

**Einfluss der Frühgeburtlichkeit auf den Outcome der  
kongenitalen Zwerchfellhernie  
Eine retrospektive Studie**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

**Kristina Shonjani, geb. Gries**

aus Bonn

2024

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. med. Florian Kipfmüller
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Farhad Bakhtiary

Tag der Mündlichen Prüfung: 08.10.2024

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

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>5</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>7</b>
1.1 Definition	7
1.2 Epidemiologie	7
1.3 Ätiologie	8
1.4 Embryologie und Pathogenese	9
1.5 Prognostische Faktoren	10
1.5.1 Kardiale Fehlbildungen	10
1.5.2 Lungenhypoplasie	10
1.5.3 Defektseite	12
1.5.4 Leberposition	12
1.5.5 Frühgeburtlichkeit	13
1.6 Pränatale Therapie	14
1.6.1 Fetoskopische endoluminale Trachealokklusion (FETO)	14
1.7 Postnatale Pathophysiologie	16
1.7.1 Pulmonale Hypoplasie und Hypertonie	16
1.7.2 Kardiale Hypoplasie	17
1.7.3 Rechtsventrikuläre Hypertrophie und Dysfunktion	17
1.7.4 Linksventrikuläre Dysfunktion	18
1.8 Postnatale Prädiktoren für die Mortalität	18
1.9 Postnatale Therapie	19
1.9.1 Erstversorgung	20
1.9.2 Präoperative Therapie	21
1.9.2.1 Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)	22
1.9.3 Operative Versorgung	23
<b>2. Patienten und Methoden</b>	<b>25</b>
2.1. Stichprobe	25
2.2. Statistische Analyse	27
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>29</b>
3.1. Deskriptive Statistik der Kohorte	29
3.1.1. Beschreibung der Kohorte - Unterteilung nach Gestationsalter, Überlebens- und Mortalitätsraten	30
3.1.1.1. Gestationsalter und Geburtsmodus	30
3.1.1.2. Überlebens- und Mortalitätsraten	31
3.1.2 Beschreibung der Kohorte – Unterteilung nach Hernienlokalisierung, Leberposition und Ausmaß der Lungenhypoplasie in o/e LHR	32

3.1.2.1 Zwerchfellhernienlokalisierung	32
3.1.2.2. Position der Leber	34
3.1.2.3. Ausmaß der Lungenhypoplasie in o/e LHR	36
3.1.3. Beschreibung der Kohorte – Beschreibung der Liege- und Beatmungsdauer	41
3.1.3.1. Liegedauer	41
3.1.3.2. Beatmungsdauer	42
3.1.4. Beschreibung der Kohorte – Patienten mit pränataler FETO-Therapie	44
3.1.5. Beschreibung der Kohorte – ECMO, Korrektur-Operation, Komplikationen	47
3.1.5.1. ECMO-Therapie	47
3.1.5.2. Korrektur-Operation	49
3.1.5.3. Komplikationen	51
3.1.6: Übersicht der Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität der CDH	52
3.2. Multivariate Analyse	53
<b>4. Diskussion</b>	<b>56</b>
4.1. Diskussion der Ergebnisse	56
4.2. Limitationen dieser Arbeit	66
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>67</b>
<b>6. Abbildungsverzeichnis</b>	<b>69</b>
<b>7. Tabellenverzeichnis</b>	<b>71</b>
<b>8. Literaturverzeichnis</b>	<b>72</b>
<b>9. Danksagung</b>	<b>87</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzym Hemmer
APGAR	Aussehen, Puls, Grimassieren, Aktivität, Respiration
ASD II	Atriumseptumdefekt, Vorhofseptumdefekt Typ II
BNP	Typ B natiuretisches Peptid
B	Unstandardisierter Koeffizient b
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CDH	Angeborene Zwerchfellhernie
CPAP	Continuous positive airway pressure
d	Tage
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EURO	European CDH Organisation
FETO	Fetoskopische endoluminale Treacheal Okklusion
FEV1	Forciertes Expirationsvolumen in 1 Sekunde
FG	Frühgeborenes < 37. Schwangerschaftswoche
FiO2	Fraktionierte Sauerstoffzufuhr
GA	Gestationsalter
g	Gramm
h	Stunden
HFO	Hochfrequenzoszillation
HR	Hazard Ratio
iNO	Inhalatives Stickstoffmonoxid
IQR	Interquartilsabstand
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
KI	Konfidenzintervall
LHR	Lung-to-Head-Ratio
Linkss.	Linksseitig
MAP	Mean airway pressure
MGI	McGoon Index
MRT	Magnetresonanztomographie
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis

NO	Stickstoffmonoxid
NT-proBNP	N-terminale pro-B-Typ natiuretisches Peptid
o/e LHR	Observed-to-expected Lung-to-Head-Ratio
o/e TLV	Observed-to-expected total lung volume
OI	Oxygenierungsindex
Op	Operation
PaCO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PEEP	Positive end-expiratory pressure
PIP	Positive inspiratory pressure
PPROM	Preterm premature rupture of membranes
PPV	Positive pressure ventilation
Proz.	Prozentual
Rechtss.	Rechtsseitig
RNG	Reifgeborenes $\geq$ 37. Schwangerschaftswoche
ROP	Retinopathia praematororum
SBA	Spontaneous breathing approach
SNAPPE-II	Score for Neonatal Acute Physiology with perinatal Extension-II
Sog.	Sogenannt
SSW	Schwangerschaftswoche
TFLV	Total fetal Lung volume
TOTAL	Tracheal Occlusion to Accelerate Lung Growth
VSD	Ventrikelseptumdefekt, Kammerseptumdefekt
Vs.	Versus
z.B.	Zum Beispiel

## 1. Einleitung

### 1.1 Definition

Die angeborene Zwerchfellhernie (CDH) ist eine seltene Fehlbildung des Zwerchfells (Chatterjee et al., 2020) und hat eine Prävalenz von circa 2,5 auf 10.000 Geburten (McGivern et al., 2015). Dabei kommt es zur Herniation abdomineller Organe in den Thorax, was zu einer Kompression von thorakal gelegenen Organen wie Herz und Lunge führt (Kosiński und Wielgoś, 2017). Die CDH ist auf Grund der entstandenen schweren pulmonalen Hypoplasie mit folglich entstehender pulmonaler Hypertonie und Herzinsuffizienz mit einer hohen postnatalen Morbidität und Mortalität assoziiert (Chatterjee et al., 2020). Die Mortalität liegt bei circa 20 bis 35 %, sodass die CDH zu den schwerwiegendsten Fehlbildungen zählt (Salas et al., 2020). Morbidität und Mortalität sind abhängig von dem Vorhandensein weiterer Fehlbildungen und dem Ausprägungsgrad der pulmonalen Hypoplasie und pulmonalen Hypertonie (Salas et al., 2020).

Circa 60 bis 70 % der CDHs werden pränatal im Rahmen der normalen Vorsorgeuntersuchungen oder bei der Abklärung eines Polyhydramnions diagnostiziert. Der durchschnittliche Diagnosezeitpunkt liegt in der 24. Schwangerschaftswoche (Garne et al., 2002). 30 bis 40 % der Fälle fallen erst postnatal durch eine Tachykardie, Tachypnoe, Zyanose und schwere zunehmende Dyspnoe, bis hin zum kardiogenen Schock auf (Chatterjee et al., 2020; Horn-Oudshoorn et al., 2022; Kosiński und Wielgoś, 2017).

### 1.2 Epidemiologie

Die Prävalenz der CDH liegt bei 2,5 auf 10.000 Geburten. Für isolierte Defekte bei 1,6 auf 10.000 Geburten (McGivern et al., 2015). Die genaue Häufigkeit zu ermitteln ist allerdings auf Grund einer hohen Dunkelziffer bei einer unklaren Anzahl von Totgeburten und Schwangerschaftsabbrüchen schwer (Burgos und Frenckner, 2017). Die CDH tritt häufiger bei männlichen Säuglingen als bei weiblichen (1:0,69) auf (McGivern et al., 2015). In 50 bis 70 % tritt die CDH isoliert auf, in 30 bis 50 % assoziiert mit anderen strukturellen Anomalien, insbesondere kardialen Fehlbildungen, Chromosomenaberrationen oder genetischen Syndromen (Chatterjee et al., 2020; Graham und Devine, 2005; McGivern et al., 2015).

Strukturelle Anomalien betreffen meist das kardiovaskuläre, zentralnervöse oder muskuloskeletale System. Die häufigsten assoziierten kardialen Fehlbildungen (15 % der isolierten CDH Fälle und 25-40 % aller CDH Fälle) sind Ventrikelseptumdefekte, Vorhofseptumdefekte, Aortenisthmusstenose, Hypoplastisches Linksherzsyndrom und die Fallott'sche Tetralogie (Harting und Lally, 2014; Lin et al., 2007; Montalva et al., 2019). ZNS Fehlbildungen wie der Hydrozephalus oder Neuralrohrdefekte treten in 5 bis 10 % der nicht syndromalen CDH Fälle auf (Dott et al., 2003).

Die Mortalitätsrate schwankt von Zentrum zu Zentrum. Die durchschnittliche Überlebensrate liegt bei 69,3 % aller und bei 72,7 % isolierter CDHs (McGivern et al., 2015).

Die Inzidenz der Frühgeburtlichkeit bei der CDH liegt bei 22 bis 36 % (McGivern et al., 2015). Das Risiko der Frühgeburtlichkeit steigt in Assoziation mit dem Vorhandensein kongenitaler Fehlbildungen um rund 11,5 % an. So hat eine Schwangerschaft mit multiplen Fehlbildungen ein bis zu 8-fach höheres Risiko für eine frühzeitige Entbindung (Purisch et al., 2008). Die Mortalität liegt mit über 50 % deutlich höher als bei reifen Neugeborenen (Peluso et al., 2020).

Weitere Risikofaktoren, die mit einer erhöhten Mortalität einhergehen, sind unter anderem die nach thorakal hernierte Leber (Liver-up), eine rechtsseitige CDH und das Ausmaß der Lungenhypoplasie, angegeben als observed-to-expected Lung-to-head ratio (o/e LHR) (Chatterjee et al., 2020).

### 1.3 Ätiologie

Die genaue Ätiologie ist in 70 % der Fälle unbekannt (Kosiński und Wielgoś, 2017). Am wahrscheinlichsten ist von multifaktoriellen Ursachen auszugehen (Chatterjee et al., 2020). In 10 % der Fälle liegt ein genetisches Syndrom zu Grunde. Es wurden bereits über 20 verschiedene Gene in sowohl syndromalen, als auch nicht-syndromalen CDH Fällen detektiert (Wynn et al., 2014). Die Wiederholungswahrscheinlichkeit bei Geschwisterkindern liegt bei 1 bis 2 % (Pober et al., 2005).

Es gibt vermehrt Hinweise darauf, dass auch der Einfluss von Umweltfaktoren eine Rolle in der Entstehung der CDH spielt (Wynn et al., 2014). So wurde in einer Studie mit Ratten festgestellt, dass 25 bis 40 % der Rattennachkommen eine CDH entwickelten, wenn der Mutter eine Vitamin A freie Diät gefüttert wurde (Keijzer und Puri, 2010; Wilson et al., 1953). Außerdem zeigten zwei weitere klinische Studien, dass die Retinolkonzentration

im Nabelschnurblut von Neugeborenen mit CDH signifikant geringer war als die der Kontrollgruppe (Beurskens et al., 2010). Weitere vermutete Umweltfaktoren, die bei der Entstehung der CDH eine Rolle spielen könnten, sind die Einnahme bestimmter Antikonvulsiva und Allopurinol (Kosiński und Wielgoś, 2017). Ein Zusammenhang mit dem maternalen Alter scheint nicht vorzuliegen (McGivern et al., 2015).

#### 1.4 Embryologie und Pathogenese

Die Entwicklung des Zwerchfells findet zwischen der 4. bis zur 12. SSW durch das Zusammenwachsen des Septum transversum und der pleuroperitonealen Tasche statt (Chatterjee et al., 2020; Kosiński und Wielgoś, 2017). Der linksseitige Zwerchfellverschluss findet eine Woche nach dem rechtsseitigen statt (Kosiński und Wielgoś, 2017). Je nachdem, wo eine fehlende Fusion vorliegt, kommt es zur Entstehung verschiedener Formen der CDH (Kosiński und Wielgoś, 2017). So unterscheidet man zwischen linksseitigen (85 %) und rechtsseitigen (13 %) bzw. bilateralen (2 %) Hernien (Veenma et al., 2012). Je nach Lokalisation spricht man von posterolateralen, anterioren und zentralen Defekten (Chatterjee et al., 2020), wobei die posterolaterale Hernie, die sogenannte Bochdaleckhernie mit 70 bis 75 % die häufigste Form darstellt (Veenma et al., 2012).

