

Verlauf und Outcome der pulmonalen Hypertonie bei Kindern mit angeborener Zwerchfellhernie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Sümeyra Akkas

aus Düren

2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. Florian Kipfmüller
2. Gutachter: Prof. Dr. Ehrenfried Schindler

Tag der Mündlichen Prüfung: 13.08.2024

Aus der Klinik für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Müller

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	
1. Deutsche Zusammenfassung	6
1.1 Einleitung	6
1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie	7
1.1.2 Pathophysiologie	7
1.1.3 ECMO-Therapie	8
1.1.4 Risikoeinschätzung der CDH/PH	9
1.1.5 Echokardiographie	9
1.1.6 Biomarker	9
1.2 Material und Methoden	10
1.2.1 Studienkohorte	10
1.2.2 Echokardiographische Schweregradeinteilung	11
1.2.3 Echokardiographische Beurteilung zur Risikostratifizierung	12
1.2.4 Therapiekonzept	12
1.2.5 Statistik	13
1.3 Ergebnisse	13
1.3.1 Charakterisierung der Kohorte	13
1.3.2 Gruppenzuteilung	14
1.3.3 Echokardiographische Messungen	16
1.4 Diskussion	21
1.5 Zusammenfassung	26
1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	26
2. Veröffentlichung	34
Abstract	34
Introduction	34
Methods	35
Results	37
Discussion	41

References

Abkürzungsverzeichnis

AUC	Area Under the Curve
CDH	Angeborene Zwerchfellhernie
CI	Konfidenzintervall
DOL	Lebenstag
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
ET	Ejektionszeit
FETO	Fetale Endoluminale Tracheale Okklusionstherapie
iNO	Inhalatives Stickstoffmonoxid
IVS	Intraventriculäres Septum
NPV	Negativ Prädiktiver Wert
NT-proBNP	N-terminales pro B-Typ Natriuretisches Peptid
o/e LHR	Observed-to-expected Lung-to-Head Ratio
OI	Oxygenierungsindex
PA	Lungenarterie
PAAT	Pulmonary Artery Acceleration Time
PAP	Pulmonalarterieller Druck
PCO ₂	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
Pinsp	Inspirationsdruck
PDA	Persistierender Ductus Arteriosus
PH	Pulmonale Hypertension
PPV	Positiv Prädiktiver Wert
PVR	Pulmonary Vascular Resistance
RVET	Right Ventricular Ejection Time
RVOT	Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
ROC	Receiver Operating Characteristic
TI	Trikuspidalinsuffizienz
TPV	Zeitpunkt der maximalen Geschwindigkeit

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Pulmonale Hypertonie (PH) und Lungenhypoplasie tragen maßgeblich zur Morbidität und Mortalität bei Säuglingen mit angeborener Zwerchfellhernie (CDH, engl. congenital diaphragmatic hernia) bei (Kitagawa et al., 1971; Keijzer et al., 2000; Rottier und Tibboel 2005). Postnatal zeigen etwa 75 % der CDH-Neugeborenen eine PH. Die effektiven Behandlungsmöglichkeiten sind u.A. auf Grund geringer Evidenz begrenzt (Vijfhuize et al., 2012). Mit Hilfe von Echokardiographie, Oxygenierungsstatus, Biomarkern und klinischen Scores kann die postnatale Risikostratifizierung erfolgen (Dillon et al., 2004; Harting und Lally 2007; Gupta und Harting 2019). Dabei ist die Echokardiographie die wichtigste Methode, um die Schwere der PH zu beurteilen (Wagner et al., 2020; Van den Hout et al., 2010). Allerdings sind alle derzeit mittels Echokardiographie zur Bestimmung der PH bewerteten Parameter in Bezug auf ihren prognostischen Wert begrenzt.

Eine zeitnahe Risikoeinschätzung für schweres Kreislaufversagen bei Neugeborenen mit CDH ist von großer Bedeutung. Besonders wichtig ist diese Information für Zentren, die keine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) anbieten (Vogel et al., 2010). Der Grund dafür ist die Korrelation zwischen einer erhöhten Mortalität und einer verzögerten bzw. verspäteten Verlegung in ein ECMO-Zentrum. Die prognostische Bedeutung von Indizes des Blutflusses in der Lungenarterie (PA) und im rechtsventrikulären Ausflusstrakt (RVOT), wie z. B. die Zeit bis zu Erreichen der maximalen Flussgeschwindigkeit (PAAT oder TPV, engl. time to peak-velocity; auch als Akzelerationszeit bekannt), und das Verhältnis von PAAT zur Ejektionszeit (ET), wurden bei Säuglingen, Kindern und Erwachsenen mit PH bereits beschrieben (Byrne et al., 2015; Stressig et al., 2010; Patel et al., 2009; Aggarwal et al., 2011; Moenkemeyer und Patel 2014). Studien, die PAAT:ET bei Neugeborenen oder Säuglingen mit CDH untersuchen, sind nur vereinzelt durchgeführt worden und ihre Interpretation ist aufgrund kleiner Stichprobengrößen begrenzt (Patel 2019; McGivern et al., 2015). Das Ziel dieser prospektiven Studie war es, den Zusammenhang zwischen PAAT:ET-Messungen und dem am häufigsten verwendeten Klassifikationssystem für PH bei CDH-Neugeborenen zu untersuchen. Dabei ging es um die Untersuchung der Korrelation dieser Messungen mit dem Bedarf

einer ECMO-Therapie bzw. der Mortalität bei CDH-Neugeborenen. Im Zentrum standen die frühe Einschätzung einer ECMO-Notwendigkeit, sowie die Prognose des Überlebens oder Todes bei Patienten, die eine ECMO-Therapie erhielten.

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Die Inzidenz der CDH liegt bei circa 1:2000 bis 1:4000. Somit gehört sie zu den seltenen Erkrankungen (McGivern et al., 2015). Begleitet wird diese Erkrankung bei ca. 40 % der Patienten von weiteren Anomalien wie Fehlbildungen des Herzens, des Gehirns oder des Urogenitaltraktes (Enns et al., 1998). Man unterscheidet zwischen posterolateraler, anteriorer und bilateraler Hernie. Dabei ist die posterolaterale (Bochdalek) die häufigste Form (85-90 %). 80-85 % der Hernien treten linksseitig auf und können von kleinen Lücken bis hin zu vollständigen Agenesien variieren (Jasnosz et al., 1994).

1.1.2 Pathophysiologie

Die CDH ist ein Defekt, beziehungsweise eine Lücke oder Aplasie des Zwerchfells. Der Inhalt der Abdominalhöhle kann dabei in den Thorax verlagert werden und dort die Lunge komprimieren (Kitagawa et al., 1971).

Die Verdrängung der Lunge durch die Abdominalorgane wurde lange als Ursache für die Lungenhypoplasie gesehen. Die Dual-Hit Hypothese besagt jedoch, dass es bereits vor dem embryologischen Verschluss des Zwerchfells zu Entwicklungsstörungen der Lunge kommt. Diese wird sekundär durch das Eindringen der Organe in den Thorax verstärkt (Keijzer et al., 2000). Da die Lunge unterentwickelt ist, werden somit auch weniger Wachstumsfaktoren ausgeschüttet (Rottier und Tibboel, 2005). Daraus resultiert ein unterentwickeltes, hypoplastisches pulmonales Gefäßsystem. Die anatomischen und pathophysiologischen Veränderungen der Pulmonalarterien führen zu einer zum Teil nicht behandelbaren PH (Dillon et al., 2004). Die PH ist definiert, als ein anhaltend, unphysiologisch erhöhter Lungenarteriendruck, der die Lungenzirkulation stört (Gupta und Harting, 2020). Sie resultiert hauptsächlich aus einer exzessiven Muskularisierung der Lungenarterien mit nachfolgendem Gefäßumbau. Diese Kombination führt in den ausgeprägtesten Fällen zu einer schwersten Beeinträchtigung des Gasaustausches, mit konsekutiver Hypoxie und zu einem tödlichen Herz- oder Atemversagen. (Wagner et al.,

2020). Der Schweregrad der Lungenhypoplasie und der PH stehen im Zusammenhang mit der Morbidität und Mortalität der Erkrankung (Dillon et al., 2004).

Unabhängig von der Lage der Hernie kann man schon beim Fetus eine Hypoplasie des linken Ventrikels mit verminderter Auswurfraction erkennen (Vogel et al., 2010). Es wird vermutet, dass sowohl die Kompression des Herzens als auch das verminderte Füllungsvolumen im linken Ventrikel, bedingt durch die Flussänderung im Ductus venosus, dafür verantwortlich sind (Byrne et al., 2015; Stressig et al., 2010). Durch die PH und das Steigen der pulmonalen Nachlast nach Geburt, dilatiert folglich auch der rechte Ventrikel und ist in seiner Funktion eingeschränkt (Patel et al., 2009a). Ein wichtiger Punkt, der ein frühes Abschätzen des Schweregrads und des Risikos für eine ECMO-Therapie erlaubt, ist eine frühe Dysfunktion des rechten Ventrikels (Aggarwal et al., 2011; Moenkemeyer und Patel, 2014). Somit wird nicht nur der Schweregrad der Lungenhypoplasie und der PH, sondern auch die der davon unabhängigen kardialen Dysfunktion mit der Mortalität bei CDH in Verbindung gesetzt (Patel et al., 2019).

1.1.3 ECMO-Therapie

Bei einem schweren Atemversagen wird die ECMO regelmäßig zur temporären Unterstützung verwendet. Ob eine ECMO-Therapie das Überleben von CDH-Neonaten verbessert, wurde bisher nicht in randomisierten Studien untersucht (Rafat und Schaible, 2019). Schaible et al. berichteten in ihrer Studie aus dem Jahr 2010, dass etwa 40 % der Neonaten mit CDH vor der Operation eine ECMO zur Stabilisierung benötigten (Schaible et al., 2010).

Bei progredientem respiratorischen Versagen erfolgte der Einsatz einer ECMO nach folgenden Parametern (Snoek et al., 2016d):

- Präduktale Sauerstoffsättigung $< 85\%$ oder postduktale Sauerstoffsättigung $< 70\%$
- Ein Oxygenierungsindex (OI) > 40 über mehrere Stunden
- Persistierende Hyperkapnie ($PCO_2 > 70$ mmHg) bei einem pH $< 7,15$
- Inspiratorischer Spitzendruck (PI_{insp}) 328 cm H₂O oder mittlerer Atemwegsdruck 317 cm H₂O
- Therapierefraktäre arterielle Hypotonie.

1.1.4 Risikoeinschätzung CDH/PH

1.1.4.1 Echokardiographie

Die Echokardiographie ist eine der wichtigsten Methoden zur Beurteilung der Herzfunktion, der Morphologie und des pulmonalarteriellen Druckes (PAP), und damit verbunden der Schweregradeinteilung der PH bei CDH. Die kardiale Funktion wird bewertet durch die Interpretation eines 2D Bildes. Hierbei handelt es sich jedoch folglich um eine subjektive Technik, die untersucherabhängig ist (Ling und Marwick, 2012). Ein Vorteil ist jedoch die sofortige Auswertung der gemessenen Parameter und die kurze Analysezeit (Kipfmueller, 2020). Ein wichtiger echokardiographischer Parameter ist die sogenannte Trikuspidalinsuffizienz (TI). Dabei wird der PAP über die Geschwindigkeit des Rückstroms von der rechten Kammer in den rechten Vorhof abgeschätzt (Lusk et al., 2015; Wong et al., 2018; Yamoto et al., 2016). Eine weitere sichere Methode zur Abschätzung ist das Flussprofil im Ductus Arteriosus Botalli (Lusk et al., 2015). Die prognostische Rolle von echokardiographisch abgeleiteten Blutflussindizes im RVOT und in der PA, wie z. B. die Beschleunigungszeit des Blutflusses in der Lungenarterie und der Quotient aus PAAT und ET wurden bei Säuglingen, Kindern und Erwachsenen mit PH beschrieben. In einer ersten Validierungsstudie konnte gezeigt werden, dass bei CDH-Neugeborenen eine PAAT:ET unter 0,29 in den ersten Lebensstunden mit einem ca. 6-fach erhöhten ECMO-Bedarfs verbunden ist. Ziel dieser prospektiven Studie war es, bei CDH-Patienten den Zusammenhang zwischen den PAAT:ET-Messungen und der Mortalität bzw. ECMO-Notwendigkeit zu untersuchen und daraus eine prognostische Aussage zu treffen.

1.1.4.2 Biomarker

Auch kardiale Biomarker werden zur Risikoeinschätzung der CDH/PH verwendet. Diese Methode ist im Vergleich zur Echokardiographie Behandler-unabhängig und daher objektiver. Die kurze Messdauer, eine hohe Testgenauigkeit und eine niedrige Störanfälligkeit sind bedeutende Grundlagen für die Nutzung verschiedener Biomarker zur Diagnostik (Holdenrieder et al., 2009). In der Routinediagnostik der Herzinsuffizienz haben sich natriuretische Peptide (vor allem brain natriuretic peptide, BNP) bereits etabliert (Neves et al., 2016; Ponikowski et al., 2016). Es gibt zahlreiche Studien, die sich mit der Verwendung von Biomarkern zur Risikobeurteilung von Neonaten mit CDH

beschäftigen. Als viel versprechend gilt die Korrelation zwischen den NT-proBNP-Werten (N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid) in den ersten 48 Lebensstunden und der Schwere der PH sowie der kardialen Dysfunktion. Hierbei konnte auch ein Zusammenhang von hohen NT-proBNP-Werten und der Notwendigkeit einer ECMO-Therapie beobachtet werden (Heindel, 2020).

1.2 Material und Methodik

1.2.1 Studienkohorte

Es wurden 87 Neugeborene mit CDH auf der neonatologischen Intensivstation der Uniklinik Bonn zwischen April 2015 und April 2019 im Rahmen dieser prospektiven Studie eingeschlossen. Eine diagnostizierte CDH sowie eine innerhalb der ersten 12 Stunden durchgeführte Echokardiographie-Untersuchung waren Einschlussvoraussetzungen für diese Studie. Ausgeschlossen wurden Patienten mit schweren begleitenden Fehlbildungen (z. B. operationspflichtige angeborene Herzfehler), Patienten, die palliativ behandelt wurden, Patienten, bei denen eine CDH erst spät (> 48 Stunden postnatal) erkannt wurde oder Patienten, bei denen eine Kontraindikation zur ECMO-Therapie vorlag. Das Einverständnis der Eltern bzw. der gesetzlichen Vertreter wurde vor Einschluss der Patienten eingeholt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Bonn beraten und genehmigt. In Tabelle 1 sind die im Rahmen der Studie erhobenen Variablen aufgelistet.

