbildung 49 bis 51.

Die Betrachtung und der Vergleich der Rohdaten ist ein valides und nachvollziehbares Verfahren zur Analyse der vorliegenden Daten. Unabhängig davon ist aufgrund der Heterogenität dieser Daten, insbesondere der variierenden Anzahl der Messungen, die Feststellung einer Korrelation zwischen Gewichtsverlauf und Flächenzunahme der Lunge erschwert. Über einen kausalen Zusammenhang zwischen der von uns beobachteten Korrelation können wir keine Aussage treffen. Und da uns keine Vergleichswerte für gesunde Neugeborene vorliegen, können wir ebenfalls keine objektive Aussage darüber treffen, ob die beobachtete Korrelation ausgeprägter ist als es im Rahmen des physiologischen Wachstum eines Neugeborenen zu erwarten wäre.

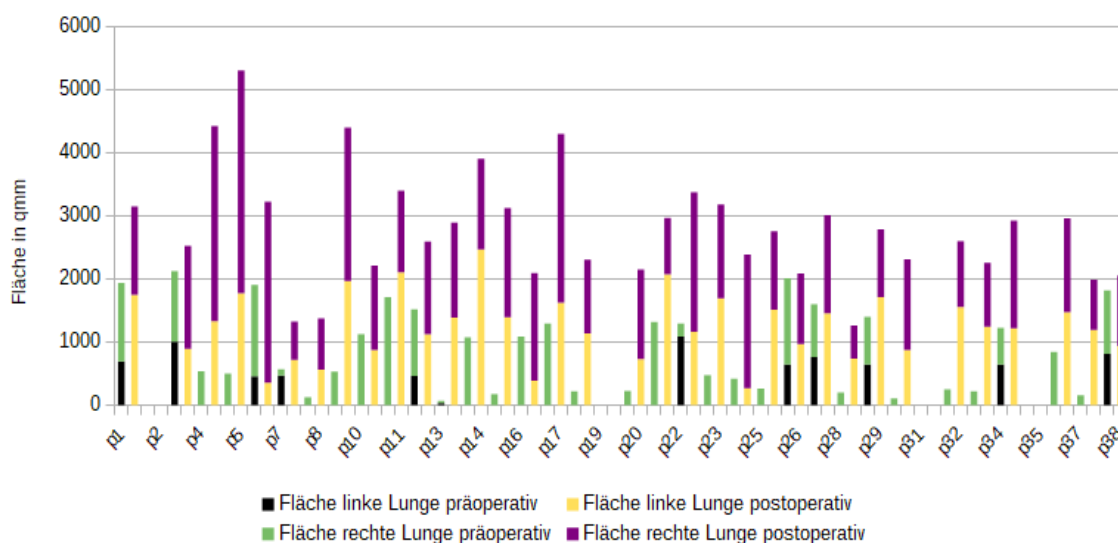
### 3.5.3 Die perioperative Lungenentfaltung

Der postoperative Abfall der Lungenfläche lässt sich bei vielen Patienten beobachten und war bei der bisherigen Auswertung ein relevanter Störfaktor. Allerdings ist die initiale postoperative Lungengröße kein reines Artefakt. Sie zeigt uns vielmehr, wie weit sich die Lun-

ge postoperativ im Vergleich zu präoperativ entfalten kann. Diese perioperative Lungenentfaltung wird in diesem Kapitel untersucht.

Es liegt nahe, dass in dem Zeitraum von prä- bis postoperativ kein echtes Lungenwachstum stattgefunden gefunden haben kann. Stattdessen sehen wir im ersten Röntgen-Thorax-Bild postoperativ erstmals, wie groß die linke und die rechte Lunge postnatal ist, beziehungsweise unter invasiver Beatmung sein kann, denn zum Zeitpunkt der ersten postoperativen Röntgen-Untersuchung waren alle Patienten noch intubiert und beatmet. Die Flächenzunahme von prä- nach postoperativ zeigt somit das Ausmaß, in dem die linke und rechte Lunge zuvor komprimiert und verdrängt worden sind, beziehungsweise wie stark sie sich postoperativ entfaltet hat. Im weiteren Text nutzen wir für diese Beschreibung den Terminus „Lungenentfaltung“ um diesen von dem später verwendeten Begriff „Lungenausdehnung“ abzugrenzen.

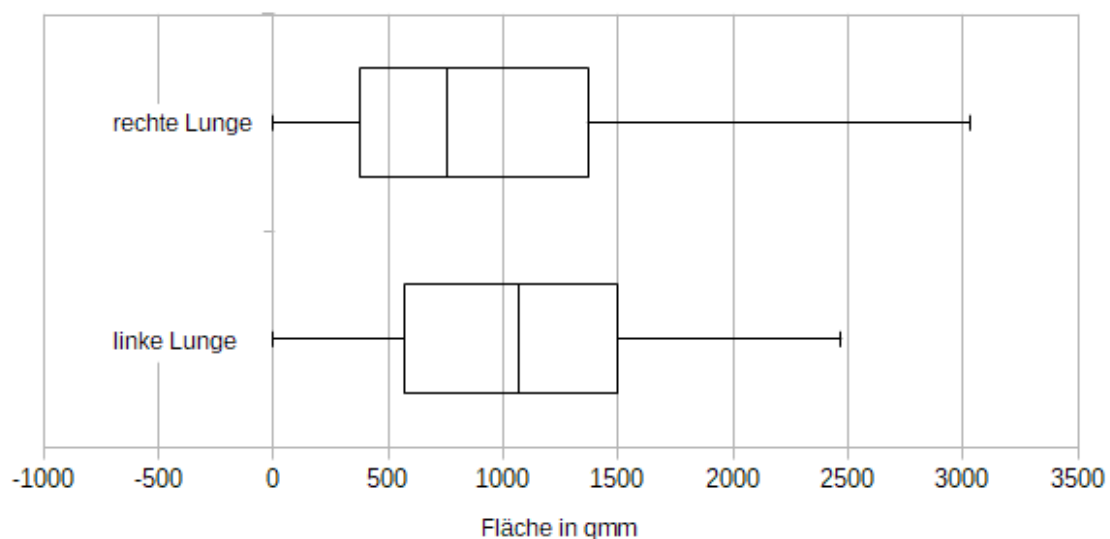
Abbildung 22 zeigt die absoluten Flächen der Lungen prä- und postoperativ nebeneinander und aufgeschlüsselt nach den Lungenseiten je Patient.



**Abbildung 22:** Fläche der Lunge prä- und postoperativ, absolut, in Quadratmillimeter. Darstellung je Patient und Lungenseite.

Die linke Lungenfläche ist präoperativ häufig kaum oder gar nicht messbar. Dadurch hat sie einen großen Anteil an der perioperativen Flächenzunahme der gesamten Lunge. Interessant ist aber auch, dass die rechte Lunge häufig ebenfalls deutlich an Fläche zunimmt. Durch die Operation wird nicht nur Raum für die linke Lunge geschaffen, sondern auch die häufig vorhandene Verschiebung des Mediastinums nach rechts und damit auch die Kompression der rechten Lunge wird wieder aufgehoben.

Die stärkste gesamte Flächenzunahme sieht man bei den Patienten p4, p5 und p9. Bei diesen Patienten sind präoperativ relativ kleine Flächen gemessen worden. Schaut man sich aber umgekehrt die Patienten an, bei denen die Fläche präoperativ am kleinsten ist (Patienten p8, p13, p15, p30, p37), so zeigen diese Patienten keine stärkere Flächenzunahme als der Rest. Somit können sich präoperativ sehr stark eingengte Lungen zwar grundsätzlich postoperativ deutlich entfalten, vom präoperativen Röntgenbild ist eine Vorhersage über das Ausmaß der Größenzunahme nach postoperativ allerdings nicht möglich.



**Abbildung 23:** Seitengetrennte perioperative Lungenentfaltung.

Auch die Frage, ob eine der beiden Lungenseiten mehr zur Gesamtentfaltung der Lunge beiträgt, muss für die von uns untersuchten Patienten verneint werden. Abbildung 23 zeigt, dass sich die perioperative Zunahme der Lungenflächen je Seite sehr ähnelt, mit einer etwas größeren Zunahme auf der linken Seite ist. Die mittleren 50 Prozent der Patienten nehmen auf der linken Seite zwischen 567 und 1500 Quadratmillimetern und auf der rechten Seite zwischen 372 und 1367 Quadratmillimetern an Größe zu.

Wichtig ist, dass das Ausmaß der perioperativen Lungenentfaltung, also der Größenzunahme der Lungenflächen von prä- nach postoperativ ein Wert ist, der für nahezu jeden Patienten mit kongenitaler Zwerchfellhernie ohne zusätzliche Untersuchungen bestimmt werden kann, denn diese beiden Röntgenbilder werden mit größter Wahrscheinlichkeit bei allen betroffenen Patienten gemacht. Daher ist es zum einen interessant, ob es präoperative Faktoren gibt, die eine Voraussage über die perioperative Lungenentfaltung zulassen. Zum anderen ist klinisch klar relevant, ob sich aus der perioperativen Lungenentfaltung eine Prognose

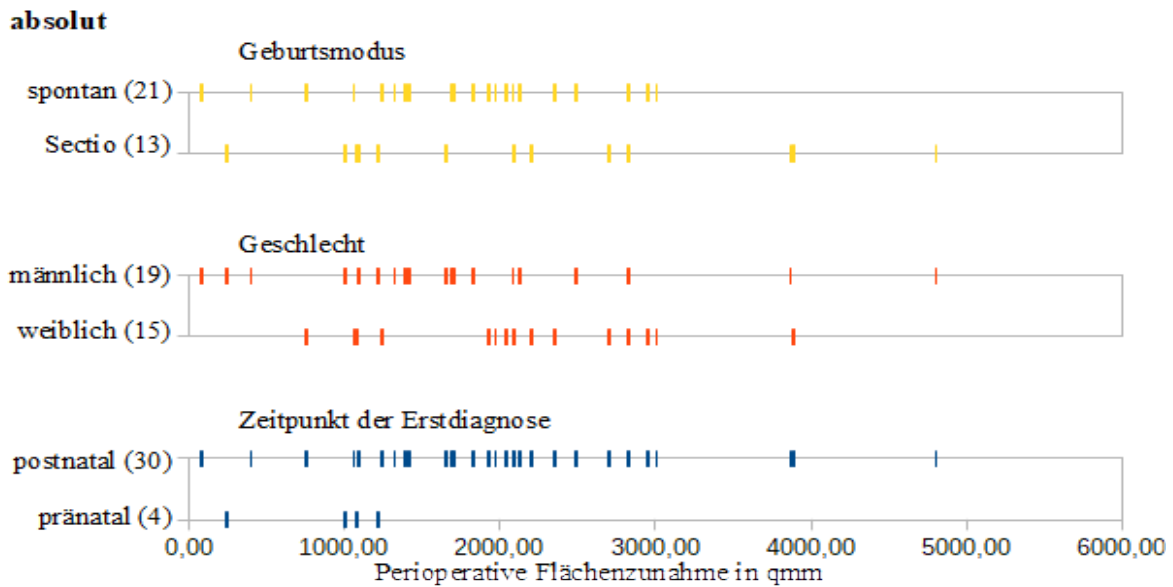
se für den einzelnen Patienten ableiten lässt. Da sich in den bisherigen Untersuchungen kein objektivierbarer Unterschied zwischen der Entwicklung der rechten und der linken Lunge gezeigt hat, verwenden wir für die weitere Untersuchung die Fläche der gesamten Lunge.

Im Rahmen der Datenerhebung aus den Patientenakten haben wir Basis- und Therapie-Merkmale erhoben. Basis-Merkmale sind als die Merkmale definiert, die zum Zeitpunkt der Geburt bestehen und die durch die Behandler nicht zu beeinflussen sind. Die Therapie-Merkmale sind während und durch die medizinische Behandlung der Patienten entstanden.

### **3.5.4 Basis-Merkmale als prognostischer Faktor zur Lungenentfaltung**

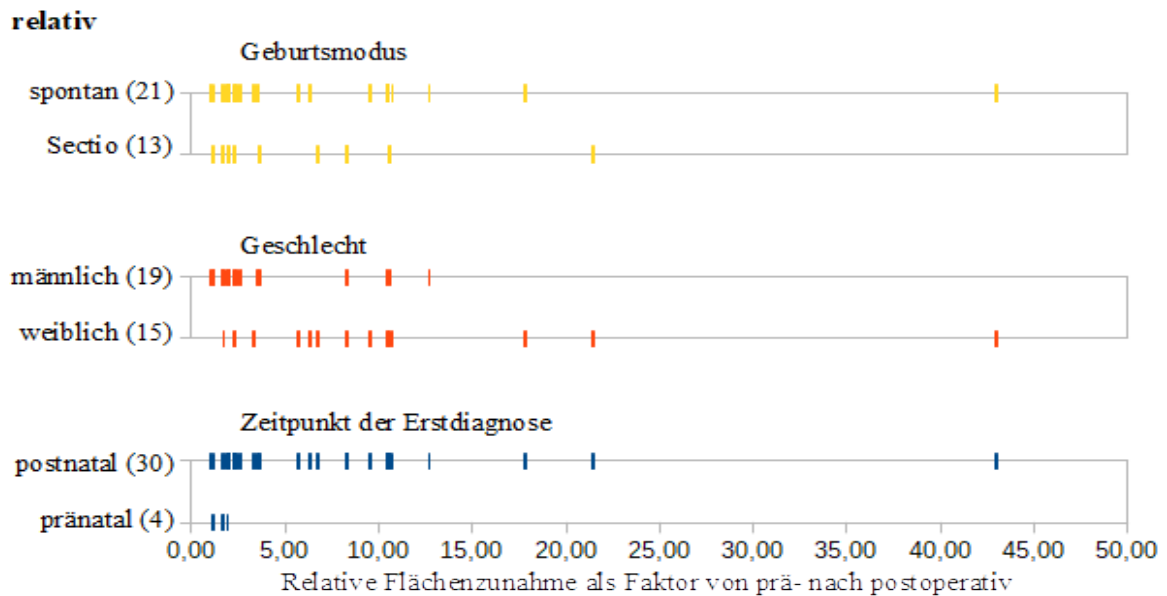
Zunächst betrachten wir die Basis-Merkmale, um zu sehen, ob diese eine Vorhersage über die perioperative Lungenentfaltung ermöglichen. Der erste Teil der Basis-Merkmale hat ein kategoriales Messniveau, durch diese Daten lassen sich die Patienten also jeweils in zwei Gruppen einteilen (Diagnosestellung prä-/postnatal, Geschlecht männlich/weiblich, Geburtsmodus spontan/Sectio caesarea). Die perioperative Lungenentfaltung wird für jedes dieser Merkmale sowohl absolut als auch relativ erfasst und verglichen.

Wir haben uns für eine Darstellung der Rohdaten und gegen eine Zusammenfassung z.B. in einem Boxplot entschieden, da pro Gruppe oft nur eine geringe Anzahl an Patienten vorliegt. Abbildung 24 zeigt die Zunahme der absoluten Lungenfläche von prä- nach postoperativ (perioperative Lungenentfaltung) und stellt diese getrennt nach den genannten Kategorien dar. Jeder Strich im Diagramm steht für einen Patienten. Die Striche können dabei allerdings sehr dicht beieinander sein oder sich sogar überlagern.



**Abbildung 24:** Absolute Flächenzunahme der gesamten Lunge von prä- nach postoperativ (perioperative Lungenentfaltung) in qmm aufgeschlüsselt nach kategorialen Basis-Merkmalen. In Klammern steht die Anzahl der Patienten.

In Abbildung 24 zeigen die Patienten, bei denen die Diagnose postnatal gestellt worden ist, eine deutlich größere absolute Flächenzunahme der Lunge als die Patienten, bei denen die Diagnose bei Geburt bereits bekannt war. So haben die pränatal diagnostizierten Patienten eine Flächenzunahme von höchstens 1212 qmm, während sogar 86 % der erst postnatal diagnostizierten Patienten eine größere Flächenzunahme als diesen Wert haben. Allerdings können wir nur von vier Patienten, die bereits pränatal diagnostiziert worden, die Daten vergleichen. Bei den anderen Basis-Merkmalen lassen sich auf der Basis der absoluten Flächenwerte keine sichtbaren Unterschiede feststellen.

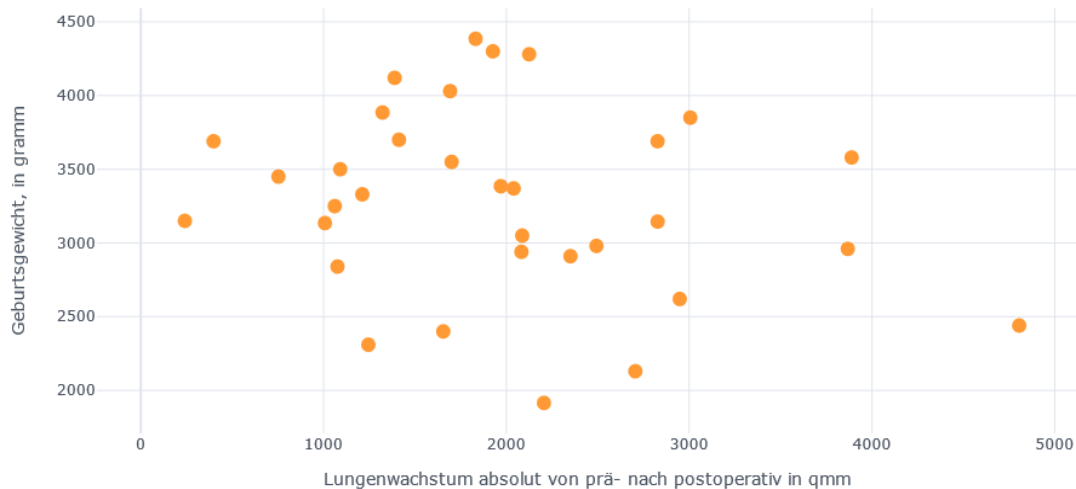


**Abbildung 25:** Relative Flächenzunahme der Lunge im Verhältnis post- zu präoperativ aufgeschlüsselt nach kategorialen Basis-Merkmalen. In Klammern steht die Anzahl der Patienten.

Abbildung 25 bestätigt, dass auch die relative Flächenzunahme der bereits pränatal diagnostizierten Patienten geringer ist. Bezüglich des Geschlechts gibt es drei Ausreißer hin zu einer größeren perioperativen Lungenentfaltung bei den Mädchen, insgesamt zeigt sich aber eine ähnliche Flächenzunahme. Auch der Geburtsmodus zeigt keinen Zusammenhang.

Der zweite Teil der Basis-Merkmale besteht aus kardinalen, also numerischen, Werten. Erhoben wurden Daten zu Geburtsgewicht, Perzentile des Geburtsgewichts, Gestationsalter, Nabelarterien-pH und 10-Minuten-Apgar. Diese werden in Streudiagrammen mit der absoluten und relativen perioperativen Lungenentfaltung verglichen.

Als Beispiel zeigt Abbildung 26 ein Streudiagramm, das die perioperative Lungenentfaltung und das Geburtsgewicht miteinander vergleicht. Das Streudiagramm spricht nicht für einen Zusammenhang zwischen diesen Größen.



**Abbildung 26:** Absolute Flächenzunahme der gesamten Lunge von prä- nach postoperativ (perioperative Lungenentfaltung) in qmm verglichen mit dem Geburtsgewicht.

Auch die anderen Diagrammen lassen keinen Zusammenhang zwischen der perioperativen Lungenentfaltung und den weiteren kardinalen Basis-Merkmalen erkennen. Eine weitergehende Korrelationsanalyse entfällt daher. Die Diagramme sind im Anhang unter Abbildung 52 aufgeführt.

Anhand der Basis-Merkmale können wir in Bezug auf unsere Patienten sagen, dass die Patienten, bei denen die Diagnose postnatal gestellt worden ist, sowohl absolut als auch relativ eine größere perioperative Lungenentfaltung im Röntgen-Thorax erwarten lassen. Die weiteren Basis-Merkmale lassen keine Prognose bezüglich der perioperativen Lungenentfaltung zu.

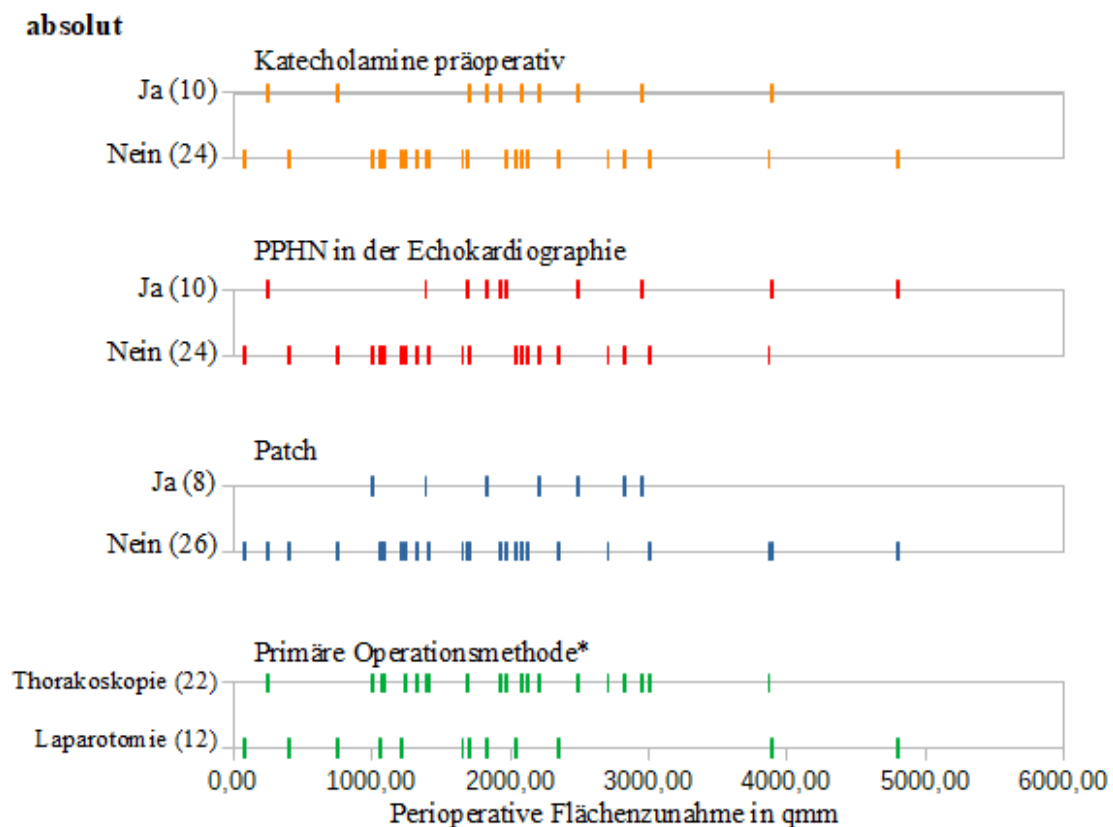
### 3.5.5 Lungenentfaltung als prognostischer Faktor für die weitere Therapie

Interessanter und klinisch relevanter ist die Frage, ob das Ausmaß der perioperativen Lungenentfaltung eine Prognose für die weitere stationäre Therapie zulässt. Kann man also aufgrund der perioperativen Lungenentfaltung schon unmittelbar postoperativ abschätzen, wie lange ein Patient voraussichtlich invasiv beatmet werden und stationär versorgt werden muss?