Neuere Theorien gehen von einer „dual-hit Hypothese“ aus. So ist eine primäre Lungenhypoplasie beider Lungen, auf der Basis genetischer und Umweltfaktoren der „first hit“. Der „second hit“ betrifft ausschließlich die ipsilaterale Lunge nach einer unvollständigen Entwicklung des Zwerchfells. Der „second hit“ führt dann zur Verlagerung der abdominalen Organe in den Thorax und damit zur Kompression der Lunge (Keijzer et al., 2000).

Der Schweregrad einer CDH und die postnatale Morbidität sind abhängig von dem Ausmaß der nach intrathorakal hernierten abdominalen Organe und der damit verbundenen Kompression beider Lungen (Chatterjee et al., 2020; Kosiński und Wielgoś, 2017). Durch die Verdrängung kommt es zu strukturellen und auch funktionellen Veränderungen des Lungenparenchym, der Lungenperfusion und des Herzens (Kinsella et al., 2018).

Die Veränderungen des pulmonalen Gefäßbettes gehen mit einem Remodeling der Gefäßwand mit Hypertrophie der Muskularis einher, was eine irreversible Teilkomponente der postnatal entstehenden pulmonalen Hypertonie darstellt (Kosiński und Wielgoś, 2017; Pierro und Thébaud, 2014). Die parenchymalen Veränderungen der Lunge führen letztlich zu einer geringeren Anzahl von Alveolen mit einer reduzierten Gasaustauschfläche und

zur Lungenhypoplasie (George et al., 1987; Kosiński und Wielgoś, 2017; Pierro und Thébaud, 2014).

Neben der entstehenden rechtsventrikulären Insuffizienz auf Grund der pulmonalen Hypoplasie mit konsekutiver pulmonaler Hypertonie sind schwere CDHs ebenso mit einer linksventrikulären Hypoplasie assoziiert (Kinsella et al., 2018; Moenkemeyer und Patel, 2014; Patel et al., 2022a). Bei schweren linksseitigen Hernien kommt es durch die nach thorakal hernierten Organe zu einer Rotation des Herzens, welches den Fluss durch das offene Foramen ovale reduziert und damit zu einem dauerhaft vermindertem Preload führt. Dieser wiederum resultiert in einer linksventrikulären Hypoplasie (Bravo-Valenzuela et al., 2021; Schwartz et al., 1994).

### 1.5 Prognostische Faktoren

Die Prognose ist abhängig von verschiedensten Faktoren wie zum Beispiel dem Vorhandensein weiterer Fehlbildungen, Chromosomenanomalien oder genetischer Syndrome. So haben die sogenannten nicht-isolierten CDHs eine schlechtere Prognose für Morbidität und Mortalität als isolierte Fälle (Kosiński und Wielgoś, 2017).

#### 1.5.1 Kardiale Fehlbildungen

Das Vorhandensein kardialer Fehlbildung in Kombination mit dem Vorliegen einer CDH reduziert die Gesamtüberlebensrate auf circa 50 %, schwerwiegende kardiale Fehlbildungen sogar auf 30 % beziehungsweise unter 5 % beim Vorliegen eines hypoplastischen Linksherzsyndroms (Balks et al., 2021; Gray et al., 2013; Montalva et al., 2019). Zudem erfolgt seltener der operative Verschluss der CDH und es kommt häufiger zum Einsatz eines Patches (Montalva et al., 2019). Insgesamt haben Neugeborene mit gleichzeitig vorhandener Fehlbildung des Herzens und des Zwerchfells eine längere Krankenhausaufenthaltsdauer, häufiger auftretende perioperative Komplikationen und eine höhere Mortalität (Fraser et al., 2019; Graziano, 2005).

#### 1.5.2 Lungenhypoplasie

Der wohl wichtigste prognostische Faktor ist das Ausmaß der Lungenhypoplasie, abgeschätzt im Ultraschall als Lung-to-head (LHR) Ratio oder im MRT als total fetal Lung volume (TFLV) (Chatterjee et al., 2020; Deprest et al., 2009). Bei der LHR wird das fetale

Lungenwachstum mit dem fetalen Kopfwachstum verglichen. Dabei wird die kontralaterale Lunge in einer zweidimensionalen Ebene aus dem 4-Kammerblick, gemessen und dividiert durch den Kopfumfang des Feten. So weist eine LHR von  $< 1,0$  auf eine Lungenhypoplasie hin und eine LHR von  $\geq 1$  auf ein normales Lungenwachstum (Graham und Devine, 2005; Jani et al., 2007a, 2007b). Nach neueren Erkenntnissen wird statt der LHR die observed-to-expected LHR (o/e LHR) als prognostischer Parameter verwendet, da bei der LHR das Gestationsalter nicht betrachtet wird und Messungen bei gesunden Feten gezeigt haben, dass das Lungenvolumen während der 12 bis 32. SSW um ein 16-faches ansteigt, während der Kopfumfang sich nur um ein 4-faches vergrößert (Peralta et al., 2005). So wird die LHR der Feten mit CDH nun im Vergleich zur LHR gesunder Feten der gleichen Gestationswoche gesetzt (Jani et al., 2006, 2007a). Die o/e LHR wird in Prozent angegeben. Eine o/e LHR von unter 25 % wird als schwerwiegend, eine o/e LHR von 26 bis 35 % als mittelschwer, von 36 bis 45 % als moderat und von über 45 % als mild eingeschätzt. Abhängig von der o/e LHR schwankt auch die Mortalitätsrate. So liegt die Überlebenswahrscheinlichkeit bei einer schweren Lungenhypoplasie nur bei circa 20 %, bei einer moderaten Lungenhypoplasie bei über 75 %. Bei einer milden lag die Überlebensrate bei 89 % (Deprest et al., 2009; Jani et al., 2007a). Die o/e LHR ist ein stabiler prognostischer Parameter und ändert sich im Gegensatz zur LHR nicht signifikant mit zunehmendem Gestationsalter (Jani et al., 2007b).

Eine Studie aus dem Jahr 2007 untersuchte den Zusammenhang der gemessenen LHR und o/e LHR bei linksseitigen CDHs mit und ohne intrathorakaler Lage der Leber und rechtsseitigen CDHs auf die Mortalität. Ergebnis war, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen der LHR oder o/e LHR bei rechtsseitigen CDHs und dessen Mortalität vorlag, bei linksseitigen aber schon (Jani et al., 2007a).

Die LHR und o/e LHR sind nicht nur wichtige prognostischer Parameter zur Einschätzung der Mortalität, sondern auch der Notwendigkeit einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) Therapie (Russo et al., 2017).

Eine andere Studie, die die Verwertbarkeit pränatal erhobener prognostischer Parameter auf das Outcome bei Frühgeborenen untersuchte, kam zu dem Ergebnis, dass die o/e LHR auch bei Frühgeborenen einen positiven Zusammenhang mit der Überlebenswahrscheinlichkeit aufweist, aber nicht, wenn zuvor eine fetoskopische endoluminale Trachealokklusions-Therapie (FETO) erfolgte (Horn-Oudshoorn et al., 2023).

### 1.5.3 Defektseite

Auch die Seite des Zwerchfeldefektes hat einen Einfluss auf die Mortalität und Morbidität. So zeigen rechtsseitige CDHs, welche in deutlich reduzierter Häufigkeit (13 %) auftreten als linksseitige (85 %), mit 50 bis 60 % eine signifikant geringere Überlebenswahrscheinlichkeit als linksseitige (Chatterjee et al., 2020; Dekoninck et al., 2014; Fisher et al., 2008; Horn-Oudshoorn et al., 2023; Victoria et al., 2018). Die genaue Ursache ist bisher unklar (Dekoninck et al., 2014). Rechtsseitige Hernien haben eine größere Wahrscheinlichkeit für eine intrathorakal liegende Leber (auf Grund der Anatomie). Auch das Risiko für das Auftreten eines Hydrops fetalis ist größer (Sperling et al., 2018). Eine Studie von 2018 zeigte, dass die prognostischen Parameter wie die o/e LHR, die o/e TLV und der Anteil nach intrathorakal hernierter Leber, die bei linksseitigen CDHs herangezogen werden, auf rechtsseitige Hernien nicht zutreffen. So lag sowohl bei einer o/e LHR von unter als auch von über 45 % eine Mortalität von 40 % vor (Victoria et al., 2018).

Im Vergleich zu gesunden Feten weisen Feten mit einer rechtsseitigen CDH einen signifikant kleineren rechten Ventrikel, ein geringeres Schlagvolumen und geringeres Herzminutenvolumen rechtsventrikulär bei erhaltener Kontraktilität auf. Ähnliche Ergebnisse liegen für den linken Ventrikel bei linksseitigen CDHs vor (Dekoninck et al., 2014). Vermutete Ursache ist der Mediastinalshift und die Kompression ipsilateraler Strukturen, was die intrauterine Entwicklung des Herzens beeinträchtigt (Thébaud et al., 1997). Die Diagnose einer rechtsseitigen CDH ist meist schwerer, da die intrathorakal liegende Leber und die noch nicht belüftete Lunge sonographisch eine ähnliche Echogenität aufweisen (Graham und Devine, 2005).

### 1.5.4 Leberposition

Ein weiterer prognostischer Parameter, insbesondere bei linksseitigen Hernien, ist das Vorliegen einer intrathorakal liegenden Leber, bezeichnet als „liver-up“. Eine „liver-up“ Situation ist immer mit einem schlechteren Outcome assoziiert (Chatterjee et al., 2020). So zeigt eine Metaanalyse aus dem Jahr 2010 eine Überlebenswahrscheinlichkeit von nur 45 % bei intrathorakal liegender Leber im Gegensatz zu 74 % bei abdomineller Lage der Leber (Mullassery et al., 2010). Neben der Mortalität ist eine „liver-up“ Situation auch mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für die Notwendigkeit einer ECMO Therapie verknüpft. Im Vergleich war die ECMO Therapie bei 80 % der Fälle mit intrathorakaler Leberposition

und nur bei 25 % ohne Leberherniation notwendig. Das relative Risiko für eine ECMO-Therapie war um das 3-fache erhöht (Hedrick et al., 2007; Russo et al., 2017).

Grund für die schlechtere Prognose bei Leberherniation ist vermutlich die dafür benötigte größere Defektlücke, die so weit reicht, dass die rechtsseitig liegende Leber nach links intrathorakal gelangen kann. Durch die Leber kommt es dann zur Kompression ipsilateral liegender Strukturen (Chatterjee et al., 2020; Hedrick et al., 2007; Knox et al., 2010; Kosiński und Wielgoś, 2017; Mayer et al., 2011; Mullassery et al., 2010; Russo et al., 2017). Eine thorakal liegende Leber ist mit einem größeren Ausmaß an postnatal auftretender pulmonaler Hypertonie und insbesondere linksventrikulärer Herzinsuffizienz assoziiert (Byrne et al., 2015; Chatterjee et al., 2020; Mullassery et al., 2010).

In einer anderen Studie zeigte die Leberposition bei Frühgeborenen unter der 32. Gestationswoche allerdings keinen signifikanten Zusammenhang mit der Mortalität (Horn-Oudshoorn et al., 2023).

#### 1.5.5 Frühgeburtlichkeit

Die Inzidenz der Frühgeburtlichkeit (Geburt vor der 37. SSW) bei CDHs schwankt je nach Literatur zwischen 22,4 bis 36 % (Barbosa et al., 2018; McGivern et al., 2015; Purisch et al., 2008). Die Frühgeburtlichkeit ist ein signifikanter Risikofaktor für eine erhöhte Morbidität und Mortalität in der Neonatalperiode, unabhängig vom Vorhandensein anderer Erkrankungen. Damit ist sie direkt und indirekt verantwortlich für bis zu 88 % der perinatalen Todesfälle (Patel et al., 2003; Simonsen et al., 2013).