Tab. 1: Erhobene Daten zum prä- und postnatalen Verlauf der Patienten

Diagnosestellung	- Gestationsalter bei Geburt
	- Lokalisation der CDH (linksseitig/rechtsseitig)
	- Vorliegen einer Intrathorakalen Leberhernierung Observed-to-expected lung-to-head ratio (o/e LHR)
	- Observed-to-expected lung-to-head ratio (o/e LHR)
	- Durchgeführte fetale endoluminale tracheale Okklusionstherapie (FETO)
ECMO-Therapie	- Beginn und Dauer
Echokardiographie	- PAAT:ET
	- PDA (persistierender Ductus Arteriosus)
	- Schweregrad der PH
	- Flussprofil im Ductus Arteriosus

1.2.2 Echokardiografische Schweregradeinteilung der PH

Die Unterteilung des Schweregrades der PH (mild, moderat, schwer) erfolgte gemäß des abgeschätzten Verhältnisses von PAP zu systemischem Blutdrucks (Tabelle 2). Die echokardiographische Beurteilung basierte auf den folgenden Kriterien: Flussprofil im offenen Ductus Arteriosus, Position des intraventrikulären (IV) Septums und Ausprägung einer vorliegenden TI. Mithilfe einer farbkodierten Doppler-Sonografie wurde der Ductus Arteriosus lokalisiert. Der Shunt Verlauf wurde mittels Pulsed-Wave-Doppler beurteilt. Bei einem reinen Links-Rechts-Shunt fließt das Blut gemäß eines Druckgradienten vom aortalen Kreislauf in den pulmonale Lungenkreislauf. Um den Druckgradienten von Aorta zu Pulmonalarterie oder umgekehrt im Falle eines Rechts-Links-Shunts von Pulmonalarterie zu Aorta zu berechnen, wurde der Druck mittels modifizierter Bernoulli-Gleichung ($P=4xv^2$) berechnet (Kipfmueller, 2020). Bei der Position des intraventrikulären Septums spricht ein flaches IV-Septum für eine moderate PH. Ein Vorwölben des IV-Septums in den linken Ventrikel ist jedoch in der Regel nur bei schwerer PH (suprasystemischem Druck) nachweisbar (Kipfmueller, 2020). Der Rückstrom vom rechten Ventrikel in den rechten Vorhof wird auch mithilfe von farbkodierter Doppler Echokardiographie im Bereich der Trikuspidalklappe ermittelt. Die Geschwindigkeit der TI kann durch Continous-Wave-Doppler in m/s berechnet werden (Kipfmueller, 2020). Auch hier wird die modifizierte Bernoulli-Gleichung zur Berechnung des rechtsventrikulären systolischen Druckes verwendet. Der Schweregrad der PH wird somit durch die Relation zwischen dem berechneten Druckgradienten und dem gemessenen systolischen (systemischen) Blutdruck ermittelt.

Tab. 2: Echokardiografische Schweregradeinteilung der PH nach Keller et al., 2010,; Lusk et al., 2015

milde/keine PH	<2/3 des systemischen Druckes
moderate PH	2/3 des systemischen Druckes bis systemischer Druck
schwere PH	Suprasystemischer Druck

1.2.3 Echokardiographische Beurteilung zur Risikostratifizierung

Parallel zur Schweregradeinteilung der PH nach Keller wurde in dieser Studie der Blutfluss in der Lunge mittels Echokardiographie analysiert. Dabei wurden drei Zeitpunkte erfasst: Studienbeginn, Lebenstag (DOL) 2 und DOL 5-7. Es wurden im subkostalen Schnitt in der kurzen parasternalen Achse der Ausflusstrakt des rechten Ventrikels, die Pulmonalklappe und der Hauptstamm der Pulmonalarterie identifiziert. Mithilfe der durch Pulse-Wave (PW)-Doppler gemessenen Flusswellen wurde die PAAT in ms bestimmt. Diese beschreibt die Dauer von der Klappenöffnung bis zum Zeitpunkt der maximalen Geschwindigkeit. Außerdem wurde die ET in ms bestimmt. Der Quotient dieser beiden Werte (PAAT:ET) wurde berechnet, um eine Aussage über eine ECMO-Notwendigkeit oder die Mortalität in den ersten 24 Lebensstunden treffen zu können (Kipfmüller et al., 2018a). Im Zuge der statistischen Analyse wurde die Relevanz dieses Verhältnisses in Bezug auf das Eintreten des klinischen Endpunktes, welcher die Notwendigkeit von ECMO oder ein Versterben in den ersten 24 Lebensstunden umfasste, ermittelt. Um den optimalen Grenzwert für PAAT:ET zu erfassen, wurde eine Receiver-Operating-Characteristics (ROC) Kurve verwendet. Für diese "optimalen" Grenzwerte wurden jeweils Sensitivität, Spezifität, sowie negativer und positiver prädiktiver Wert (NPV bzw. PPV) berechnet.

1.2.4 Therapiekonzept

Unmittelbar nach der Geburt wurden die betroffenen Patienten endotracheal intubiert und beatmet (Snoek et al., 2016d). Nach Intubation wurden die Neonaten mit einem zentralvenösen und einem arteriellen Gefäßzugang versorgt. Um das Risiko eines Barotraumatoms zu reduzieren, wurde eine lungenprotektive Beatmung angewendet. Dazu gehört die permissive Hyperkapnie mit Ziel-PCO₂-Werten von bis zu 70 mmHg, bei fehlender Azidose. Außerdem sollten Beatmungsspitzen drücke (> 25 bzw > 28 cmH₂O) vermieden werden. Fentanyl und Midazolam wurden zur kontinuierlichen Analgosedierung für die Stressreduktion verabreicht. Zur Diagnostik wurde zeitnah nach Aufnahme eine echokardiografische Untersuchung und ein Röntgen-Thorax auf der neonatologischen Intensivstation durchgeführt (van den Hout et al., 2010), um eine Schweregradeinteilung der PH und der kardialen Dysfunktion zu ermöglichen. Hierbei war der genaue Zeitpunkt der initialen Echokardiographie nicht vorgeschrieben, sondern

wurde nach Einschätzung des Krankheitsschweregrades durchgeführt. Während der anfänglichen Stabilisierungsphase erhielten die Säuglinge eine iNO-Therapie, sowie intravenöses Sildenafil. Mit Milrinon, Dobutamin und Levosimendan wurde die kardiale Dysfunktion therapiert. Der chirurgische Eingriff zum Verschluss des Zwerchfells wurde erst nach Abfall des pulmonalen Gefäßwiderstandes nach einigen Tagen durchgeführt. Dieses Konzept wird als sogenannte „delayed surgery strategy“ bezeichnet. Bei progredientem respiratorischen Versagen erfolgte der Einsatz einer ECMO nach den Kriterien des CDH-Euro-Konsortiums (Snoek et al., 2016d).

1.2.5 Statistik

Alle statistischen Berechnungen zur Datenanalyse wurden mit dem Statistikprogramm SPSS (Version 26) durchgeführt. Die Patienten wurden in 3 Gruppen eingeteilt - Überlebende ohne ECMO-Therapie, ECMO-Überlebende und ECMO-Nichtüberlebende. Der PAAT:ET-Grenzwert wurde mithilfe einer ROC-Kurve (Receiver-Operating-Characteristics) zur Vorhersage des primären und sekundären klinischen Endpunktes festgelegt. Der primäre klinische Endpunkt wurde definiert als Versterben, der sekundäre als ECMO-Notwendigkeit. Für jeden Grenzwert wurden Sensitivität, Spezifität, sowie NPV und PPV berechnet. Auch der Vergleich der PAAT:ET-Werte zwischen ECMO-Überlebenden und ECMO-Nicht-Überlebenden wurde durchgeführt. Der Kaplan-Meier-Test wurde verwendet, um die kumulative Wahrscheinlichkeit des klinischen Endpunktes bei Säuglingen mit einem PAAT:ET unter- bzw. oberhalb des jeweiligen Grenzwertes abzuschätzen. Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als Hinweis auf statistische Signifikanz angesehen.

1.3 Ergebnisse

1.3.1 Charakterisierung der Kohorte

109 CDH-Neugeborene wurden während des Studienzeitraums in der Neonatologie des Universitätsklinikums Bonn behandelt. 22 Patienten wurden aus unterschiedlichen Gründen nicht in die Studie eingeschlossen. Dazu gehörten palliativ versorgte Kinder (n = 2), Kinder mit schweren angeborenen Herzfehlern (n = 5), Kinder mit spät auftretender CDH (n = 6), Kinder deren Familien nicht für eine Aufklärung angetroffen werden konnten (n = 7) und Kinder mit Beginn der ECMO-Therapie erst nach chirurgischer Korrektur

(n = 2). Daher wurden 87 Patienten nach Einverständniserklärung prospektiv in die Studie aufgenommen (Kipfmueller et al., 2022).

1.3.2 Gruppeneinteilung

In Tabelle 3 werden die Charakteristika der Patienten dargestellt, unterteilt in ECMO- und Nicht-ECMO-Patienten, sowie überlebende und nicht-überlebende ECMO-Patienten. Von den insgesamt 87 Patienten erhielten 39 eine ECMO-Therapie (44,8 %), während 48 keine ECMO benötigten. Alle Nicht-ECMO-Patienten überlebten den stationären Aufenthalt. Von den Kindern, die eine ECMO-Therapie benötigten, überlebten 22 (56,4%). Kinder mit größeren Defekten erhielten häufiger eine ECMO-Therapie. Die ECMO-Therapie wurde im Durchschnitt nach 9 Stunden begonnen und konnte nach durchschnittlich 8,1 Tage beendet werden. In 91,7 % der Fälle ohne ECMO lag eine linksseitige CDH vor. Neonaten die eine ECMO-Therapie erhielten, wiesen eine signifikant niedrigere o/e LHR auf und hatten häufiger eine intrathorakale Leberposition ("Liver-up") im Vergleich zu Nicht-ECMO-Patienten. Bei allen verstorbenen Patienten wurde eine intrathorakale Leberposition beobachtet.

Tab. 3: Baseline Charakteristika der Studienkohorte unterteilt in Nicht-ECMO, ECMO-Überlebende und ECMO-Nichtüberlebende. Übernommen aus dem englischsprachigen Original von Kipfmueller et al., 2022

Variablen	Gesamtkohorte			ECMO Patienten		
	Non-ECMO Gruppe	ECMO Gruppe	p-Wert	ECMO-Überlebend	ECMO Nicht-Überlebend	p-Wert
	n=48	n=39		n=22	n=17	
Gestationsalter, Woche	38.1 (37.0-39.0)	37.9 (36.0-38.4)	0.138	38.0 (36.6-38.4)	37.6 (35.7-38.3)	0.107
Geburtsgewicht, kg	3.02 (2.71-3.33)	2.88 (2.52-3.36)	0.471	3.05 (2.54-3.50)	2.73 (2.51-3.18)	0.210
Linksseitige CDH, n	44 (91.7%)	29 (74.4%)	0.030	81.8%	64.7%	0.377
o/e LHR, %	44.5 (37.3-53.8)	32.0 (29.0-42.0)	<0.001	36.5 (29.5-43)	31 (29-37)	0.179
Intrathorakale Leberposition, n	15 (31.3%)	30 (76.9%)	<0.001	13 (59.1%)	17 (100%)	0.029
Pränataldiagnostik, n	45 (93.8%)	37 (94.9%)	0.824	20 (90.9%)	17 (100%)	0.644
FETO, n	4 (8.3%)	9 (23.1%)	0.056	5 (22.7%)	4 (23.5%)	0.967
Überleben, n	48 (100%)	22 (56.4%)	<0.001			
Defektgröße			<0.001			0.063
A	7 (14.6%)	1 (2.6%)		1 (4.5%)	0	
B	24 (50.0%)	3 (7.7%)		2 (9.1%)	1 (5.9%)	
C	15 (31.3%)	15 (38.5%)		10 (45.5%)	5 (29.4%)	
D	2 (4.2%)	16 (41.0%)		9 (40.9%)	7 (41.2%)	
Nicht operiert	0	4 (10.3%)		0	4 (23.5%)	
An ECMO verstorben		5 (12.8%)		0	5 (29.4%)	0.113
Zeitpunkt des ECMO Einsatzes, Stunden		9.0 (5.8-21.8)		14 (7.7-23.8)	7.2 (5.0-10.4)	0.045
ECMO-Dauer, Tage		8.1 (5.6-16.0)		6.7 (5.8-8.1)	11.8 (9.4-24.8)	0.001

1.3.3 Echokardiographische Messungen

Die medianen PAAT:ET-Werte waren zu Studienbeginn ($p < 0,001$), DOL 2 und DOL 5-7 bei ECMO-Patienten signifikant niedriger im Vergleich zu Nicht-ECMO-Patienten. Darüber hinaus wiesen die verstorbenen Patienten im Vergleich zu den überlebenden Patienten zu allen drei Messzeitpunkten niedrigere mittlere PAAT:ET-Werte auf. Bei einem Vergleich von Überlebenden und Nichtüberlebenden innerhalb der Gruppe der 39 ECMO-Patienten waren die mittleren PAAT:ET-Werte zu Studienbeginn vergleichbar, jedoch bei den Nichtüberlebenden an DOL 5-7 signifikant niedriger (s. Abbildung 1).

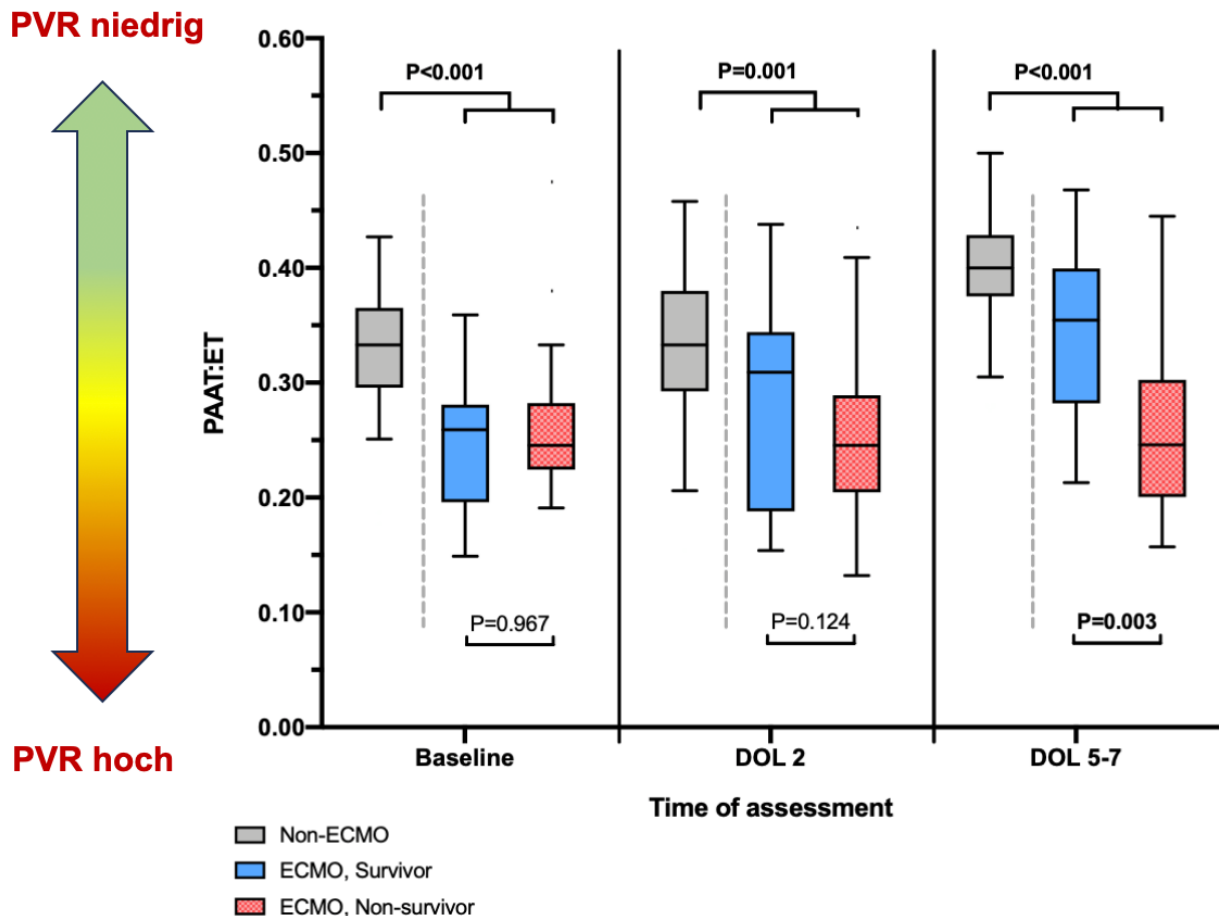


Abb. 1: PAAT:ET-Werte zu Beginn, am 2. Lebenstag und 5.-7. Lebenstag der Gruppen (Nicht-ECMO, ECMO-Überlebende und ECMO-Nichtüberlebende); Darstellung des PVR. Übernommen aus dem englischsprachigen Original von Kipfmüller et al., 2022, modifiziert.