Auch bei den Therapie-Merkmalen gibt es kategoriale und kardinale Entitäten. Als kategoriale Therapie-Merkmale wurden verschiedene Komplikationen erhoben, die Operations-

methode, ob die Patienten mit einem Patch versorgt worden sind, ob in der Echokardiographie Zeichen einer persistierenden pulmonalen Hypertonie bestehen und ob sie präoperativ Katecholamine bekommen haben. Die meisten kategorialen Therapie-Merkmale können nicht sinnvoll verglichen werden, da jeweils zu wenig Patienten in eine Kategorie fallen, um sie zu vergleichen. Zum Beispiel gibt es jeweils nur wenige Patienten mit einer bestimmten Komplikation.

Für einen Vergleich bieten sich daher die vier übrigen kategorialen Therapie-Merkmale an. Das ist erstens die Operationsmethode und zweitens die Frage, ob ein Patient intraoperativ mit einem Patch versorgt worden ist, was ein indirektes Zeichen für eine größere Zwerchfelllücke sein kann. Außerdem vergleichen wir drittens, ob der Patienten bereits präoperativ Katecholamine benötigt hat und viertens, ob bei einem Patienten in der Echokardiographie Zeichen einer persistierenden pulmonalen Hypertonie nachweisbar ist, was für eine ausgeprägtere Lungenhypoplasie spricht.

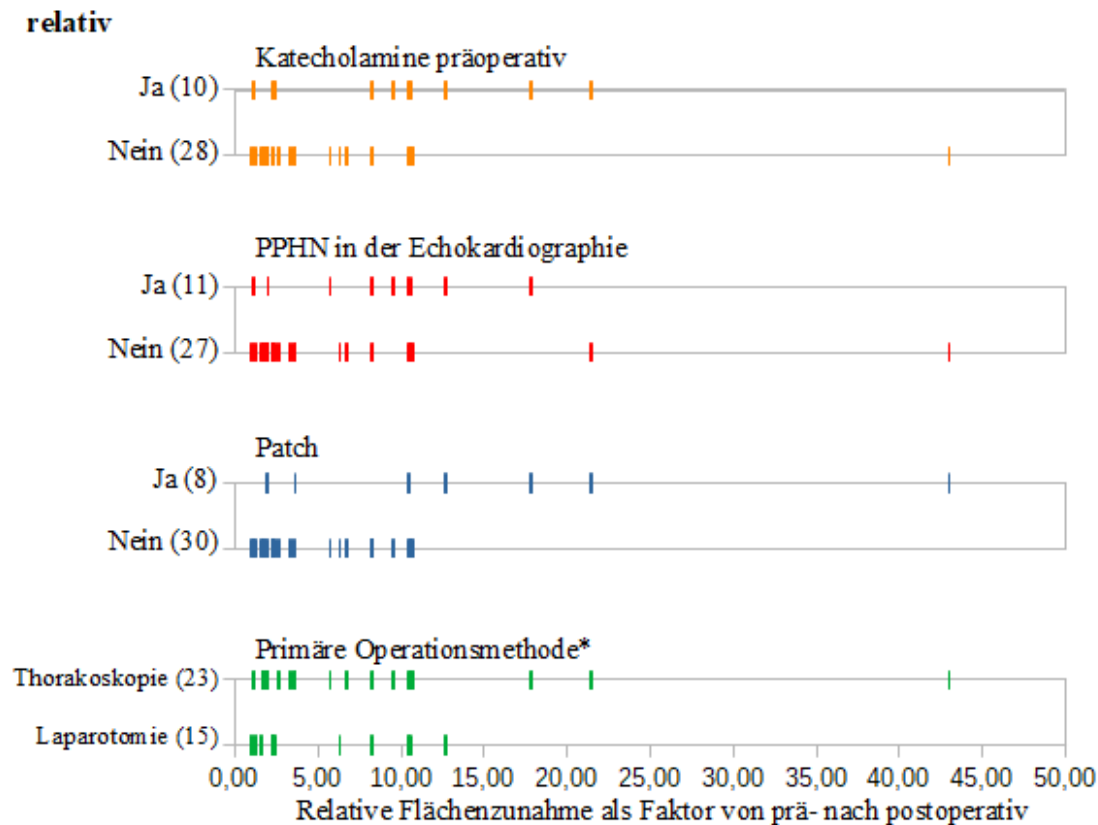


**Abbildung 27:** Absolute Flächenzunahme der gesamten Lunge von prä- nach postoperativ in qmm aufgeschlüsselt nach kategorialen Therapie-Merkmalen. In Klammern steht die Anzahl der Patienten.

\*von den primär thorakoskopisch operierten Patienten erfolgte bei neun eine Konversion zur Laparotomie.

Vergleicht man die in Abbildung 27 dargestellten Patientengruppe, so fällt auf, dass die Patienten, die mit einem Patch versorgt worden sind, eine im Mittel ähnliche absolute Flächen-

zunahme der Lunge zeigen, wie die Vergleichsgruppe ohne Patch. Allerdings ist die Gruppe ohne Patch deutlich größer und die Streuung breiter. Bei allen dargestellten Kategorien lässt sich kein nachvollziehbarer Zusammenhang zwischen der perioperativen Lungenentfaltung und den kategorialen Therapie-Merkmalen feststellen.



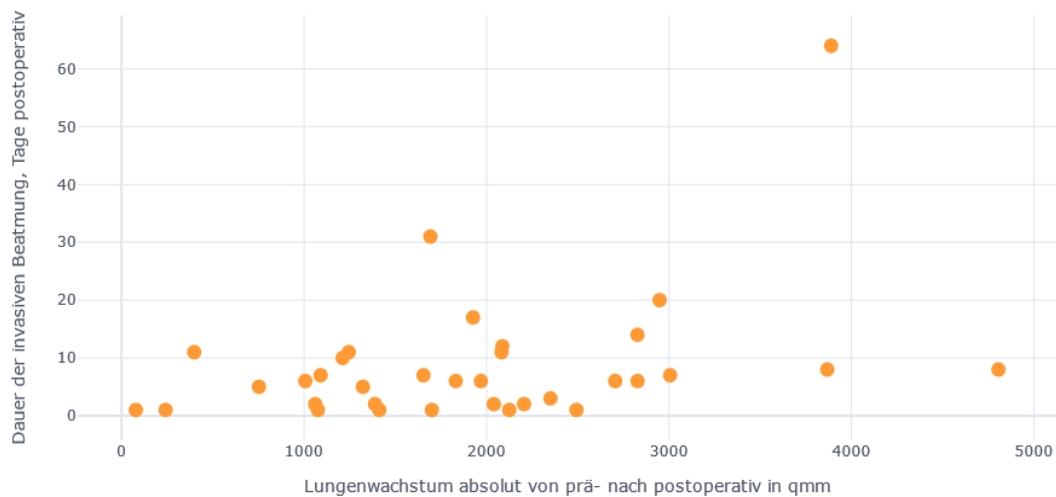
**Abbildung 28:** Relative Flächenzunahme der Lunge im Verhältnis post- zu präoperativ aufgeschlüsselt nach kategorialen Therapie-Merkmalen. In Klammern steht die Anzahl der Patienten.

\*von den primär thorakoskopisch operierten Patienten erfolgte bei neun eine Konversion zur Laparotomie.

Abbildung 28 zeigt die relative perioperative Lungenentfaltung. Sie lässt darauf schließen, dass die Patienten, die mit einem Patch versorgt worden sind, eine im Verhältnis zum präoperativen Befund größere relative Lungenentfaltung erfahren als die Patienten ohne Patch. Bei den anderen Kategorien lässt sich in Bezug auf die relative perioperative Lungenentfaltung kein nennenswerter Unterschied feststellen.

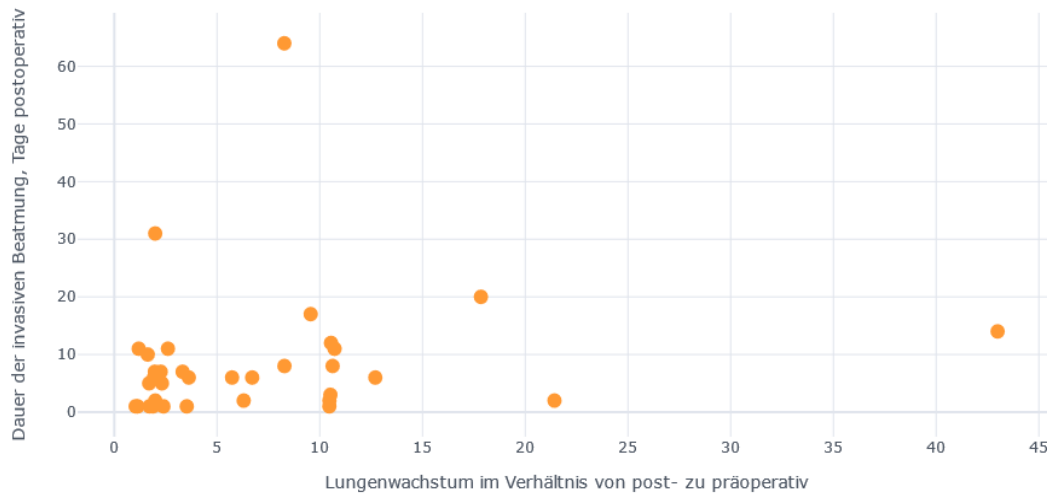
Der zweite Teil der Therapie-Merkmale besteht ebenso wie bei den Basis-Merkmalen aus kardinalen, also numerischen, Werten. Erhoben wurden Daten zur Dauer der antibiotischen Behandlung, der parenteralen Ernährung, der Therapie mit Katecholaminen, Diuretika und Sedativa sowie zur Dauer der invasiven Beatmung, der Sauerstoffgabe und des stationären Aufenthaltes. Alle Zeiträume liegen in Lebenstagen vor und wurden in postoperative Tage umgerechnet, damit die Daten der verschiedenen Patienten besser miteinander vergleichbar sind. Die in Abbildung 4 bereits gezeigten Therapie-Merkmale hängen direkt mit der Dauer

des stationären Aufenthaltes zusammen, sodass wir uns entschlossen haben, diesen Parameter zu untersuchen. Aufgrund der pulmonalen Belastung der Patienten ist außerdem die Dauer der invasiven Beatmung interessant. Diese beiden Parameter werden daher mit der perioperativen Lungenentfaltung im Streudiagramm (absolut und relativ) verglichen.



**Abbildung 29:** Absolute Flächenzunahme der Lunge im Verhältnis post- zu präoperativ verglichen mit der Dauer der invasiven Beatmung.

In den Diagrammen lässt sich lediglich im Vergleich der Dauer der invasiven Beatmung und der absoluten perioperativen Lungenentfaltung ein positiver Zusammenhang vermuten (Abb. 29). Allerdings stellt sich hierbei die Frage, weshalb gerade die Patienten, die eine geringere perioperative Lungenentfaltung zeigen, weniger lange stationär beatmet werden müssen. Bei genauerer Ansicht der Daten und einiger der ausgewerteten Bilder wird die Einschränkung bei der Verwendung der perioperativen Lungenentfaltung deutlich: Dieses Maß kann nicht unterscheiden, ob eine Lunge hypoplastisch ist und sich daher kaum ausdehnen kann oder ob eine Lunge bereits präoperativ fast vollständig ausgedehnt gewesen ist, kaum komprimiert wurde und sich deshalb kaum weiter entfalten muss. Wir müssen deshalb auch die anderen Parameter im Auge behalten.



**Abbildung 30:** Relative Flächenzunahme der Lunge im Verhältnis post- zu präoperativ und Dauer der invasiven Beatmung.

Die weiteren Streudiagramme (z.B. Abb. 30) zeigen keine erkennbaren Zusammenhänge. Die Diagramme zur Dauer des stationären Aufenthaltes im Vergleich mit der Lungenentfaltung stellen sich ebenso dar finden sich im Anhang (Abb. 53).

### 3.6 Lungenausdehnung

Ein weiterer Parameter, der objektivierbar innerhalb eines Bildes erhoben werden kann und uns damit einen Vergleich der Patienten erlaubt, ist die Lungenausdehnung der linken Lunge. Diese soll uns Rückschlüsse zur Ausdehnung der betroffenen linken Lunge in Bezug auf den Thorax erlauben. Wir definieren, dass die Ausdehnung der Lunge je Seite dann vollständig ist, wenn sie den gesamten ihr zu Verfügung stehenden Raum im Röntgen-Thorax-Bild einnimmt. Da bei den untersuchten Patienten die Zwerchfellhernie auf der linken Seite besteht, berechnen wir die Lungenausdehnung der linken Lunge. Rechnerisch ist der ihr zur Verfügung stehende Raum die Differenz zwischen Hemithorax links und dem Mediastinum links. Wir definieren daher den Ausdehnungsquotienten der linken Lunge. Die ausführliche Beschreibung der Berechnung anhand von Schaubildern ist im Kapitel „Patientendaten und Methoden“ aufgeführt (s. Kapitel 2.3.2, Abbildung 2 und 3):

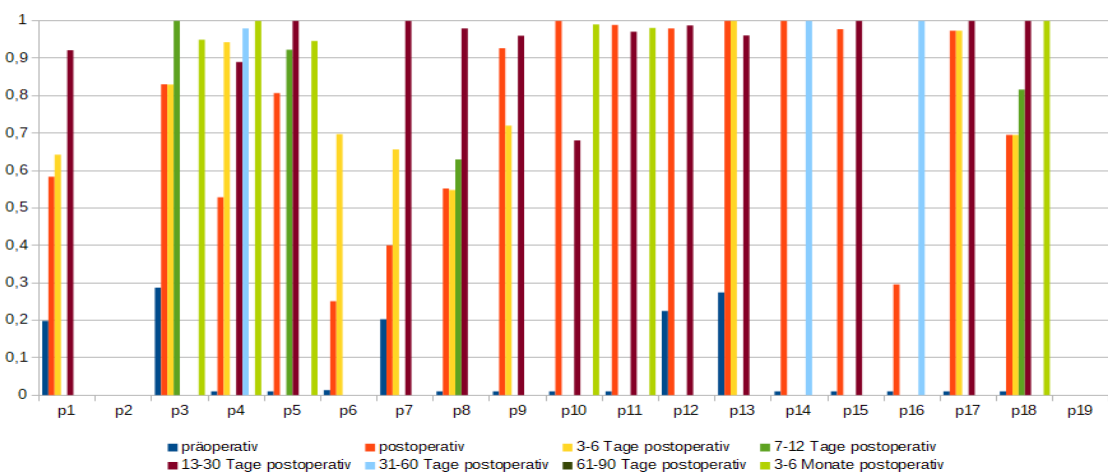
$$A_L = \frac{\text{Fläche nicht überlagerte linke Lunge}}{\text{Fläche Hemithorax links} - \text{Fläche Mediastinum links}} = \frac{e}{L - c} .$$

Bei  $A_L = 1$  ist die linke Lunge vollständig ausgedehnt.

Im weiteren Text ist als Ausdehnungsquotient immer der Ausdehnungsquotient der von der Hernie betroffenen linken Lunge gemeint. Die kontralaterale rechte Lunge spielt in diesem Kapitel keine Rolle.

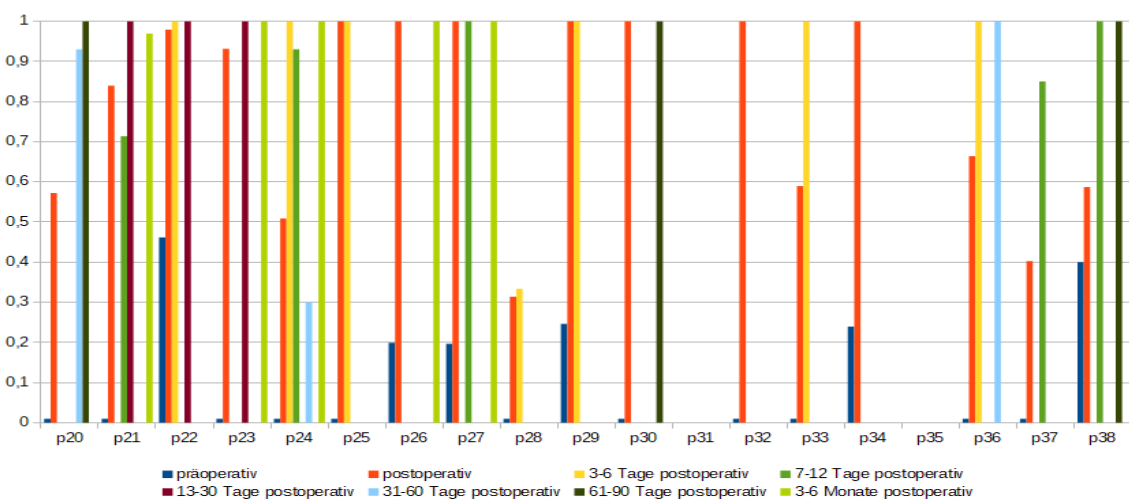
Die mit dem Ausdehnungsquotienten beschriebene Lungenausdehnung ist ein sichtbarer und unser wichtigster Marker für das Ausmaß der Lungenhypoplasie eines Patienten. Einen so definierten Marker im Röntgenbild haben wir im Rahmen der Literaturrecherche in keiner Veröffentlichung finden können.

### 3.6.1 Entwicklung der berechneten Lungenausdehnung links



**Abbildung 31:** Lungenausdehnung links je Patient für p1-p19. Darstellung anhand der im Bild genannten Zeiträume.

Für AL = 0 wurde der Wert für dieses Diagramm auf 0,01 gesetzt, um sichtbar zu machen, dass ein Bild ausgemessen wurde. Falls zum jeweiligen Zeitraum kein Bild vorhanden war, fehlt der Balken.

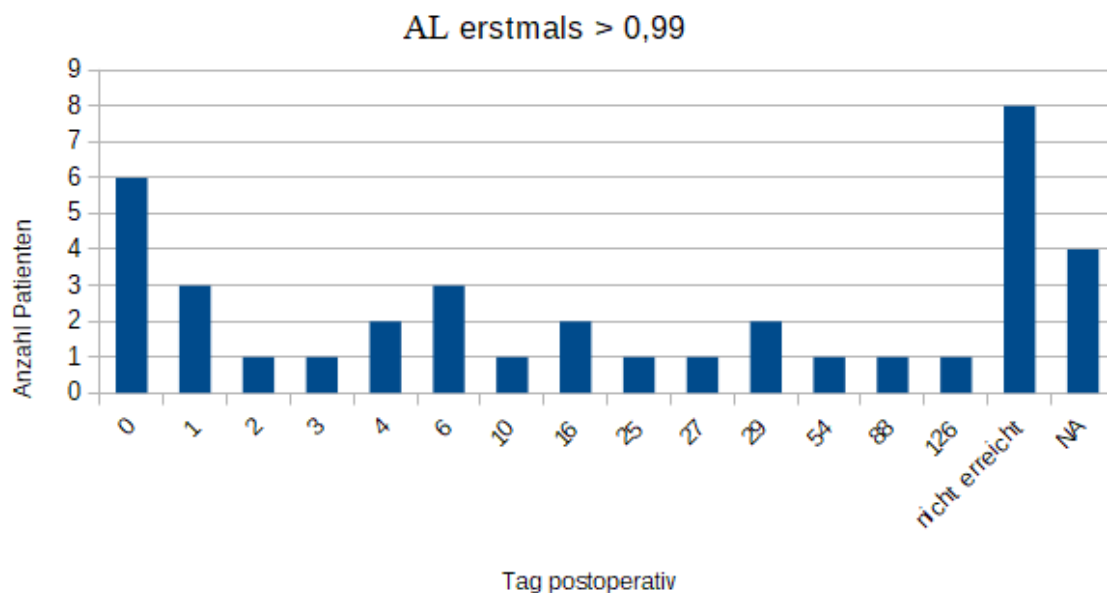


**Abbildung 32:** Lungenausdehnung links je Patient für p20-p38. Darstellung anhand der im Bild genannten Zeiträume.

Für AL = 0 wurde der Wert für dieses Diagramm auf 0,01 gesetzt, um sichtbar zu machen, dass ein Bild ausgemessen wurde. Falls zum jeweiligen Zeitraum kein Bild vorhanden war, fehlt der Balken.

Abbildung 31 und 32 zeigen die Ausdehnungsquotienten auf allen ausgewerteten Röntgen-Thorax-Bildern je Patienten. Man sieht, dass die meisten Patienten, zu denen uns Röntgenbilder über einen längeren Zeitraum vorliegen, einen Ausdehnungsquotienten von 1 erreichen. Bis 30 Tage postoperativ erreichen 28 von 31 Patienten, zu denen um diesen Zeitpunkt herum Daten vorliegen, einen Ausdehnungsquotienten größer als 0,9. 21 davon erreichen in dieser Zeit eine vollständige Ausdehnung der linken Lunge. Bei fast allen, von denen uns keine weiteren Bilder zur Verfügung stehen, ist zuvor die Tendenz deutlich ansteigend oder der Ausdehnungsquotient bereits eins.