Die Prävalenz der CDH unter allen Frühgeborenen liegt bei circa 0,06 % (Peluso et al., 2020). Eine Studie aus dem Jahr 2008 kam zu dem Ergebnis, dass die Mortalität von Frühgeborenen mit CDH signifikant höher im Vergleich zu Reifgeborenen mit CDH ist und damit die Frühgeburtlichkeit einen wichtigen prognostischen Parameter darstellt (Purisch et al., 2008). Als signifikanter Risikofaktor für das Auftreten einer Frühgeburtlichkeit bei pränatal bekannter CDH wurde die o/e LHR ermittelt. So steigt das Risiko einer vorzeitigen Entbindung an, je geringer die o/e LHR ist, also desto ausgeprägter die pulmonale Hypoplasie (Barbosa et al., 2018; Jani et al., 2007a).

In einer weiteren Studie lag die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Reifgeborenen mit 73,1 % signifikant höher als bei Frühgeborenen mit 53,5 % (Tsao et al., 2010).

Zusammenfassend lässt sich basierend auf der aktuellen Studienlage sagen, dass Frühgeborene mit CDH eine erhöhte Morbidität und Mortalität aufweisen. Auch der neurologische Outcome ist signifikant schlechter als bei vergleichbaren reifen Neugeborenen mit CDH (Danzer et al., 2016; Grover et al., 2015; Imanishi et al., 2023; Peluso et al., 2020; Tsao et al., 2010).

Laut der Studie aus dem Jahr 2023 stellt die Frühgeburtlichkeit einen unabhängigen Risikofaktor, nach Matching der Patienten für die Schwere der CDH anhand der o/e LHR und der Leberposition, für die Mortalität bei der CDH dar (Imanishi et al., 2023).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass signifikante Prädiktoren für das Überleben bei CDH die o/e LHR, das damit verbundene Ausmaß der Lungenhypoplasie und postnatalen pulmonalen Hypertonie, die Leberposition und das Gestationsalter bei Geburt sind. So zeigt sich eine positive Korrelation zwischen Überleben und dem Gestationsalter (Imanishi et al., 2023; Jani et al., 2009). Eine niedrige o/e LHR hat eine starke Korrelation mit der Mortalitätsrate und der Notwendigkeit einer ECMO Therapie (Metkus et al., 1996).

## 1.6 Pränatale Therapie

Ziel einer pränatalen Intervention ist es, das Ausmaß der Lungenhypoplasie zu minimieren, das Lungenwachstum zu fördern und damit die Überlebensrate zu optimieren (Chatterjee et al., 2020). Abhängig vom Schweregrad der CDH besteht die Möglichkeit einer pränatalen Therapie in Form der fetoskopischen endoluminalen trachealen Okklusion (FETO) (Ali et al., 2013).

Eine intrauterine Reparatur des Zwerchfells zeigte sich in mehreren klinischen Studien als nicht vorteilhaft. Die Überlebensrate zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der intrauterinen oder der postnatalen Reparatur des Zwerchfelldefektes bei linksseitigen Hernien mit intraabdomineller Lage der Leber. Bei einer intrathorakalen Lage der Leber war die Mortalität so hoch, dass heutzutage keine intrauterinen Defektkorrekturen mehr durchgeführt werden (Chatterjee et al., 2020; Harrison et al., 1993, 1997).

### 1.6.1 Fetoskopische endoluminale Trachealokklusion (FETO)

Bei der FETO erfolgt die perkutane fetoskopische endoluminale Platzierung eines Ballons intrauterin in der Trachea, zwischen der Karina und den Stimmlippen des Feten. Durch

den Ballon sammelt sich Flüssigkeit in der Lunge, wodurch sich der Atemwegswiderstand und so der Druck in der Lunge erhöht (Khan et al., 2007; Kosiński und Wielgoś, 2017). Durch die Druckerhöhung wird über verschiedene Signalwege und durch die Ausschüttung von Wachstumshormonen das Lungenwachstum und die Reifung der Lunge mit Ausbildung der Alveoli und des Kapillarnetzes angeregt (Chatterjee et al., 2020; Olutoye et al., 2022). Mehrere Studien zeigten die Effektivität dieses Verfahrens und die geringere postnatale Morbidität mit milderer pulmonaler Hypertonie, erhöhter o/e LHR und vergrößerter Gasaustauschfläche (Deprest et al., 2021a, 2021b; Donepudi et al., 2022; Van Calster et al., 2022).

Je nach Schweregrad der CDH erfolgt die Ballonimplantation zwischen der 26. bis 32. SSW (Chatterjee et al., 2020). Dabei ist zu beachten, dass der Fet groß genug für das Fetoskop sein muss, andererseits aber noch ein ausreichendes Lungenwachstum möglich sein sollte (Chatterjee et al., 2020; Kosiński und Wielgoś, 2017). Je geringer die o/e LHR, desto früher erfolgt die Ballonimplantation (Khan et al., 2007; Kosiński und Wielgoś, 2017). Eine dauerhafte Okklusion zeigte keinen Überlebensvorteil, sondern führte zur Verminderung der Typ II Pneumozyten und dadurch wiederum zum Surfactantmangel (Flageole et al., 1998; Kosiński und Wielgoś, 2017; Olutoye et al., 2022), sodass die Ballonexplantation meist drei bis vier Wochen nach Implantation zwischen der 30. und 34. Gestationswoche erfolgt. Die Explantation erfolgt ebenfalls fetoskopisch über eine ultraschallgesteuerte Punktion mit anschließender bronchoskopischer Entfernung des Ballons (Chatterjee et al., 2020).

Absolute Indikation zur Ballonimplantation ist eine isolierte CDH mit einer o/e LHR von <25 % (Chatterjee et al., 2020). Des weiteren empfiehlt sich eine FETO bei linksseitigen CDHs mit einer o/e LHR von 26 bis 35 %, einer o/e LHR von 36 bis 45 % mit intrathorakaler Lage der Leber und bei rechtsseitiger CDHs mit einer o/e LHR von unter 45 % (Deprest et al., 2021b).

Komplikationen der intrauterinen Ballonimplantation sind unter anderem das erhöhte Risiko einer Frühgeburtlichkeit (64 % aller Patienten), in 47 % bis 52 % durch einen vorzeitigen Blasensprung bedingt. Das durchschnittliche Gestationsalter bei Geburt liegt bei rund 35 Schwangerschaftswochen. Bis zu 17 % aller Patienten kommen vor der 32. SSW zur Welt (Chatterjee et al., 2020; Deprest et al., 2014, 2021a; Jani et al., 2009). Für die

Mutter besteht fast kein Komplikationsrisiko (Deprest et al., 2004; Van Calster et al., 2022).

Schlussfolgernd erhöht die FETO zwar das Risiko einer Frühgeburt, aber die Überlebenswahrscheinlichkeit moderater und schwerer CDHs steigt signifikant an (Chatterjee et al., 2020; Jani et al., 2009; Van Calster et al., 2022). Ergebnis zweier großer internationaler Studien (TOTAL = Tracheal Occlusion to Accelerate Lung Growth), die die Überlebensraten nach FETO bei schweren und moderaten CDHs untersuchten, war, dass nur bei schweren linksseitigen CDHs ein signifikanter Anstieg des Überlebens vorlag. Die Überlebensrate moderater linksseitiger CDHs stieg zwar um 13 % an, erwies sich jedoch nicht als signifikant ( $p > 0,05$ ) (Van Calster et al., 2022; Vergote et al., 2023).

### 1.7 Postnatale Pathophysiologie

Die postnatale Problematik ist zum einen geprägt durch eine Kombination der pulmonalen Hypoplasie mit pulmonal arterieller Hypertonie und rechtsventrikulärer Hypertrophie sowie Dysfunktion, zum anderen durch die linksventrikuläre Hypoplasie mit konsekutiver pulmonal venöser Hypertonie. Die daraus entstehende schwere kombinierte pulmonale Hypertonie spricht teilweise nicht oder nur unzureichend auf konventionelle Therapieverfahren an. So wird immer deutlicher, dass die linksventrikuläre Hypoplasie und die damit verbundene kombinierte diastolische und systolische Funktionsstörung eine Schlüssel-funktion in der Therapie der CDH spielt (Chandrasekharan et al., 2017; Chatterjee et al., 2020; Kosiński und Wielgoś, 2017; Patel et al., 2022a; Patel und Kipfmueller, 2017).

#### 1.7.1 Pulmonale Hypoplasie und Hypertonie

Die Lungenhypoplasie ist von dem Ausmaß der nach intrathorakal hernierten Organe abhängig. Die Organe hemmen das normale Wachstum der Lunge und führen dadurch zu strukturellen und funktionellen Veränderungen der Lungendurchblutung und des Lungenparenchyms (Kinsella et al., 2018). Strukturelle Veränderungen der Lunge umfassen eine verminderte Gasaustauschfläche durch eine reduzierte Anzahl an Alveolen, eine Wandverdickung der pulmonalen Kapillargefäße und eine relative Zunahme an Interstitialge-webe der Lunge. Die dadurch entstehende persistierende pulmonale Hypertonie ist irre-

versibel (Chatterjee et al., 2020; Pierro und Thébaud, 2014). Zudem wird eine Veränderung im autonomen Nervensystem vermutet, was zu einer Störung der Gefäßinnervation führt (Lath et al., 2012).

### 1.7.2 Kardiale Hypoplasie

Die kardiale Hypoplasie und Dysfunktion spielt eine wichtige Rolle in der postnatalen Pathophysiologie und Therapie. Bei linksseitigen CDHs wurde eine linksventrikuläre Hypoplasie mit reduzierter Ventrikelweite und schmalere Aortenklappe beobachtet. Dagegen nimmt der rechte Ventrikel und der Durchmesser der Pulmonalarterien zu (Baumgart et al., 1998; Byrne et al., 2015; Vogel et al., 2010).

Genau umgekehrt scheint es bei der rechtsseitigen CDH zu sein, mit einer rechtsventrikulären Hypoplasie bei normalgroßem linkem Ventrikel (Byrne et al., 2015).

### 1.7.3 Rechtsventrikuläre Hypertrophie und Dysfunktion

Bei CDHs liegt sowohl eine systolische als auch eine diastolische rechtsventrikuläre Dysfunktion vor (Patel et al., 2022a).

Durch den erhöhten Lungenwiderstand auf Basis der strukturellen Veränderungen des Gefäßbettes der Lunge erhöht sich die rechtsventrikuläre Nachlast, was zu einer Hypertrophie und Dilatation des rechten Ventrikels führt. Diese Veränderungen sind bereits am ersten Lebenstag festzustellen (Harting, 2017; Moenkemeyer und Patel, 2014).

In Folge dessen reduziert sich der pulmonale Blutfluss. Eine ausreichende Oxygenierung kann nicht aufrechterhalten werden, was wiederum den pulmonal arteriellen Druck steigert. Durch die verminderte Vorlast des linken Ventrikels sinken konsekutiv auch das Herzminutenvolumen und der Blutdruck (Nagiub et al., 2018).

Rund 34 % aller CDHs weisen bereits in den ersten Lebenstagen eine rechtsventrikuläre Funktionsstörung auf. Diese ist mit einem höheren Risiko für die Notwendigkeit einer ECMO-Therapie und einer geringeren Überlebenschance assoziiert (Moenkemeyer und Patel, 2014; Patel et al., 2019)

#### 1.7.4 Linksventrikuläre Dysfunktion

Auch die linksventrikuläre Dysfunktion liegt sowohl systolisch, als auch diastolisch bei circa 24 % aller CDHs vor (Patel et al., 2019). Ursächlich sind neben der pränatal entstandenen Hypoplasie, durch verminderte linksventrikuläre Füllung und mechanische Kompression des Herzens, auch die postnatalen Druckveränderungen. Das reduzierte Herzminutenvolumen führt zu einer verminderten Koronarperfusion und Ischämie des Herzmuskels, was die Funktionsstörung verstärkt (Gaffar et al., 2019; Patel et al., 2020). Die Hypoplasie und Dysfunktion der linksseitigen Herzstrukturen führt zur Erhöhung der enddiastolischen Drücke und ist damit für den pulmonal venösen (postkapillären) Anteil der pulmonalen Hypertonie verantwortlich. Diese trägt wie die präkapilläre zu einer erhöhten Morbidität, ECMO Notwendigkeit und Mortalität bei (Patel et al., 2022a).

Die so entstehende Verknüpfung aus pulmonalarterieller Hypertonie, rechtsventrikulärer Hypertrophie und linksventrikulärer Hypoplasie mit postkapillärer, pulmonalvenöser Hypertonie beschreibt die Problematik der postnatalen Therapie (Chandrasekharan et al., 2017).