Die Ergebnisse der Echokardiographie zeigen weiterhin, dass bei 95,8 % der Patienten zu Studienbeginn, bei 72,9 % an DOL2 und bei 22,9 % an DOL 5-7 entweder ein PDA oder eine TI zur Einschätzung des PH-Schweregrad vorlagen (**Abbildung 2**). Bei den Patienten, die ECMO erhielten, lag dieser Wert zu Studienbeginn und an DOL 2 bei 100 % und an DOL 5-7 bei 66,7 %.

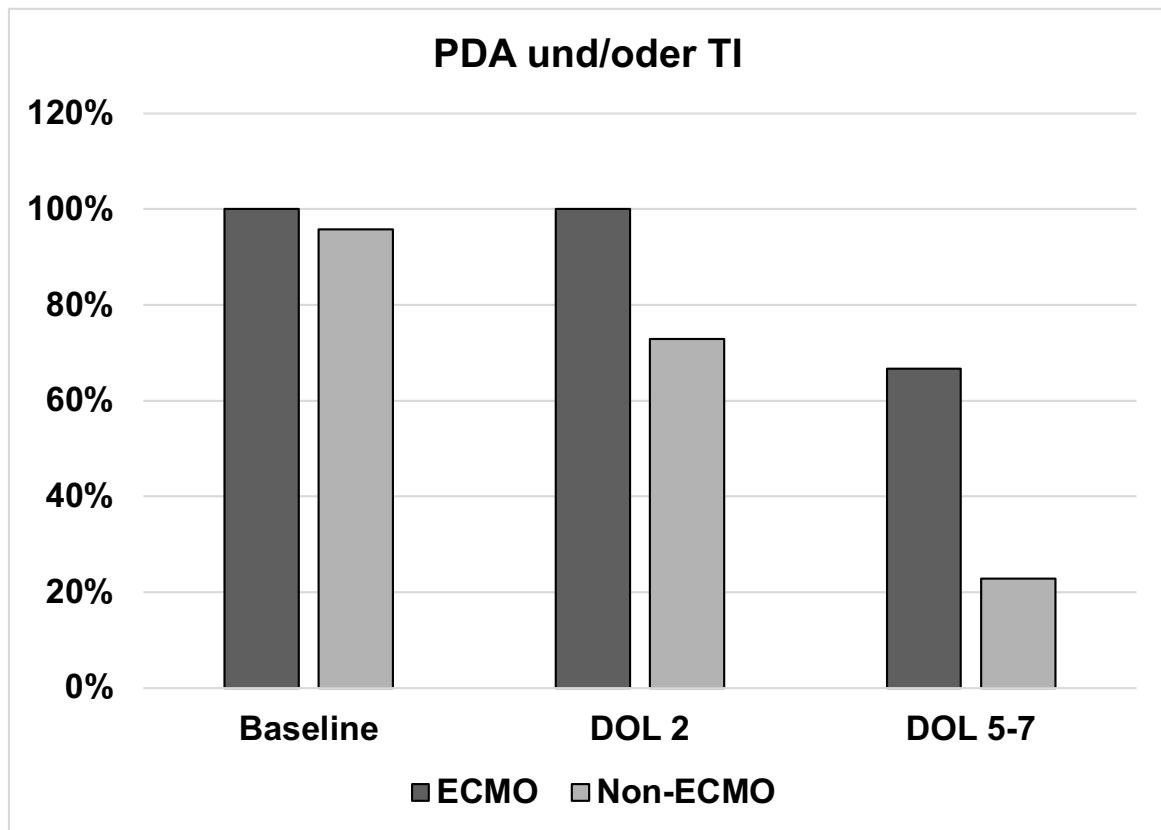


Abb. 2: PDA+/TI bei ECMO und Nicht-ECMO Patienten. Nach Kipfmueller et al.,2022

Abbildung 3 zeigt den Schweregrad der pulmonalen Hypertonie (PH) in der ersten Lebenswoche bei ECMO- und Nicht-ECMO-Patienten. Zu Beginn der Studie wiesen 23 % der ECMO-Patienten eine moderate PH auf, während 74 % eine schwere PH hatten. Dieser Anteil fiel von 74 % zu Beginn auf 12 % an DOL 5-7. In der Gruppe der Nicht-ECMO Patienten hatten deutlich weniger eine schwere PH (13 % zu Studienbeginn), die Hälfte eine moderate PH, welche sich zum DOL 5-7 hin auf 6 % reduzierte. Bei 54 % der Nicht-ECMO Patienten ließ sich am DOL 5-7 keine PH mehr nachweisen.

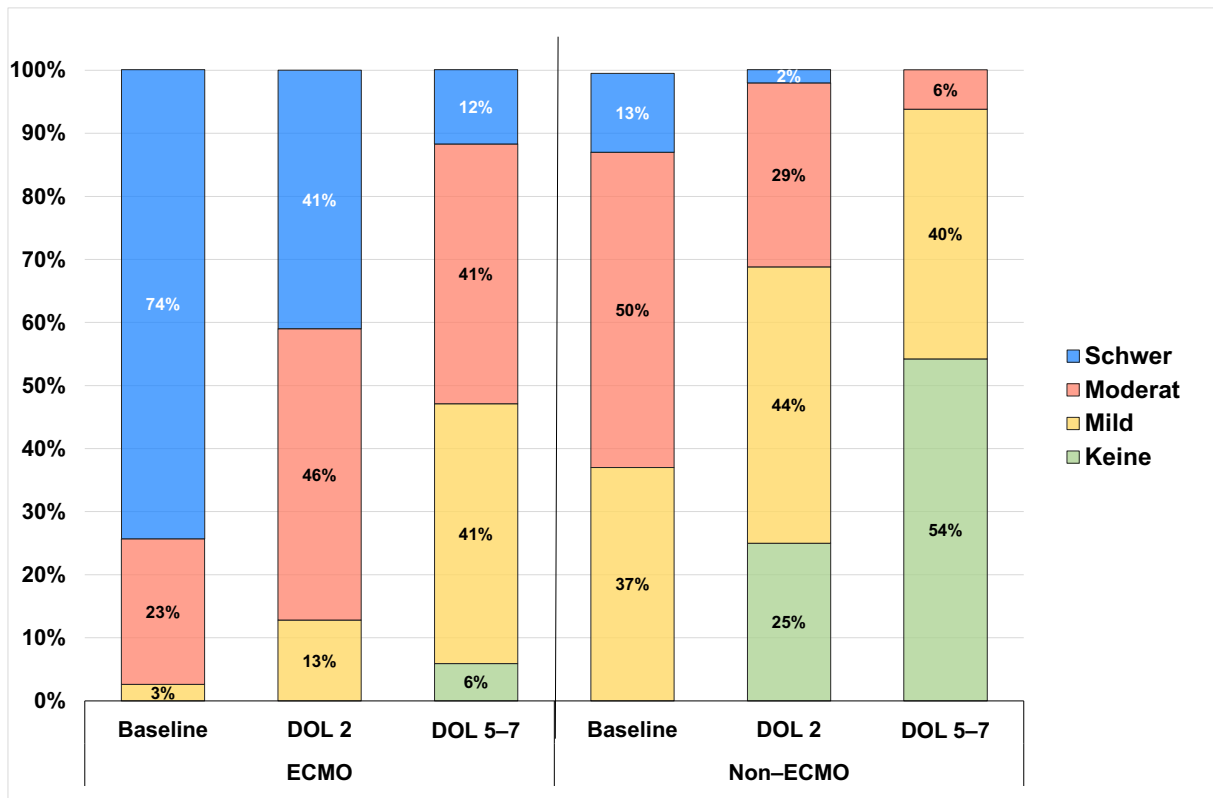


Abb. 3: Schweregrad der pulmonalen Hypertonie. Übernommen aus dem englischsprachigen Original von Kipfmueller et al., 2022

Tabelle 4 zeigt für die jeweiligen Zeitpunkte der Echokardiographie die Fläche unter der Kurve (AUC), optimale Schwellenwerte, Anzahl der Patienten \leq Schwellenwert, Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV und relatives Risiko für die Vorhersage von Mortalität und ECMO dargestellt. Mittels ROC-Analyse konnte bei Aufnahme (Baseline) ein Grenzwert von $\leq 0,256$ für den PAAT:ET-Wert zur Vorhersage der Mortalität definiert werden. Die AUC lag bei 0,715 (95 % CI = 0,569 - 0,86; $p = 0,006$). Bei diesem Grenzwert wurde eine Sensitivität von 70,6 % und eine Spezifität von 81,4% ermittelt. Der PPV betrug 48,0 % und der NPV betrug 91,9 %. An DOL 5-7 wurde zur Prädiktion der Mortalität in der Gruppe der ECMO-Patienten ein Grenzwert von 0,310 festgelegt. Die AUC betrug 0,788 (95 % CI = 0,632 - 0,944; $p = 0,004$). Bei diesem Grenzwert ergab sich eine Sensitivität von 81,3% und eine Spezifität von 66,7 %. Der PPV betrug 68,4 % und der NPV 80 %. Das relative Risiko zu Versterben bei Unterschreiten des Grenzwertes (0,256) betrug zu Studienbeginn 6,0.

Tab. 4: Fläche unter der Kurve (AUC), Sensitivität, Spezifität, positiver Vorhersagewert (PPV), negativer Vorhersagewert (NPV) für PAAT:ET-Messungen zu Beginn, am 2. Lebenstag und am 5.-7. Lebenstag. Übernommen aus dem englischsprachigen Original von Kipfmueller et al., 2022

Kohorte	Gesamt-kohorte	Gesamt-kohorte			ECMO-Patienten		
n	87	87	87	82	39	39	34
Zeitpunkt der Echokardiographie	Baseline	Baseline	DOL 2	DOL 5-7	Baseline	DOL 2	DOL 5-7
Resultat	ECMO	Mortalität	Mortalität	Mortalität	Mortalität	Mortalität	Mortalität
AUC (95% CI)	0,815 (95% CI 0,717- 0,913)	0,715 (95% CI 0,569- 0,860)	0,745 (95% CI 0,603- 0,886)	0,866 (95% CI 0,749- 0,984)	0,496 (95% CI 0,309- 0,683)	0,646 (95% CI 0,465- 0,827)	0,788 (95% CI 0,632- 0,944)
p-Wert	<0,001	0,006	0,002	<0,001	0,966	0,123	0,004
PAAT:ET Grenzwert	≤0,290	≤0,256	≤0,290	≤0,303			≤0,310
Patienten unter dem Grenzwert (n, %)	41 (47,1%)	25 (28,7%)	32 (36,8%)	22 (26,8%)			19 (55,9%)
Sensitivität	79,50%	70,60%	82,40%	81,30%			81,30%
Spezifität	79,20%	81,40%	70,00%	86,40%			66,70%
PPV	75,60%	48,00%	40,00%	59,10%			68,40%
NPV	82,60%	91,90%	94,20%	95,00%			80,00%
Relatives Risiko	4,3	6	6,9	11,8			3,4

In **Abbildung 4** sind exemplarisch für zwei Zeitpunkte die Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die PAAT:ET-Schwellenwerte dargestellt. Die kumulative Mortalitätsrate bis zum DOL 150 war signifikant höher bei Patienten mit einer PAAT:ET ≤ 0,256 zu Studienbeginn (Abbildung 6a, Log-Rank-Test, $p < 0,001$). Am DOL 5-7 hatten Neugeborene, die mit ECMO behandelt wurden und einen PAAT:ET-Wert ≤ 0,310 aufwiesen, eine signifikant höhere kumulative Wahrscheinlichkeit zu Versterben (Abbildung 6b, Log-Rank-Test, $p=0,012$).