Als Ausgangspunkt für die weiteren Analysen ab Kapitel 3.6.2 interessiert uns zunächst, wann bei den Patienten erstmals die Lunge vollständig ausgedehnt ist, dafür definieren wir den Zeitpunkt, wann der Ausdehnungsquotient erstmals größer als 0,99 ist.



**Abbildung 33:** Zeitpunkt des Röntgenbildes, auf dem erstmals der Ausdehnungsquotient der linken Lunge größer als 0,99 ist.

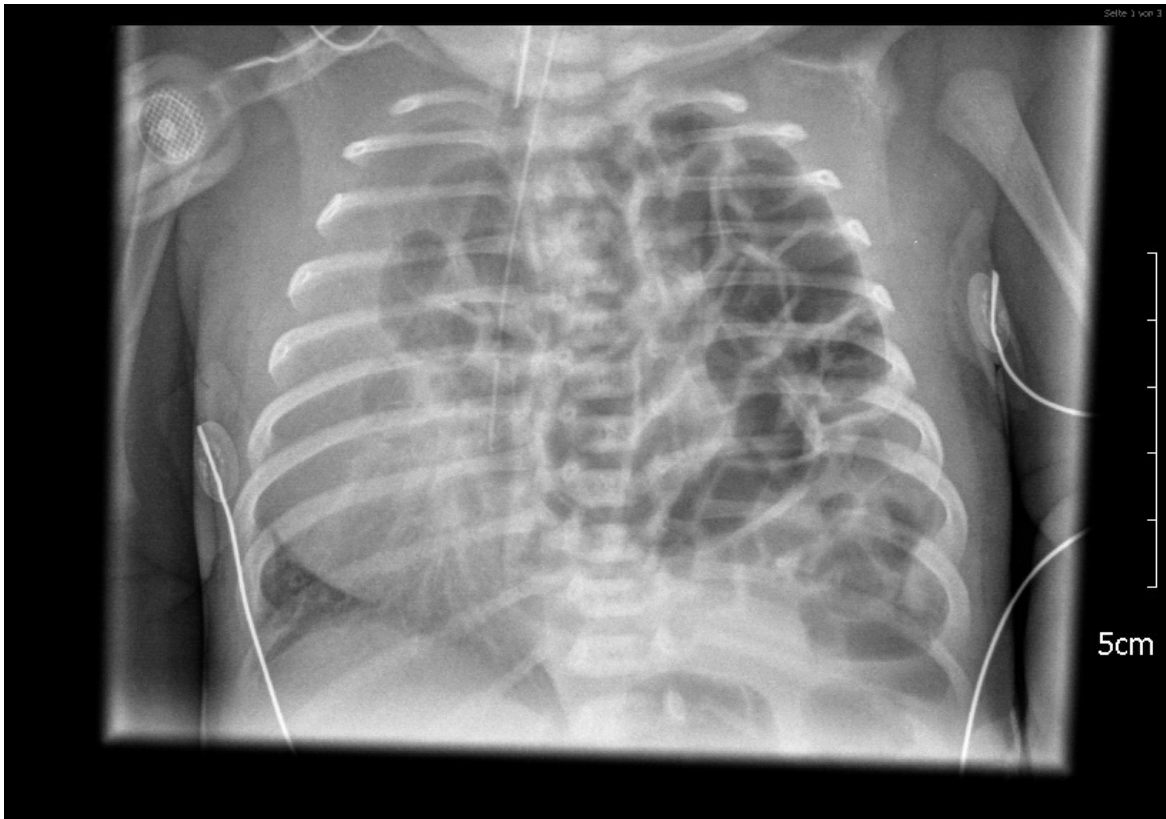
Nicht erreicht bedeutet, dass wir zwar Bilder haben, auf diesen  $A_L > 0,99$  jedoch nicht erreicht wird, NA bedeutet, dass keine Bilder vorliegen.

Abbildung 33 zeigt, wann wie viele Patienten erstmals einen Ausdehnungsquotienten von mindestens 0,99 erreicht haben. Ein Problem der Darstellung ist, dass bei den Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten Röntgen-Aufnahmen gemacht wurden. Zum Beispiel liegt bei dem Patienten, der erstmals nach 54 Tagen eine vollständig ausgedehnte Lunge zeigt, nur ein einziges weiteres postoperatives Röntgenbild vor, das unmittelbar postoperativ aufgenommen worden ist. Daher ist die Aussage, dass die Lunge erstmals nach 54 Tagen ausgedehnt ist, nicht tragbar. An diesem Tag wurde lediglich festgestellt, dass die Lunge voll-

ständig entfaltet ist. Da bei den Patienten insgesamt nach klinischer Indikation und nicht zeitlich regelmäßig Röntgen-Untersuchungen durchgeführt wurden, ist dies ein schwerwiegendes Problem, das eine weitere Auswertung auf Basis des Tages, wann die Lunge erstmals vollständig ausgedehnt ist, nicht wie geplant zulässt. Es könnte im Gegenteil sogar so sein, dass von den Patienten, die im Verlauf am wenigsten eingeschränkt waren, keine weiteren Röntgen-Thorax-Aufnahmen erfolgt sind. Eine Auswertung anhand dieser Daten birgt also ein großes Risiko für Fehlinterpretationen.

In den ersten perioperativen Tagen liegen allerdings für fast alle Patienten mindestens zwei Aufnahmen vor.

Da präoperativ bei 22 von 34 Patienten, zu denen uns Daten vorliegen, der Wert bei null liegt und die postoperative Lungenausdehnung aller Patienten auf der gesamten Breite der Daten variiert, erwarten wir wenig Aussagekraft des präoperativen Ausdehnungsquotienten. Außerdem kann die postnatale Behandlung eine Rolle spielen. Da die meisten Patienten erst postnatal diagnostiziert worden sind, ist es wahrscheinlich, dass einige der Patienten vor der Erstdiagnose bei respiratorischer Verschlechterung nicht-invasiv beatmet worden sind. Dadurch ist bei einigen Patienten trotz Magensonde der Gastrointestinaltrakt gebläht. Dies sieht man auch auf einigen der präoperativen Röntgen-Bilder (s. Abb. 34). Dadurch ist die durch die in den Thorax hoch getretenen Darmschlingen verursachte Verdrängung der Lunge vermutlich stärker ausgeprägt.



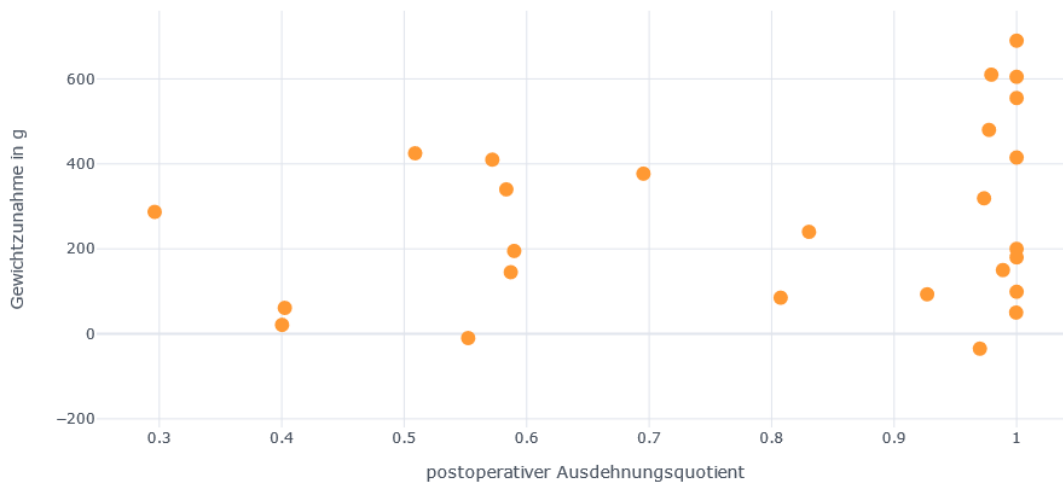
**Abbildung 34:** Beispiel: Dieses Kind wurde postnatal per Rachen-CPAP beatmet, bevor die Diagnose der kongenitalen Zwerchfellhernie gestellt worden ist.

Als Beispiel zeigt Abbildung 34 das präoperative Röntgen-Thorax-Bild eines Kindes, dessen Fall wir sehr genau rekonstruieren können. Dieses Kind ist postnatal mittels Rachen-CPAP beatmet worden. Bei weiterer respiratorischer Verschlechterung ist es dann intubiert und von einem externen Krankenhaus in die weiterbehandelnde Klinik verlegt worden. Erst dort wurde die Diagnose der kongenitalen Zwerchfellhernie gestellt.

Aufgrund dieser Gesichtspunkte entschieden wir uns, die weiteren Untersuchungen anhand des postoperativen Ausdehnungsquotienten der linken Lunge durchzuführen. Dies ist der größte Ausdehnungsquotient, der in den ersten drei postoperativen Tagen erreicht wird.

### **3.6.2 Der postoperative Ausdehnungsquotient und die somatische Entwicklung**

Als nächstes untersuchen wir analog zur Flächenzunahme, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Ausdehnungsquotienten im ersten postoperativen Bild und der Gewichtszunahme in den ersten drei Lebenswochen gibt. In Abbildung 35 sieht man, dass die Patienten mit der stärkeren Gewichtszunahme in den ersten 21 Lebenstagen eher einen postoperativen Ausdehnungsquotienten von eins erreichen.



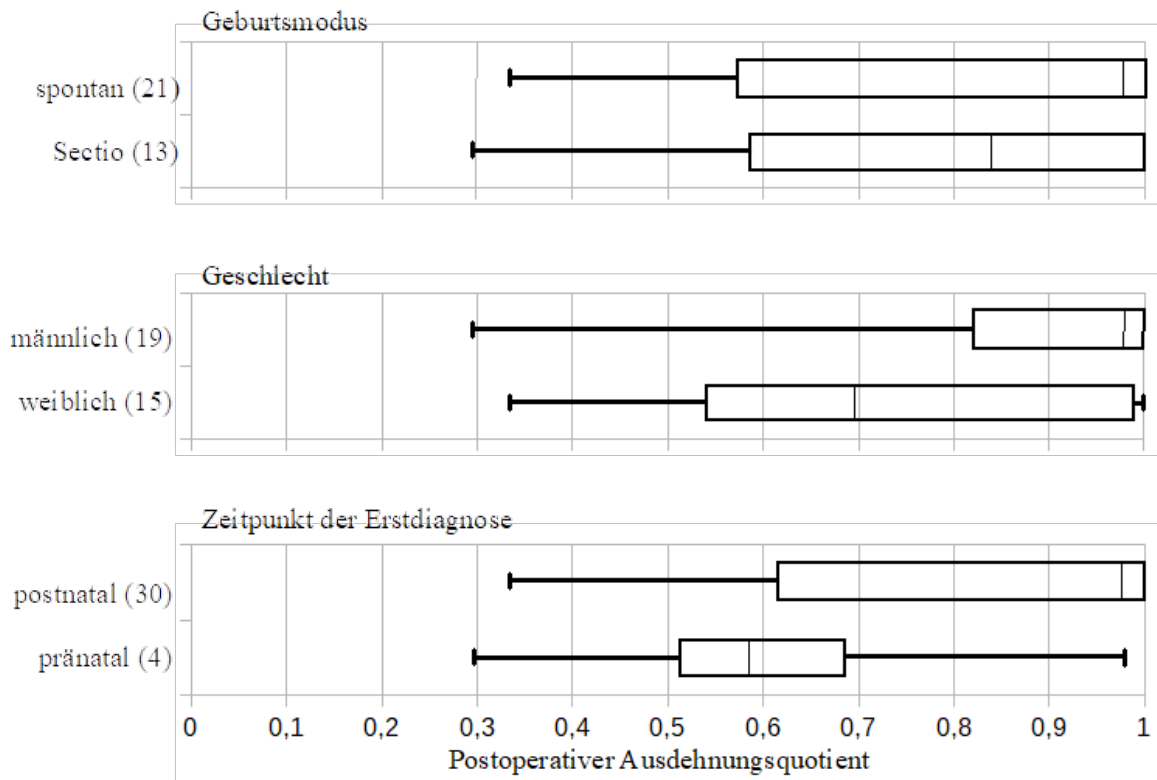
**Abbildung 35:** Gewichtszunahme in den ersten 21 Lebenstagen und Ausdehnungsquotient postoperativ.

Ein Vergleich mit Kopfumfang und Körpergewicht ist nicht sinnvoll möglich, da zu wenig Daten vorliegen, um für einen bestimmten Zeitraum die erhobenen Maße mit dem Ausdehnungsquotienten vergleichen zu können. Da im Verlauf der Ausdehnungsquotient bei fast allen Patienten bei 1 liegt, verzichten wir außerdem auf einen Vergleich der Verlaufskurven (Somatogramme) wie in Kapitel 3.5.2.

### 3.6.3 Basis-Merkmale als prognostischer Faktor für die postoperative Lungenausdehnung

In Kapitel 3.5 wurden die Basis- und Therapie-Merkmale bereits genauer erläutert, in diesem und dem folgenden Kapitel werden die gleichen Merkmale untersucht.

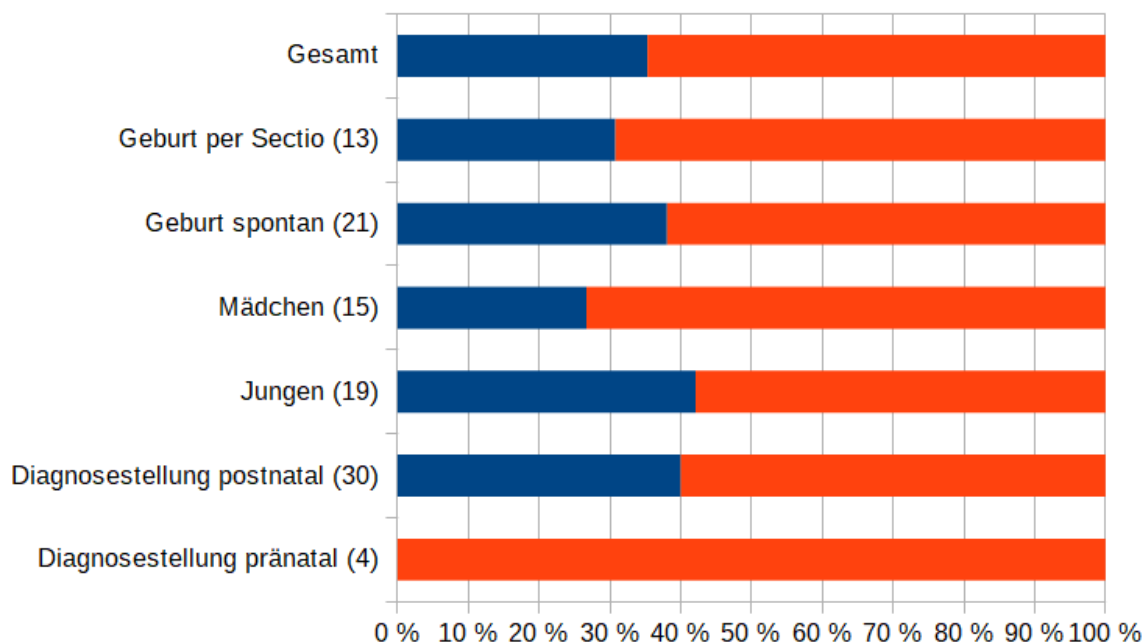
Die kategorialen Basis-Merkmale wollten wir ebenfalls als Rohdaten darstellen und beschreiben. Allerdings erreichen 12 von 34 Patienten postoperativ einen Ausdehnungsquotienten der linken Lunge von mehr als 0,99. Dadurch fallen diese 12 Patienten bei der Darstellung der Rohdaten dicht zusammen oder überlagern sich so stark, dass sie visuell nicht angemessen ins Gewicht fallen. Daher entschieden wir uns dazu, diese Daten als Boxplots darzustellen.



**Abbildung 36:** Postoperativer Ausdehnungsquotienten der linken Lunge und kategoriale Basis-Merkmale. In Klammern steht die Anzahl der Patienten.

Abbildung 36 zeigt den postoperativen Ausdehnungsquotienten im Vergleich mit den ausgewählten Basis-Merkmalen im Boxplot. Wir können daraus erkennen, dass 75 % der Jungen einen postoperativen Ausdehnungsquotienten von mehr als 0,8 erreichen, was auf weniger als 50 % der Mädchen zutrifft. Und auch der Zeitpunkt der Erstdiagnose zeigt erneut einen Zusammenhang, jedoch sind nur 4 Patienten pränatal diagnostiziert worden. Für so wenige Werte ist die Darstellung als Boxplot nicht angemessen und sollte nicht bewertet werden.

Um die Daten ausgehend vom postoperativen Ausdehnungsquotienten betrachten zu können, haben wir die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 besteht aus den Patienten, die in den ersten drei postoperativen Tagen einen Ausdehnungsquotienten von mehr als 0,99 erreichen (12 Patienten), Gruppe 2 besteht aus denjenigen, auf die das nicht zutrifft (22 Patienten).



**Abbildung 37:** Kategoriale Basis-Merkmale, gruppiert nach dem postoperativen Ausdehnungsquotienten der linken Lunge.

Blau: Gruppe 1: Patienten, die in den ersten drei postoperativen Tagen einen Ausdehnungsquotienten von  $> 0,99$  erreicht haben (12 Patienten),

Rot: Gruppe 2: alle anderen Patienten (22 Patienten).

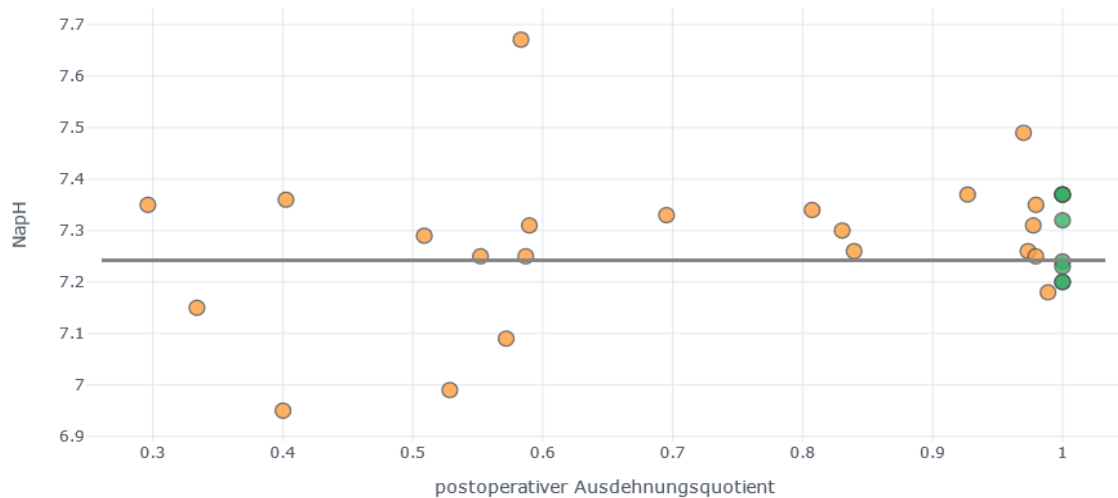
Jede Zeile zeigt 100 % aller Patienten der Gruppe, in Klammern steht jeweils die absolute Anzahl der Patienten.

Abbildung 37 stellt innerhalb der kategorialen Basis-Merkmale den Anteil der Gruppen 1 und 2 dar. Der Anteil der betroffenen Patienten ist jeweils prozentual aufgeführt, um die Gruppen besser miteinander vergleichen zu können. Bei den Patienten, die spontan entbunden worden sind und bei den Patienten mit männlichem Geschlecht ist der Anteil der Patienten, die postoperativ einen Ausdehnungsquotienten von mehr als 0,99 erreichen (Gruppe 1), größer als in der Gesamtpopulation unserer Untersuchung. Alle Patienten, bei denen die Diagnose pränatal gestellt worden ist, erreichen diesen Ausdehnungsquotienten nicht. Allerdings trifft dies nur auf vier Patienten zu.

Als zweites vergleichen wir die kardinalen Basis-Merkmale Geburtsgewicht, Perzentile des Geburtsgewichts, Gestationsalter, Nabelarterien-pH und den 10-Minuten-Apgar mit dem postoperativen Ausdehnungsquotienten im Streudiagramm.

Unsere Hypothese dazu lautet, dass die Patienten aus Gruppe 1 intrauterin eine bessere Lungenentwicklung gehabt haben und mehr Lungengewebe ausbilden konnten. Sollten sie sich dadurch insgesamt besser entwickelt haben, müssten sie in Bezug auf die kardinalen Basis-Merkmale auch reifer und schwerer sein als die Patienten aus Gruppe 2. Bezogen auf

die kategorialen Basis-Merkmale sollte das männliche Geschlecht und die postnatale Diagnosestellung vermehrt in Gruppe 1 auftreten.



**Abbildung 38:** Nabelarterien-pH und der postoperative Ausdehnungsquotient. Grün: Gruppe 1 (8 Patienten), durch Überlagerung sind drei Datenpunkte nicht sichtbar. Orange: Gruppe 2 (20 Patienten). Die graue Linie markiert den Normalwert.

Abbildung 38 zeigt, wie sich der Nabelarterien-pH und der postoperative Ausdehnungsquotient zueinander verhalten. Grün markiert sind die Patienten der Gruppe 1 (Ausdehnungsquotient  $> 0,99$ ). Auffällig ist hierbei, dass bei den starken Ausreißern in den sauren Bereich der Ausdehnungsquotient der linken Lunge unterhalb von 0,6 liegt. Der Normalwert für den Nabelarterien-pH von Neugeborenen liegt bei 7,24 (Maier & Obladen, 2011). Ein Nabelarterien-pH kleiner als 7 ist einer von drei Parametern zur Diagnose einer peripartalen Asphyxie (pH-Wert  $< 7,0$ , Basendefizit  $> 16$  mmol/l, 5-Minuten-Apgar  $< 6$  Punkte (Flemmer et al., 2013)). Insbesondere die sauren Werte sprechen für eine relevante perinatale respiratorische Einschränkung der betroffenen Patienten. Patienten, die einen Nabelarterien-pH von 7,2 und weniger haben, haben in unserem Patientenkollektiv ein erhöhtes Risiko, postoperativ einen Ausdehnungsquotienten der linken Lunge von weniger als 0,6 und damit eine ausgeprägte Lungenhypoplasie auf der linken Seite zu haben.