Die Kombination aus Lungenhypoplasie, pulmonaler Hypertonie und kardialer Dysfunktion liegt bei allen CDHs vor. Allerdings kann der Ausprägungsgrad der einzelnen Faktoren unterschiedlich sein (Kinsella et al., 2018). Abhängig von diesen können verschiedene Phänotypen unterschieden werden. Langfristiges Ziel ist, anhand der dominierenden Dysfunktion eine individualisierte Therapie zu ermöglichen (Patel et al., 2022a).

#### 1.8 Postnatale Prädiktoren für die Mortalität

Neben den pränatalen Prädiktoren der Mortalität können auch postnatal erhobene Werte bei der Einschätzung der Morbidität und Mortalität helfen. Die postnatale Risikostratifizierung ist besonders dann von Bedeutung, wenn eine pränatale Diagnostik nicht oder nur unzureichend erfolgt ist (Salas et al., 2020).

Das Scoringssystem SNAPPE II (Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension-II) wird vielfach dafür verwendet. Dieser Score beinhaltet neben dem mittleren arteriellen Druck auch die niedrigste Temperatur, den Sauerstoffpartialdruck in der Blutgasanalyse, die Sauerstoffzufuhr, den niedrigsten pH-Wert, die Urinausscheidung pro Kilogramm Körpergewicht pro Stunde, den APGAR und weitere Werte (Richardson et al., 2001). Patienten mit einem SNAPPE-II Score von über 29 am ersten Lebenstag hatten

eine 9-fach höhere Mortalität als Patienten mit einem Score von unter 29 (Salas et al., 2020). Damit stellt der SNAPPE-II Score einen verlässlichen postnatalen Prädiktor für die Mortalität bei Neugeborenen mit einer CDH dar (Chiu et al., 2016). Ebenso war der SNAP-II Score mit der Notwendigkeit der ECMO Therapie assoziiert (Kipfmueller et al., 2019). Das N-terminale pro-B-Typ natriuretische Peptid (NT-proBNP) ist ein Hormon, welches bei ventrikulärer Volumen- und/oder Druckbelastung in den Kreislauf ausgeschüttet wird. Das NT-proBNP korreliert mit dem Ausmaß der pulmonalen Hypertonie und der Herzinsuffizienz (Baptista et al., 2008; Patel et al., 2022a). Dieses zeigte in einer Studie einen signifikanten Zusammenhang mit dem Ausmaß der pulmonalen Hypertonie und kardialen Dysfunktion bei Neugeborenen mit CDH unter ECMO-Therapie. Es lag jedoch kein relevanter Zusammenhang zur Höhe des NT-proBNPs und der Mortalität vor (Bo et al., 2022).

Das Ausmaß der pulmonalen Hypertonie kann mit Hilfe der Echokardiographie anhand der Abschätzung des rechtsventrikulären Drucks über den Jet der Trikuspidalklappeninsuffizienz bestimmt werden (Chatterjee et al., 2020). Eine suprasystemische pulmonale Hypertonie liegt dann vor, wenn der Druck im rechten Ventrikel den Systemdruck übersteigt. Diese ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Suda et al., 2000). In einer Studie von 2020 konnte kein signifikanter Unterschied im Ausmaß der pulmonalen Hypertonie am ersten Lebenstag zwischen Überlebenden und Verstorbenen Neugeborenen mit CDH festgestellt werden (Salas et al., 2020). Eine bessere Einschätzung liefert die Messung der pulmonalen Hypertonie innerhalb der ersten Lebenswoche (Steurer et al., 2014).

Auch der Oxygenierungsindex (OI), berechnet aus dem Sauerstoffpartialdruck in der arteriellen Blutgasanalyse und der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration, hat einen prognostischen Wert für die Mortalität (Tan et al., 2019). In Kombination mit dem mittleren Atemwegsdruck stellt ein OI ( $OI = (MAP \times FiO_2 / PaO_2) \times 100$ ) von über 40 eine Indikation zur ECMO Therapie dar (Snoek et al., 2016a).

### 1.9 Postnatale Therapie

Ohne Therapie präsentieren sich die Neugeborenen, abhängig von der Schwere der Lungenhypoplasie und der Größe des Defektes, kurz nach der Geburt mit einer ausgeprägten Dyspnoe, Tachypnoe, Tachykardie und Zyanose, bis hin zum kardiogenen Schock (Chatterjee et al., 2020).

### 1.9.1 Erstversorgung

Die Entbindung sollte geplant in der 39. SSW per primärer Sectio in einem spezialisierten Zentrum erfolgen (Chatterjee et al., 2020). Die Mortalitätsrate und auch die Notwendigkeit einer ECMO-Therapie sinkt mit steigendem Gestationsalter (Odibo et al., 2010). Eine Intubation erfolgt sofort nach der Geburt bereits vor Sicherung eines venösen Gefäßzuganges. Diese Schutzintubation dient der Prävention einer Luftinsufflation in die thorakal gelegenen Organe, die so zu einer weiteren Verdrängung von Herz und Lunge führen würden (Snoek et al., 2016a).

Eine Intubation ohne Sedierung wird nicht empfohlen. Diese führt neben dem Anstieg des arteriellen und intrakraniellen Drucks zu einer signifikanten Verschlechterung der Hämodynamik. Der Stress einer wachen Intubation kann eine pulmonalhypertensive Krise triggern (Storme et al., 2013), wobei die Hypoxie einen noch stärkeren Auslöser darstellt. Die Prämedikation für die Intubation kann entweder über die Umbilikalvene, buccal, intranasal oder intramuskulär verabreicht werden (DeKoninck et al., 2021). Ein Monitoring mit prä- und postduktaler Sauerstoffsättigung, arteriellem Blutdruck und Herzfrequenz soll direkt postnatal etabliert werden (Chatterjee et al., 2020).

Die meisten Zentren beginnen bei der Beatmung mit einer fraktionierten Sauerstoffzufuhr ( $FiO_2$ ) von 0,5. Die postnatale präduktale Zielsauerstoffsättigung liegt bei 80 bis 95 % (Snoek et al., 2016a). Eine initial zu hohe Sauerstoffzufuhr ist mit einem später schlechtem Ansprechen auf pulmonale Vasodilatoren assoziiert, sodass bei einer Sauerstoffsättigung von über 95 % eine Reduktion des  $FiO_2$  zur Vermeidung einer Hyperoxie erfolgen sollte (Lakshminrusimha et al., 2009; Snoek et al., 2016a). Bei dem Beatmungsmodus sollte eine druckkontrollierte Beatmung mit positivem Atemwegsdruck (Positive pressure ventilation = PPV) gewählt werden. Ein Spitzendruck (positive inspiratory pressure = PIP) von über 25 cmH<sub>2</sub>O sollte nicht überschritten werden. Der PEEP (positive end-expiratory pressure) wird auf 3 bis 5 cm H<sub>2</sub>O eingestellt (Snoek et al., 2016b). Trotz der geringeren Typ II Pneumozyten Dichte bei Neugeborenen mit CDH verspricht eine Surfactant Gabe keine höheren Überlebensraten (Boucherat et al., 2007; Lally et al., 2004).

Nach der Atemwegssicherung erfolgt die Anlage einer Magensonde und eines venösen Zuganges. Sobald sich das Neugeborene stabilisiert hat, erfolgt der Transport auf die neonatologische Intensivstation (Chatterjee et al., 2020).

### 1.9.2 Präoperative Therapie

Angestrebt wird eine möglichst milde Beatmung mit permissiver Hyperkapnie. Der Kohlenstoffdioxidpartialdruck (pCO<sub>2</sub>) sollte zwischen 50 bis 70 mmHg liegen. Die permissive Hyperkapnie beugt durch Verwendung niedrigerer Beatmungsdrücke einer Lungenschädigung vor (Guidry et al., 2012). Bei unzureichender Oxygenierung und Decarboxylierung unter konventioneller Beatmung mit einem PIP von 30 cm H<sub>2</sub>O erfolgt die Umstellung auf eine Hochfrequenz Oszillation. Bei Überschreitung des mittleren Atemwegdrucks (mean airway pressure = MAP) von 16 cm H<sub>2</sub>O zur Sicherung einer ausreichenden Ventilation und Oxygenierung wird die Indikation zur extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) gestellt (Chatterjee et al., 2020; Snoek et al., 2016a).

Zur Diagnose einer pulmonalen Hypertonie erfolgt postnatal echokardiographisch die Beurteilung der links- und rechtsventrikulären systolischen Funktion, die Abschätzung des rechtsventrikulären Drucks beziehungsweise die Beurteilung der Flussrichtung über den offenen Duktus arteriosus und über das offene Foramen ovale (Patel et al., 2022b; Snoek et al., 2016a). Bei dem Vorliegen eines systemischen oder sogar suprasystemischen Druckes im rechten Ventrikel ist die Anwendung von inhalativem Stickstoffmonoxid (iNO) beziehungsweise beim Vorliegen einer linksventrikulären diastolischen Funktionsstörung von Milrinone zur pulmonalen Vasodilatation und Verbesserung der Ventrikelrelaxation- und kontraktilität indiziert. iNO verbessert die Oxygenierung und kann möglicherweise die Notwendigkeit einer ECMO-Therapie reduzieren (Campbell et al., 2014; Konduri et al., 2004; Snoek et al., 2016a). Milrinone wirkt nicht nur inotropisch und lusinotropisch, sondern senkt auch den Gefäßwiderstand in der Lunge und im Körperkreislauf. Die Anwendung von Milrinone führt zu einer Verbesserung des Oxygenierungsindex und kann sowohl bei links- als auch rechtsventrikulärer Dysfunktion verwendet werden (Giaccone und Kirpalani, 2012; Lakshminrusimha et al., 2017; Stocker et al., 2007). Alternativ kann bei schwerer pulmonaler Hypertonie die Anwendung von Sildenafil, einem Phosphodiesterase 5 Inhibitor in Erwägung gezogen werden (Kipfmüller et al., 2018; Snoek et al., 2016a).

Ziel der medikamentösen Therapie ist eine Stabilisierung der Hämodynamik mit stabilem arteriellem Blutdruckniveau zur Sicherstellung der Endorganperfusion (Patel et al., 2022b). Bei unzureichender Endorganperfusion kommt je nach Situation eine Volumen-

substitution oder die Verwendung von Katecholaminen wie Dobutamin oder Vasopressoren zum Einsatz (Snoek et al., 2016a). Eine retrospektive Studie untersuchte den Einfluss von Levosimendan bei Neugeborenen mit CDH. Innerhalb von sieben Tagen nach Levosimendan Gabe zeigte sich eine relevante Reduktion der pulmonalen Hypertonie und eine Verbesserung der globalen kardialen Funktion (Schroeder et al., 2021).

Ziel ist es, eine individualisierte respiratorische und kardiale Therapie, abhängig von dem Ausmaß der Lungenhypoplasie und der dominierenden Seite der Herzinsuffizienz, zu ermöglichen (Patel et al., 2022b).

#### 1.9.2.1 Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)

Die CDH ist mit der häufigste Grund für die Notwendigkeit einer ECMO-Therapie bei Neugeborenen. Die durchschnittliche Überlebensrate liegt bei 50 % (Guner et al., 2018; Kays, 2017). Einige Zentren verweisen auf höhere Überlebensraten bis zu 70 % (Rafat und Schaible, 2019).

Indikationen zur ECMO-Therapie ist eine anhaltende Oxygenierungs- und Decarboxylierungsstörung trotz ausgereizter mechanischer Ventilation und das Vorhandensein einer schweren linksventrikulären Insuffizienz mit konsekutiver arterieller Hypotonie. Ein anhaltender OI von über 40 stellt eine etablierte Indikation zur ECMO dar (Delaplain et al., 2019). Die Notwendigkeit einer ECMO-Therapie kann bereits pränatal abgeschätzt werden. Neugeborene mit einer intrathorakalen Lage der Leber und einer niedrigen o/e LHR haben ein signifikant höheres Risiko eine ECMO-Therapie zu benötigen (Russo et al., 2017). Meist erfolgt die Anwendung der veno-arteriellen ECMO (VA-ECMO). Jedoch liegt kein signifikanter Unterschied in der Mortalitätsrate oder dem neurologischen Outcome zwischen der veno-arteriellen und veno-venösen (VV) ECMO vor (Guner et al., 2018). Die kardiale Funktion verbessert sich schon innerhalb weniger Tage nach Beginn einer ECMO-Therapie (Bo et al., 2022).