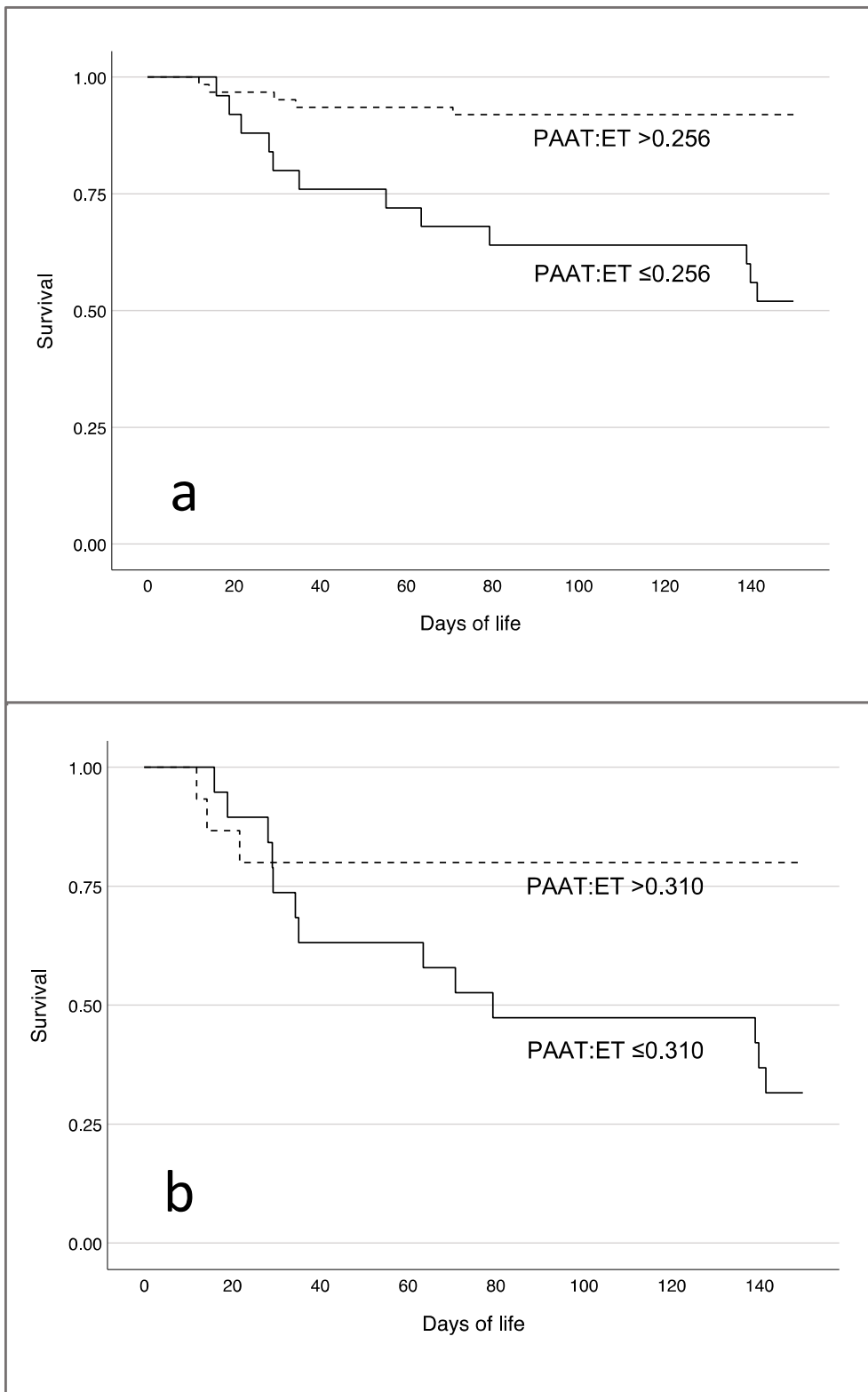


Abb. 4: kumulative Überlebensrate für Patienten mit einem PAAT:ET-Schwellenwert von 0,256 zu Studienbeginn (a) und 0,310 am 5.-7. Tag bei ECMO-Patienten (b). Übernommen aus dem englischsprachigen Original von Kipfmüller et al., 2022.

1.4 Diskussion

Die Mortalität von CDH-Neugeborenen liegt trotz verbesserter Behandlungsoptionen in vielen Zentren zwischen 15 % und 25 % (Snoek et al., 2015). Die CDH stellt nach wie vor eine Herausforderung für das interdisziplinäre Behandlungsteam dar und neben der vergleichsweise hohen Mortalität geht die Erkrankung auch mit einer signifikanten Morbidität einher (Harting und Lally, 2014; Long et al., 2018). Eine schnelle Risikostratifizierung ist entscheidend, um CDH-Neugeborene die ein erhöhtes Risiko für eine ECMO-Therapie haben, frühzeitig identifizieren zu können (Patry et al., 2015). In der Vergangenheit wurde beobachtet, dass eine verzögerte Verlegung in ein ECMO-Zentrum zu einer signifikanten Zunahme der Mortalität bei CDH-Neugeborenen führt (Schaible et al., 2010; Patry et al., 2015). Morbidität und Mortalität der CDH-Neugeborenen wird im Wesentlichen vom Ausmaß einer vorliegenden Herzfunktionsstörungen, der Lungenhypoplasie und der PH (Ferguson et al., 2021; Gupta und Harting, 2019) determiniert. Daher sind zuverlässige klinische Parameter zur frühzeitigen Erkennung von CDH-Neugeborenen mit hohem Risiko für schweres kardiopulmonales Versagen erforderlich. Ein postnatal pathologisches Blutflussprofil in der Pulmonalarterie, ausgedrückt als niedrige PAAT:ET, innerhalb der ersten sechs Lebensstunden, war in einer vorangegangenen retrospektiven Studie mit einem erhöhten Risiko für den Bedarf an ECMO bzw. früher Mortalität assoziiert (Kipfmüller et al., 2018a).

Mehrere große Studien haben den Zusammenhang zwischen der Schwere der PH, insbesondere der suprasystemischen PH, und einem schlechten Outcome gezeigt (Ferguson et al., 2021), ohne dass die bestehenden Limitationen im gegenwärtigen Echokardiographie-Algorithmus ausreichend adressiert wurden. Wir beobachteten in der vorgelegten Studie eine Korrelation zwischen PAAT:ET und dem Schweregrad der PH, der mittels standardisierter echokardiographischer Parameter bestimmt wurde. Einschränkend ist anzumerken, dass es keine einheitliche Definition für PH im frühen Neugeborenenalter gibt und jede verwendete Methode spezifische Einschränkungen hat (Hansmann et al., 2019). Die prognostischen Informationen, welche mittels PAAT:ET Messungen gewonnen werden können, wurden in der vorliegenden Studie untersucht.

Die Echokardiographie ist ein etabliertes Untersuchungsinstrument zur Bewertung der PH bei CDH-Neugeborenen. Es gibt mehrere Echo-Parameter zur Beurteilung der Schwere der PH bei diesen Patienten. Die echokardiographische Beurteilung basiert in der Regel

auf den folgenden Kriterien: 1.) Flussprofil über den offenen Ductus Arteriosus, 2.) Position des IV-Septums und 3.) Ausmaß und Druckgradient der TI. Diese Schweregradeinteilung nach Keller und Kollegen wird bei CDH-Neugeborenen am häufigsten verwendet (Keller et al., 2010; Lusk et al., 2015). Obwohl dies ein praktikabler Ansatz ist der bei einem Großteil der Kinder anwendbar ist, besteht die Einschränkung, dass bei einem relevanten Anteil von Neugeborenen nach der Geburt oder im Krankheitsverlauf weder der PDA noch die TI beurteilbar sind (Lusk et al., 2015, Kipfmueller et al., 2022).

Die Beurteilung der PH bei Neugeborenen ist mit verschiedenen Limitationen assoziiert und teilweise subjektiv. Über die Geschwindigkeit des TI-Jets kann eine Abschätzung des pulmonalarteriellen Druckes erfolgen, jedoch ist ein TI-Jet bei maximal 70 % der CDH-Neugeborenen nachweisbar (Moenkemeyer et al., 2014; Evans et al., 1998). Insbesondere bei Neugeborenen mit schwerer rechtsventrikulärer Funktionseinschränkung kann ein TI-Jet fehlen. Auch die Verwendung des PDA zur Bewertung der PH wurde in der Vergangenheit untersucht (Musewe et al., 1987; Musewe et al., 1990). Über einen Druckgradienten zwischen Aorta und Pulmonalarterie, der mittels der modifizierten Bernoulli-Gleichung berechnet werden kann, kann die Höhe des PAPs berechnet werden. Diese Methodik ist jedoch nur bei einem kleinen Anteil der Neugeborenen mit unidirektionalem Shunting genau, was den Nutzen in dieser klinischen Situation limitiert (Musewe et al., 1990). Bei Patienten mit bidirektionalem Shunting deutet eine Dauer des rechts-links-Shuntings von mehr als 60 % der Systole auf einen suprasystemischen PAP hin (Musewe et al., 1990). Obwohl diese Methodik weit verbreitet ist, ist sie in ihrer korrekten Anwendung technisch herausfordernd, da die genaue Dauer der Systole aus der linksventrikulären Auswurfzeit in der Aorta gemessen werden muss (Musewe et al., 1990).

Aus den genannten Gründen besteht Bedarf an einer systematischen Untersuchung zusätzlicher Parameter. Die Problematik, dass bei einem relevanten Anteil der Patienten mit PH in der Neonatalperiode weder ein TI-Jet noch ein PDA für das echokardiographische Assessment zur Verfügung steht, wird durch von Lusk et al. publizierte Daten, sowie durch die Ergebnisse unserer Studie gestützt (Lusk et al., 2015, Kipfmueller et al., 2022). In unserer Studie hatten nach Geburt 98 % der CDH-Neugeborenen entweder eine PDA oder eine TI. Dieser Wert fiel im Gesamtkollektiv bis

DOL 5-7 auf 43 %. Auch in der Gruppe der ECMO-Patienten, bei denen auf Grund der schlechteren Prognose ein möglichst genaues echokardiographisches Assessment wichtige therapeutische Implikationen haben kann, betrug dieser Wert an DOL 5-7 nur 67 %. Die drei Zeitpunkte (Baseline, DOL 2, DOL 5-7) für die echokardiographische Bewertung in der ersten Lebenswoche wurden aufgrund ihres Zusammenhangs mit der Risikobewertung bei CDH-Neugeborenen ausgewählt (Patel und Kipfmueller, 2017; Patel et al., 2019). Eine frühzeitige Echokardiographie nach der Geburt und repetitiv im Verlauf sollte zum Standard-Assessment von CDH Neugeborenen gehören (Patel und Kipfmueller, 2017). Die Echokardiographie wird während der ECMO-Therapie bei CDH-Patienten häufig, meist mehrfach täglich, durchgeführt. Im Rahmen dieser Studie wurden die Zeitpunkte für die Echo-Bewertung jedoch so festgelegt, dass sie einer gewissen Praktikabilität entsprechen und die zeitlich limitierten Ressourcen des Studienpersonals berücksichtigen. Da die ECMO-Initiierung in der Regel innerhalb der ersten 24 (bis 48) Stunden nach der Geburt erfolgt, entsprach der Zeitpunkt DOL 2 in etwa einer ECMO-Dauer von 24 Std. Bei Nicht-ECMO-Patienten wurden diese Zeitpunkte entsprechend angepasst (Kipfmueller et al., 2022).

In der Vergangenheit wurden bereits in einigen kleineren Studien PAAT:ET-Messungen zur Risikostratifizierung bei CDH-Neugeborenen verwendet (Kipfmueller et al., 2018a; Aggarwal et al., 2022; Baptista et al., 2008). Baptista et al. berichteten signifikant höhere PAAT:ET-Werte am ersten Lebenstag bei Überlebenden im Vergleich zu den Patienten die nicht überlebten. Kipfmueller et al. zeigten in einer retrospektiven Studie von 2018 bei 40 CDH-Neugeborenen, dass ein PAAT:ET-Wert $\leq 0,290$ in den ersten Lebensstunden mit einem 5,9-fachen Risiko für eine ECMO-Therapie assoziiert war (Kipfmueller et al., 2018a). In einer kürzlich publizierten Studie von Aggarwal et al. zeigte sich ein ähnliches Muster von signifikant besseren PAAT- und PAAT:ET-Werten bei überlebenden CDH-Patienten ohne ECMO im Vergleich zu denjenigen, die verstarben oder eine ECMO erhielten (Aggarwal et al., 2022). In der vorgelegten prospektiven Studie waren ebenfalls niedrigere PAAT:ET-Werte in der ersten Lebenswoche mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Etwa ein Drittel aller Patienten in unserer Studie hatte eine PAAT:ET $\leq 0,256$ bei Aufnahme innerhalb der ersten Lebensstunden. Das Mortalitätsrisiko war bei diesen Patienten um das etwa 6-fache erhöht (Kipfmueller et al., 2022). Bei Patienten mit einer PAAT:ET-Wert $> 0,256$ betrug die Überlebensrate hingegen 91,9 %. Weiterhin wiesen

Neugeborene, die eine ECMO-Unterstützung vor der chirurgischen Korrektur-OP benötigten, signifikant schlechtere PAAT:ET-Werte auf. Die ECMO-Rate stieg auf das 4-fache bei Patienten mit einer PAAT:ET $\leq 0,290$ bei Aufnahme.

Bei einem Vergleich der überlebenden und nicht überlebenden Patienten innerhalb der ECMO-Gruppe, waren die mittleren PAAT:ET-Werte zu Studienbeginn und an DOL 2 ähnlich, jedoch bei den Nichtüberlebenden an DOL 5-7 signifikant niedriger. Basierend auf diesen Ergebnissen erscheint die Bestimmung der PAAT:ET als eine sinnvolle Methode, um sowohl den Bedarf einer ECMO-Therapie als auch das Ansprechen auf die ECMO-Behandlung frühzeitig abzuschätzen. Unter Berücksichtigung der vorher publizierten Daten wurde diese Studie gezielt konzipiert, um die Anwendbarkeit von PAAT:ET-Messungen für eine prospektive Beurteilung der Outcome-Parameter bei CDH-Neugeborenen zu untersuchen.

In unserer Studie konnte die Arteria pulmonalis bei allen Teilnehmern zur Bestimmung der PAAT:ET akkurat dargestellt werden. Daher war dieser Parameter im Vergleich zu einer TI oder dem PDA-Flussmuster deutlich zuverlässiger verfügbar. Dies bestätigt die Ergebnisse früherer Studien, die eine hohe Zuverlässigkeit von PAAT- und PAAT:ET-Messungen bei $> 95\%$ aller untersuchten Patienten gezeigt haben (Patel et al., 2019; Koestenberger et al., 2017). Bei den meisten Neugeborenen sind PAAT:ET-Messungen vergleichsweise einfach durchzuführen und zeigen eine hohe Reproduzierbarkeit (Koestenberger et al., 2017). Es besteht jedoch die Möglichkeit, dass die Ergebnisse geringfügig variieren können, abhängig davon, ob sie proximal oder distal zur Pulmonalklappe gemessen werden (Nakahata et al., 2009). In einer Studie von Levy et al. aus dem Jahr 2016 wurde eine deutliche Korrelation zwischen den PAAT- und PAAT:ET-Messungen und den mittels Rechtsherzkatheterisierung invasiv gemessenen mittleren PAP, PVR und der Compliance festgestellt (Levy et al., 2016). Das durchschnittliche Alter der Patienten lag allerdings bei 5,3 Jahren, so dass eine Übertagung ins Neugeborenenalter nur mit Einschränkung möglich ist. Bei Neugeborenen wurde bisher keine vergleichbare Studie zur Korrelation von invasiven und nicht-invasiven Messungen durchgeführt (Levy et al., 2016). In einer kleinen Studie zeigte sich jedoch eine geringere Korrelation zwischen invasiv gemessenem PAP und echokardiographisch gemessenen PAAT-Werten, bei Säuglingen mit einem PDA (Gaulton et al., 2019). Auch wenn diese Studie auf Grund der kleinen Patientenkohorte nur eingeschränkt

aussagekräftig ist, könne dies für die theoretische Überlegung sprechen, dass ein PDA, abhängig von Größe und Shunt-Richtung bei Patienten mit PH als „Überdruckventil“ dienen könnte, was zu falsch-normalen PAAT:ET-Werten mit einer reduzierten Vorhersagekraft führen könnte (Patel und Kipfmueller, 2017). Basierend auf den Ergebnissen der vorgelegten Studie spielt dies in der ersten Lebenswoche möglicherweise eine untergeordnete Rolle, einschränkend ist hinzuzufügen, dass weder PDA-Flussprofil noch Größe prospektiv quantifiziert wurden. (Kipfmueller et al., 2022).