In den anderen Diagrammen (s. Abb. 54, im Anhang) zeigen sowohl die Patienten der Gruppe 1 als auch die der Gruppe 2 eine ähnliche Verteilung der Parameter Geburtsgewicht, Perzentile des Geburtsgewichts, 10-Minuten-Apgar und Gestationsalter über die gesamte Breite der Messwerte. Ein Zusammenhang mit dem postoperativen Ausdehnungsquotienten lässt sich hierbei nicht feststellen. Das Ausmaß der Lungenhypoplasie wirkt sich also nicht auf die intrauterine Entwicklung der Patienten aus.

Wir schließen daraus, dass sich von den kardinalen Basis-Merkmalen lediglich der Nabelarterien-pH für eine Prognose eignen könnte, wenn auch nicht als alleiniger Faktor. Patienten mit einem Nabelarterien-pH von weniger als 7,2 sind eher in Gruppe 2 und haben somit postoperativ einen geringeren Ausdehnungsquotienten und eine ausgeprägtere Lungenhypoplasie der linken Lunge.

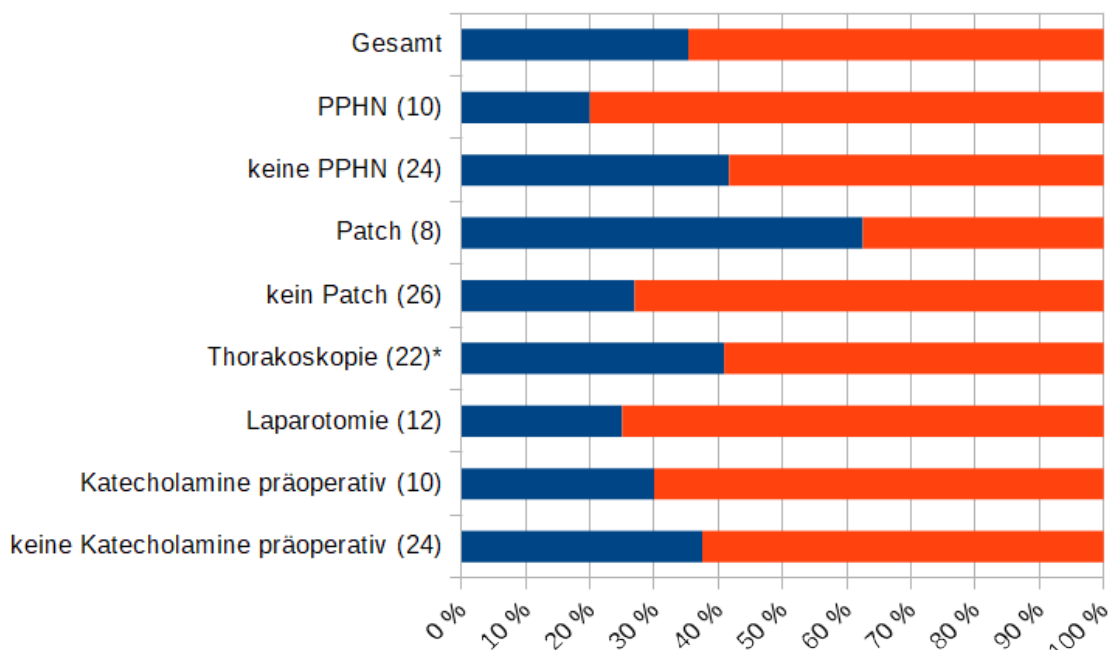
### **3.6.4 Lungenausdehnung als prognostischer Faktor für die weitere Therapie**

Auch bei der Lungenausdehnung ist der Vergleich mit den Therapie-Merkmalen der interessanter, da er uns im besten Fall eine Prognose über den weiteren klinischen Verlauf ermöglicht. Wie bereits in Kapitel 3.5.5 ausgeführt, bieten sich von den kategorialen Therapie-Merkmalen die Merkmale Operationsmethode, ob ein Patient intraoperativ mit einem Patch versorgt worden ist, ob bereits präoperativ Katecholamine gegeben worden sind und, ob in der Echokardiographie Zeichen einer persistierenden pulmonalen Hypertonie nachgewiesen worden sind, für den folgenden Vergleich an.

Die Patienten, die in der Echokardiographie Zeichen einer persistierenden pulmonalen Hypertonie aufweisen, sind pulmonal stärker belastet. Daher vermuten wir hier, dass diese Patienten einen geringeren postoperativen Ausdehnungsquotienten haben und damit ein größerer Anteil der Gruppe 2 angehört.

Wir vermuten außerdem, dass die Patienten, die mit einem Patch versorgt worden sind, einen größeren Zwerchfelldefekt haben und dadurch eine stärkere mechanische Belastung der Lunge durch in den Thorax hoch getretene Oberbauchorgane erfahren haben. In diesem Fall sollten diese Patienten postoperativ eine stärker ausgeprägte Lungenhypoplasie und damit einen geringeren Ausdehnungsquotienten aufweisen. Auch bei diesen Patienten sollten dann der Anteil Gruppe 2 erhöht sein.

Die Operationsmethode wird durch den Operateur vorgegeben und ist dadurch vom gesamten präoperativen Befund beeinflusst. Hier erwarten wir, dass bei den Patienten, die primär thorakoskopiert worden sind, die Gruppe 1 stärker ist. Das Gegenteil vermuten wir für die Patienten, die bereits präoperativ Katecholamine erhalten haben.



**Abbildung 39:** Kategoriale Therapie-Merkmale, gruppiert nach dem postoperativen Ausdehnungsquotienten der linken Lunge.

Blau: Gruppe 1: Patienten, die in den ersten drei postoperativen Tagen einen Ausdehnungsquotienten von > 0,99 erreicht haben (12 Patienten),

Rot: Gruppe 2: alle anderen Patienten (22 Patienten).

Jede Zeile zeigt 100 % aller Patienten der Gruppe, in Klammern steht jeweils die absolute Anzahl der Patienten.

\*von den Patienten, die primär thorakoskopiert worden sind, erfolgte bei 9 eine Konversion zur Laparotomie.

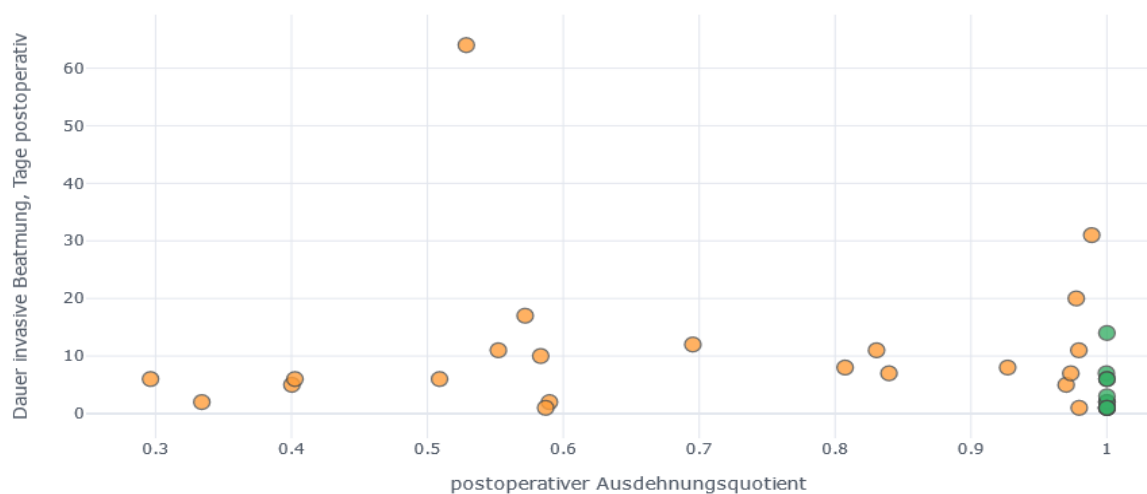
Abbildung 39 zeigt die kategorialen Therapie-Merkmale aufgeschlüsselt nach den Gruppen 1 und 2.

Die erste Vermutung stimmt in Bezug auf die von uns untersuchten Daten. Acht von zehn Patienten, die Zeichen einer persistierenden pulmonalen Hypertonie in der Echokardiographie haben, sind in Gruppe 2 und haben damit einen geringeren postoperativen Ausdehnungsquotienten.

Die zweite Vermutung bestätigt sich nicht. Es ist eher im Gegenteil so, dass Patienten, die mit einem Patch versorgt worden sind, eher in Gruppe 1 sind (fünf von acht Patienten), postoperativ also einen Ausdehnungsquotienten der linken Lunge von mehr als 0,99 haben. Von der Versorgung mit einem Patch kann man somit keine Rückschlüsse auf die bestehende Lungenhypoplasie ziehen.

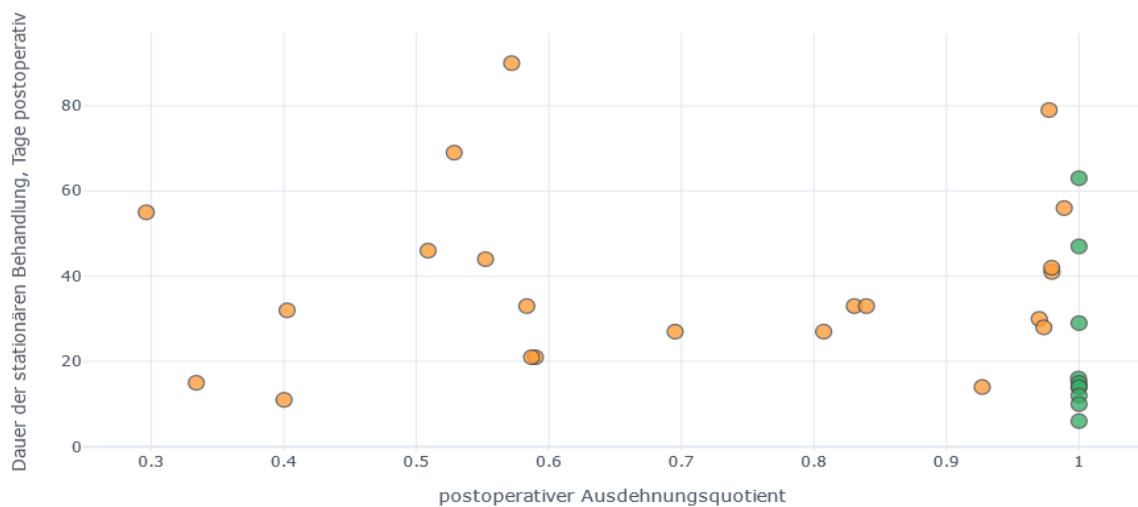
Außerdem bestätigt sich, dass der Anteil der Patienten, die zu Gruppe 1 gehören, bei denen, die primär thorakoskopiert worden sind, höher ist, als bei den primär laparotomierten Patienten. Bei der präoperativen Katecholamin-Gabe ist der Unterschied kleiner als 10 %, was bei der kleineren Gruppe genau 1 Patient wäre, daher können wir hier keinen relevanten Unterschied diskutieren.

Zuletzt folgen erneut die Analyse der kardinalen Therapie-Merkmale. Wir untersuchen erneut die Dauer der invasiven Beatmung und die Dauer des stationären Aufenthaltes verglichen mit dem postoperativen Ausdehnungsquotienten der linken Lunge. Unsere Hypothese dazu lautet, dass die Patienten, deren Lunge bereits in den ersten drei postoperativen Tagen nahezu vollständig ausgedehnt ist, weniger lange invasiv beatmet werden müssen und früher aus des stationären Aufenthaltes entlassen werden können, da sie eine weniger stark ausgeprägte Lungenhypoplasie haben.



**Abbildung 40:** Dauer der invasiven Beatmung und der postoperative Ausdehnungsquotient. Grün markiert sind die Patienten, deren postoperativer Ausdehnungsquotient der linken Lunge größer als 0,99 ist (Gruppe 1, 12 Patienten, z.T. durch Überlagerung nicht sichtbar), alle anderen Patienten sind orange markiert (Gruppe 2, 22 Patienten).

Abbildung 40 zeigt eindrücklich, dass die Patienten, die postoperativ einen Ausdehnungsquotienten der linken Lunge von mehr als 0,99 erreichen, deutlich weniger lange invasiv beatmet werden. Elf von zwölf Patienten sind maximal sieben Tage lang invasiv beatmet, der Median liegt bei zwei Tagen. In Gruppe 2 sind zwölf von 22 Patienten maximal sieben Tage lang invasiv beatmet, der Median liegt bei 7,5 Tagen.



**Abbildung 41:** Dauer des stationären Aufenthaltes und der postoperative Ausdehnungsquotient. Grün markiert sind die Patienten, deren postoperativer Ausdehnungsquotient der linken Lunge größer als 0,99 ist (Gruppe 1, 12 Patienten), alle anderen Patienten sind orange markiert (Gruppe 2, 22 Patienten)

Auch die Dauer des stationären Aufenthaltes (Abb. 41) zeigt einen Zusammenhang zwischen der Tatsache, ob die Lunge postoperativ nahezu vollständig ausgedehnt ist oder nicht. Neun von 12 Patienten der Gruppe 1 (75 %) sind weniger als 20 Tage in stationärer Behandlung, der Median liegt bei 14,5 Tagen. Bei den Patienten, die postoperativ nicht einen Ausdehnungsquotienten von mindestens 0,99 erreichen, sind nur 3 von 22 Patienten (13,6 %) weniger als 20 Tage in stationärer Behandlung, der Median liegt hier bei 33 Tagen.

Wir können bei der Unterscheidung zwischen Gruppe 1 und 2 klar sagen, dass die Patienten, die in den ersten drei postoperativen Tagen einen Ausdehnungsquotienten der linken Lunge von mindestens 0,99 erreichen, weniger lange invasiv beatmet und stationär behandelt werden müssen. Diese Hypothese hat sich somit bestätigt.

### 3.7 Dauer der invasiven Beatmung und des stationären Aufenthaltes

Die Dauer der invasiven Beatmung ist ein Wert, der uns im Nachhinein anzeigt, wie lange er gebraucht hat, um eigenständig atmen zu können. Damit ist auch dieser Wert möglicherweise ein indirekter Hinweis darauf, wie ausgeprägt die Lungenhypoplasie ist. Die Dauer des stationären Aufenthaltes wird durch die Therapie während des gesamten stationären Aufenthaltes beeinflusst und ist damit ein Marker für den Verlauf der Patienten. Wir erklären daher in diesem Kapitel die Dauer der invasiven Beatmung und die Dauer des stationären

ren Aufenthaltes zu Zielvariablen, um zu sehen, ob perinatal erhobene Merkmale hinweisend darauf sind.

Einen Zusammenhang zwischen der Dauer der invasiven Beatmung und dem postoperativen Ausdehnungsquotienten (s. Abb. 41) konnten wir bereits zeigen, einer mit der perioperativen Lungenentfaltung (s. Abb. 29) war wie beschrieben nicht schlüssig.

### 3.7.1 Basis-Merkmale als prognostischer Faktor für die Behandlungsdauern

Die kategorialen Basis-Merkmale Geburtsmodus, Geschlecht und Zeitpunkt der Erstdiagnose werden nun im Vergleich mit unseren Zielvariablen untersucht (Abb. 42).

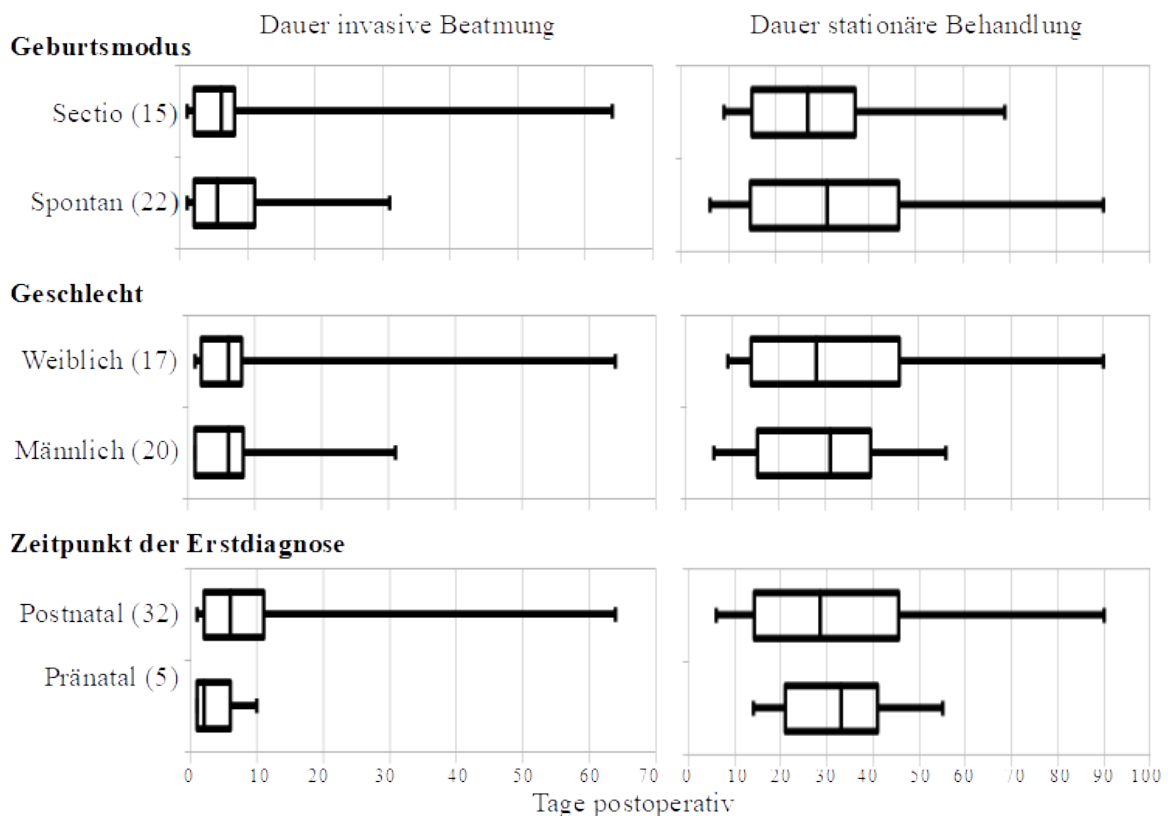


Abbildung 42: Kategoriale Basis-Merkmale und die Zielvariablen Dauer der postoperativen invasiven Beatmung und Dauer des postoperativen stationären Aufenthaltes.

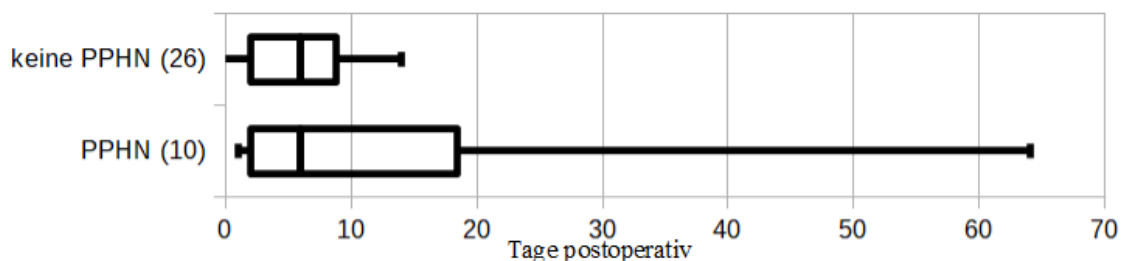
Dabei sehen wir, dass es nur kleine Unterschiede innerhalb der Kategorien gibt. Überrascht hat uns, dass die Patienten, bei denen die Diagnose pränatal gestellt worden ist, eine deutlich kürzere Zeit postoperativ invasiv beatmet worden sind. Dies hat aber anscheinend keine Auswirkung auf die Dauer des stationären Aufenthaltes. Da es sich hierbei nur um 5 Patienten handelt, können wir daraus keine weiteren Schlüsse ziehen.

Bei den Basis-Merkmalen haben wir wie bisher das Geburtsgewicht und dessen Perzentile, das Gestationsalter bei Geburt, 10-Minuten-Apgar und Nabelarterien-pH untersucht. Auch hierbei zeigte sich kein abgrenzbarer Zusammenhang, der eine weitere statistische Analyse rechtfertigen würde. Die Diagramme finden Sie im Anhang unter Abbildung 56 und 55.

### 3.7.2 Therapie-Merkmale als prognostischer Faktor für die Behandlungsdauern

Das aus unserer Sicht einzige kategoriale Therapie-Merkmal, das früh genug erhoben wird, um für eine Prognose interessant zu sein, ist die Frage ob die Patienten in der Echokardiographie Zeichen einer persistierenden pulmonalen Hypertonie haben.

Dauer der invasiven Beatmung



Dauer der stationären Behandlung

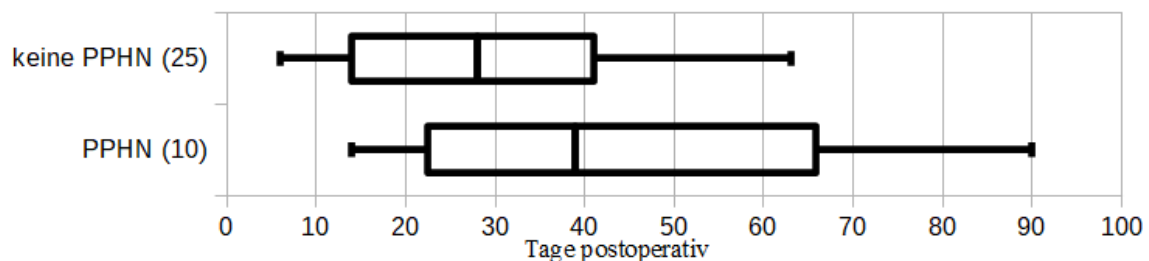


Abbildung 43: PPHN und Zielvariablen "Dauer der invasiven Beatmung" und "Dauer des stationären Aufenthaltes".