Die ECMO-Therapie ist auf Neugeborene mit isolierter CDH und einem Geburtsgewicht von über 2000 Gramm limitiert (Grover et al., 2018). Die häufigste Komplikation unter ECMO-Therapie ist das Auftreten intrakranieller Blutungen auf Grund der notwendigen Heparinisierung. Bei der VA-ECMO besteht darüber hinaus das Risiko ischämischer Infarkte durch Embolien aus dem System. Beides kann zu bleibenden neurologischen Schäden mit schwerer Entwicklungsverzögerung führen (Short, 2005).

### 1.9.3 Operative Versorgung

Der optimale Zeitpunkt der operativen Versorgung ist entscheidend. Nur 10 % der Neugeborenen erhalten keine operative Korrektur. Diese haben meist eine Zwerchfellagenese (Typ D Defekt nach CDH Study Group Klassifikation) (Tibboel et al., 2023). Eine operative Korrektur in der sogenannten „Honeymoon“ Phase innerhalb der ersten 12 bis 36 Lebensstunden ist mit einer höheren Mortalität assoziiert (Chatterjee et al., 2020).

Ein Anstieg der Überlebensrate ist bei späterer Korrektur nach Stabilisierung der Hämodynamik zu verzeichnen (Puligandla et al., 2018; West et al., 1992; Wung et al., 1995). Die europäische CDH Organisation (CDH Euro Consortium) definiert die klinische Stabilisierung als das Vorhandensein eines normwertigen arteriellen Blutdrucks, einer ausreichenden Diurese, einer Laktatkonzentration von unter 3 mmol/l und einer präduktalen Sauerstoffsättigung von 85 bis 95 % unter fraktionierter Sauerstoffzufuhr von unter 0,5 (Snoek et al., 2016a). Bei Neugeborenen, die eine ECMO-Therapie benötigen, ist das Ziel, die operative Korrektur nach Dekanülierung durchzuführen, um Blutungskomplikationen zu vermeiden. Eine späte Korrektur an der ECMO ist mit einer hohen postoperativen Komplikationsrate assoziiert (Fallon et al., 2013).

Kleinere Defekte, nach der CDH Study Group Klassifikation A und B Defekte, können meist primär verschlossen werden, größere, C und D Defekte benötigen prothetisches Material zur Defektdeckung (Chatterjee et al., 2020). Das Rezidivrisiko ist bei der Verwendung von prothetischem Material signifikant höher als bei einem Primärverschluss des Zwerchfelldefektes (Tibboel et al., 2023).

Immer häufiger erfolgt die operative Korrektur kleiner Defekte thorakoskopisch. Jedoch kann dieses Vorgehen durch das insufflierte Gas zu einem Anstieg des PaCO<sub>2</sub> und damit zur Azidose beziehungsweise zur pulmonalhypertensiven Krise führen (Bishay et al., 2013; Tibboel et al., 2023). Zudem liegt, im Vergleich zum konventionellen abdominalen Zugang, die Rezidivrate drei- bis viermal höher und die Dauer der Operation ist länger. Die Mortalitätsraten sind hingegen vergleichbar (Vijfhuize et al., 2012).

Postoperativ kommt es zum Auftreten eines ipsilateralen Pneumothoraxes, welcher sich meist innerhalb von 24 Stunden zurückbildet und durch Flüssigkeit ersetzt wird (Chatterjee et al., 2020).

### 1.10. Fragestellung/Hypothese

Analysiert werden soll die Übertragbarkeit der Ergebnisse der oben angeführten Studien auf unsere Studienpopulation der Klinik für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin des Universitätsklinikums Bonn.

Ziel dieser retrospektiven Studie ist es zu überprüfen, ob die erhöhte Mortalitätsrate der Frühgeborenen mit CDH primär abhängig von der vorzeitigen Entbindung selbst ist oder ob andere Faktoren, wie das Ausmaß der Lungenhypoplasie in o/e LHR, die Seite der CDH und die Leberposition eine entscheidende Rolle spielen. Dabei soll in einer multivariaten Analyse untersucht werden, ob die Frühgeburtlichkeit ein unabhängiger Risikofaktor für ein Versterben ist, oder ob die bei der Frühgeburtlichkeit erhöhte Mortalität durch andere Variablen erklärbar ist.

## 2. Patienten und Methoden

Auf der Basis von Patientenakten und Arztbriefen der Neugeborenen und deren Mütter, wurde retrospektiv untersucht, ob die Frühgeburtlichkeit einen unabhängigen Risikofaktor für die Mortalität bei der CDH darstellt. Weiter wurde versucht daraus eine Schlussfolgerung bezüglich der Prognose frühgeburtlicher Neugeborenen mit CDH zu ziehen. Dabei wurde der Zusammenhang mehrerer unabhängiger Variablen, wie zum Beispiel die Frühgeburtlichkeit, der o/e LHR, der Seite der Herniation auf eine abhängige Variable, die Mortalität, untersucht.

### 2.1. Stichprobe

Die Stichprobe umfasst alle Neugeborenen mit einer CDH, die im Zeitraum von Januar 2012 bis Februar 2023 in der Klinik für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin der Universitätsklinik Bonn behandelt wurden.

Einschlusskriterien für diese Studie waren eine pränatale Diagnosestellung sowie die Geburt in unserer spezialisierten Klinik.

Ausschlusskriterien waren eine postnatale Diagnosestellung, weitere schwere Fehlbildungen, Chromosomenanomalien oder genetischer Syndrome (sog. nicht isolierte CDH) und Patienten ohne Maximaltherapie (palliative Versorgung).

Zu den schweren Fehlbildungen zählten z.B. interventionspflichtige Herzfehler, die Omphalozele und die Meningomyelozele. Minor Fehlbildungen wie z.B. Vorhof- und Ventrikelseptumdefekte, eine periphere Pulmonalstenose, ein Lungensequester, eine Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte oder eine Hypospadie wurden nicht ausgeschlossen.

Folgende Patientencharakteristika wurden erfasst: Geschlecht, Geburtsdatum, Gestationsalter, Geburtsgewicht, Nabelarterien-pH, APGAR, Entbindungsart, Grund der Frühgeburtlichkeit, Leberposition, Position der CDH, Defektgröße, Ausmaß der Lungenhypoplasie in o/e LHR, Anwendung einer FETO-Therapie, Liegedauer, Beatmungsdauer, Lebens- tag der Korrektur-Operation, Verwendung prothetischen Materials zur Defektdeckung und die Notwendigkeit einer ECMO-Therapie.

Eingeteilt wurden die Patienten nach Gestationsalter in 5 Gruppen. Gruppe 1: < 32 SSW, Gruppe 2: 32-33+6 SSW, Gruppe 3: 34-35+6 SSW, Gruppe 4: 36-36+6 SSW und Gruppe

5:  $\geq 37$  SSW. Die Frühgeburtlichkeit wurde definiert als eine Geburt vor 37 + 0 Schwangerschaftswoche und umfasste damit die Gruppen 1 bis 4.

Weitere Unterteilungen erfolgten nach der Seite der CDH in links, rechts und beidseits (beidseits zählte zu rechtsseitig), der Lage der Leber in intrathorakale und intraabdominelle Lage und dem Ausmaß der Lungenhypoplasie linksseitiger Hernien anhand der gemessenen o/e LHR zwischen der 26. und 30. SSW in 4 Gruppen (schwer:  $< 25\%$ , mittelschwer: 25-35 %, moderat: 36-44 %, mild:  $\geq 45\%$ ) und rechtsseitiger Hernien anhand der o/e LHR in 2 Gruppen (schwer:  $< 45\%$ , moderat:  $\geq 45\%$ ).

Unter „Need for ECMO“ wurden alle Fälle zusammengefasst, die eine ECMO-Therapie erhielten sowie alle Patienten, die innerhalb der ersten 48 Stunden ohne ECMO-Therapie verstarben, aber eine benötigt hätten.

Außerdem wurden die Patienten mit einer pränatal durchgeführten FETO-Therapie, im Hinblick auf die Mortalitätsrate, die Frühgeburtlichkeit, dem Ausmaß der Lungenhypoplasie und der Notwendigkeit einer ECMO-Therapie isoliert betrachtet.

Indikationen zur Ballonimplantation waren eine linksseitige Hernie mit einer o/e LHR von unter 25 % unabhängig von der Leberposition, eine linksseitige Hernie mit einer o/e LHR von 25 bis 35 % unabhängig von der Leberposition, eine linksseitige Hernie mit einer o/e LHR von 36 bis 44 % und intrathorakaler Lage der Leber und eine rechtsseitige CDH mit einer o/e LHR von unter 45 %.

Die Therapie in Form der Korrekturoperation wurde retrospektiv erfasst. Ebenso wurde die Notwendigkeit der Verwendung von prothetischem Material untersucht.

Es erfolgte die Erhebung der Liege- und Beatmungsdauer, der Überlebensrate beziehungsweise der Sterblichkeitsrate.

Die Liegedauer in Tagen wurde definiert als Zeit zwischen Aufnahme und Entlassung aus der Abteilung für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin des Universitätsklinikums Bonn. Heimatnahe Verlegungen in andere Krankenhäuser oder das Todesdatum wurden als Entlassdatum gewertet.

Die Beatmungsdauer war definiert als der Zeitraum zwischen Intubation und Extubation, also die Dauer der invasiven Beatmung. Die Dauer der Non-invasiven Beatmung im Anschluss wurde in dieser Analyse nicht betrachtet. Die Extubation war erfolgreich, wenn für mindestens 72 Stunden keine invasive Beatmung mehr notwendig war. Erfolgte eine

Reintubation innerhalb der ersten 72 Stunden nach Extubation, wurde das Extubationsdatum nicht gewertet. Erfolgte die Anlage eines Tracheostomas entsprach das Extubationsdatum dem Entlassdatum, beziehungsweise bei dem Versterben eines Patienten entsprach das Todesdatum dem Extubationsdatum.

Das Überleben wurde definiert als ein Verlassen des Universitätsklinikums Bonn, entweder nach Hause oder als heimatnahe Verlegung.

Des Weiteren wurde das Auftreten von mit der Frühgeburtlichkeit assoziierten Komplikationen, wie der intraventrikuläre Blutung untersucht.

Als intact survival rate wurde die Überlebensrate ohne Beatmungspflichtigkeit oder Sauerstoffbedarf bei Entlassung bezeichnet.

## 2.2. Statistische Analyse

Die vorliegenden Daten wurden in Microsoft Excel für Mac (Version 2018) erhoben. Die statistische Auswertung erfolgte mit Microsoft Excel (Version 2018) und SPSS Statistics (Version 29.0.1.0 für Mac).

Bei der Erfassung von Häufigkeiten und Dauern wurden deskriptive Verfahren wie Mittelwert, Minimum, Maximum, prozentuale Verteilungen und der Median verwandt. Dabei ging es um die Darstellung der Patientencharakteristika wie beispielsweise dem Gestationsalter bei Geburt, dem Schweregrad der Lungenhypoplasie in o/e LHR, der Seite des Zwerchfeldefektes, der Leberposition, der Notwendigkeit der ECMO-Therapie und dem Auftreten von Komplikationen wie der intraventrikulären Blutung.

Der Vergleich von unterschiedlichen Variablen wie beispielsweise der Hernienlokalisierung, der Leberposition, der Notwendigkeit einer ECMO-Therapie und der o/e LHR als Maß für die Lungenhypoplasie zwischen den einzelnen Gestationsalter-Kategorien wurden mittels Chi-Quadrat-Test durchgeführt.

Der Vergleich von mehr als zwei Gruppen, zum Beispiel bei dem Vergleich mehrerer Gestationsalter-Gruppen und deren Beatmungs- und Liegedauer wurde mittels Kruskal-Wallis-Test und Kruskal-Wallis-Test für unabhängige Stichproben untersucht.

Zur Untersuchung des Zusammenhanges zwischen zum Beispiel der Lokalisation der CDH und der unterschiedlichen Beatmungs- und Liegedauer wurde der Kruskal-Wallis-Test und der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben angewandt.

Zur Untersuchung statistisch signifikanter Unterschiede beim Vergleich von Häufigkeiten und Dauern wurde der Interquartilsabstand (IQR) (25-75 %) verwendet.