Neugeborene mit CDH zeigen in den ersten Stunden nach Geburt häufig eine noch ausreichende Oxygenierung, die sich im Verlauf rapide verschlechtern kann ("Honeymoon-Phase") (Kipfmueller et al., 2018a). In unserem Kollektiv wiesen CDH-Neugeborene mit einem OI von ≤ 20 während der Echokardiographie und einem späteren ECMO-Bedarf sehr niedrige PAAT:ET-Werte auf, was auf einen erhöhten PAP hindeuten könnte. Somit könnte die Berechnung der PAAT:ET auch nützlich sein, um die CDH-Neugeborene in der Honeymoon-Phase zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko für eine spätere ECMO-Therapie haben (Kipfmueller et al., 2018a).

Potentiell könnte es einen Einfluss der verwendeten pulmonal-vasodilatativ wirkenden Medikamente, auf die gemessenen PAAT:ET-Werte geben. Die im Studienzeitraum eingesetzten pulmonalen Vasodilatoren wie iNO, intravenösem Sildenafil, Milrinon, Prostglandin E1 und Levosimendan (Kipfmueller et al., 2018b; Schroeder et al., 2021) unterschieden sich nicht zum Zeitpunkt der ersten Echokardiographie zwischen den Gruppen. Auf Grund des Studiendesigns kann nicht geschlussfolgert werden, ob es einen direkten Effekt dieser Medikamente auf die PAAT:ET-Werte gegeben hat. Weitere Parameter, die die PAAT:ET-Werte potentiell beeinflussen könnten, sind z.B. die Körperoberfläche, das Alter und das Geschlecht. Diese Aspekte spielen in der ersten Lebenswoche jedoch keine wesentliche Rolle und sind daher vernachlässigbar (Koestenberger et al., 2017).

Möglicherweise könnten die Limitationen, die es bei der Anwendung der echokardiographischen Beurteilung der PH gibt, durch die Verwendung von Biomarkern überwunden werden. In den letzten Jahren hat sich ProBNP als nützlicher Biomarker zur Risikobewertung bei CDH-Neugeborenen etabliert, obwohl eine hohe intraindividuelle Spannweite in der frühen postnatalen Phase existiert (Bo et al., 2022; Heindel et al., 2020; Gupta et al., 2021).

In zukünftigen Studien sollte ein Ansatz untersucht werden, bei dem verschiedene echokardiographische Parametern und kommerziell verfügbaren Biomarkern wie ProBNP kombiniert bestimmt werden.

1.5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie zeigte sich eine Korrelation von niedrigen PAAT:ET-Werten mit dem Schweregrad der PH und einem erhöhten Bedarf an ECMO, sowie einer erhöhten Mortalität (Kipfmueller et al. 2022). PAAT:ET-Messungen liefern demnach relevante prognostische Informationen während der ersten Lebenswoche bei CDH-Neugeborenen. Nach jetzigem Kenntnisstand können PAAT:ET-Messungen in der klinischen Praxis zur Risikostratifizierung beitragen. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie können longitudinale Änderungen der PAAT:ET-Werte unter ECMO-Therapie eine Evaluation des Therapieerfolges unterstützen. Aufgrund der vergleichsweise niedrigen Anzahl entsprechender Patienten, sollte diese Fragestellung in einem größeren Patientenkollektiv bestätigt werden.

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Aggarwal S, Shanti C, Agarwal P, Lelli J, Natarajan G. Echocardiographic measures of ventricular-vascular interactions in congenital diaphragmatic hernia. *Early Hum. Dev.* 2022; 165, 105534

Aggarwal S, Stockman PT, Klein MD, Natarajan G. The right ventricular systolic to diastolic duration ratio: a simple prognostic marker in congenital diaphragmatic hernia? *Acta Paediatr* 2011; 100: 1315-1318

Baptista MJ, Rocha G, Clemente F, Azevedo LF, Tibboel D, Leite-Moreira AF, Guimaraes H, Areias JC, Correia-Pinto J. N-terminal-pro-B type natriuretic peptide as a useful tool to evaluate pulmonary hypertension and cardiac function in CDH infants. *Neonatology* 2008; 94, 22–30

Bo B, Balks J, Gries K, Holdenrieder S, Mueller A, Kipfmueller F. Increased N-terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide during Extracorporeal Life Support Is Associated with Poor Outcome in Neonates with Congenital Diaphragmatic Hernia. *J. Pediatr.* 2022; 241, 83–89. e2

Byrne FA, Keller RL, Meadows J, Miniati D, Brook MM, Silverman NH and Moon-Grady AJ. Severe left diaphragmatic hernia limits size of fetal left heart more than does right diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46(6): 688-694

Dillon PW, Cilley RE, Mauger D, Zachary C and Meier A. The relationship of pulmonary artery pressure and survival in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2004; 39(3): 307-312; discussion 307-312

Enns GM, Cox VA, Goldstein RB, Gibbs DL, Harrison MR, Golabi M. Congenital diaphragmatic defects and associated syndromes, malformations, and chromosome anomalies: a retrospective study of 60 patients and literature review. *Am J Med Genet* 1998; 79(3): 215-225

Ferguson DM, Gupta VS, Lally PA, Luco M, Tsao K, Lally KP, Patel N, Harting MT. Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Early, Postnatal Pulmonary Hypertension Severity Predicts Inpatient Outcomes in Congenital Diaphragmatic Hernia. *Neonatology* 2021; 118, 147–154

Gaulton JS, Mercer-Rosa LM, Glatz AC, Jensen EA, Capone V, Scott C, Appel SM, Stoller JZ, Fraga MV. Relationship between pulmonary artery acceleration time and pulmonary artery pressures in infants. *Echocardiography* 2019; 36, 1524–1531

Gupta VS and Harting MT. Congenital diaphragmatic hernia- associated pulmonary hypertension. *Semin Perinatol* 2019; 151167

Gupta VS, Patel N, Kipfmüller F, Lally PA, Lally KP, Harting MT. Elevated proBNP levels are associated with disease severity, cardiac dysfunction, and mortality in congenital diaphragmatic hernia. *J. Pediatr. Surg.* 2021; 56, 1214–1219

Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo TP, Apitz C, Austin ED, Bonnet D, Budts W, D'Alto M, Gatzoulis MA, Hasan BS et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. *J. Heart Lung Transplant.* 2019; 38, 879–901

Harting MT and Lally KP. Surgical management of neonates with congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg* 2007; 16(2): 109-114

Harting MT, Lally KP. The Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group registry update. *Semin Fetal Neonatal Med* 2014; 19(6): 370-375

Heindel KF, Holdenrieder S, Patel N, Bartmann P, Schroeder L, Berg C, Merz WM, Mueller A, Kipfmüller F. Early postnatal changes of circulating N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *Early Hum. Dev.* 2020; 146: 105049

Holdenrieder S and Stieber P. Clinical use of circulating nucleosomes. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2009; 46(1): 1-24

Jasnosz KM, Hermansen MC, Snider C, Sang K. Congenital complete absence (bilateral genesis) of the diaphragm: a rare variant of congenital diaphragmatic hernia. *Am J Perinatol* 1994; 11(5):340-343

Keijzer R, Liu J, Deimling J, Tibboel D and Post M. Dual-hit hypothesis explains pulmonary hypoplasia in the nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia. *Am J Pathol* 2000; 156(4): 1299-1306

Keller RL, Tacy TA, Hendricks-Munoz K, Xu J, Moon-Grady AJ, Neuhaus J, Moore P, Nobuhara KK, Hawgood S, Fineman JR. Congenital diaphragmatic hernia: Endothelin-1, pulmonary hypertension, and disease severity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182, 555–561

Kipfmueller F, Heindel K, Schroeder L, Berg C, Dewald O, Reutter H, Bartmann P, Mueller A. Early postnatal echocardiographic assessment of pulmonary blood flow in newborns with congenital diaphragmatic hernia. *Journal of Perinatal Medicine* 2018; 46(7):735-743

Kipfmueller F, Schroeder L, Heindel K, Berg C, Bartmann P, Mueller A. Continuous intravenous sildenafil as an early treatment in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatric Pulmonology* 2018; 53(4):452-460

Kipfmueller F, Akkas S, Pugnaroni F, Bo B, Lemloh L, Schroeder L, Gembruch U, Geipel A, Berg C, Heydweiller A, Mueller A. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in neonates with congenital diaphragmatic hernia using pulmonary artery flow characteristics. *Journal of Clinical Medicine* 2022; 11(11):3038

Kitagawa M, Hislop A, Boyden EA and Reid L. Lung hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. A quantitative study of airway, artery, and alveolar development. *Br J Surg* 1971; 58(5): 342-346

Koestenberger M, Grangl G, Avian A, Gamillscheg A, Grillitsch M, Cvirn G, Burmas A, Hansmann G. Normal Reference Values and z Scores of the Pulmonary Artery Acceleration Time in Children and Its Importance for the Assessment of Pulmonary Hypertension. *Circ. Cardiovasc. Imaging* 2017; 10: e005336

Levy PT, Patel MD, Groh G, Choudhry S, Murphy J, Holland MR, Hamvas A, Grady MR, Singh GK. Pulmonary Artery Acceleration Time Provides a Reliable Estimate of Invasive Pulmonary Hemodynamics in Children. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2016; 29: 1056–1065

Ling LF and Marwick TH. Echocardiographic assessment of right ventricular function: How to account for tricuspid regurgitation and pulmonary hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012; 5: 747-753

Long AM, Bunch KJ, Knight M, Kurinczuk JJ, Losty PD, Baps C. Early population-based outcomes of infants born with congenital diaphragmatic hernia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018; 103(6): F517-F522

Lusk LA, Wai KC, Moon-Grady AJ, Steurer MA and Keller RL. Persistence of pulmonary hypertension by echocardiography predicts short-term outcomes in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr* 2015; 166(2): 251-256 e251

McGivern MR, Best KE, Rankin J, Wellesley D, Greenlees R, Addor MC, et al. Epidemiology of congenital diaphragmatic hernia in Europe: a register-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100(2): F137-144

Moenkemeyer Fand Patel N. Right ventricular diastolic function measured by tissue Doppler imaging predicts early outcome in congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Crit Care Med*. 2014; 15: 49–55

Musewe NN, Poppe D, Smallhorn JF, Hellman J, Whyte H, Smith B, Freedom R. Doppler echocardiographic measurement of pulmonary artery pressure from ductal Doppler velocities in the newborn. *J Am Coll Cardiol*. 1990; 15: 446–56

Musewe NN, Smallhorn JF, Benson LN, Burrows PE, Freedom RM. Validation of Doppler-derived pulmonary arterial pressure in patients with ductus arteriosus under different hemodynamic states. *Circulation* 1987; 76: 1081–91

Nakahata Y, Hiraishi S, Oowada N, Ando H, Kimura S, Furukawa S, Ogata S, Ishii M. Quantitative assessment of pulmonary vascular resistance and reactivity in children with pulmonary hypertension due to congenital heart disease using a noninvasive method: New Doppler-derived indexes. *Pediatr. Cardiol*. 2009; 30: 232–239

Neves AL, Henriques-Coelho T, Leite-Moreira A, Areias JC. The Utility of Brain Natriuretic Peptide in Pediatric Cardiology: A Review. *Pediatr Crit Care Med* 2016; 17(11): e529-e538

Patel N, Kipfmüller F. Cardiac dysfunction in congenital diaphragmatic hernia: Pathophysiology, clinical assessment, and management. *Semin. Pediatr. Surg.* 2017; 26: 154–158

Patel N, Massolo AC, Kipfmüller F. Congenital diaphragmatic hernia-associated cardiac dysfunction. *Semin. Perinatol.* 2019; 44: 151168

Patel N, Mills JF, Cheung MM. Assessment of right ventricular function using tissue Doppler imaging in infants with pulmonary hypertension. *Neonatology* 2009a; 96(3): 193-199

Patry C, Hien S, Demirakca S, Reinhard J, Majorek M, Brade J et al. Adjunctive therapies for treatment of severe respiratory failure in newborns. *Klin Padiatr* 2015; 227(1): 28-32

Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannoulou P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, Group ESCSD. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37(27): 2129-2200

Rafat N and Schaible T. Extracorporeal membrane oxygenation in congenital diaphragmatic hernia. *Frontiers in pediatrics* 2019; 7: 336

Rottier R and Tibboel D. Fetal lung and diaphragm development in congenital diaphragmatic hernia. *Semin Perinatol* 2005; 29(2): 86-93

Schaible T, Hermle D, Loersch F, Demirakca S, Reinshagen K, Varnholt V. A 20-year experience on neonatal extracorporeal membrane oxygenation in a referral center. *Intensive Care Med* 2010; 36 (7): 1229-34

Schroeder L, Gries K, Ebach F, Mueller A, Kipfmueller F. Exploratory Assessment of Levosimendan in Infants With Congenital Diaphragmatic Hernia. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2021; 22: e382–e390

Snoek KG, Capolupo I, van Rosmalen J, Hout LJ, Vijfhuizen S, Greenough A et al. Conventional Mechanical Ventilation Versus High-frequency Oscillatory Ventilation for Congenital Diaphragmatic Hernia: A Randomized Clinical Trial (The VICI-trial). *Ann Surg* 2015; 263(5): 867-874

Snoek KG, Reiss IK, Greenough A, Capolupo I, Urlesberger B, Wessel L, Storme L, Deprest J, Schaible T, van Heijst A, Tibboel D. Standardized Postnatal Management of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus - 2015 Update. *Neonatology* 2016d; 110(1): 66-74

Stressig R, Fimmers R, Eising K, Gembruch U and Kohl T. Preferential streaming of the ductus venosus and inferior caval vein towards the right heart is associated with left heart underdevelopment in human fetuses with left-sided diaphragmatic hernia. *Heart* 2010; 96(19): 1564-1568

Van den Hout L, Reiss I, Felix JF, Hop WC, Lally PA, Lally KP, et al. Risk factors for chronic lung disease and mortality in newborns with congenital diaphragmatic hernia. *Neonatology* 2010; 98(4): 370-380

Vijfhuizen S, Schaible T, Kraemer U, Cohen-Overbeek TE, Tibboel D, Reiss I. Management of pulmonary hypertension in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr Surg* 2012; 22 (5):374-383

Vogel M, Mc Elhinney DB, Marcus E, Morast D, Jennings RW, Tworetzky W. Significance and outcome of left heart hypoplasia in fetal congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35 (3): 310-317

Wagner R, Montalva L, Zani A and Keijzer R. Basic and translational science advances in congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in perinatology* 2020; 44(1): 151170

Wong M, Reyes J, Lapidus-Krol E, Chiang M, Humpl T, Al-Faraj M, Ryan G, Chiu Priscilla. Pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia patients: Prognostic markers and long-term outcomes. *J Pediatr Surg* 2018; 53(5): 918-924