Anhand von Abbildung 43 können wir sehen, dass die Patienten mit persistierender pulmonaler Hypertonie im Median genauso lange invasiv beatmet werden, wie die anderen Patienten, es gibt allerdings deutliche Ausreißer nach oben. Außerdem sind die Patienten mit persistierender pulmonaler Hypertonie in der Regel länger stationär.

## **4. Diskussion**

### **4.1 Patientenkollektiv**

Wir haben zunächst unser Patientenkollektiv charakterisiert. Dabei sehen wir, dass unsere Patienten postnatal im Median etwas schwerer (Geburtsgewicht), reifer (Gestationswoche) und stabiler (Apgar) sind als die Patienten der Vergleichs-Studien (s. Kapitel 3.1, Tab. 3). Auch die Mortalität ist geringer. Ein Grund dafür ist vermutlich, dass bei den von uns behandelten Patienten nur in 13,2 % der Fälle die Diagnose pränatal gestellt worden ist. Bei den Vergleichs-Studien waren dies 29-73 % (s. Kapitel 3.1, Tab. 4). Obwohl sowohl das Universitätsklinikum Lübeck als auch das Evangelische Klinikum Bethel in Bielefeld Level 1-Perinatalzentren sind, werden Patienten mit ausgedehnten Zwerchfelldefekten, die bereits pränatal diagnostiziert worden sind, dort oftmals nicht behandelt. Diese Patienten werden aufgrund der geringen Fallzahlen und der komplexen Behandlung an spezialisierte Zentren angebunden. Die in dieser Arbeit bereits zitierte bevölkerungsbasierte Studie von Dott et al. zeigte auch, dass pränatal diagnostizierte Patienten eine höhere Mortalität und Morbidität haben. Dies liegt natürlich nicht an dem Zeitpunkt der Erstdiagnose sondern daran, dass kleinere Defekte eher in pränatalen sonographischen Untersuchungen übersehen werden können. Diese Patienten sind weniger stark eingeschränkt und erholen sich rascher. Gerade die Patienten mit frühzeitig sichtbarem und ausgeprägtem Zwerchfelldefekt, die eine ausgeprägtere Morbidität und Mortalität aufweisen, tauchen daher in unseren Daten kaum auf.

### **4.2 Therapie**

Die erhobenen Therapie-Merkmale (die Therapie-Dauer bei der Behandlung mit Antibiotika, Katecholaminen, Diuretika und Sedativa, die Dauer der parenteralen Ernährung, der invasiven Beatmung, der Atemunterstützung, sowie die Entfernung der Thoraxdrainage und der Entlasstag) verdeutlichen, wie unterschiedlich die Verläufe unserer Patienten sind. Die einzelnen Therapie-Merkmale je Patient hängen natürlich zusammen und führen zu der Gesamtdauer des stationären Aufenthaltes. Wir stellen dabei fest, dass zehn Tage postoperativ mehr als die Hälfte der Patienten bereits extubiert ist, erst nach 22 Tagen jedoch über 50 % der Patienten keine sedativen Medikamente oder Clonidin mehr benötigen. Diese Patienten sind also noch deutlich länger von der für die Beatmung notwendigen Sedierung und deren

Folgen betroffen als von der Beatmung selbst. Dies hat einen erheblichen Anteil an der Gesamtdauer des stationären Aufenthaltes.

Anhand der Zeitreihen zu Sauerstoffsättigung, Kohlendioxid-Partialdruck und pH konnten wir feststellen, dass die bei Patienten mit kongenitaler Zwerchfellhernie empfohlene milde Beatmung mit permissiver Hyperkapnie bei den uns untersuchten Patienten erfolgt ist.

### **4.3 Somatische Entwicklung**

Die somatische Entwicklung der Patienten hat uns zunächst nur insofern interessiert, als dass wir die erhobenen Daten mit dem Lungenwachstum und der Lungenausdehnung vergleichen wollten. Bei der Erstellung der Perzentilen ist uns allerdings aufgefallen, dass ein Großteil der Patienten Perzentilen-flüchtig ist. Dies hat uns überrascht, weil die Patienten mit relativ guten Geburtsperzentilen gestartet sind (Median 45. Gewichtsperzentile) und viele eine zusätzliche parenterale Ernährung erhalten haben. Interessant ist hier der langfristige Verlauf und der Vergleich mit anderen Neugeborenen, die intensivmedizinisch betreut werden. So könnten spezifische Aspekte der kongenitalen Zwerchfellhernie von den allgemeinen Auswirkungen der Intensivtherapie abgegrenzt werden.

### **4.4 Lungenwachstum**

Die eigentliche Größe der Lunge, das Lungenvolumen, ist für uns nicht verfügbar. Als Annäherung an die Lungengröße nutzen wir daher die Fläche der Lunge, die wir im Röntgen-Thorax-Bild messen.

Die gemessenen Lungenflächen erweisen sich als schwierig zu interpretieren. Viele der Patienten zeigen einen zwischenzeitlichen Abfall der messbaren Lungenfläche in den ersten postoperativen Tagen. Wir gehen dennoch nicht davon aus, dass dies eine tatsächliche Abnahme des Lungenvolumens bedeutet. Möglicherweise liegt es daran, ob die Aufnahme in Inspiration oder Expiration durchgeführt werden konnte. Dafür spricht, dass bei dem ersten postoperativen Bild alle Patienten intubiert und beatmet waren. Daher sind diese Bilder mit großer Wahrscheinlichkeit in Inspiration und unter dem Einfluss eines Beatmungsdrucks entstanden, was auf den späteren Bildern bei weniger Patienten der Fall war. Die Lungen auf den ersten postoperativen Bildern könnten daher größer erscheinen als sie es unter Normalatmung gewesen wären. Trotz der möglichen Ungenauigkeit der Messungen sehen wir im langfristigen Verlauf die erwartete Zunahme der Lungenflächen (s. Kapitel 3.5.1, Abb. 14 und 15). Daher ist ein Vergleich der Bilder bei nicht mehr invasiv beatmeten Patienten

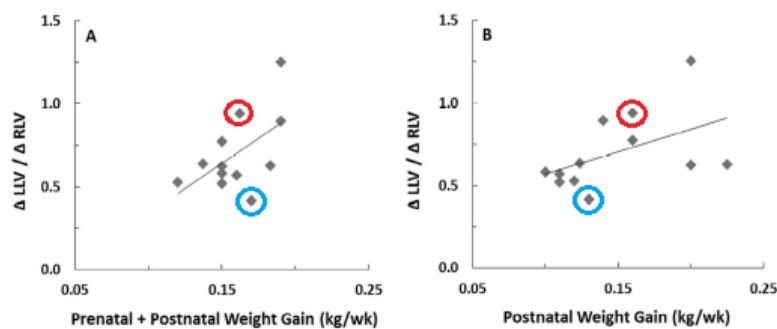
vermutlich durchaus möglich. Um dies zu untersuchen benötigen wir deutlich mehr Bilder im weiteren Verlauf. Die Anzahl und der jeweilige Zeitpunkt der Röntgen-Thorax-Bilder richtet sich allerdings nach klinischer Indikation. Somit ist die Anzahl der Bilder abhängig von dem klinischen Verlauf der Patienten. Bei Patienten mit einem unkomplizierten Verlauf werden weniger Aufnahmen gemacht, was eine solche Auswertung verfälschen kann.

Anhand der Größenverhältnisse können wir feststellen, dass unmittelbar postoperativ der Anteil der linken Lunge an der Gesamtgröße der Lunge höher ist als wir erwartet hatten. Dies verschiebt sich im Verlauf allerdings zugunsten der rechten Lungenseite, sodass sich die Verteilung innerhalb von drei Wochen normalisiert (s. Kapitel 3.5.1, Abb.18). Dahinter vermuten wir, dass nach dem operativen Zwerchfellhernien-Verschluss das Mediastinum noch nicht unmittelbar seine physiologische Position einnimmt, sondern dass dies einige Tage bis Wochen dauert.

Darüber, ob eine der beiden Lungenseiten mehr zum postoperativen Gesamtwachstum beiträgt, können wir keine generelle Aussage treffen. Erwartet hätten wir ein vermehrtes Wachstum auf der linken Seite, da hier häufig ein deutlich geringerer Ausgangswert für die linke Lungenfläche gemessen wurde, also vermeintlich mehr Potential zum Wachstum gegeben ist. Da unsere Daten hier nicht eindeutig sind, haben wir uns die Röntgen-Bilder noch einmal angeschaut und konnten sehen, dass auch die rechten Lungen relevant komprimiert und verdrängt werden. Letztlich kann es auch einfach sein, dass ein mögliches Aufholwachstum der linken Lunge zu gering ist um neben dem Gesamtwachstum der Lunge im zweidimensionalen Bild abgrenzbar zu sein.

Bezüglich der somatischen Entwicklung lässt sich die von Schopper et al. gezeigte Korrelation zwischen der Gewichtszunahme und dem anteiligen Lungenwachstum links mit den von uns erhobenen Daten ebenfalls vermuten. Allerdings unterscheiden sich die Zeitpunkte, zu denen Röntgenuntersuchungen erfolgt sind, stark und die inter- und extrapolierten Werte unserer Untersuchung setzen einen linearen Verlauf voraus und bieten dadurch schon die Möglichkeit eines Fehlers, den ein Messwert nicht hätte. Wir haben außerdem keine pränatalen Werte, wobei auch die pränatalen Untersuchungen in der Studie von Schopper et al. zu sehr verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt wurden, wodurch der Abstand zwischen den prä- und postnatalen MRT-Untersuchungen stark variiert. Außerdem gab es in der Studie insgesamt zwei Messungen (einmal pränatal, einmal 30 Tage postnatal) zwischen denen eine lineare Entwicklung der Lungengröße und des Gewichts angenommen wurde und die pränatale Lunge war durch die hoch getretenen Organe kompri-

miert, sodass das tatsächlich mögliche Volumen der Lunge auch hier nicht erfasst werden konnte. Diese Limitationen werden in der Studie selbst genannt. Wir haben uns allerdings die Daten dieser 12 Patienten noch einmal genauer angesehen und waren überrascht festzustellen, dass die Aussagen „bei Neugeborenen, die mehr an Gewicht zunahmten, war das Wachstum der linken Lunge genauso groß wie das der rechten Lunge“ und „bei Neugeborenen, die weniger an Gewicht zunahmten, war das Wachstum der linken Lunge weniger als halb so groß wie das der rechten Lunge“ nur auf jeweils einen Patienten zutrifft (s. Abb. 44).



**Figure 4.** A, Prenatal plus postnatal weight gain and B, postnatal weight gain were determined to be factors that influenced the differential growth rates between the right and left lungs. In all infants with CDH (n=12), the ratio of left vs right lung growth ranged from 0.4 to 1.26. In infants that gained more weight, the left lung growth was the same as the right lung growth, whereas in infants with poor weight gain, the left lung grew less than one-half as fast as the right lung (weight gain between birth and postnatal MRI: Spearman's  $r = 0.57$ ,  $P = .05$ ; weight gain between prenatal and postnatal MRI scans: Spearman's  $r = 0.38$ ,  $P = .23$ ).

**Abbildung 44:** Original-Darstellung der Daten aus Schopper et al. mit Markierungen von uns. Rot markiert sind die Daten der Neugeborenen, bei denen das Wachstum der linken Lunge so groß wie das der rechten Lunge ist. Blau markiert sind die Daten, bei denen das Wachstum der linken Lunge weniger als halb so groß wie das der rechten Lunge ist.

Anhand der in Abbildung 44 dargestellten Daten von Schopper et al. kann man jedoch durchaus einen gewissen Zusammenhang zwischen der Gewichtszunahme und dem seitengetrenten Lungenwachstum vermuten. Unsere Daten stützen dies, aber auch wir sind durch die geringe Anzahl an der Patienten eingeschränkt. Eine weitere Untersuchung mit einer größeren Anzahl von Patienten ist daher wünschenswert. Aufgrund der geringen Inzidenz der kongenitalen Zwerchfellhernie müsste eine solche Studie deutlich mehr als die von uns betrachteten zwei Zentren einschließen. MRT-Untersuchungen, von denen keine klinische Relevanz für die einzelnen Patienten zu erwarten ist, sind außerdem eine zusätzliche und vermeidbare Belastung der Patienten. Die Auswertung der aufgrund von einer klinischen Indikation gemachten Röntgenbilder halten wir hier für sinnvoller.

Die Somatogramme der Patienten lassen vermuten, dass das Wachstum der Lunge im Rahmen des Gesamtwachstums der Patienten geschieht und dass ein mögliches seitengetre-

tes Aufholwachstum der Lunge neben dem Gesamtwachstum im zweidimensionalen Bild nicht abgrenzbar ist. Im langfristigen Verlauf fehlen uns dann die Daten zum Körpergewicht, um einen Zusammenhang zwischen der somatischen Entwicklung und dem Wachstum der Lungenflächen tatsächlich bewerten zu können.

#### **4.5 Perioperative Lungenentfaltung**

Bezogen auf die Flächenentwicklung schauen wir uns den initialen Verlauf genauer an. Wir können zeigen, dass kein Zusammenhang zwischen der prä- und dem postoperativ gemessenen Lungenfläche besteht. Die berechnete perioperative Lungenentfaltung zeigt uns an, wie sehr die Lunge präoperativ komprimiert und verdrängt worden ist und wie sehr sie sich postoperativ unter invasiver Beatmung hat ausdehnen können. Diese Flächenzunahme ist somit kein Lungenwachstum und wird von uns daher separat untersucht.

Wir hatten erwartet, dass sich die perioperative Lungenentfaltung links im Verhältnis zu rechts größer ist, da die Fläche der linken Lunge präoperativ häufig nicht messbar war. Aber auch bei der Lungenentfaltung ist die Flächenzunahme auf beiden Seiten ähnlich. Eine mögliche Erklärung ist, ebenso wie bei der Entwicklung der Lungenflächen, dass auch die rechte Lunge komprimiert worden ist und von der Lungenhypoplasie betroffen ist. Außerdem bietet der rechte Thorax im zweidimensionalen Bild insgesamt mehr Raum für die Lungenentfaltung, da das Mediastinum postoperativ aus physiologischen Gründen größtenteils auf der linken Thoraxseite liegt und präoperativ fast immer ein Mediastinal-Shift nach rechts besteht.

Im Vergleich der perioperativen Lungenentfaltung mit den postnatal erhobenen Daten fällt auf, dass die Patienten, bei denen die Diagnose pränatal gestellt worden ist, eine geringere perioperative Lungenentfaltung zeigen.

Das passt zu der Theorie, dass die Patienten, die erst postnatal diagnostiziert worden sind, weniger stark pulmonal eingeschränkt sind. Das muss nicht unbedingt an der Größe des Zwerchfelldefekts liegen, sondern auch daran, wie früh die Lungenentwicklung durch die mechanische Kompression gestört worden ist. Sind zu dem Zeitpunkt, wenn die Vorsorge-Ultraschalluntersuchungen stattfinden (um die 10., die 20. und die 30. Schwangerschaftswoche (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020)), noch keine Bauchorgane in den Thorax hoch getreten, so wird die Zwerchfellhernie leichter übersehen. Prognostisch ist es für die Patienten günstig, wenn die Kompression der Lunge erst möglichst spät beginnt. Die Lungen dieser Patienten sind also besser ausgebildet und können sich postoperativ

stärker entfalten als bei Patienten, bei denen schon früh in der Schwangerschaft Bauchorgane im Röntgen-Thorax darstellbar gewesen sind.

Dennoch ist die perioperative Lungenentfaltung als prognostisches Werkzeug nur mit Vorsicht verwendbar, da dieses Maß nicht unterscheiden kann, ob eine Lunge hypoplastisch ist und sich daher kaum ausdehnen kann oder ob eine Lunge kaum komprimiert wurde, daher nahezu vollständig entfaltet ist und sich deshalb postoperativ kaum weiter entfalten kann. Wir schließen daraus, dass die perioperative Lungenentfaltung ein nur eingeschränkt nutzbares Maß sein kann.

## 4.6 Lungenausdehnung

Der von uns definierte Ausdehnungsquotient ( $A_L$ ) der linken Lunge gibt an, welchen Teil des ihr zur Verfügung stehenden Raumes die linke Lunge einnimmt. Bei  $A_L = 1$  ist die Lunge vollständig ausgedehnt. Daher ist der Ausdehnungsquotient schon durch seine Definition ein Maß zur Darstellung der Lungenhypoplasie. Die Frage dazu lautet, ob uns dies im zweidimensionalen Röntgen-Bild eine Aussage über den klinischen Verlauf ermöglicht. Die Lungenausdehnung der linken Lunge ist bei den meisten unserer Patienten im Verlauf rasch ansteigend, viele der Patienten erreichen bereits in den ersten Lebenswochen eine vollständig ausgedehnte linke Lunge. Das spricht für ein hohes Erholungspotential der Lunge.

Es ist allerdings nicht so, dass die reiferen, schwereren oder die Patienten mit der unkomplizierteren Geburt eine größere postoperative Lungenausdehnung zeigen. Das war auch nicht zu erwarten, da diese Parameter keinen Aufschluss über die Größe des Zwerchfeldefekts oder das Ausmaß der Lungenhypoplasie geben. Allerdings gehören die Patienten, bei denen die Diagnose bereits pränatal gestellt worden ist, zu der Gruppe von Patienten, deren Ausdehnungsquotient postoperativ kleiner ist, die also eine ausgeprägtere Lungenhypoplasie aufweisen.

In Bezug auf die Basis-Merkmale Geburtsgewicht, Gestationsalter und 10-Minuten-Apgar ähneln sich die Gruppe der Patienten, die in den ersten drei postoperativen Tagen einen Ausdehnungsquotienten von mehr als 0,99 erreichen und die Gruppe der anderen Patienten sehr. Lediglich der Nabelarterien-pH kann prognostisch relevant für das Ausmaß der Lungenhypoplasie sein.

Unsere Untersuchung zeigt, dass bei den in dieser Studie untersuchten Patienten diejenigen, die postnatal einen Nabelarterien-pH von weniger als 7,2 haben, die also respiratorisch unter der Geburt deutlich eingeschränkt sind, eher eine geringere postoperative Lungenausdehnung erreichen, also eine ausgeprägtere Lungenhypoplasie aufweisen. Wobei wir dies letztlich umgekehrt betrachten müssen: Die Patienten mit einer ausgeprägteren Lungenhypoplasie sind postnatal stärker respiratorisch eingeschränkt und entwickeln daher eine respiratorische Azidose.

Andersherum werden die Patienten, die in den ersten drei postoperativen Tagen einen Ausdehnungsquotienten der linken Lunge von mindestens 0,99 erreichen, weniger lange invasiv beatmet und früher nach Hause entlassen.

Aufgrund der geringen Patientenzahl ist es leider schwierig, belastbare Aussagen zu treffen. Es ist allerdings stimmig, dass Patienten mit einer ausgeprägteren Lungenhypoplasie postnatal rascher respiratorisch eingeschränkt sind dadurch einen niedrigeren Nabelarterien-pH haben. Auch die Tatsache, dass Patienten mit einer ausgeprägteren Lungenhypoplasie postoperativ länger invasiv beatmet und somit auch länger stationär behandelt werden müssen, ist plausibel.

Anhand unserer Untersuchung stellen wir also fest, dass die Patienten, die in den ersten drei Tagen postoperativ einen Ausdehnungsquotienten von mehr als 0,99 erreichen, weniger lange invasiv beatmet werden müssen und früher nach Hause entlassen werden können. Allein durch die längere Beatmung können die ohnehin schon hypoplastischen Lungen trotz vorsichtigem Beatmungs-Regime zusätzlich geschädigt werden. Außerdem droht den Patienten ein längeres Ausschleichen der sedativen Medikamente, was durch eine mögliche Entzugsproblematik verschärft wird.

Der postoperative Ausdehnungsquotient der linken Lunge scheint somit als Parameter zur Erfassung der Lungenhypoplasie und damit als prognostischer Faktor für die frühe postoperative Entwicklung der Patienten geeignet zu sein. Gleichzeitig ist dieses Maß ein leicht zugänglicher Messwert, da bei allen Patienten mit kongenitaler Zwerchfellhernie wiederholt Röntgen-Thorax-Aufnahmen indiziert sind.

#### **4.7 Dauer der invasiven Beatmung und des stationären Aufenthaltes**

Die Dauer der invasiven Beatmung und die Dauer des stationären Aufenthaltes lassen sich nicht anhand von präoperativ erhobenen Daten prognostizieren. Insbesondere die Tatsache,

dass die Patienten dieser Studie in der Regel reif geboren worden sind und ein dem Gestationsalter angemessenes Körpergewicht sowie keine weiteren Fehlbildungen haben sorgt dafür, dass sie sich zunächst kaum voneinander unterscheiden. Lediglich die Patienten, die in der Echokardiographie Zeichen einer persistierenden pulmonalen Hypertonie des Neugeborenen (PPHN) aufweisen, müssen länger invasiv beatmet werden, was nicht weiter überrascht. Weitere untersuchte Merkmale wie zum Beispiel Geschlecht, Geburtsgewicht, und Gestationsalter lassen keine Prognose bezüglich der Dauer der invasiven Beatmung oder des stationären Aufenthaltes zu.

Diese Tatsache zeigt aber auch, dass Parameter nützlich wären, die es uns in den ersten Lebenstagen eines betroffenen Patienten ermöglichen, eine Prognose zu stellen, anhand derer die weitere Therapie optimiert werden kann. Der postoperative Ausdehnungsquotient der betroffenen Lunge kann einer dieser Parameter sein.