Zur Bestimmung unabhängiger Risikofaktoren, beispielsweise der Frühgeburtlichkeit, der Hernienlokalisation, der Leberposition und der o/e LHR auf die Mortalität, deren Einfluss (Hazard Ratio), dem 95 % Konfidenzintervall und der Irrtumswahrscheinlichkeit  $p$  erfolgte eine Überlebenszeitanalyse, die univariante und multivariaten Cox-Regressionsanalyse. In dieser Überlebenszeitanalyse wurde der Start- und Endzeitpunkt betrachtet. Die Geburt wurde als Startzeit- und das Überleben beziehungsweise Versterben als Endzeitpunkt definiert. Die Überlebenszeit entsprach dementsprechend der Liegedauer in Tagen.

Das Hazard Ratio (HR) gab dabei an, um wieviel die Überlebenszeit, also die Liegedauer in der einen Gruppe höher war im Vergleich zur Überlebenszeit der anderen Gruppe.

Die stufenweise lineare Regressionsanalyse wurde zur Beurteilung verschiedener Prädiktoren mit Einfluss auf die Liege- und Beatmungsdauer beziehungsweise mit Einfluss auf die Frühgeburtlichkeit verwendet.

Der unstandardisierte Regressionskoeffizient  $B$  gab dabei an um wieviel Einheiten sich die abhängige Variable verändert, wenn sich die unabhängige Variable um eine Einheit erhöhte.

Als signifikant wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p \leq 0,05$  (Alpha-Level) für alle statistischen Tests angesehen.

Falls nicht anders gekennzeichnet, wird als Maß in der Regel der Median verwandt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Deskriptive Statistik der Kohorte

Insgesamt wurden 272 Patienten untersucht. Bei 31 Patienten erfolgte die Diagnosestellung postnatal, 16 erhielten keine Maximaltherapie und bei 27 Patienten lagen schwerwiegende Fehlbildungen, genetische Syndrome oder Chromosomenanomalien vor. Die 198 eingeschlossenen Kinder verteilten sich wie folgt auf die Untergruppen nach Gestationsalter: Gr. 1: n=8, Gr. 2: n=15, Gr. 3: n=26, Gr. 4: n=14, und Gr. 5: n=135 und nach Schweregrad der Lungenhypoplasie linksseitiger Hernien an Hand der o/e LHR: schwer: n=13, mittelschwer: n=50, moderat: n=50, mild: n=55 und rechtsseitiger Hernien an Hand der o/e LHR: schwer: n=11, moderat: n=13.

Eine linksseitige Hernie lag in 86 % der Fälle (n=170) vor und die Leber befand sich bei 55 % (n=109) der Patienten intrathorakal.

**Tab. 1:** Patientencharakteristika der Gesamtkohorte nach Gestationsalter-Kategorien

	GA Gr. 5	GA Gr. 4	GA Gr. 3	GA Gr. 2	GA Gr. 1	p-Wert
<b>Anzahl der Patienten</b>	135	13	26	15	8	
<b>Geschlecht der Patienten (in %)</b>						
männlich	76 (56)	8 (62)	16 (62)	8 (53)	4 (50)	
<b>Entbindungsmodus (in %)</b>						
Sectio	104 (77)	12 (92)	19 (73)	13 (87)	8 (100)	
<b>Geburtsgewicht in g (Median)</b>	3230 (IQR=2880-3450)	2550 (IQR=2410-2770)	2400 (IQR=1960-2600)	2160 (IQR=1800-2330)	1315 (IQR=1055-1587)	
<b>Minor Fehlbildungen (in %)</b>	22 (16)	4 (29)	4 (15)	1 (7)	0 (0)	0,378
<b>Seite der Hernie (in %)</b>						0,018
Linksseitige	122 (90,4)	10 (78,6)	22 (84,6)	9 (60)	6 (75)	
Rechtsseitige	13 (9,6)	3 (21,4)	4 (15,4)	6 (40)	2 (25)	
<b>Leberposition (in %)</b>						0,035
Liver-up	64 (47)	10 (77)	19 (73)	11 (73)	5 (63)	
<b>o/e LHR Li (in %)</b>						0,009
schwer	4 (2,9)	1 (7,7)	6 (23,1)	2 (13,3)	0 (0)	
mittelschwer	32 (23,7)	4 (30,8)	7 (26,9)	4 (26,7)	3 (37,5)	
moderat	41 (30,4)	2 (15,4)	5 (19,2)	1 (6,6)	1 (12,5)	
mild	45 (33,3)	4 (30,8)	3 (11,5)	2 (13,3)	1 (12,5)	
<b>o/e LHR Re (in %)</b>						0,56
schwer	5 (3,7)	1 (7,7)	3 (11,5)	1 (6,7)	1 (12,5)	

moderat	5 (3,7)	2 (15,4)	1 (3,8)	4 (26,6)	1 (12,5)	
<b>Mortalität</b> (in %)	17 (12,6)	6 (46,2)	10 (38,4)	5 (33,3)	3 (37,5)	0,001
<b>FETO</b> (in %)	9 (7)	6 (46)	13 (50)	7 (47)	1 (13)	0,001
<b>ECMO-Therapie</b> (in %)	50 (37)	7 (54)	14 (54)	8 (50)	0 (0)	0,037
Need for ECMO	51 (38)	7 (54)	14 (54)	10 (67)	2 (25)	
Alter bei ECMO in h	12,3 (IQR=7,5-31,1)	12,9 (IQR=5-19)	8,1 (IQR=5-15,6)	20,4 (IQR=7,3-45,9)		
ECMO-Dauer in d	6 IQR= 4,2-9,8)	10,9 (IQR=3,7-25,8)	15,3 (IQR=5,6-21,7)	3,5 (IQR=2,4-21,9)		
<b>Beatmungsdauer</b> in d der Überlebenden	9,1 (IQR=6,6-14,6)	6,8 (IQR=5,8-11)	10,3 (IQR=6,6-17,3)	10,4 (IQR=8-16,5)	13,4 (IQR=10,6-29,5)	0,447
<b>Liegedauer</b> in d der Überlebenden	40,2 (IQR=26,9-62,1)	30,7 (IQR=20,8-51,1)	46,6 (IQR=33,3-86,5)	47,4 (IQR=29,7-64,9)	88,1 (IQR=70,2-164,6)	0,403
<b>Korrektur-Op</b>						
Korrektur-Op erhalten (in %)	133 (98,5)	12 (92,9)	22 (84,6)	11 (73,3)	6 (75)	0,001
Lebenstag der OP	5	5,1	5,7	4,81	7,23	0,712
Hernienpatch in %	53	75	76	55	83	0,092
<b>Komplikationen</b>						
IVH (in %)	2 (1,5)	1 (7,1)	5 (19,2)	2 (13,3)	3 (37,5)	0,001

### 3.1.1. Beschreibung der Kohorte - Unterteilung nach Gestationsalter, Überlebens- und Mortalitätsraten

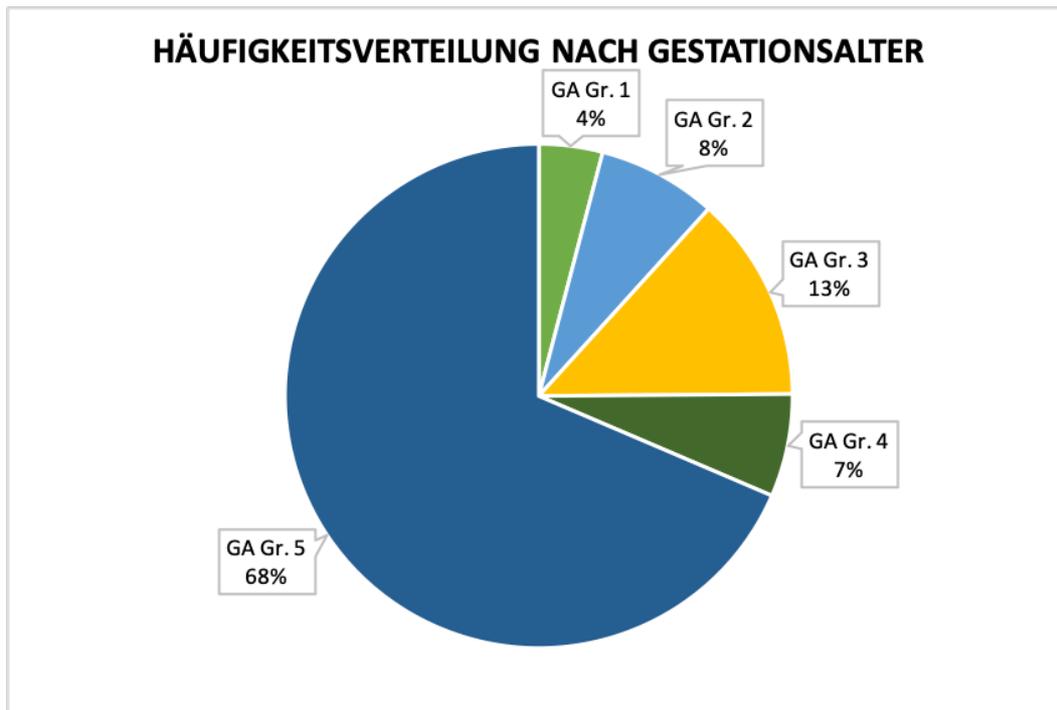
#### 3.1.1.1. Gestationsalter und Geburtsmodus

Im Folgenden wurde die Kohorte nach Gestationsalter und Geburtsmodus beschrieben. Zusätzlich wurden unabhängige Prädiktoren für eine Frühgeburtlichkeit untersucht.

113 der 198 Patienten (57,1 %) waren männlich. 79,3 % (n=157) wurden per Sectio (primär oder sekundär) entbunden, 21,7 % (n=34) per sekundärer Sectio.

Von den 198 eingeschlossenen Neugeborenen waren 135 (68,2 %) reife Neugeborene und 63 (31,8 %) Frühgeborene < 37. SSW (vgl. Abb. 1). Gründe für eine vorzeitige Entbindung waren, in absteigender Häufigkeit, die vorzeitige Wehentätigkeit, der vorzeitige Blasensprung, der pathologische Doppler und maternale Gründe wie das Amnioninfektionssyndrom und das HELLP-Syndrom.

Das durchschnittliche Geburtsgewicht der Gesamtkohorte lag bei 2865 g, das der Frühgeborenen bei 2226 g und das der Reifgeborenen bei 3163 g.



**Abb. 1:** Prozentuale Verteilung der Neugeborenen auf die einzelnen Gestationsalter-Gruppen

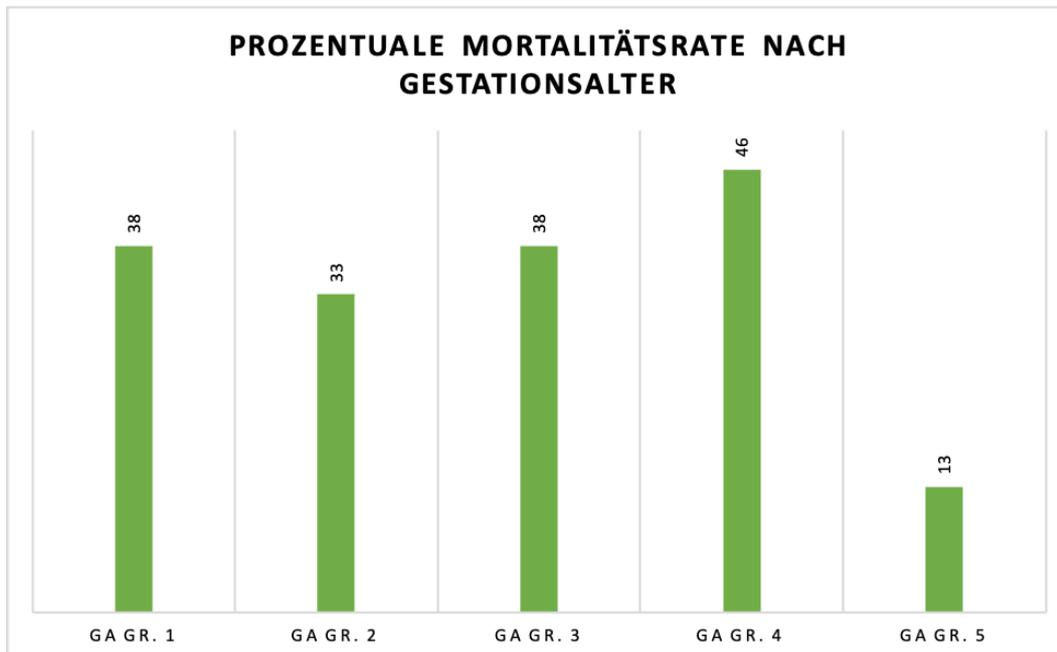
Der prozentuale Anteil einer Frühgeburtlichkeit bei nicht-FETO-Patienten betrug 22 %.