Yamoto M, Inamura N, Terui K, Nagata K, Kanamori Y, Hayakawa M, Tazuke Y, Yokoi A, Takayasu H, Okuyama Hiroomi, Fukumoto K, Urushihara N, Taguchi T, Usui N. Echocardiographic predictors of poor prognosis in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2016; 51(12): 1926-1930

2. Veröffentlichung

Article

Echocardiographic Assessment of Pulmonary Hypertension in Neonates with Congenital Diaphragmatic Hernia Using Pulmonary Artery Flow Characteristics

Florian Kipfmüller ^{1,2,*}, Suemeyra Akkas ^{1,†}, Flaminia Pugnali ^{1,3}, Bartolomeo Bo ¹, Lotte Lemloh ¹, Lukas Schroeder ¹, Ulrich Gembruch ⁴, Annegret Geipel ⁴, Christoph Berg ^{4,5}, Andreas Heydweiller ^{2,6} and Andreas Mueller ^{1,2}

- ¹ Department of Neonatology and Pediatric Intensive Care, Children's Hospital, University of Bonn, 53113 Bonn, Germany; suemeyra.akkas@web.de (S.A.); flaminia.pugnali@gmail.com (F.P.); bartolomeo.bo@uni-bonn.de (B.B.); lotte.lemloh@gmx.de (L.L.); lukas.schroeder@ukbonn.de (L.S.); a.mueller@ukbonn.de (A.M.)
 - ² Center for Rare Diseases Bonn, Division of Congenital Malformations, University of Bonn, 53113 Bonn, Germany; andreas.heydweiller@ukbonn.de
 - ³ Department of Neonatology, Ospedale Bambinu Gesu, 00165 Rome, Italy
 - ⁴ Department of Obstetrics and Prenatal Medicine, University Hospital Bonn, 53127 Bonn, Germany; ulrich.gembbruch@ukbonn.de (U.G.); annegret.geipel@ukbonn.de (A.G.); christoph.berg@ukbonn.de (C.B.)
 - ⁵ Division of Prenatal Medicine, University Hospital Cologne, 50931 Cologne, Germany
 - ⁶ Division of Pediatric Surgery, Department of General, Visceral, Thoracic and Vascular Surgery, University of Bonn, 53113 Bonn, Germany
- * Correspondence: florian.kipfmuller@ukbonn.de; Tel.: +49-228-287-37843
 † These authors contributed equally to this work.



Citation: Kipfmüller, F.; Akkas, S.; Pugnali, F.; Bo, B.; Lemloh, L.; Schroeder, L.; Gembruch, U.; Geipel, A.; Berg, C.; Heydweiller, A.; et al. Echocardiographic Assessment of Pulmonary Hypertension in Neonates with Congenital Diaphragmatic Hernia Using Pulmonary Artery Flow Characteristics. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 3038. <https://doi.org/10.3390/jcm11113038>

Academic Editor: Dinesh K. Kalra

Received: 23 March 2022

Accepted: 25 May 2022

Published: 27 May 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Background: Assessment of pulmonary hypertension (PH) is essential in neonates with congenital diaphragmatic hernia (CDH). Echocardiography is widely established to quantify PH severity, but currently used parameters have inherent limitations. The aim of our study was to investigate the prognostic utility of the index of the pulmonary artery acceleration time to the right ventricular ejection time (PAAT:ET) in CDH neonates assessed using echocardiography. Methods: PAAT:ET values were prospectively measured in CDH neonates on admission, on day of life (DOL) 2 and DOL 5–7. Optimal cut-off values to predict mortality and need for ECMO were calculated and PAAT:ET values were compared between non-ECMO survivors, ECMO-survivors, and ECMO-non-survivors. Results: 87 CDH neonates were enrolled and 39 patients required ECMO therapy. At baseline, PAAT:ET values were significantly lower in ECMO patients compared to non-ECMO patients ($p < 0.001$). ECMO survivors and ECMO non-survivors had similar values at baseline ($p = 0.967$) and DOL 2 ($p = 0.124$) but significantly higher values at DOL 5–7 ($p = 0.003$). Optimal PAAT:ET cut-off for predicting ECMO was 0.290 at baseline and 0.310 for predicting non-survival in patients on ECMO at DOL 5–7. Conclusion: PAAT:ET is a feasible parameter for early risk assessment in CDH neonates.

Keywords: congenital diaphragmatic hernia; echocardiography; extracorporeal membrane oxygenation; pulmonary artery acceleration time; pulmonary hypertension

1. Introduction

Congenital diaphragmatic hernia (CDH) occurs in approximately 1 in 2500 pregnancies and continues to be associated with high mortality [1]. Pulmonary hypertension (PH), lung hypoplasia and cardiac dysfunction are major contributors to morbidity and mortality among affected infants [2–5]. According to recent registry-based data, approximately 85% CDH newborns present with PH within the first 48 h of life with limited treatment options [6,7]. Echocardiography is the most practical bedside technique to assess PH severity [4,8]. The classification of PH severity includes qualitative and quantitative measures,

such as the flow direction in the patent ductus arteriosus (PDA), the tricuspid regurgitation (TR) velocity, and the position of the intraventricular septum (IVS). However, each of these echocardiographically determined parameters have limitations, relating to their prognostic value or interobserver variability. CDH newborns receiving extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support represent the subgroup with the highest mortality (40–50%), compared to survival approaching 100% in cases who do not fulfil ECMO criteria [9]. This underlines the importance of early and repeated risk stratification of CDH neonates during ECMO support.

Echocardiographic measurements of the pulmonary artery acceleration time (PAAT; also known as “time to peak velocity”), and the relation of the PAAT to the right ventricular ejection time (ET) are increasingly used to assess the pulmonary artery pressure (PAP) in infants, children and adults with PH [10–13]. In this context, a shorter PAAT and a lower PAAT:ET ratio are indicative of increased pulmonary artery pressure (PAP) [12,14]. The prognostic role of PAAT:ET values in CDH neonates is not well investigated [15–17]. In a retrospective study, a lower PAAT:ET (≤ 0.290) measured within the first hours of life was associated with an increased need for ECMO support [15]. The aim of this prospective, observational study was to investigate the association of repeated PAAT:ET measurements with outcome parameters in CDH neonates.

2. Methods

2.1. Study Design

CDH newborns treated in our institution between April 2015 and April 2019 were eligible for study enrollment. Inclusion criteria were diagnosis of CDH and an echocardiography study performed within 12 h of admission. Exclusion criteria were non-isolated CDH, palliative care, contraindication to ECMO therapy, and late-presenting CDH. The Institutional Review Board approved the study. Informed consent was obtained from parents or legal representatives prior to enrollment in the study.

2.2. Treatment Protocol

Infants were intubated after delivery and mechanical ventilation was started using a maximum peak inspiratory pressure of 20–26 cmH₂O, a positive end-expiratory pressure of 3–5 cmH₂O and a respiratory rate of 60 to 80/min. Initial inspired oxygen fraction (FiO₂) was 1.0 and infants received iNO therapy during initial period of stabilization. FiO₂ was titrated to achieve a postductal partial oxygen pressure (PaO₂) of 80–150 mmHg and ventilator settings were adjusted to reach a pCO₂ of 45–60 mmHg. Dobutamine or milrinone was administered to treat cardiac dysfunction, and norepinephrine and vasopressin were added to achieve a mean arterial blood pressure of ≥ 40 mmHg. Infants were sedated with fentanyl and midazolam during the first days of life. Criteria for ECMO were according to published guidelines of the CDH-Euro Consortium [18]: preductal oxygen saturation $< 85\%$ or postductal saturation $< 70\%$, OI ≥ 40 consistently present, increased PaCO₂ > 70 mmHg with a pH < 7.15 , a peak inspiratory pressure ≥ 28 cmH₂O or mean airway pressure ≥ 17 cm H₂O, or persistent systemic hypotension (mean arterial pressure < 40 mmHg). ECMO support was performed with the Deltastream DP3 system (Xenios, Aachen, Germany), a rotational pump with a diagonally streamed impeller [19]. The preferred mode was veno-venous (v-v) ECMO, although veno-arterial (v-a) ECMO was applied in infants with vessels being too small for a 13-French cannula. Surgical repair was performed after an initial period of stabilization and in ECMO patients after weaning from ECMO (delayed repair).

2.3. Echocardiography Data

Echocardiography was obtained using a Philips CX50 Compact Extreme Ultrasound System with an S12-4 sector array transducer (Philips Healthcare, Best, The Netherlands). The routine use of echocardiography for clinical decision making was permitted at the discretion of the attending neonatologist. For study purposes echocardiography was

performed after admission (baseline), at the second day of life (DOL 2) in ECMO patients approximately 24 h after starting ECMO, and at 5–7 days of life (DOL 5–7).

The pulmonary arterial pressure (PAP) was graded as $<2/3$ systemic pressure (mild PH), $2/3$ to systemic pressure (moderate PH), or suprasystemic pressure (severe PH) as described by Keller et al. [3]. Assessment of PH included: (1) DA flow pattern; (2) intraventricular septum position; and (3) calculation of right ventricular systolic pressure from the TR jet with an estimation of 5mmHg for right atrial pressure. The angle of insonation was kept below 20° . To obtain PAAT:ET measurements, the main pulmonary artery (PA) was identified in the parasternal short axis view or from the subcostal window and the echo transducer was placed directly distal to the pulmonary valve. PAAT was measured by PW Doppler from the beginning of systolic flow in the main PA to the point of the highest velocity during systole, while the ET was measured as the duration of the systolic blood flow (Figure 1). Using the incorporated measurement calipers, both values were expressed in milliseconds (ms).

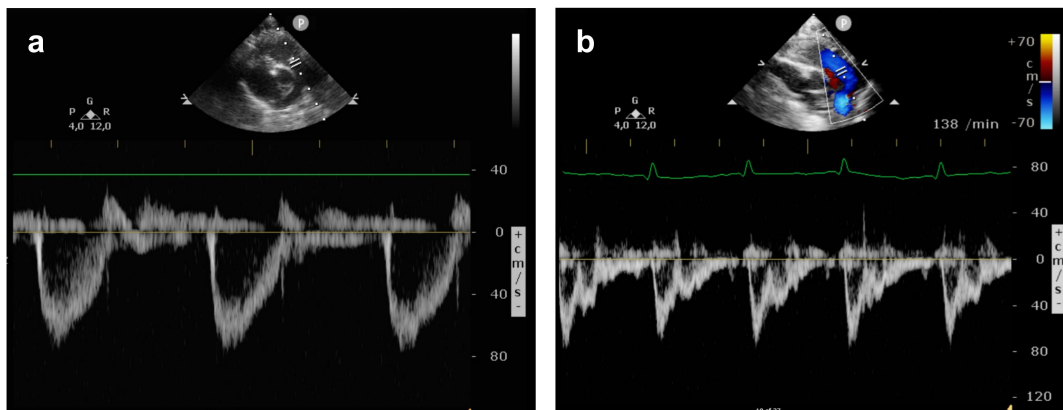


Figure 1. Pulmonary artery flow pattern on the first day of life: (a) normal pulmonary artery flow in a healthy neonate showing a PAAT:ET of 0.335; (b) pulmonary artery flow in a CDH neonate with severe pulmonary hypertension and a PAAT:ET of 0.146.

2.4. Physiologic, Treatment and Outcome Data

Information on treatment and outcome data were prospectively documented at the time of the echocardiography study. The primary clinical endpoint was defined as mortality. The secondary clinical endpoint was need for ECMO, or early mortality in cases with contraindications to ECMO despite fulfilling ECMO criteria.

2.5. Statistical Analysis

SPSS Version 26 (IBM Corp. Armonk, NY, USA) was used for statistical analysis. Data were described as median (interquartile range) or absolute number (percentage). For the statistical analysis patients were allocated according to their outcome to one of three groups: non-ECMO survivors, ECMO survivors, and ECMO non-survivors. The distribution of baseline characteristics and PAAT:ET values between groups were compared using the Mann–Whitney-U-test or the Kruskal–Wallis test as appropriate. Using receiver operating characteristic (ROC) analyses, the optimal PAAT:ET cutoff values for predicting the primary and secondary clinical endpoints at baseline, DOL 2 and DOL 5–7 were calculated. Additionally, PAAT:ET values were compared in ECMO survivors and ECMO non-survivors. Sensitivity, specificity, negative and positive predictive values for the respective cutoff values were determined. Spearman’s rank or Pearson’s coefficient were used to determine correlations between PAAT:ET and PH severity, gestational age, and defect size. The

Kaplan–Meier estimator and log-rank test were used to estimate the cumulative probability of the clinical endpoint in neonates with a PAAT:ET above and below the respective cutoff values. A *p*-value of <0.05 was considered to indicate statistical significance.

3. Results

During the study period, 109 CDH newborns were treated at our institution. However, 22 patients were not included in the study for the following reasons: palliative care (*n* = 2); major congenital heart defect (*n* = 5); late presenting CDH (*n* = 6); families not approached by study personnel (*n* = 7); or start of ECMO support post-surgical repair at DOL 6 and DOL 7, respectively. Therefore, the final cohort consisted of 87 prospectively enrolled CDH neonates. The baseline characteristics are presented in Table 1. Overall, survival to discharge was 80.5% and the ECMO rate was 44.8% (*n* = 39). Three patients received ECMO for <5 days and the PAAT:ET values of these patients were not included in the analysis for DOL 5–7.

Table 1. Baseline characteristics according to group allocation. *p*-values below 0.05 are highlighted in bold. CDH, congenital diaphragmatic hernia; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; o/e LHR, observed-to-expected lung-to-head-ratio.

Variables	Entire Cohort		<i>p</i> -Value	ECMO Patients		<i>p</i> -Value
	Non-ECMO Group n = 48	ECMO Group n = 39		ECMO Survivor n = 22	ECMO Non-Survivor n = 17	
Gestational age (days)	38.1 (37.0–39.0)	37.9 (36.0–38.4)	0.138	38.0 (36.6–38.4)	37.6 (35.7–38.3)	0.107
Left-sided CDH, n	44 (91.7%)	29 (74.4%)	0.030	81.8%	64.7%	0.377
O/e LHR, %	44.5 (37.3–53.8)	32.0 (29.0–42.0)	<0.001	36.5 (29.5–43)	31 (29–37)	0.179
Liver-up, n	15 (31.3%)	30 (76.9%)	<0.001	13 (59.1%)	17 (100%)	0.029
Prenatal diagnosis	45 (93.8%)	37 (94.9%)	0.824	20 (90.9%)	17 (100%)	0.644
FETO	4 (8.3%)	9 (23.1%)	0.056	5 (22.7%)	4 (23.5%)	0.967
ECMO						
Survival	48 (100%)	22 (56.4%)	<0.001			
Defect Size			<0.001			0.063
A	7 (14.6%)	1 (2.6%)		1 (4.5%)	0	
B	24 (50.0%)	3 (7.7%)		2 (9.1%)	1 (5.9%)	
C	15 (31.3%)	15 (38.5%)		10 (45.5%)	5 (29.4%)	
D	2 (4.2%)	16 (41.0%)		9 (40.9%)	7 (41.2%)	
N/R	0	4 (10.3%)		0	4 (23.5%)	
Death on device		5 (12.8%)		0	5 (29.4%)	0.113
Age at ECMO initiation, hours		9.0 (5.8–21.8)		14 (7.7–23.8)	7.2 (5.0–10.4)	0.045
Duration of ECMO, days		8.1 (5.6–16.0)		6.7 (5.8–8.1)	11.8 (9.4–24.8)	0.001

PH severity on echocardiography during the first week of life in ECMO and non-ECMO patients is demonstrated in Figure 2.