## **4.8 Ausblick**

Innerhalb der kinderchirurgischen Gesellschaft besteht bei vielen seltenen angeborenen Erkrankungen die Diskussion, welche Patienten in jedem Level 1-Perinatalzentrum versorgt werden können und ab wann eine Zuweisung an ein spezialisiertes Zentrum erfolgen sollte. Abgewogen werden muss dabei zwischen der größeren Expertise eines spezialisierten Zentrums und der Möglichkeit, die Patienten und deren Eltern wohnortnah behandeln zu können. Außerdem ist im Fall einer kongenitalen Zwerchfellhernie die Verlegung von respiratorisch eingeschränkten Patienten postnatal riskant. Dass bei den von uns untersuchten Fällen bei 86,8 % pränatal die Diagnose nicht bekannt war, zeigt, dass es wichtig ist, die Expertise über dieses Krankheitsbild in jedem Level 1-Perinatalzentrum vorzuhalten. Wir konnten zeigen, dass die von uns untersuchten Patienten dort, wo sie behandelt worden sind, nach den aktuell empfohlenen Standards behandelt wurden. Morbidität und Mortalität entsprechen den aus anderen Veröffentlichungen zu erwartenden Daten. Dass man Patienten mit bereits pränatal bekannten ausgeprägten Befunden an ein spezialisiertes Zentrum verweist, steht dabei aber außer Frage. An diesen Zentren liegt die Mortalitätsrate mit etwa 30 % aus gutem Grunde deutlich höher als die globale Mortalität von 10-20% (Keijzer & Puri, 2010; Logan et al., 2007; Ritgen et al., 2014), denn dort werden die prognostisch schwer und kritisch kranken Patienten mit kongenitaler Zwerchfellhernie behandelt. Die dort entwickelten Fortschritte und Standardisierungen haben zu einer Verbesserung der globalen Überlebenszahlen geführt (van den Hout et al., 2011), wodurch es jedoch auch zu

einer höheren Morbidität bei den überlebenden Patienten gekommen ist (Ritgen et al., 2014), was eine langfristige Anbindung notwendig macht.

Nicht zuletzt aufgrund der sonographischen Untersuchungen in der Schwangerschaft haben die Patienten mit pränatal nicht erkannter Zwerchfellhernie in der Regel eine weniger stark ausgeprägte Lungenhypoplasie und damit eine sehr gute Prognose. Level 1-Perniatälzentren sind aufgrund ihrer Spezialisierung für Neu- und Frühgeborene sehr gut in der Lage, diese Patienten zu versorgen. Sie sollten diese Versorgung jedoch auch reflektieren und auswerten, um zu erkennen, ob sie diese auch adäquat leisten können. Um dies einschätzen zu können, müssen sie ihre Daten erheben und vergleichen können. Der Vergleich mit spezialisierten Zentren fällt aufgrund der dort höheren Mortalität und Morbidität auf den ersten Blick positiv aus. Da ist es nicht schwierig, bessere Daten vorzuweisen. Unsere Untersuchung soll einen wichtigen Beitrag dazu leisten, dass in Deutschland alle Zentren, die Patienten mit einer kongenitalen Zwerchfellhernie behandeln, ihrem Anspruch auf die bestmögliche Behandlung der Patienten gerecht werden können. Daher ist uns neben den Erkenntnissen zur Lungenentfaltung und Lungenausdehnung im Rahmen dieser Arbeit wichtig, Daten zur Verfügung zu stellen, anhand derer andere Kliniken ihre eigenen Daten vergleichen können.

Das Neue an unserer Studie ist, dass wir die Röntgen-Thorax-Bilder der Patienten mit kongenitaler Zwerchfellhernie systematisch untersucht und mit verschiedenen Merkmalen verglichen haben. Ähnliche Studien konnten wir im Rahmen der Literaturrecherche nicht finden. Die von uns beschriebenen Marker der perioperativen Lungenentfaltung und des postoperativen Ausdehnungsquotienten sind, soweit wir wissen, bisher nicht beschrieben worden. Dabei gibt es von allen Kindern mit kongenitaler Zwerchfellhernie mindestens ein prä- und ein postoperatives Röntgen-Thorax-Bild. Beide Werte können somit von jeder behandelnden Ärztin leicht erfasst werden.

Obwohl unsere Möglichkeiten zur Auswertung aufgrund der geringen Anzahl an Patienten eingeschränkt sind, so konnten wir dennoch zeigen, dass der postoperative Ausdehnungsquotient der linken Lunge als Parameter zur Erfassung der Lungenhypoplasie und damit als prognostisches Maß für die frühe postoperative Entwicklung der Patienten geeignet zu sein scheint. Die perioperative Lungenentfaltung ist demgegenüber anhand unserer Daten nicht prognostisch verwertbar.

Ob das auch auf die Patienten zutrifft, die einen ausgedehnten Befund mit ausgeprägter Lungenhypoplasie aufweisen, können wir allerdings nicht sagen, da diese Patienten häufig

in spezialisierten Zentren entbunden werden. Die Auswertung der Daten eines solchen Zentrums wäre daher wichtig, um die allgemeine Relevanz unserer Untersuchung feststellen zu können. Dann stellt sich auch die Frage, ob es Patienten gibt, bei denen sich die Lunge schnell, langsam oder gar nicht ausdehnt und was diese Patienten voneinander unterscheidet bzw. was ein Grund für eine langsame Ausdehnung sein kann.

Auch ist eine weitere zeitliche Auswertung und der Vergleich, ob der postoperative Ausdehnungsquotient eine Prognose für den langfristigen Verlauf ermöglicht, ist eine Forschungsfrage, die sich für künftige Untersuchungen anbietet.

Die schwierigste, weil kontroverseste Frage, die im Rahmen der Datenauswertung aufkommen ist, ist folgende: Genügt die Tatsache, dass auch die kontralaterale und nicht nur die von der Hernie betroffene Lunge strukturelle Veränderungen aufweist, aus, um zu begründen, dass mehr als die mechanische Kompression ursächlich für das Gesamtbild der kongenitalen Zwerchfellhernie sein muss? Diese Theorie basiert auf der Annahme, dass die kontralaterale Seite keine Kompression erfährt. Aber gerade dieser Punkt trifft für einen Großteil unserer Patienten nicht zu. Und da wir Patienten mit einem eher geringer ausgeprägtem Krankheitsbild untersucht haben, wird das umso mehr auf die Patienten zutreffen, die ausgeprägte Befunde aufweisen.

Neben den aktiv von uns untersuchten Fragestellungen haben sich weitere Fragen ergeben. Zum einen bleibt die Frage, ob der Nabelarterien-pH eine relevante Prognose für die kongenitale Zwerchfellhernie und das Ausmaß der Lungenhypoplasie zulässt. Auch hierfür ist eine möglichst multizentrische Studie mit einer relevanten Anzahl von Patienten notwendig.

Unsere Untersuchung wirft auch Fragen zur somatischen Entwicklung auf. Ein großer Anteil der von uns untersuchten Patienten war in Hinblick auf Körpergewicht, Körpergröße und Kopfumfang Perzentilen-flüchtig. Und das, obwohl es sich um reife Neugeborene mit adäquatem Geburtsgewicht (Median 45. Perzentile) handelt. Viele der Patienten wurden zeitweise parenteral ernährt, zu einer adäquaten Gewichtszunahme ist es allerdings dennoch nicht gekommen. Zu der enteralen und parenteralen Ernährung von Früh- und Neugeborenen gibt es immer wieder Studien. Eine noch offene Fragestellung wäre daher, ob und wie man bei Patienten mit kongenitaler Zwerchfellhernie die somatische Entwicklung verbessern kann und ob das einen Einfluss auf die spätere Entwicklung der Patienten hat.

Die kongenitale Zwerchfellhernie bleibt ein komplexes Krankheitsbild. Das spezielle Patientenkollektiv der Patienten mit einer pränatal nicht erkannten Zwerchfellhernie ist allerdings eine wichtige Untergruppe, deren Versorgung in Deutschland weiter diskutiert und optimiert werden sollte.

## **5. Zusammenfassung**

Die kongenitale Zwerchfellhernie ist noch immer mit einer relevanten Morbidität und Mortalität behaftet. In dieser Studie untersuchen wir das Wachstum der hypoplastischen Lunge nach operativer Korrektur der Zwerchfellhernie. Zu dieser Frage liegen erst wenige Untersuchungen vor, dennoch gilt die Lungenhypoplasie als eine der wichtigsten prognostischen Faktoren. In zwei Patientenkohorten aus Bielefeld und Lübeck wird das Lungenvolumen anhand von Röntgen-Thorax-Aufnahmen geschätzt und im zeitlichen Verlauf beschrieben. Das Lungenwachstum, die perioperative Lungenentfaltung und die postoperative Lungenausdehnung werden mit anderen klinischen Verlaufsparemtern korreliert. Es handelt sich hierbei um eine retrospektive Studie, aufgrund der geringen Patientenzahl erfolgt eine rein deskriptive statistische Auswertung.

Zur Bestimmung der Lungenausdehnung und damit des Ausmaßes der Lungenhypoplasie definieren wir den Ausdehnungsquotienten der linken Lunge ( $A_L$ ). Dieser gibt an, welchen Anteil des ihr zur Verfügung stehenden Raums die linke Lunge im Röntgen-Thorax-Bild einnimmt und nimmt Werte zwischen 0 und 1 an. Wir können zeigen, dass diejenigen der von uns untersuchten Patienten, die in den ersten drei postoperativen Tagen einen Ausdehnungsquotienten von mehr als 0,99 erreichen, weniger lange invasiv beatmet werden müssen und früher nach Hause entlassen werden können.

Die anhand der sichtbaren Lungenfläche im Röntgen-Thorax-Bild bestimmte Lungengröße zeigt sich in unserer Untersuchung als ungenau, da bei kurz aufeinander folgenden Messungen wiederholt sehr starke Schwankungen zu beobachten sind. Solch ein starkes kurzfristiges Wachstum oder sogar Schrumpfen der Lunge erscheint nicht plausibel. Auch die perioperative Lungenentfaltung kann nur eingeschränkt betrachtet werden, da dieses Maß nicht unterscheiden kann, ob es sich um eine hypoplastische Lunge handelt, die sich kaum ausdehnen kann oder ob die Lunge bereits präoperativ nahezu vollständig ausgedehnt ist und sich deshalb postoperativ kaum weiter entfaltet.

Von den in unserer Studie untersuchten Parametern erscheint somit der postoperative Ausdehnungsquotient der Lunge zur Erfassung der Lungenhypoplasie und damit als prognosti-

scher Faktor für die frühe postoperative Entwicklung der Patienten geeignet. Gleichzeitig ist dieses Maß, beispielsweise im Gegensatz zum MRT, ein leicht zugänglicher Messwert, da bei allen Patienten mit kongenitaler Zwerchfellhernie wiederholt Röntgen-Thorax-Untersuchungen notwendig sind.

Anhand der von uns untersuchten Patienten diskutieren wir außerdem, dass das spezielle Patientenkollektiv der Patienten mit einer pränatal nicht erkannten Zwerchfellhernie eine wichtige Untergruppe darstellt.

Die kongenitale Zwerchfellhernie bleibt ein komplexes Krankheitsbild. Die Daten dieser Untersuchung sollen einen wichtigen Beitrag dazu leisten, dass Zentren, die Patienten mit einer kongenitalen Zwerchfellhernie behandeln, ihre Daten vergleichen können und ihrem Anspruch auf die bestmögliche Behandlung der Patienten gerecht werden können.

## Literaturverzeichnis

- Adaikalam, S. A., Higano, N. S., Tkach, J. A., Yen Lim, F., Haberman, B., Woods, J. C., & Kingma, P. S. (2019). Neonatal lung growth in congenital diaphragmatic hernia: Evaluation of lung density and mass by pulmonary MRI. *Pediatric Research*, *86*(5), 635–640. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0480-y>
- Antolin, E., Rodriguez, R., Encinas, J. L., Herrero, B., Muner, M., Perez, R., Ortiz, L., & Bartha, J. L. (2016). Patterns of fetal lung growth in fetuses with isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, *29*(15), 2443–2450. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1087496>
- Boloker, J., Bateman, D. A., Wung, J.-T., & Stolar, C. J. h. (2002). Congenital diaphragmatic hernia in 120 infants treated consecutively with permissive hypercapnea/spontaneous respiration/elective repair. *Journal of Pediatric Surgery*, *37*(3), 357–366. <https://doi.org/10.1053/jpsu.2002.30834>
- Colvin, J. (2005). Outcomes of Congenital Diaphragmatic Hernia: A Population-Based Study in Western Australia. *PEDIATRICS*, *116*(3), e356–e363. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-2845>
- Coste, K., Beurskens, L. W. J. E., Blanc, P., Gallot, D., Delabaere, A., Blanchon, L., Tibboel, D., Labbé, A., Rottier, R. J., & Sapin, V. (2015). Metabolic disturbances of the vitamin A pathway in human diaphragmatic hernia. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*, *308*(2), L147-157. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00108.2014>
- Dedalusgroup. (2018). *ORBIS KIS*. <https://www.dedalusgroup.de/hospital-it/>
- Deetjen, P., & Speckmann, E.-J. (1999). *Physiologie* (3. Aufl.). Urban & Fischer, S. 351 ff.
- Deprest, J., Brady, P., Nicolaides, K., Benachi, A., Berg, C., Vermeesch, J., Gardener, G., & Gratacos, E. (2014). Prenatal management of the fetus with isolated congenital diaphragmatic hernia in the era of the TOTAL trial. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, *19*(6), 338–348. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2014.09.006>
- DeSilva, M., Munoz, F. M., Mcmillan, M., Kawai, A. T., Marshall, H., Macartney, K. K., Joshi, J., Onoko, M., Rose, A. E., Dolk, H., Trotta, F., Spiegel, H., Tomczyk, S., Shrestha, A., Kochhar, S., Kharbanda, E. O., & Brighton Collaboration Congenital Anomalies Working Group. (2016). Congenital anomalies: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*, *34*(49), 6015–6026.

- <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.03.047>  
Deutsche Telekom AG. (2018). *IMedOne*.  
<https://www.telekom-healthcare.com/klinik-it/klinikinformationssysteme/krankenhausinformationssystem-kis-imedone>
- Dott, M. M., Wong, L.-Y. C., & Rasmussen, S. A. (2003). Population-based study of congenital diaphragmatic hernia: Risk factors and survival in Metropolitan Atlanta, 1968-1999. *Birth Defects Research. Part A, Clinical and Molecular Teratology*, 67(4), 261–267.  
<https://doi.org/10.1002/bdra.10039>
- Dumpa, V., & Chandrasekharan, P. (2020). Congenital Diaphragmatic Hernia. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556076/>
- Flemmer, A. W., Maier, R. F., & Hummler, H. (2013, Juni). *Behandlung der neonatalen Asphyxie unter besonderer Berücksichtigung der therapeutischen Hypothermie*.  
[https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/024-023l\\_S2k\\_Behandlung\\_der\\_neonatalen\\_Aphyxie\\_unter\\_besonderer\\_Ber%C3%BCcksichtigung\\_der\\_therapeutischen\\_Hypothermie\\_2013-06-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-023l_S2k_Behandlung_der_neonatalen_Aphyxie_unter_besonderer_Ber%C3%BCcksichtigung_der_therapeutischen_Hypothermie_2013-06-abgelaufen.pdf);  
(letzter Zugriff 19.03.2021)
- Gallot, D., Boda, C., Ughetto, S., Perthus, I., Robert-Gnansia, E., Francannet, C., Laurichesse-Delmas, H., Jani, J., Coste, K., Deprest, J., Labbe, A., Sapin, V., & Lemery, D. (2007). Prenatal detection and outcome of congenital diaphragmatic hernia: A French registry-based study. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 29(3), 276–283.  
<https://doi.org/10.1002/uog.3863>
- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). (2020). *Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“)*. [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2301/Mu-RL\\_2020-08-20\\_iK-2020-11-24.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2301/Mu-RL_2020-08-20_iK-2020-11-24.pdf); (letzter Zugriff 27.03.2021)
- Gortner, L., Meyer, S., Sitzmann, F. C., & Bartmann, P. (Hrsg.). (2012). *Pädiatrie* (4., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage). Thieme.
- Graham, G., & Devine, P. C. (2005). Antenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in Perinatology*, 29(2), 69–76. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2005.04.002>
- Guidry, C. A., Hranjec, T., Rodgers, B. M., Kane, B., & McGahren, E. D. (2012). Permissive hypercapnia in the management of congenital diaphragmatic hernia: Our institutional experience. *Journal of the American College of Surgeons*, 214(4), 640–645, 647.e1; discussion 646-647. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2011.12.036>
- Herting, E., Vetter, K., Gonser, M., Bassler, D., Hentschel, R., & Groneck, P. (2012). *Betreuung von gesunden reifen Neugeborenen in der Geburtsklinik*. AWMF online.  
[https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/024-005l\\_S2k\\_Betreuung\\_von\\_gesunden\\_reifen\\_Neugeborenen\\_2012-10-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-005l_S2k_Betreuung_von_gesunden_reifen_Neugeborenen_2012-10-abgelaufen.pdf);  
(letzter Zugriff 06.06.2021)
- Jani, J., Keller, R. L., Benachi, A., Nicolaidis, K. H., Favre, R., Gratacos, E., Laudy, J., Eisenberg, V., Eggink, A., Vaast, P., & Deprest, J. (2005). Prenatal prediction of survival in isolated left-sided diaphragmatic hernia. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 27(1), 18–22.  
<https://doi.org/10.1002/uog.2688>
- Jani, J., Nicolaidis, K. H., Keller, R. L., Benachi, A., Peralta, C. F. A., Favre, R., Moreno, O., Tibboel, D., Lipitz, S., Eggink, A., Vaast, P., Allegaert, K., Harrison, M., Deprest, J., & Antenatal-CDH-Registry Group. (2007). Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 30(1), 67–71.  
<https://doi.org/10.1002/uog.4052>
- Keijzer, R., & Puri, P. (2010). Congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in Pediatric Surgery*, 19(3), 180–185. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2010.03.001>
- Kosiński, P., & Wielgoś, M. (2017). Congenital diaphragmatic hernia: Pathogenesis, prenatal diagnosis and management - literature review. *Ginekologia Polska*, 88(1), 24–30.  
<https://doi.org/10.5603/GP.a2017.0005>
- Logan, J. W., Rice, H. E., Goldberg, R. N., & Cotten, C. M. (2007). Congenital diaphragmatic

- hernia: A systematic review and summary of best-evidence practice strategies. *Journal of Perinatology*, 27(9), 535–549. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211794>
- Maier, R., & Obladen, M. (2011). *Neugeborenen-Intensivmedizin* (8.). Springer, S. 67 ff.
- Neuhauser, H., Schienkiewitz, A., Schaffrath Rosario, A., Dortschy, R., & Kurth, B.-M. (2013). *Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS)* (S. 125). Robert Koch-Institut.  
[https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/referenzperzentile/einzelkapitel\\_tab.html](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/referenzperzentile/einzelkapitel_tab.html); (letzer Zugriff 12.04.2021)
- Nexus AG. (2013). *MEDOS*. nicht mehr verfügbar
- Nikischin, W., Prof. Dr. (2020). *Berechnung der Perzentilen für Früh- und Neugeborene von 21 bis 43 Wochen für Gewicht, Größe und Kopfumfang (KU)*.  
[http://www.toolmed.de/Perzentilen\\_neo\\_open.php](http://www.toolmed.de/Perzentilen_neo_open.php); (letzer Zugriff 20.03.2021)
- Onis, M. de. (2006). *WHO child growth standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age ; methods and development* (Weltgesundheitsorganisation & Weltgesundheitsorganisation, Hrsg.). WHO Press.
- R Core Team. (2020). *R: A Language and Environment for Statistical Computing* (1.3.1073) [Computer software]. R Foundation for Statistical Computing. <https://www.R-project.org>
- Rasband, W. (2020). *ImageJ* (1.53e) [Java 1.8.0\_172]. National Institutes of Health, USA.  
<http://imagej.nih.gov/ij>
- Ritgen, J., Kohl, T., Enzensberger, C., Axt-Fliedner, R., Schaible, T., & Stressig, R. (2014). Pränatale Diagnostik und Therapie bei kongenitaler Zwerchfellhernie. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*, 218(01), 6–17. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1367041>
- Rossum, G. van. (2020). *Python* (3.8.7) [Python]. Python Software Foundation. [www.python.org](http://www.python.org)
- Roy Rosenzweig Center for History and New Media. (2021). *Zotero* (5.0.96) [Computer software].  
<https://www.zotero.org>
- Rygl, M., Pycha, K., Stranak, Z., Melichar, J., Krofta, L., Tomasek, L., & Snajdauf, J. (2006). Congenital diaphragmatic hernia: Onset of respiratory distress and size of the defect: Analysis of the outcome in 104 neonates. *Pediatric Surgery International*, 23(1), 27–31.  
<https://doi.org/10.1007/s00383-006-1788-3>
- Sadler, T. W. (2003). *Embryologie* (10., korrigierte Auflage). Thieme, S. 241 ff.
- Salas, G. L., Otaño, J. C., Cannizzaro, C. M., Mazzucchelli, M. T., & Goldsmit, G. S. (2020). Congenital diaphragmatic hernia: Postnatal predictors of mortality. *Archivos Argentinos De Pediatría*, 118(3), 173–179. <https://doi.org/10.5546/aap.2020.eng.173>
- Schneider, C. A., Rasband, W. S., & Eliceiri, K. W. (2012). NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nature Methods*, 9(7), 671–675. <https://doi.org/10.1038/nmeth.2089>
- Schopper, M. A., Walkup, L. L., Tkach, J. A., Higano, N. S., Lim, F. Y., Haberman, B., Woods, J. C., & Kingma, P. S. (2017). Evaluation of Neonatal Lung Volume Growth by Pulmonary Magnetic Resonance Imaging in Patients with Congenital Diaphragmatic Hernia. *The Journal of Pediatrics*, 188, 96-102.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.06.002>
- Snoek, K. G., Reiss, I. K. M., Greenough, A., Capolupo, I., Urlesberger, B., Wessel, L., Storme, L., Deprest, J., Schaible, T., van Heijst, A., Tibboel, D., & for the CDH EURO Consortium. (2016). Standardized Postnatal Management of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus - 2015 Update. *Neonatology*, 110(1), 66–74. <https://doi.org/10.1159/000444210>
- The Document Foundation. (2020). *LibreOffice* (2020 (6.4)) [Computer software].  
<https://www.libreoffice.org/>
- van den Hout, L., Schaible, T., Cohen-Overbeek, T. E., Hop, W., Siemer, J., van de Ven, K., Wessel, L., Tibboel, D., & Reiss, I. (2011). Actual Outcome in Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia: The Role of a Standardized Postnatal Treatment Protocol. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 29(1), 55–63. <https://doi.org/10.1159/000322694>
- Vogel, M. (2020). *Data and Methods Around Reference Values in Pediatrics* (0.7.6) [Computer software]. <https://cran.r-project.org/web/packages/childsds/childsds.pdf>; (letzer Zugriff 23.01.2021)
- Voigt, M., Rochow, N., Schneider, K., Hagenah, H.-P., Scholz, R., Hesse, V., Wittwer-Backofen,