Zur Bestimmung unabhängiger Risikofaktoren für eine vorzeitige Entbindung wurde eine lineare stufenweise Regressionsanalyse mit den Gestationstagen als abhängige Variable durchgeführt. Unabhängige Prädiktoren, die untersucht wurden, waren die pränatal durchgeführte FETO-Therapie, die Lokalisation der Hernie, die Position der Leber und der Schweregrad der Lungenhypoplasie. Die FETO-Therapie ( $p < 0,001$ ,  $B = -12,4$ , 95 %-KI:  $-18 - (-6,7)$ ) und die rechtsseitige Hernie ( $p = 0,007$ ,  $B = -9,3$ , 95 %-KI:  $-16,1 - (-2,5)$ ) erwiesen sich als unabhängige signifikante Risikofaktoren für eine Frühgeburtlichkeit. Der Schweregrad der Lungenhypoplasie und die Leberposition hatten keinen relevanten Einfluss ( $p > 0,05$ ).

### 3.1.1.2. Überlebens- und Mortalitätsraten

Im Folgenden wurden die Überlebens- und Mortalitätsraten der Reif- und Frühgeborenen verglichen, sowie bei Vorliegen von Minor Fehlbildungen. Bei der Betrachtung der Gesamtkohorte lag die Überlebensrate bei 79 % ( $n = 157$ ). Die Intact survival rate lag bei 69,2 %. 20 der 157 überlebenden Patienten benötigten bei Entlassung zusätzlichen Sauerstoff und 2 Patienten waren tracheotomiert.

22 % (n=9) der verstorbenen Patienten verstarben innerhalb der ersten Lebenswoche und 29 % (n=12) erst nach dem 60. Lebensstag. Fast 90 % der frühen Todesfälle betrafen Frühgeborene unter der 37. SSW. Die Abbildung 2 zeigt die Mortalitätsrate nach Gestationsalter. So betrug die Mortalitätsrate der reifen Neugeborenen 12,9 %, während die der Frühgeborenen zwischen 33,3 und 46,2 % variierte. Die höchste prozentuale Mortalitätsrate war der Gestationsalter-Gruppe 4 zuzuordnen.



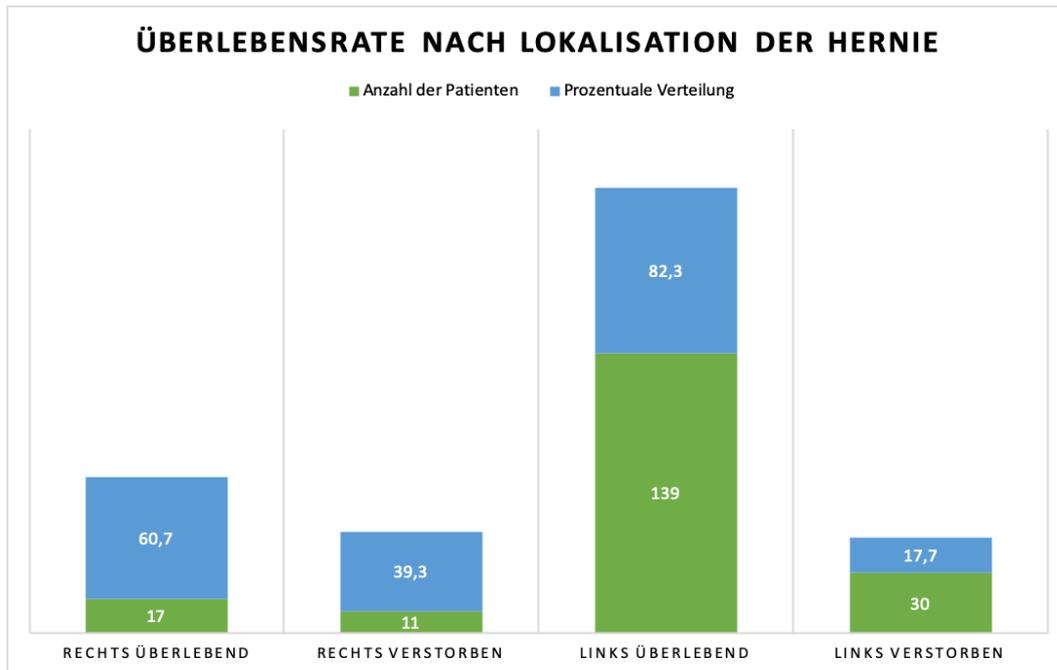
**Abb. 2:** Mortalitätsraten nach Gestationsalter-Gruppen bezogen auf die jeweilige Kohorte Minor Fehlbildungen wie beispielsweise VSD, ASD II, Lungensequester und weitere traten mit einer Häufigkeit von 15,2 % (n=30) auf. Ein Unterschied zwischen Reif- und Frühgeborenen bestand nicht ( $p=0,378$ ). Die Überlebensrate bei Minor Fehlbildungen (77 %) war vergleichbar mit der Überlebensrate der Gesamtkohorte ( $p=0,792$ ).

3.1.2 Beschreibung der Kohorte – Unterteilung nach Hernienlokalisierung, Leberposition und Ausmaß der Lungenhypoplasie in o/e LHR

#### 3.1.2.1 Zwerchfellhernienlokalisierung

Im Folgenden wurden die Charakteristika der Zwerchfellhernienlokalisierung und deren Auswirkungen untersucht. 85,9 % der CDHs unserer Kohorte lagen linksseitig (n=170). Rechtsseitige Hernien traten deutlich seltener mit einer Häufigkeit von 14,1 % (n=28) auf. Bei Frühgeborenen lag häufiger eine rechtsseitige CDH vor als bei Reifgeborenen (25,5

% versus 9,6 %; ( $p=0,018$ ). Die Gestationsalter-Gruppe 2 (32. bis 33 + 6. SSW) wies sogar in bis zu 40 % der Fälle eine rechtsseitige CDH auf (vgl. Tab. 1). Linksseitige Hernien wiesen eine Überlebensrate von 82,3 % auf, während rechtsseitige nur eine von 60,7 % aufwiesen ( $p=0,009$ ) (vgl. Abb. 3).



**Abb. 3:** Überlebensrate nach Lokalisation der CDH und prozentuale Verteilung auf die jeweilige Lokalisationsverteilung

**Tab. 2:** Patientencharakteristika und Überlebensraten nach Lokalisation der CDH bezogen auf die jeweilige Kohorte - prozentuale Häufigkeiten bezogen auf die jeweilige Hernienlokalisation

	linksseitige CDH	rechtsseitige CDH	p-Wert
<b>Anzahl der Patienten</b>	170	28	
<b>Leberposition (in %)</b>			0,001
Liver-up	81 (48)	28 (100)	
<b>Gestationsalter (in %)</b>			0,018
GA Gr. 1	6 (3,5)	2 (7,1)	
GA Gr. 2	9 (5,3)	6 (21,4)	
GA Gr. 3	22 (12,9)	4 (14,3)	
GA Gr. 4	11 (6,5)	3 (10,7)	
GA Gr. 5	122 (71,8)	13 (46,4)	
<b>Mortalität (in %)</b>	30 (18)	11 (39)	0,009
<b>FETO (in %)</b>	27 (16)	10 (36)	0,013
<b>ECMO-Therapie (in %)</b>	63 (37)	16 (57)	0,047 (0,014)
<b>Need for ECMO (in %)</b>	66 (39)	18 (64)	

Ein signifikanter Unterschied lag ebenfalls in der Häufigkeit der pränatal durchgeführten FETO-Therapie ( $p=0,013$ ) und in der Notwendigkeit einer postnatalen ECMO-Therapie ( $p=0,047$ ) vor. So wurde mehr als doppelt so häufig eine FETO-Therapie und 20 % häufiger eine ECMO-Therapie bei der rechtsseitigen Hernie durchgeführt (vgl. Tab. 2).

Im Gegensatz dazu lag kein signifikanter Unterschied bezogen auf die o/e LHR vor ( $p=0,449$ ). Linkseitige Hernien hatten eine mediane o/e LHR von 39 %. Der Interquartilenabstand (25-75 %) lag bei 31 bis 47 %. Rechtsseitige Hernien entgegen wiesen eine mediane o/e LHR von 45 % auf (IQR= 34-56,5 %). Bezogen auf die Liege- und die Beatmungsdauer war die Lage der Hernie nicht entscheidend ( $p>0,05$ ).

Kein signifikanter Unterschied bestand in der Häufigkeit der Notwendigkeit eines Zwerchfellpatches. Rechtsseitige Hernien benötigen in 71 % der Fälle, linksseitige in 56 % der Fälle ( $p=0,177$ ) einen Patch.

Die rechtsseitige Lage der Zwerchfellhernie zeigte einen relevanten negativen Einfluss auf verschiedene Outcomeparameter.

### 3.1.2.2. Position der Leber

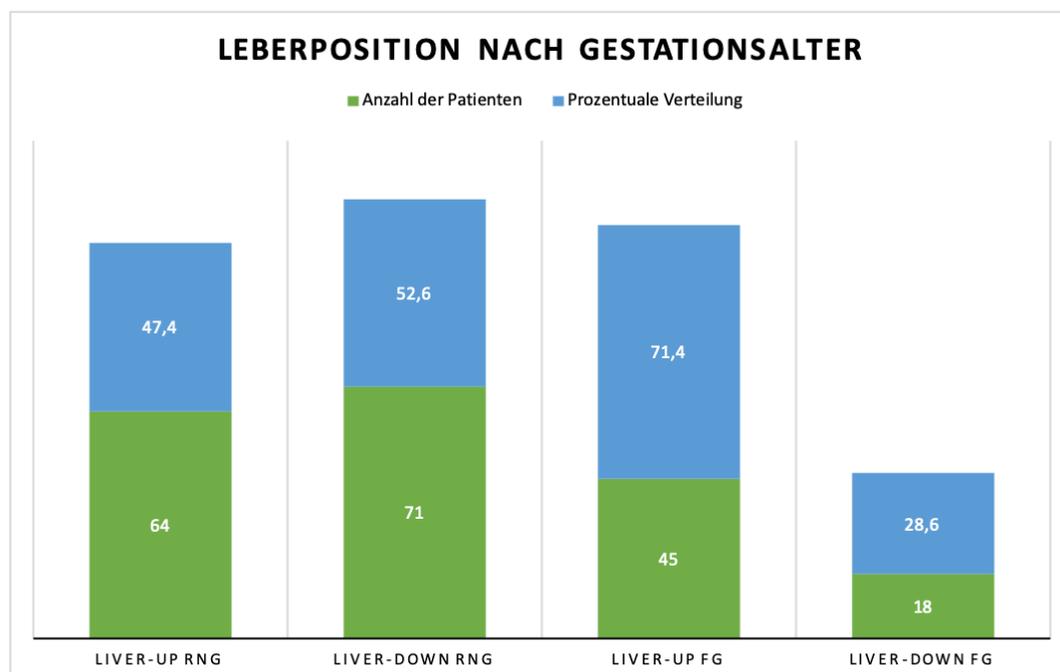
Im Folgenden wurden die Charakteristika der Leberposition und deren Auswirkungen untersucht. In 55 % der Fälle lag die Leber in unserer Kohorte intrathorakal (liver-up). Bei rechtsseitigen Hernien lag immer eine liver-up Situation vor.