At baseline, 37.9% and 40.2% presented with moderate and severe PH, respectively. During echo assessment at baseline, DOL2 and DOL 5–7, a PDA was visible in 97%, 72%, and 32% of patients and a TI in 62%, 61%, and 30%. The IVS and the pulmonary artery were appropriately visible for assessment at all timepoints. PAAT:ET values according to group allocation to non-ECMO survivors, ECMO survivors, and ECMO non-survivors are shown in Figure 3.

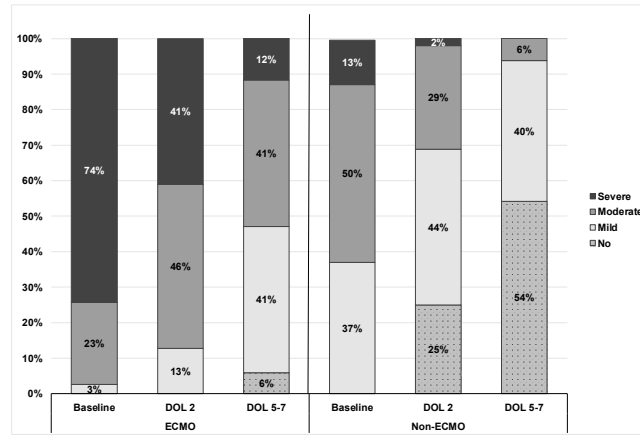


Figure 2. PH severity in the first week of life in ECMO and non-ECMO patients.

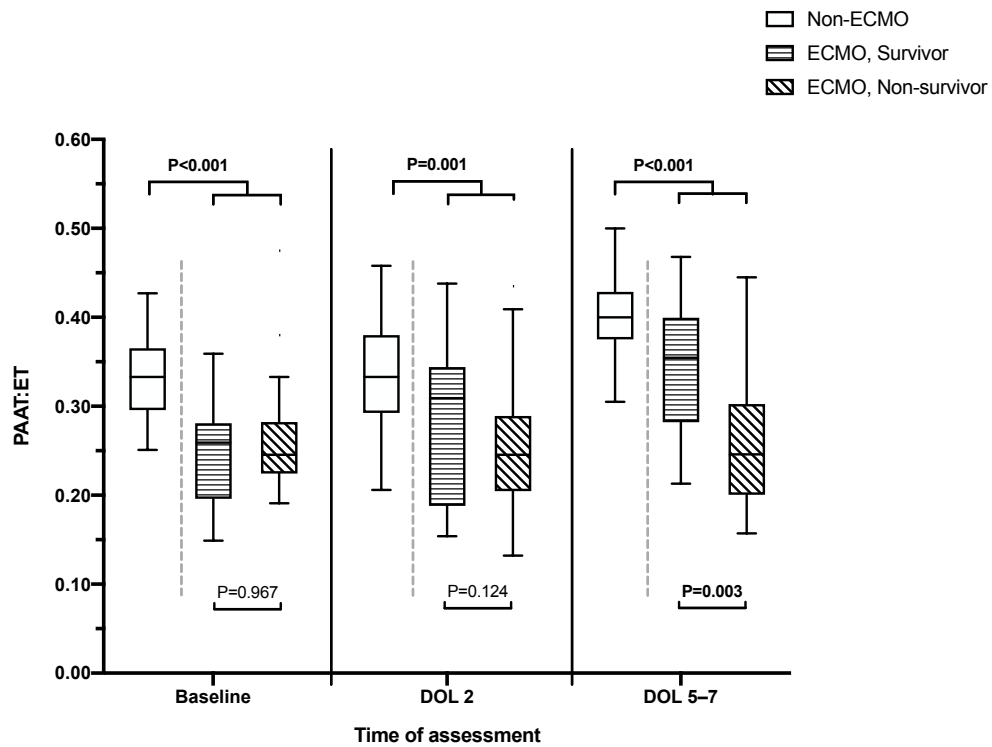


Figure 3. PAAT:ET values at baseline, DOL 2, and DOL 5–7 according to group allocation.

Non-survivors had a significantly lower median PAAT:ET compared to survivors at baseline, DOL 2 and DOL 5–7. Additionally, the median PAAT:ET at baseline was significantly lower in patients subsequently receiving ECMO support compared to non-ECMO-patients ($p < 0.001$). Comparing survivors and non-survivors among the 39 ECMO patients, the median PAAT:ET values were similar at baseline and DOL 2, but significantly

lower in non-survivors at DOL 5–7 (Figure 3). The median PAAT:ET value at DOL 2 and DOL 5–7 was 101% and 103% of the baseline value in ECMO non-survivors and 128% and 139% in ECMO survivors, respectively. Further, 35.3% and 31.3% of ECMO non-survivors and 54.5% and 72.2% of ECMO survivors presented an increase of more than 10% from baseline to DOL 2 and DOL 5–7, respectively. The ECMO rate was 79.5% in patients with a PAAT:ET ≤ 0.290 at baseline and 17.4% with a PAAT:ET above 0.290 ($p < 0.001$). Using a cutoff of 0.256 at baseline, the mortality rate was 48.0% and 8.1% in patients with a PAAT:ET below and above the cutoff, respectively. For each timepoint of echo assessment, the area under the curve (AUCs), optimal cutoff values, number of patients \leq cutoff point, sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and the relative risk at the optimal cutoff point for predicting both mortality and ECMO are presented in Table 2.

Table 2. Area under the curve (AUC), sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) for pulmonary artery acceleration time to right ventricular ejection time (PAAT:ET) measurements obtained at baseline, DOL 2, and DOL 5–7. ECMO, extracorporeal membrane oxygenation.

Cohort	n	Time of Echo	Outcome	AUC (95% CI)	p-Value	PAAT:ET Cut-Off	Patients below Cutoff (n, %)	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Relative Risk
Entire cohort	87	Baseline	ECMO	0.815 (95% CI 0.717–0.913)	<0.001	≤ 0.290	41 (47.1%)	79.5%	79.2%	75.6%	82.6%	4.3
Entire cohort	87	Baseline	Mortality	0.715 (95% CI 0.569–0.860)	0.006	≤ 0.256	25 (28.7%)	70.6%	81.4%	48.0%	91.9%	6.0
	87	DOL 2	Mortality	0.745 (95% CI 0.603–0.886)	0.002	≤ 0.290	32 (36.8%)	82.4%	70.0%	40.0%	94.2%	6.9
	82	DOL 5–7	Mortality	0.866 (95% CI 0.749–0.984)	<0.001	≤ 0.303	22 (26.8%)	81.3%	86.4%	59.1%	95.0%	11.8
Only ECMO-patients	39	Baseline	Mortality	0.496 (95% CI 0.309–0.683)	0.966							
	39	DOL 2	Mortality	0.646 (95% CI 0.465–0.827)	0.123							
	34	DOL 5–7	Mortality	0.788 (95% CI 0.632–0.944)	0.004	≤ 0.310	19 (55.9%)	81.3%	66.7%	68.4%	80.0%	3.4

Kaplan–Meier survival curves for the respective PAAT:ET cutoff values are provided in Figure 4. The cumulative mortality rate through DOL 150 was significantly higher in patients with a PAAT:ET ≤ 0.256 at baseline (Figure 4a, log rank, $p < 0.001$). On DOL 5–7, neonates on ECMO with a PAAT:ET ≤ 0.310 had a significantly higher cumulative probability for survival (Figure 4b, log rank, $p = 0.012$).

PAAT:ET values at baseline, DOL 2, and DOL 5–7 demonstrated a significant negative correlation with PH severity at baseline ($r = -0.492$; $p < 0.001$), DOL 2 ($r = -0.730$; $p < 0.001$), and DOL 5–7 ($r = -0.511$; $p < 0.001$), respectively. There was a significant correlation of defect size with PAAT:ET at baseline ($r = -0.308$; $p = 0.004$), DOL 2 ($r = -0.335$; $p = 0.001$), and DOL 5–7 ($r = -0.504$; $p < 0.001$). PAAT:ET values did not correlate with gestational age. The mortality rate in association with PH severity at baseline was 0% for mild/no PH ($n = 19$), 9.1% for moderate PH ($n = 33$), and 40% for severe PH ($n = 35$).

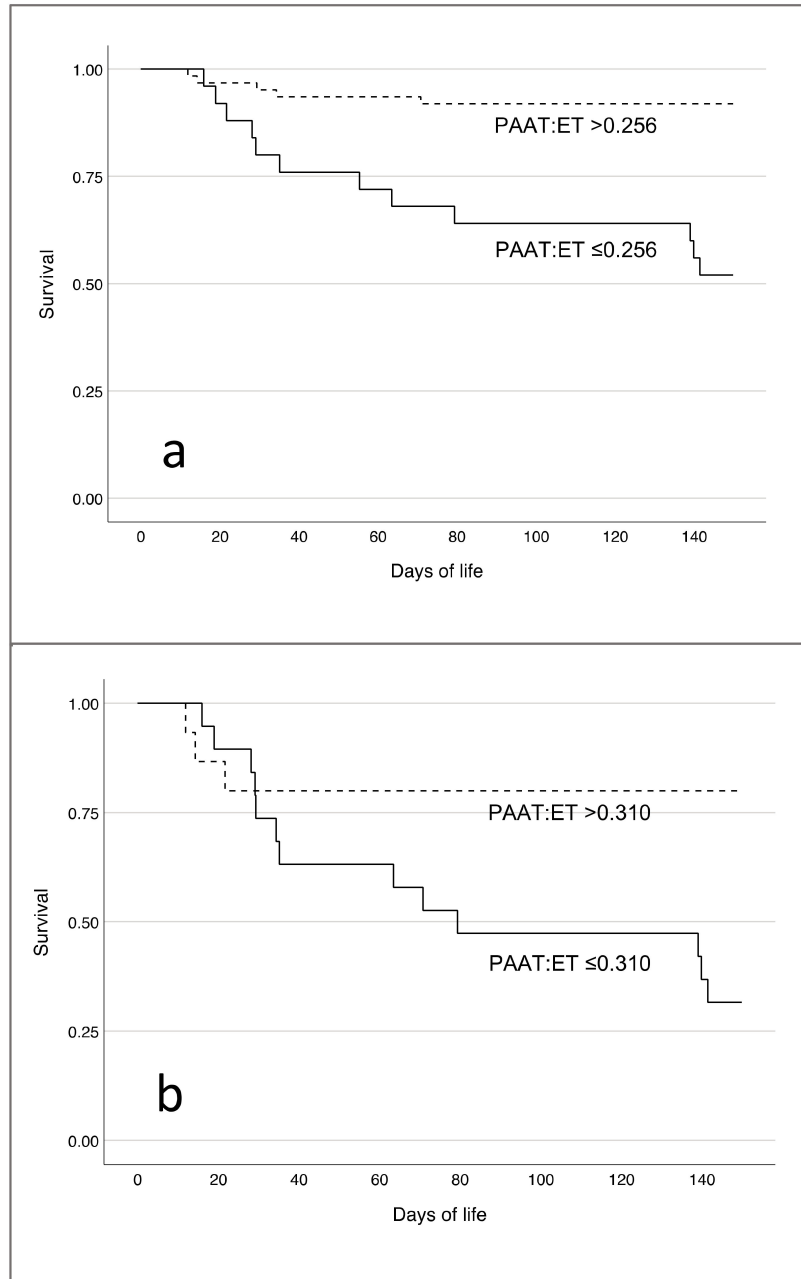


Figure 4. Cumulative survival for patients with a PAAT:ET cutoff of 0.256 at baseline (a) and 0.310 on day 5–7 in ECMO patients (b).

4. Discussion

PH, lung hypoplasia, and cardiac dysfunction can be considered as the cornerstones of morbidity and mortality in CDH neonates [7,20]. Several studies have demonstrated the association between PH severity, especially suprasystemic PH, and poor outcome [7]. However, there is no unified definition for PH in the early neonatal period and each method of assessment has specific limitations [21]. In the current study, we evaluated the prognostic information derived from PAAT:ET measurements as a marker of PVR and PH in CDH neonates. We observed significantly lower PAAT:ET values in the first week of life (i.e., after admission, on DOL 2, and DOL 5–7) in non-survivors compared to survivors. In our cohort, almost one in three patients had a PAAT:ET ≤ 0.256 at admission, and in those, the risk of death increased approximately 6-fold. Conversely, patients with a PAAT:ET >0.256 had a survival rate of 91.9%. Additionally, neonates with need for early ECMO support (i.e., before surgical repair) had significantly worse PAAT:ET values and patients with a PAAT:ET ≤ 0.290 at admission demonstrated a four-times higher early ECMO rate. In the subgroup of patients receiving ECMO support, PAAT:ET values were significantly worse in non-survivors compared to survivors during ECMO on DOL 5–7, but not within the first 24 h after ECMO cannulation (DOL 2). Therefore, using the PAAT:ET seems reasonable for predicting both the requirement of ECMO and the response to ECMO treatment.

Based on earlier findings, this study was designed to prospectively investigate the feasibility of PAAT:ET measurements for the prediction of outcome in CDH neonates. Our primary aim was to assess the risk of mortality and the need for ECMO in this population. The three timepoints for echocardiographic assessment within the first week of life were chosen based on a presumed relevance for risk assessment in CDH neonates [22,23]. Echo assessment should be performed early after birth and repetitively thereafter [22]. In our NICU, echocardiography is frequently used in patients during ECMO support; however, for study purposes, the timing of echo assessment was set at 24 h after ECMO initiation and at 5 days on ECMO. In non-ECMO patients, these dates were adapted, given the fact that ECMO initiation is usually performed within the first 24–48 h of life.