- U., Straube, S., & Olbertz, D. (2014). Neue Perzentilwerte für die Körpermaße neugeborener Einlinge: Ergebnisse der deutschen Perinatalerhebung der Jahre 2007–2011 unter Beteiligung aller 16 Bundesländer. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*, 218(05), 210–217. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1385857>
- Woodgate, P. G., & Davies, M. W. (2001). Permissive hypercapnia for the prevention of morbidity and mortality in mechanically ventilated newborn infants. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, CD002061. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002061>
- Wung, J. T., James, L. S., Kilchevsky, E., & James, E. (1985). Management of infants with severe respiratory failure and persistence of the fetal circulation, without hyperventilation. *Pediatrics*, 76(4), 488–494.
- Wynn, J., Yu, L., & Chung, W. K. (2014). Genetic causes of congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 19(6), 324–330. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2014.09.003>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Systematik der Patientenauswahl.....	9
Abbildung 2: Messbeispiel an einem postoperativen Bild.....	12
Abbildung 3: Rechenbeispiel anhand von Abbildung 2.....	15
Abbildung 4: Darstellung der Therapie-Merkmale in postoperativen Tagen, an denen die jeweilige Therapie beendet worden ist bzw. eine vorhandene Thorax-Drainage entfernt oder die Entlassung erfolgt ist.....	22
Abbildung 5: Gewichtsverläufe aller Patienten (38 Patienten).....	23
Abbildung 6: Perzentilenverläufe des Gewichts (38 Patienten).....	24
Abbildung 7: Körperlänge der Patienten, absolut und in Perzentilen (36 Patienten).....	25
Abbildung 8: Kopfumfang der Patienten, absolut und in Perzentilen (35 Patienten).....	26
Abbildung 9: Tagesmaximum CO <sub>2</sub> während der Zeit der invasiven Beatmung (30 Patienten).....	27
Abbildung 10: pH-Tagesminimum während der Zeit der invasiven Beatmung (30 Patienten).....	28
Abbildung 11: O <sub>2</sub> -Tagesminimum präduktal während der Zeit der invasiven Beatmung (30 Patienten).....	29
Abbildung 12: Röntgen-Thorax ap, präoperativ.....	30
Abbildung 13: Röntgen-Thorax ap, postoperativ.....	31
Abbildung 14: Größe der linken Lunge in qmm im Verlauf. Alle präoperativen Bilder sind zur besseren Darstellung unabhängig vom Tag der Aufnahme an Tag "-10" eingetragen (34 Patienten). .....	32
Abbildung 15: Größe der rechten Lunge in qmm im Verlauf. Alle präoperativen Bilder sind zur besseren Darstellung unabhängig vom Tag der Aufnahme an Tag "-10" eingetragen (34 Patienten). .....	33
Abbildung 16: Beispiel 1 der erstellten Diagramme zum seitengetrenten Flächenmaß der Lungen im Röntgen-Thorax.....	34
Abbildung 17: Beispiel 2 der erstellten Diagramme zum seitengetrenten Flächenmaß der Lungen im Röntgen-Thorax.....	35
Abbildung 18: Anteil der linken Lunge an der gesamten gemessenen Lungenfläche. 21 Tage postoperativ bezieht sich auf die zum Teil berechneten Werte 18 bis 21 Tage postoperativ.....	36
Abbildung 19: Postnatale Gewichtszunahme in Gramm und der Quotient der Flächenänderung der Lungen links/rechts von unmittelbar postoperativ bis 17 bis 21 Tage postoperativ.....	38
Abbildung 20: Beispiel 1 der erstellten Somatogramme.....	39
Abbildung 21: Beispiel 2 der erstellten Somatogramme.....	40
Abbildung 22: Fläche der Lunge prä- und postoperativ, absolut, in Quadratmillimeter. Darstellung je Patient und Lungenseite.....	41
Abbildung 23: Seitengetrente perioperative Lungenentfaltung.....	42
Abbildung 24: Absolute Flächenzunahme der gesamten Lunge von prä- nach postoperativ (perioperative Lungenentfaltung) in qmm aufgeschlüsselt nach kategorialen Basis-Merkmalen. In Klammern steht die Anzahl der Patienten.....	44
Abbildung 25: Relative Flächenzunahme der Lunge im Verhältnis post- zu präoperativ	

aufgeschlüsselt nach kategorialen Basis-Merkmalen. In Klammern steht die Anzahl der Patienten. .....	45
Abbildung 26: Absolute Flächenzunahme der gesamten Lunge von prä- nach postoperativ (perioperative Lungenentfaltung) in qmm verglichen mit dem Geburtsgewicht.....	46
Abbildung 27: Absolute Flächenzunahme der gesamten Lunge von prä- nach postoperativ in qmm aufgeschlüsselt nach kategorialen Therapie-Merkmalen. In Klammern steht die Anzahl der Patienten.....	47
Abbildung 28: Relative Flächenzunahme der Lunge im Verhältnis post- zu präoperativ aufgeschlüsselt nach kategorialen Therapie-Merkmalen. In Klammern steht die Anzahl der Patienten.....	48
Abbildung 29: Absolute Flächenzunahme der Lunge im Verhältnis post- zu präoperativ verglichen mit der Dauer der invasiven Beatmung.....	49
Abbildung 30: Relative Flächenzunahme der Lunge im Verhältnis post- zu präoperativ und Dauer der invasiven Beatmung.....	50
Abbildung 31: Lungenausdehnung links je Patient für p1-p19. Darstellung anhand der im Bild genannten Zeiträume.....	51
Abbildung 32: Lungenausdehnung links je Patient für p20-p38. Darstellung anhand der im Bild genannten Zeiträume.....	51
Abbildung 33: Zeitpunkt des Röntgenbildes, auf dem erstmals der Ausdehnungsquotient der linken Lunge größer als 0,99 ist.....	52
Abbildung 34: Beispiel: Dieses Kind wurde postnatal per Rachen-CPAP beatmet, bevor die Diagnose der kongenitalen Zwerchfellhernie gestellt worden ist.....	54
Abbildung 35: Gewichtszunahme in den ersten 21 Lebenstagen und Ausdehnungsquotient postoperativ.....	55
Abbildung 36: Postoperativer Ausdehnungsquotienten der linken Lunge und kategoriale Basis- Merkmale. In Klammern steht die Anzahl der Patienten.....	56
Abbildung 37: Kategoriale Basis-Merkmale, gruppiert nach dem postoperativen Ausdehnungsquotienten der linken Lunge.....	57
Abbildung 38: Nabelarterien-pH und der postoperative Ausdehnungsquotient.....	58
Abbildung 39: Kategoriale Therapie-Merkmale, gruppiert nach dem postoperativen Ausdehnungsquotienten der linken Lunge.....	60
Abbildung 40: Dauer der invasiven Beatmung und der postoperative Ausdehnungsquotient.....	61
Abbildung 41: Dauer des stationären Aufenthaltes und der postoperative Ausdehnungsquotient....	62
Abbildung 42: Kategoriale Basis-Merkmale und die Zielvariablen Dauer der postoperativen invasiven Beatmung und Dauer des postoperativen stationären Behandlung.....	63
Abbildung 43: PPHN und Zielvariablen "Dauer der invasiven Beatmung" und "Dauer des stationären Aufenthaltes".....	64
Abbildung 44: Original-Darstellung der Daten aus Schopper et al. mit Markierungen von uns. Rot markiert sind die Daten der Neugeborenen, bei denen das Wachstum der linken Lunge so groß wie das der rechten Lunge ist. Blau markiert sind die Daten, bei denen das Wachstum der linken Lunge weniger als halb so groß wie das der rechten Lunge ist.....	68
Abbildung 45: Erstellte Diagramme zum seitengetrenten Flächenmaß der Lungen im Röntgen- Thorax (Kapitel 3.5.1).....	83
Abbildung 46: Erstellte Diagramme zum seitengetrenten Flächenmaß der Lungen im Röntgen- Thorax (Kapitel 3.5.1).....	84
Abbildung 47: Erstellte Diagramme zum seitengetrenten Flächenmaß der Lungen im Röntgen- Thorax (Kapitel 3.5.1).....	85
Abbildung 48: Erstellte Diagramme zum seitengetrenten Flächenmaß der Lungen im Röntgen- Thorax (Kapitel 3.5.1).....	86
Abbildung 49: Weitere Somatogramme zu Kapitel 3.5.2.....	87
Abbildung 50: Weitere Somatogramme zu Kapitel 3.5.2.....	88
Abbildung 51: Weitere Somatogramme zu Kapitel 3.5.2.....	89
Abbildung 52: Weitere Diagramme zur Kapitel 3.5.4. Perioperative Lungenentfaltung absolut und relativ verglichen mit kardinalen Basis-Daten (Geburtsgewicht, Perzentile der Geburtsgewichts, Gestationsalter, NapH, 10-Minuten-Apgar.....	90

Abbildung 53: Diagramme zu Kapitel 3.5.5: Zunahme der Lungenfläche von prä- nach postoperativ und Dauer des stationären Aufenthaltes; absolut und relativ.....	91
Abbildung 54: Weitere Diagramme zu Kapitel 3.6.3. Geburtsgewicht, Perzentile des Geburtsgewichts, 10-Minuten-Apgar und Gestationsalter bei Geburt, jeweils aufgetragen gegen den postoperativen Ausdehnungsquotient.....	91
Abbildung 55: Diagramme zu Kapitel 3.7: Basis-Merkmale und die Dauer des stationären Aufenthaltes.....	92
Abbildung 56: Diagramme zu Kapitel 3.7: Basis-Merkmale und die Dauer der invasiven Beatmung.....	93

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Auflistung der aus den Akten erhobenen Basis- und Therapie-Merkmale.....	10
Tabelle 2: Auflistung der aus den Akten erhobenen Zeitreihen.....	11
Tabelle 3: Charakteristika der Patientenpopulation: kardinale Basis-Merkmale. Vergleich mit weiteren Studien (Colvin, 2005; Rygl et al., 2006; Salas et al., 2020).....	18
Tabelle 4: Charakteristika der Patientenpopulation: kategoriale Basis-Merkmale. Vergleich mit weiteren Studien (Colvin, 2005; Rygl et al., 2006; Salas et al., 2020).....	19
Tabelle 5: Charakteristika der Patientenpopulation: begleitende Fehlbildungen. Vergleich mit weiteren Daten (Graham & Devine, 2005; Kosiński & Wielgoś, 2017).....	19
Tabelle 6: Komplikationen, die während des ersten stationären Aufenthaltes aufgetreten sind. Es sind mehrere Komplikationen je Patient möglich. Gesamtzahl der eingeschlossenen Patienten: 38. ....	21

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildungen
A <sub>L</sub>	Ausdehnungsquotient der linken Lunge
A <sub>L</sub> /AL	Ausdehnungsquotient der linken Lungenarterie
ap	anterior-posterior
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
ECMO	Extrakorporale Membran-Oxygenierung
FETO	Fetale Endoskopische Tracheal Okklusion
ICD10	International Classification of Diseases, Version 10
ID	Identifikator
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland des Robert-Koch-Instituts
KIS	Krankenhausinformationssystem
LHR	Lung area to Head circumference Ratio
Max.	Maximum
Min.	Minimum
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomographie
NA	not available, keine Daten vorhanden
o/e	observed/expected
O <sub>2</sub>	Sauerstoffgabe
pa	posterior-anterior
PACS	Picture archiving and communication system
pCO <sub>2</sub>	Kohlendioxid-Partialdruck
pH	potentia hydrogenii
PPHN	persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen
qmm	Quadratmillimeter

s.           siehe  
Tab.       Tabelle

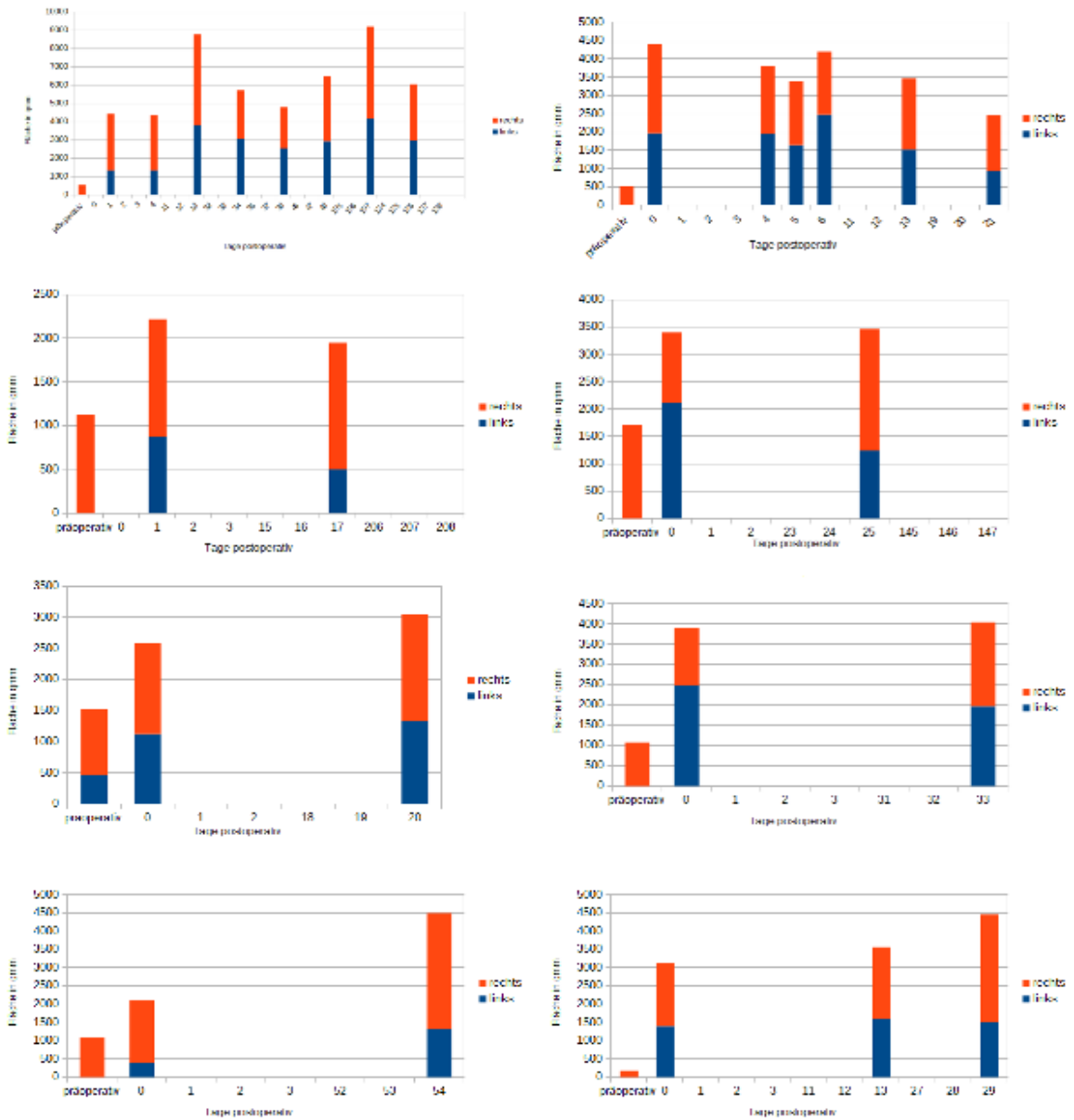
## **Anhang**

### **Votum Ethikkommission**

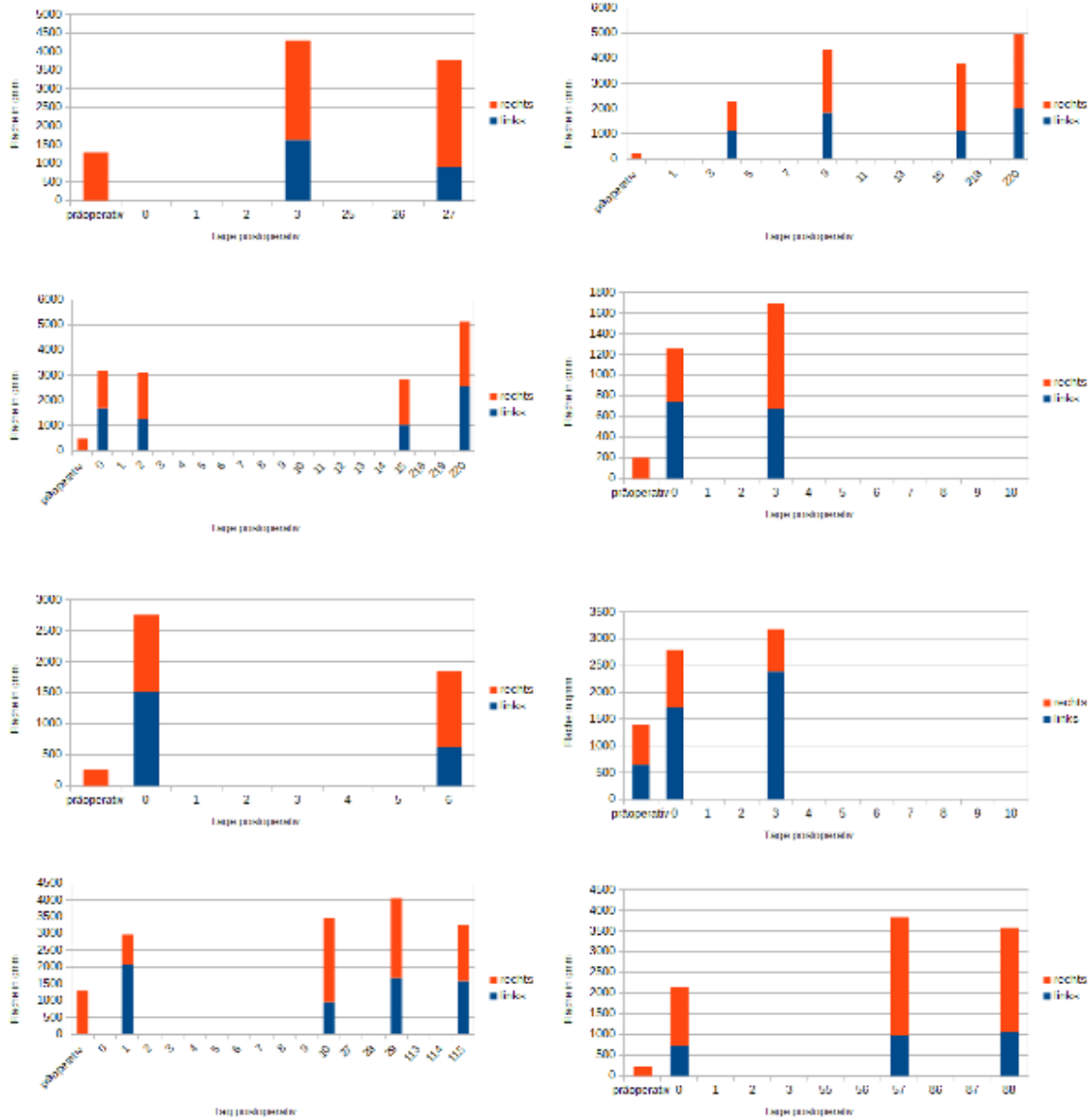
Die Untersuchung wurde von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck genehmigt.