Echocardiography is a widely established bedside tool to assess PH in CDH neonates. Several echo parameters exist to evaluate PH severity in these patients. In CDH neonates, most commonly, a grading system of PH severity introduced by Keller and colleagues based on the TR jet velocity, the PDA flow, and the IVS position is used [3,4]. Although this is a straightforward approach, both the PDA and the TR may not be assessable in a relevant proportion of neonates after birth or during the course of the disease [4]. Therefore, there is a need for a thorough evaluation of additional parameters. This is supported by previously published data by Lusk et al. and the findings from our study, showing that the proportion of CDH newborns with either a PDA or a TR is decreasing from 98% at baseline to 43% on DOL 5–7. Although CDH neonates on ECMO had a higher proportion, this did not exceed 67% on DOL 5–7. Additional potential parameters include the foramen ovale flow pattern, a pulmonary valve insufficiency jet, the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), and the left ventricular eccentricity index [11,24,25]. The limitations with these parameters are reduced interobserver reproducibility, inconsistent availability, or an insufficient evaluation in CDH neonates. In our study, the main PA was visible to obtain PAAT:ET measurements in all included patients and was, therefore, more consistently available than a TR jet or a PDA flow pattern. This is in agreement with results from previous studies reporting PAAT and PAAT:ET measurements being feasible in $>95\%$ of patients, with high interobserver reliability [11,12]. PAAT:ET measurements are relatively easy to obtain in most neonates with high reproducibility, although results might differ slightly when measured proximally or distally to the pulmonary valve [26].

Levy and colleagues demonstrated a significant correlation of PAAT and PAAT:ET measurements with the invasively determined mean PAP, PVR, and compliance using right heart catheterization [27]. However, in their study, the median age at study participation was 5.3 years and studies comparing invasive and non-invasive methods have not been conducted in neonates [27]. A recent study in a cohort of infants (i.e., <1 year of age) referred

for cardiac catheterization demonstrated only a weak correlation of invasively measured PAP and PAAT values using echocardiography in patients with a PDA [28]. However, this study is limited by a small sample size and differences in the sedation protocol during echocardiography and heart catheterization [28]. Theoretically, PAAT:ET measurements might have a lower predictive value in patients with a large right-to-left shunt via the PDA. In this setting, the PDA might function as a blow-off, leading to a pressure drop in the main PA [22]. Presumably, PAAT:ET values might not only be affected by the shunt direction but also by the size of the PDA. Based on our findings this might play a minor role during the first week of life, but we did not prospectively quantify PDA flow or PDA size. Notably, prostaglandin E1 was not used in this study cohort to maintain ductal patency.

PAAT:ET measurements have been used for risk stratification in CDH neonates in previous studies [15–17]. Baptista et al. reported significantly higher PAAT:ET values in survivors compared to non-survivors at 24 h of age. In a retrospective study, including 40 CDH neonates, a PAAT:ET ≤ 0.290 was associated with a 5.9-fold risk of ECMO [15]. Recently, Aggarwal et al. demonstrated a similar pattern of significantly better PAAT and PAAT:ET values in CDH survivors without ECMO compared to patients who died or received ECMO [16]. Our study is the first prospective study measuring PAAT:ET values in CDH neonates.

The use of pulmonary vasodilators did not differ between groups at the time of the first echocardiography study and was also similar on DOL 2 and DOL 5–7 in ECMO patients, regardless of survival or non-survival. Our treatment approach incorporates the early initiation of pulmonary vasodilators, such as iNO, intravenous sildenafil, milrinone and levosimendan [29,30]. However, this study was not designed to investigate a direct effect of these agents on PAP and PH, and it remains uncertain whether improving PAAT:ET values in surviving patients result from the use of this medication or reflect a physiological decline in the PVR over time.

Other factors potentially affecting PAAT:ET measurements, such as body surface area, age, and gender, do not play a major role in the first week of life and are, therefore, negligible [12]. Future studies should investigate a combined approach of different echocardiographic parameters and commercially available biomarkers, such as proBNP. ProBNP has been demonstrated to be useful for risk assessment in CDH neonates before, during and after ECMO therapy, despite high intraindividual variation in the early postnatal transitional period [31–33].

5. Conclusions

PAAT:ET measurements provide relevant prognostic information during the first week of life in CDH neonates. Lower PAAT:ET values are associated with a higher need for ECMO and increased mortality. Accordingly, the measurement of PA flow pattern should be included in echocardiographic assessment algorithms for these patients. To account for any effects of the study center treatment approach, these findings should be validated in a multi-center study.

Author Contributions: Conceptualization, F.K., S.A. and A.M.; methodology, F.K.; S.A., L.S., U.G. and A.M.; data collection, S.A., B.B., L.L., L.S., A.G., C.B. and A.H.; formal analysis, F.K., F.P., B.B. and L.L.; writing—original draft preparation, F.K., S.A. and A.M.; writing—review and editing, L.S., U.G., A.G., C.B., A.H. and A.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of University Bonn Medical Center (protocol code: 047/14, approved June 2014).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available in accordance with the data protection law of Germany.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- McGivern, M.R.; Best, K.E.; Rankin, J.; Wellesley, D.; Greenlees, R.; Addor, M.C.; Arriola, L.; de Walle, H.; Barisic, I.; Beres, J.; et al. Epidemiology of congenital diaphragmatic hernia in Europe: A register-based study. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **2015**, *100*, F137–F144. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Dillon, P.W.; Cilley, R.E.; Mauger, D.; Zachary, C.; Meier, A. The relationship of pulmonary artery pressure and survival in congenital diaphragmatic hernia. *J. Pediatr. Surg.* **2004**, *39*, 307–312; discussion 312. [[CrossRef](#)]
- Keller, R.L.; Tacy, T.A.; Hendricks-Munoz, K.; Xu, J.; Moon-Grady, A.J.; Neuhaus, J.; Moore, P.; Nobuhara, K.K.; Hawgood, S.; Fineman, J.R. Congenital diaphragmatic hernia: Endothelin-1, pulmonary hypertension, and disease severity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2010**, *182*, 555–561. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Lusk, L.A.; Wai, K.C.; Moon-Grady, A.J.; Steurer, M.A.; Keller, R.L. Persistence of pulmonary hypertension by echocardiography predicts short-term outcomes in congenital diaphragmatic hernia. *J. Pediatr.* **2015**, *166*, 251–256.e1. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Patel, N.; Lally, P.A.; Kipfmüller, F.; Massolo, A.C.; Luco, M.; Van Meurs, K.P.; Lally, K.P.; Harting, M.T.; Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Ventricular Dysfunction is a Critical Determinant of Mortality in Congenital Diaphragmatic Hernia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2019**, *200*, 1522–1530. [[CrossRef](#)]
- Vijfhuize, S.; Schaible, T.; Kraemer, U.; Cohen-Overbeek, T.E.; Tibboel, D.; Reiss, I. Management of pulmonary hypertension in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *Eur. J. Pediatr. Surg.* **2012**, *22*, 374–383. [[CrossRef](#)]
- Ferguson, D.M.; Gupta, V.S.; Lally, P.A.; Luco, M.; Tsao, K.; Lally, K.P.; Patel, N.; Harting, M.T.; Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Early, Postnatal Pulmonary Hypertension Severity Predicts Inpatient Outcomes in Congenital Diaphragmatic Hernia. *Neonatology* **2021**, *118*, 147–154. [[CrossRef](#)]
- Moenkemeyer, F.; Patel, N. Right ventricular diastolic function measured by tissue Doppler imaging predicts early outcome in congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr. Crit. Care Med.* **2014**, *15*, 49–55. [[CrossRef](#)]
- Guner, Y.; Jancelewicz, T.; Di Nardo, M.; Yu, P.; Brindle, M.; Vogel, A.M.; Gowda, S.H.; Grover, T.R.; Johnston, L.; Mahmood, B.; et al. Management of Congenital Diaphragmatic Hernia Treated with Extracorporeal Life Support: Interim Guidelines Consensus Statement From the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO J.* **2021**, *67*, 113–120. [[CrossRef](#)]
- Moreno-Alvarez, O.; Hernandez-Andrade, E.; Oros, D.; Jani, J.; Deprest, J.; Gratacos, E. Association between intrapulmonary arterial Doppler parameters and degree of lung growth as measured by lung-to-head ratio in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **2008**, *31*, 164–170. [[CrossRef](#)]
- Patel, M.D.; Breatnach, C.R.; James, A.T.; Choudhry, S.; McNamara, P.J.; Jain, A.; Franklin, O.; Hamvas, A.; Mertens, L.; Singh, G.K.; et al. Echocardiographic Assessment of Right Ventricular Afterload in Preterm Infants: Maturational Patterns of Pulmonary Artery Acceleration Time Over the First Year of Age and Implications for Pulmonary Hypertension. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **2019**, *32*, 884–894.e4. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Koestenberger, M.; Grangl, G.; Avian, A.; Gamillscheg, A.; Grillitsch, M.; Cviric, G.; Burmas, A.; Hansmann, G. Normal Reference Values and z Scores of the Pulmonary Artery Acceleration Time in Children and Its Importance for the Assessment of Pulmonary Hypertension. *Circ. Cardiovasc. Imaging* **2017**, *10*, e005336. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- El-Khuffash, A.; Lewandowski, A.J.; Jain, A.; Hamvas, A.; Singh, G.K.; Levy, P.T. Cardiac Performance in the First Year of Age among Preterm Infants Fed Maternal Breast Milk. *JAMA Netw. Open* **2021**, *4*, e2121206. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Koestenberger, M.; Avian, A.; Sallmon, H.; Gamillscheg, A.; Grangl, G.; Kurath-Koller, S.; Schweintzger, S.; Burmas, A.; Hansmann, G. The right ventricular outflow tract in pediatric pulmonary hypertension—Data from the European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network. *Echocardiography* **2018**, *35*, 841–848. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Kipfmüller, F.; Heindel, K.; Schroeder, L.; Berg, C.; Dewald, O.; Reutter, H.; Bartmann, P.; Mueller, A. Early postnatal echocardiographic assessment of pulmonary blood flow in newborns with congenital diaphragmatic hernia. *J. Perinat. Med.* **2018**, *46*, 735–743. [[CrossRef](#)]
- Aggarwal, S.; Shanti, C.; Agarwal, P.; Lelli, J.; Natarajan, G. Echocardiographic measures of ventricular-vascular interactions in congenital diaphragmatic hernia. *Early Hum. Dev.* **2022**, *165*, 105534. [[CrossRef](#)]
- Baptista, M.J.; Rocha, G.; Clemente, F.; Azevedo, L.F.; Tibboel, D.; Leite-Moreira, A.F.; Guimaraes, H.; Areias, J.C.; Correia-Pinto, J. N-terminal-pro-B type natriuretic peptide as a useful tool to evaluate pulmonary hypertension and cardiac function in CDH infants. *Neonatology* **2008**, *94*, 22–30. [[CrossRef](#)]
- Snoek, K.G.; Reiss, I.K.; Greenough, A.; Capolupo, I.; Urlesberger, B.; Wessel, L.; Storme, L.; Deprest, J.; Schaible, T.; van Heijst, A.; et al. Standardized Postnatal Management of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus—2015 Update. *Neonatology* **2016**, *110*, 66–74. [[CrossRef](#)]
- Stillier, B.; Houmes, R.J.; Ruffer, A.; Kumpf, M.; Muller, A.; Kipfmüller, F.; Koditz, H.; Herber Jonat, S.; Schmoor, C.; Benk, C.; et al. Multicenter Experience with Mechanical Circulatory Support Using a New Diagonal Pump in 233 Children. *Artif. Organs* **2018**, *42*, 377–385. [[CrossRef](#)]

20. Gupta, V.S.; Harting, M.T. Congenital diaphragmatic hernia-associated pulmonary hypertension. *Semin. Perinatol.* **2019**, *44*, 151167. [[CrossRef](#)]
21. Hansmann, G.; Koestenberger, M.; Alastalo, T.P.; Apitz, C.; Austin, E.D.; Bonnet, D.; Budts, W.; D'Alto, M.; Gatzoulis, M.A.; Hasan, B.S.; et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. *J. Heart Lung Transplant.* **2019**, *38*, 879–901. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Patel, N.; Kipfmueller, F. Cardiac dysfunction in congenital diaphragmatic hernia: Pathophysiology, clinical assessment, and management. *Semin. Pediatr. Surg.* **2017**, *26*, 154–158. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Patel, N.; Massolo, A.C.; Kipfmueller, F. Congenital diaphragmatic hernia-associated cardiac dysfunction. *Semin. Perinatol.* **2019**, *44*, 151168. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Tissot, C.; Singh, Y.; Sekarski, N. Echocardiographic Evaluation of Ventricular Function-For the Neonatologist and Pediatric Intensivist. *Front. Pediatr.* **2018**, *6*, 79. [[CrossRef](#)]
25. Singh, Y.; Tissot, C. Echocardiographic Evaluation of Transitional Circulation for the Neonatologists. *Front. Pediatr.* **2018**, *6*, 140. [[CrossRef](#)]
26. Nakahata, Y.; Hiraishi, S.; Oowada, N.; Ando, H.; Kimura, S.; Furukawa, S.; Ogata, S.; Ishii, M. Quantitative assessment of pulmonary vascular resistance and reactivity in children with pulmonary hypertension due to congenital heart disease using a noninvasive method: New Doppler-derived indexes. *Pediatr. Cardiol.* **2009**, *30*, 232–239. [[CrossRef](#)]
27. Levy, P.T.; Patel, M.D.; Groh, G.; Choudhry, S.; Murphy, J.; Holland, M.R.; Hamvas, A.; Grady, M.R.; Singh, G.K. Pulmonary Artery Acceleration Time Provides a Reliable Estimate of Invasive Pulmonary Hemodynamics in Children. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **2016**, *29*, 1056–1065. [[CrossRef](#)]
28. Gaulton, J.S.; Mercer-Rosa, L.M.; Glatz, A.C.; Jensen, E.A.; Capone, V.; Scott, C.; Appel, S.M.; Stoller, J.Z.; Fraga, M.V. Relationship between pulmonary artery acceleration time and pulmonary artery pressures in infants. *Echocardiography* **2019**, *36*, 1524–1531. [[CrossRef](#)]
29. Kipfmueller, F.; Schroeder, L.; Berg, C.; Heindel, K.; Bartmann, P.; Mueller, A. Continuous intravenous sildenafil as an early treatment in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr. Pulmonol.* **2018**, *53*, 452–460. [[CrossRef](#)]
30. Schroeder, L.; Gries, K.; Ebach, F.; Mueller, A.; Kipfmueller, F. Exploratory Assessment of Levosimendan in Infants With Congenital Diaphragmatic Hernia. *Pediatr. Crit. Care Med.* **2021**, *22*, e382–e390. [[CrossRef](#)]
31. Bo, B.; Balks, J.; Gries, K.; Holdenrieder, S.; Mueller, A.; Kipfmueller, F. Increased N-terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide during Extracorporeal Life Support Is Associated with Poor Outcome in Neonates with Congenital Diaphragmatic Hernia. *J. Pediatr.* **2022**, *241*, 83–89.e2. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Heindel, K.; Holdenrieder, S.; Patel, N.; Bartmann, P.; Schroeder, L.; Berg, C.; Merz, W.M.; Mueller, A.; Kipfmueller, F. Early postnatal changes of circulating N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *Early Hum. Dev.* **2020**, *146*, 105049. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Gupta, V.S.; Patel, N.; Kipfmueller, F.; Lally, P.A.; Lally, K.P.; Harting, M.T. Elevated proBNP levels are associated with disease severity, cardiac dysfunction, and mortality in congenital diaphragmatic hernia. *J. Pediatr. Surg.* **2021**, *56*, 1214–1219. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]