Genehmigungs-Datum: 15.6.2021, Aktenzeichen: 21-254

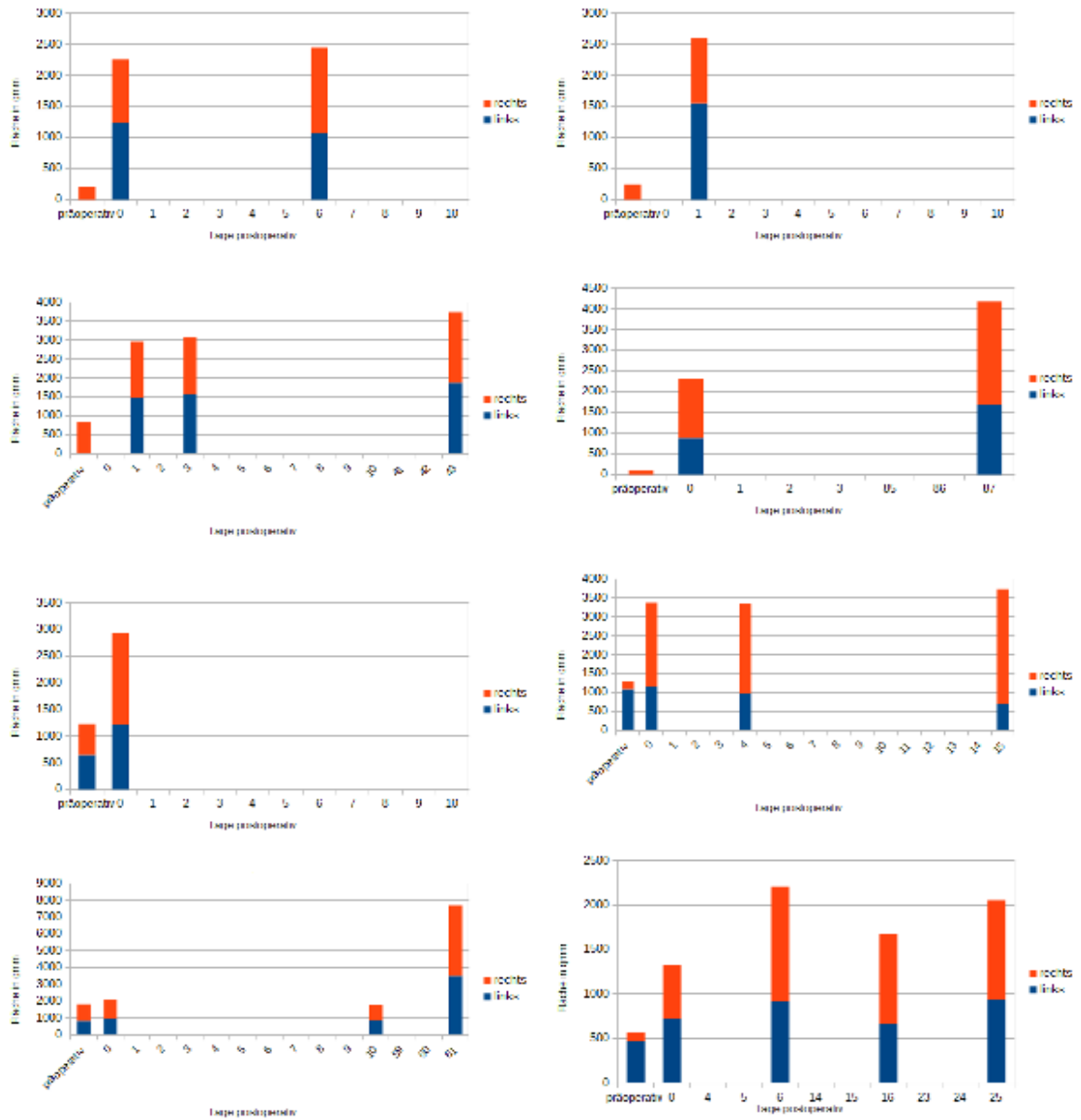
## Weitere Abbildungen



**Abbildung 45:** Erstellte Diagramme zum seitengetrenten Flächenmaß der Lungen im Röntgen-Thorax (Kapitel 3.5.1)



**Abbildung 46:** Erstellte Diagramme zum seitengetrenten Flächenmaß der Lungen im Röntgen-Thorax (Kapitel 3.5.1)



**Abbildung 47:** Erstellte Diagramme zum seitengetrenten Flächenmaß der Lungen im Röntgen-Thorax (Kapitel 3.5.1)





Abbildung 49: Weitere Somatogramme zu Kapitel 3.5.2.

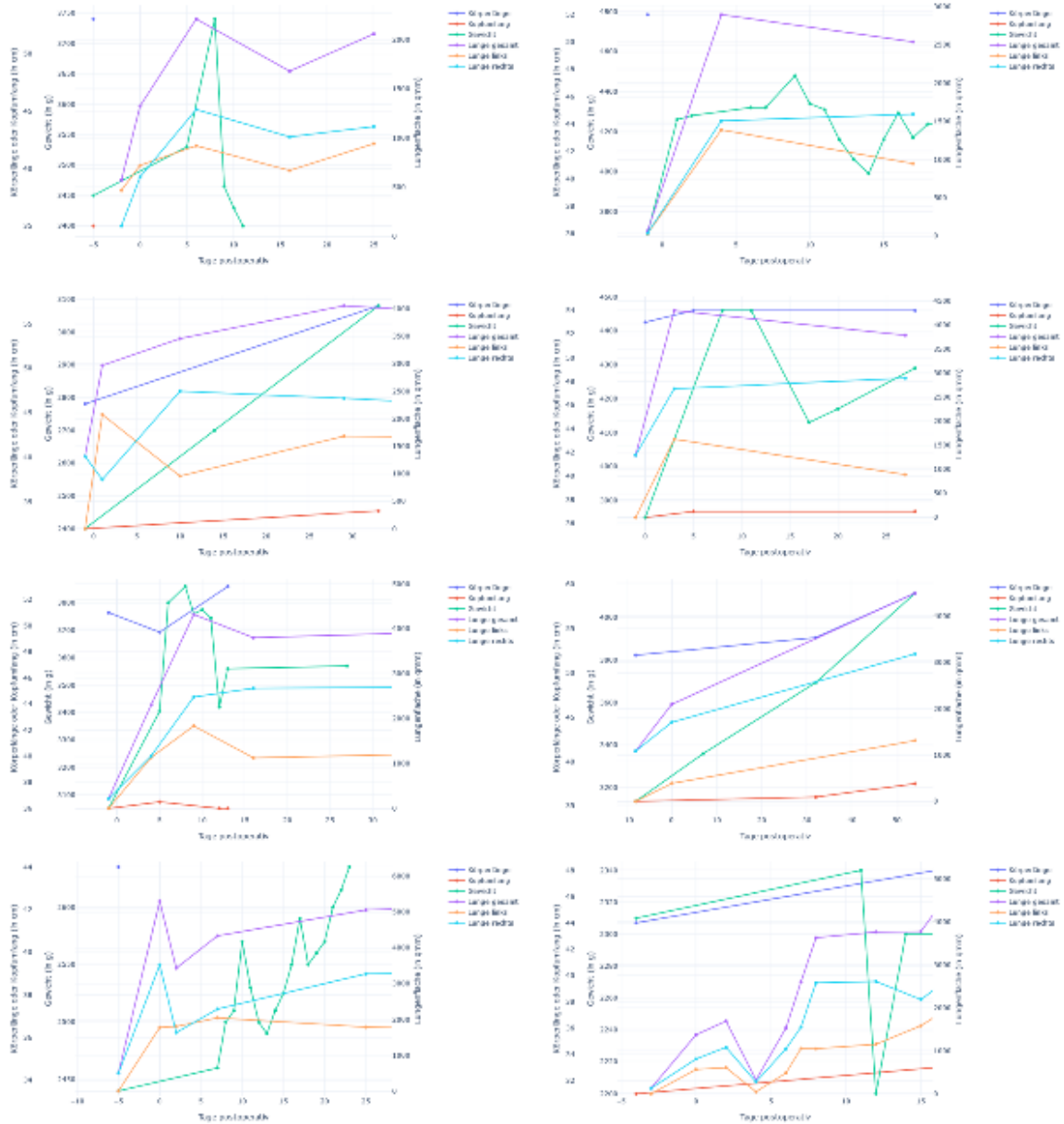


Abbildung 50: Weitere Somatogramme zu Kapitel 3.5.2.

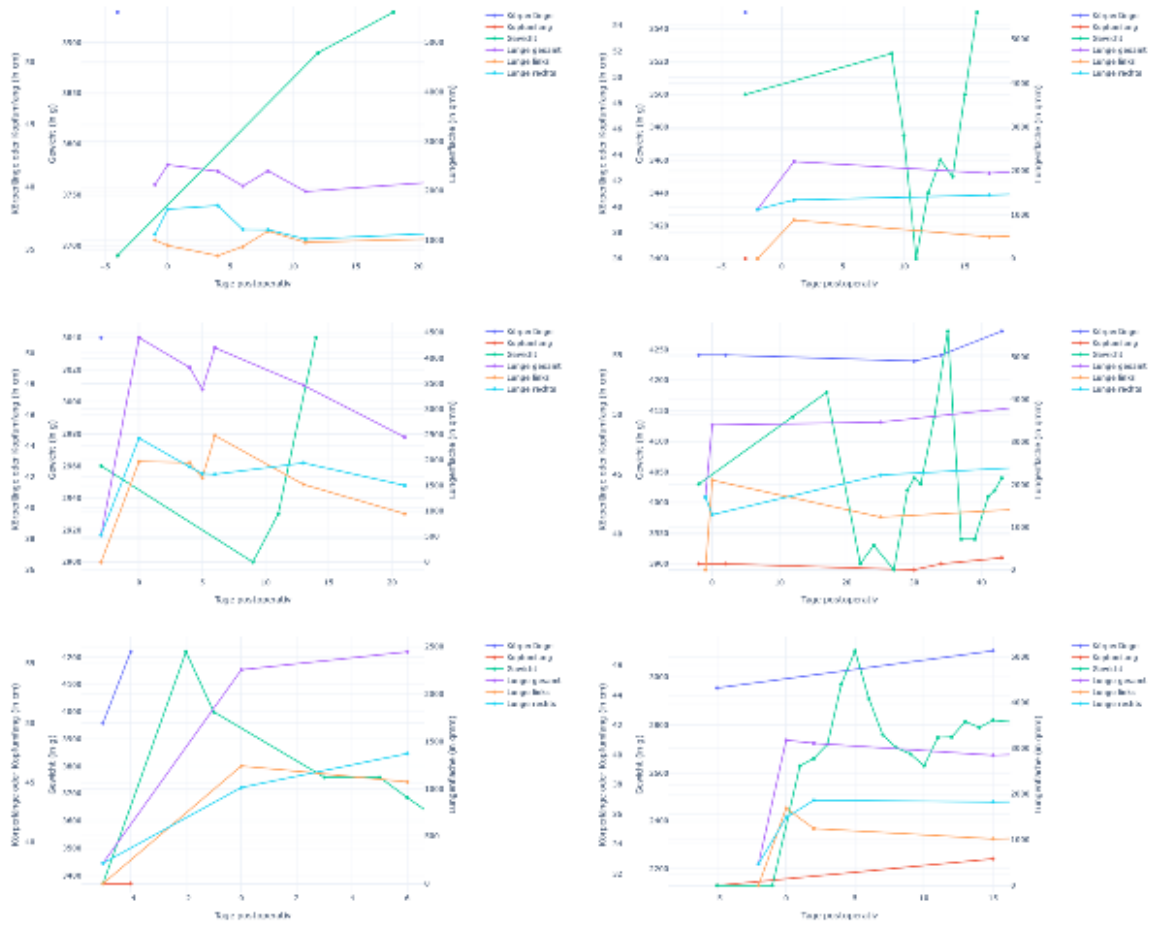
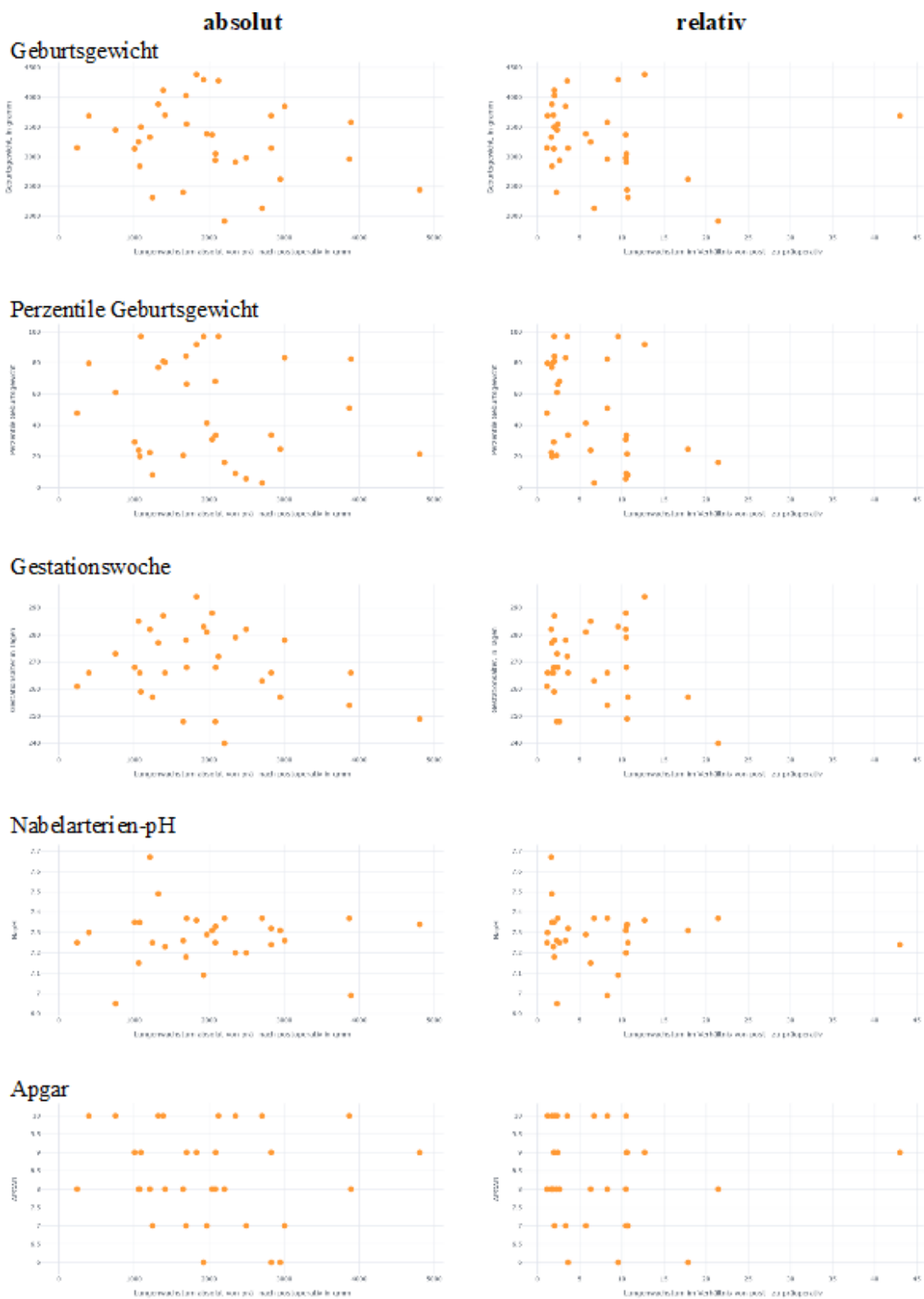
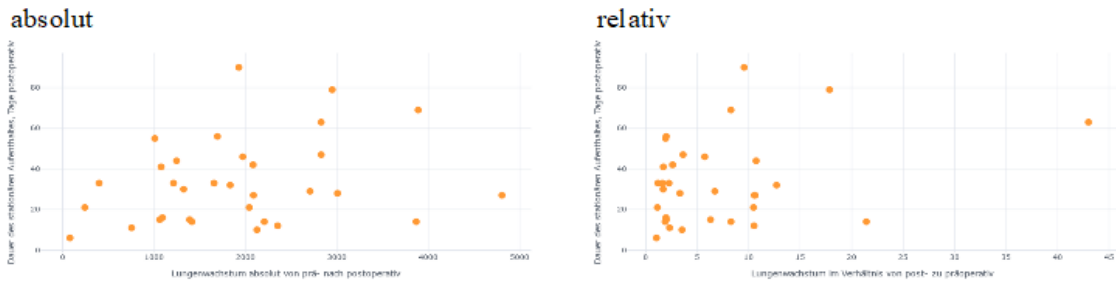


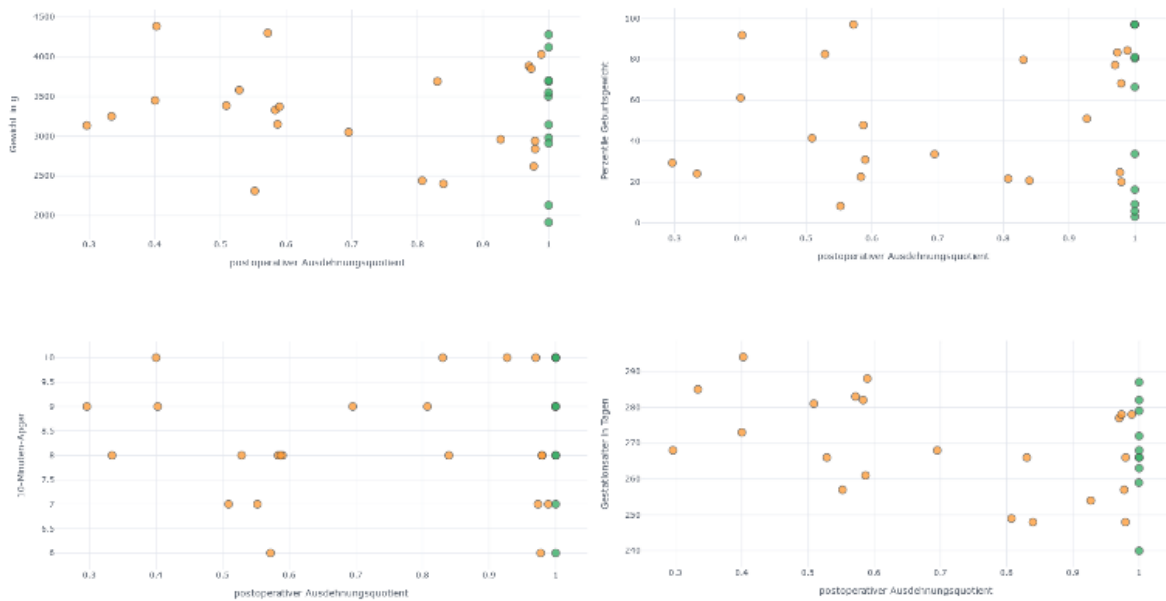
Abbildung 51: Weitere Somatogramme zu Kapitel 3.5.2.



**Abbildung 52:** Weitere Diagramme zur Kapitel 3.5.4. Perioperative Lungenentfaltung absolut und relativ verglichen mit kardinalen Basis-Daten (Geburtsgewicht, Perzentile der Geburtsgewichts, Gestationsalter, NapH, 10-Minuten-Apgar).



**Abbildung 53:** Diagramme zu Kapitel 3.5.5: Zunahme der Lungenfläche von prä- nach postoperativ und Dauer des stationären Aufenthaltes; absolut und relativ.



**Abbildung 54:** Weitere Diagramme zu Kapitel 3.6.3. Geburtsgewicht, Perzentile des Geburtsgewichts, 10-Minuten-Apgar und Gestationsalter bei Geburt, jeweils aufgetragen gegen den postoperativen Ausdehnungsquotient.

Grün: Gruppe 1. Orange: Gruppe 2.

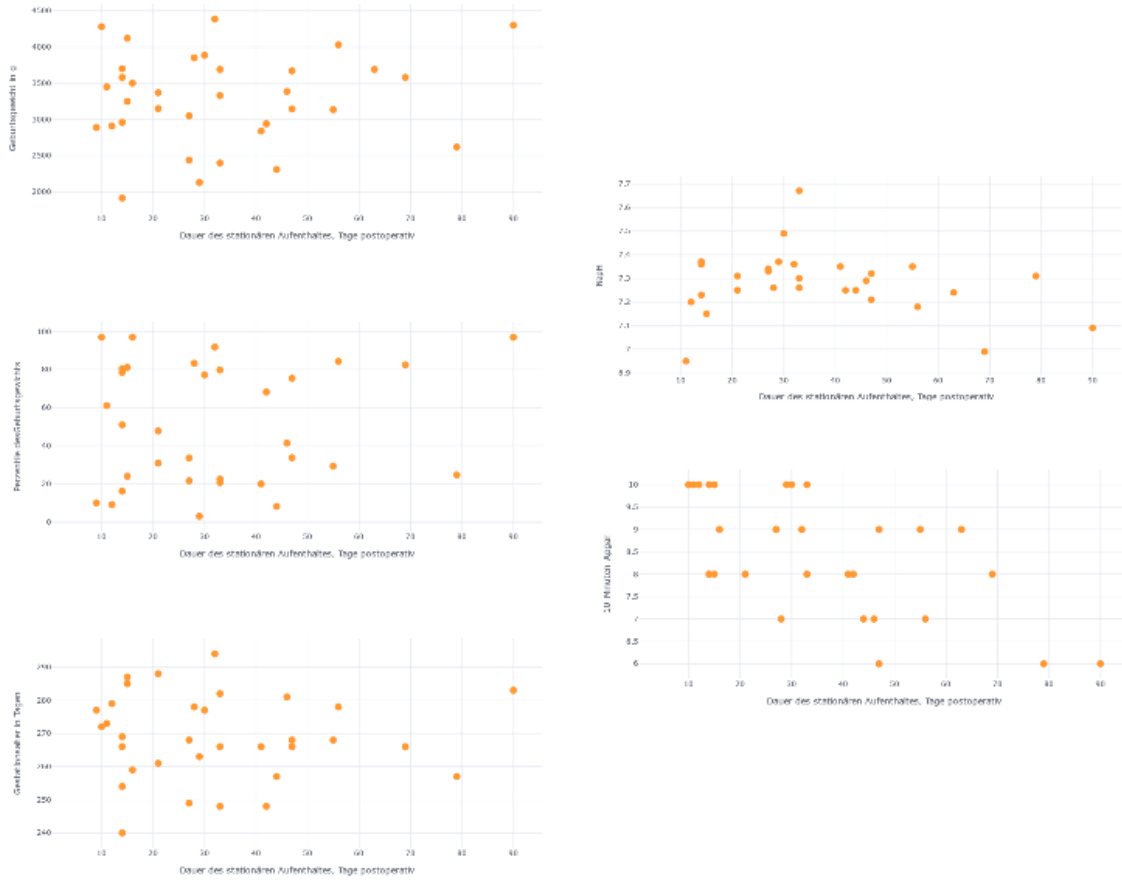


Abbildung 55: Diagramme zu Kapitel 3.7: Basis-Merkmale und die Dauer des stationären Aufenthaltes.



**Abbildung 56:** Diagramme zu Kapitel 3.7: Basis-Merkmale und die Dauer der invasiven Beatmung.

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Lutz Wunsch für den Themenvorschlag und für die Betreuung dieser Arbeit bedanken.

Ebenso möchte ich mich bei Dr. med. Michael Barthel für die Vermittlung dieser Arbeit bedanken.

Vielen Dank außerdem an Frau Claudia Seelig für die Hilfe mit dem in Lübeck verwendeten KIS und der organisatorischen Unterstützung, sodass ich die Daten der Lübecker Patienten erheben konnte.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie und insbesondere meinem Mann, nicht nur für die fachliche biometrische Beratung und kritischen Rückfragen, sondern vor allem für die alltägliche Unterstützung ohne die das Verfassen dieser Dissertation nicht möglich gewesen wäre.