**Tab. 3:** Patientencharakteristika und Überlebensraten nach Leberposition bezogen auf die jeweilige Kohorte - prozentuale Häufigkeiten bezogen auf die jeweilige Leberposition

	Liver-up	Liver-down	p-Wert
<b>Anzahl der Patienten</b>	109	89	
<b>Seite der Hernie (in %)</b>			0,001
Linksseitige Hernie	81 (74)	89 (100)	
Rechtsseitige Hernie	28 (26)	0 (0)	
<b>Gestationsalter (in %)</b>			0,035
GA Gr. 1	5 (4,6)	3 (3,4)	
GA Gr. 2	11 (10,1)	4 (4,5)	
GA Gr. 3	19 (17,4)	7 (7,9)	
GA Gr. 4	10 (9,2)	4 (4,5)	
GA Gr. 5	64 (58,7)	71 (79,8)	
<b>o/e LHR linkss. CDHs(in %)</b>			0,001
schwere	12 (10,9)	0 (0,0)	
mittelschwere	33 (30,3)	14 (16)	

moderate	20 (18,5)	29 (32)	
milde	9 (8,4)	46 (51,7)	
<b>Mortalität (in %)</b>	38 (35)	3 (3,4)	0,001
<b>FETO (in %)</b>	35 (32)	2 (2)	0,001
<b>ECMO-Therapie (in %)</b>	63 (57)	16 (18)	0,001
Need for ECMO (in %)	68 (62)	17 (19)	
<b>Mediane Beatmungsdauer</b> in Tagen der Überlebenden	12,3 (IQR= 6,9-19,3)	8,2 (IQR= 6,3-11,3)	0,001
<b>Mediane Liegedauer</b> in Tagen der Überlebenden	52,3 (IQR= 38,6-83,2)	35,5 (IQR= 24-48,9)	0,001
<b>Korrektur-Op</b>			
Lebenstag der OP (Median)	6,3 (IQR= 4-8,3)	4 (IQR= 3,1-5,9)	0,196
Zwerchfellpatch (in %)	87 (80)	29 (33)	0,001
Bauchpatch (in %)	36 (33)	8 (9)	0,001

Frühgeborene unter der 37. SSW zeigten in 71,4 % der Fälle eine intrathorakale Lage der Leber, während reife Neugeborene nur in 47,4 % der Fälle diese vorwiesen ( $p=0,035$ ) (vgl. Tab. 1 und 3, Abb. 4). In der Gestationsalter-Gruppe 4 lag sogar in 77 % eine liver-up Situation vor (vgl. Tab. 1).



**Abb. 4:** Leberposition nach Gestationsalter und die prozentuale Verteilung bezogen auf die jeweilige Kohorte

Auch bei der o/e LHR linksseitiger Hernien lag ein signifikanter Unterschied vor ( $p=0,001$ ). Die intrathorakale Lage der Leber war mit einer niedrigeren o/e LHR bei linksseitigen Hernien assoziiert, als die intraabdominelle. In circa 41 % der Fälle lag die o/e LHR unter 36

% bei liver-up, während nur in 16 % der Fälle bei liver-down ( $p=0,001$ ) (vgl. Tab. 3). Knapp 35 % der Neugeborenen mit einer intrathorakalen Lage der Leber, aber nur 3,4 % mit einer intraabdominellen Leberlage verstarben. Bei zusätzlicher Frühgeburtlichkeit stieg die Mortalitätsrate auf 51 % an.

Bei einer liver-up Situation wurde signifikant häufiger eine pränatale FETO-Therapie und postnatale ECMO-Therapie durchgeführt ( $p=0,001$ ). Nur in 2 % der Fälle bei liver-down erfolgt die intrauterine Prozedur einer Ballonimplantation. Circa 60 % der Patienten mit einer intrathorakalen Leberposition erfüllen die Kriterien für die Notwendigkeit einer ECMO-Therapie (vgl. Tab. 3).

Bei der Betrachtung der Liege- und Beatmungsdauer spielte die Leberposition eine relevante Rolle ( $p=0,001$ ). Bei der intrathorakalen Lage der Leber kam es fast zu einer Verdoppelung aller Parameter. Dies war ebenfalls übertragbar, wenn nur die Überlebenden der jeweiligen Kohorte betrachtet wurden. Auch die Verwendung von prothetischem Material zur Zwerchfelldefektdeckung und Faszien- beziehungsweise Hautdeckung war signifikant häufiger notwendig bei einer liver-up Situation ( $p=0,001$ ) (vgl. Tab. 3).

Die intrathorakale Position der Leber zeigte einen relevanten negativen Einfluss auf verschiedene Outcomeparameter.

### 3.1.2.3. Ausmaß der Lungenhypoplasie in o/e LHR

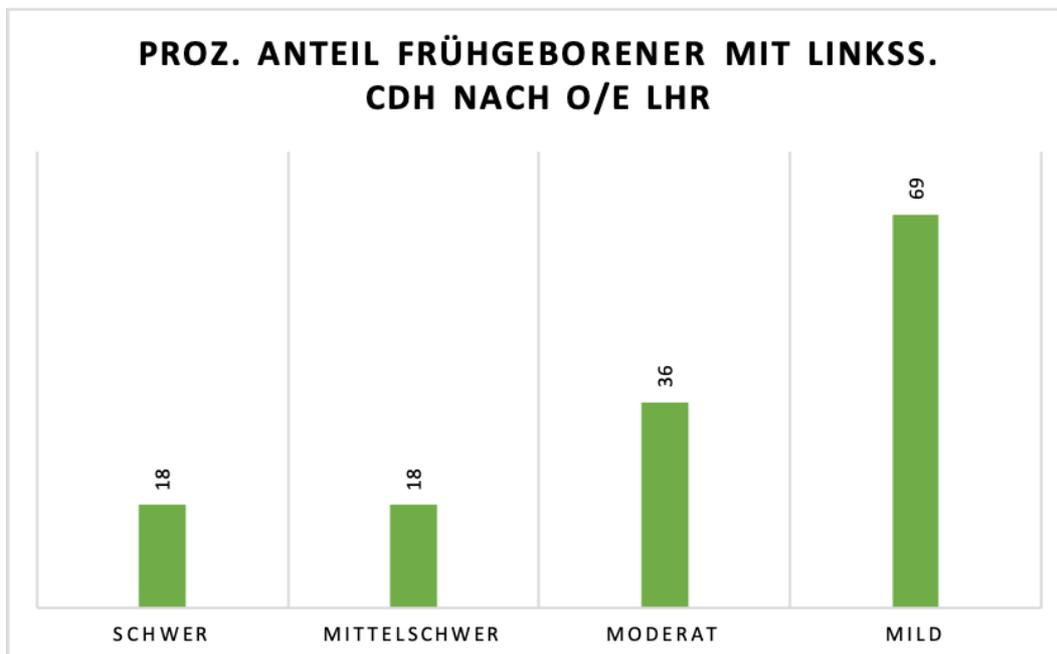
Im Folgenden wurden die Charakteristika des Ausmaßes der Lungenhypoplasie und deren Auswirkungen untersucht. Das Ausmaß der Lungenhypoplasie linksseitiger CDHs angegeben in o/e LHR wurde in 4 Gruppen und das rechtsseitiger CDHs in 2 Gruppen eingeteilt. Tabelle 4 beschreibt die Patientencharakteristika linksseitiger Hernien gemäß o/e LHR.

**Tab. 4:** Patientencharakteristika und Überlebensraten nach Schweregrad der Lungenhypoplasie linksseitiger Hernien - prozentuale Häufigkeit bezogen auf die jeweilige o/e LHR-Kategorie

	Schwer	Mittelschwer	Moderat	Mild	p-Wert
<b>Anzahl der Patienten (%)</b>	13 (7)	50 (30)	50 (30)	55 (33)	
<b>Leberposition (in %)</b>					0,001
Liver-up	13 (100)	36 (72)	22 (44)	10 (18,2)	
<b>Gestationsalter (in %)</b>					0,009
GA Gr. 1	0 (0,0)	3 (6)	1 (2)	1 (1,8)	
GA Gr. 2	2 (15,4)	4 (8)	1 (2)	2 (3,6)	

GA Gr. 3	6 (46,2)	7 (14)	5 (10)	3 (5,5)	
GA Gr. 4	1 (7,7)	4 (8)	2 (4)	4 (7,3)	
GA Gr. 5	4 (30,8)	8 (64)	41 (82)	45 (81,8)	
<b>Mortalität</b> (in %)	8 (62)	10 (20)	10 (20)	1 (2)	0,001
<b>FETO</b> (in %)	10 (77)	15 (30)	2 (4)	0 (0)	0,001
<b>ECMO-Th.</b> (in %)	11 (83)	28 (56)	18 (36)	7 (13)	0,001
<b>Need for ECMO</b> (in %)	11 (83)	29 (58)	19 (38)	7 (13)	
<b>Beatmungsdauer</b> in Tagen der Überlebenden	16 (IQR= 11,7-20,2)	15,8 (IQR= 9,1-28)	8,1 (IQR= 6,7-13)	7 (IQR= 4,4-15,2)	0,001
<b>Liegedauer</b> in Tagen der Überlebenden	52,3 (IQR= 43,8-148,6)	65,4 (IQR= 43,3-92,2)	36,1 (IQR= 27,5-45)	33 (IQR=20,2-45,9)	0,001
<b>Korrektur-Op</b>					
Zwerchfellpatch in %	13 (100)	44 (87)	28 (56)	13 (24)	0,001
Bauchpatch in %	7 (55)	22 (44)	7 (13)	4 (7)	0,001
IVH in %	3 (23)	4 (8)	1 (2)	3 (5)	0,051

Ein signifikanter Unterschied lag in Bezug auf die Leberposition vor ( $p=0,001$ ). Je ausgeprägter die Lungenhypoplasie, desto häufiger lag die Leber intrathorakal. Bei einer o/e LHR von unter 25 % lag in 100 % der Fälle eine liver-up Situation vor. Bei einer o/e LHR von über oder gleich 45 % nur in 18,2 % der Fälle.

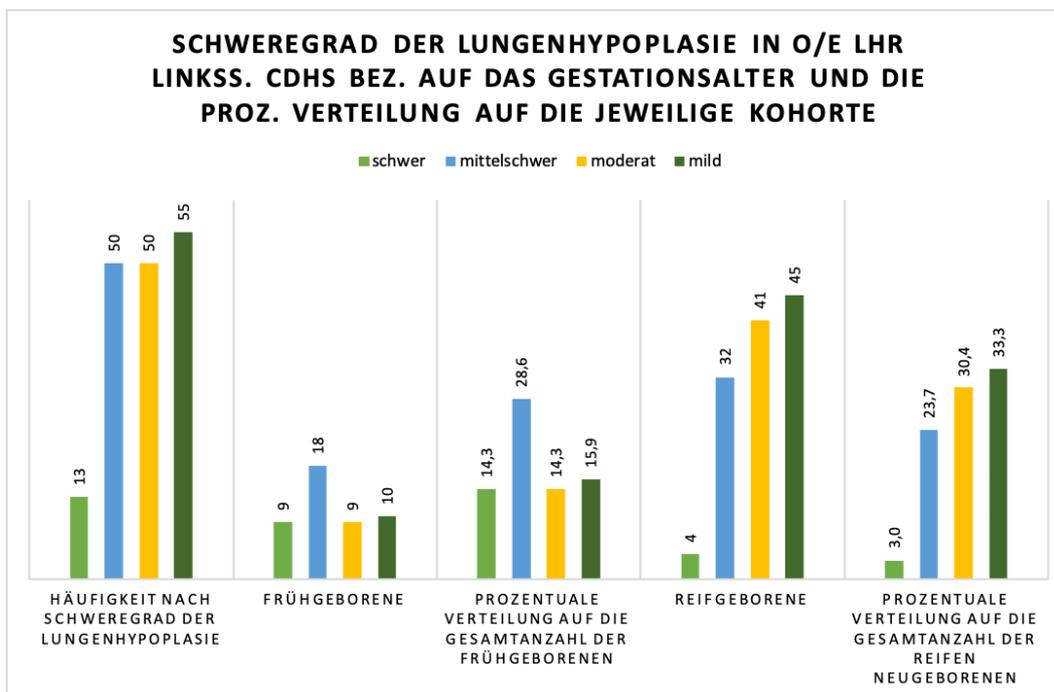


**Abb. 5:** Prozentualer Anteil Frühgeborener mit linksseitiger CDH nach Schweregrad der Lungenhypoplasie in o/e LHR

Die Abbildung 5 beschreibt den prozentualen Anteil Frühgeborener an den einzelnen Kategorien. Frühgeborene hatten signifikant häufiger eine schwere Lungenhypoplasie im

Vergleich zu reifen Neugeborenen ( $p=0,009$ ). Trotz der geringeren Anzahl Frühgeborener mit linksseitiger CDH ( $n=48$ ) waren 69,3 % aller Neugeborenen mit einer o/e LHR von unter 25 % Frühgeborene.

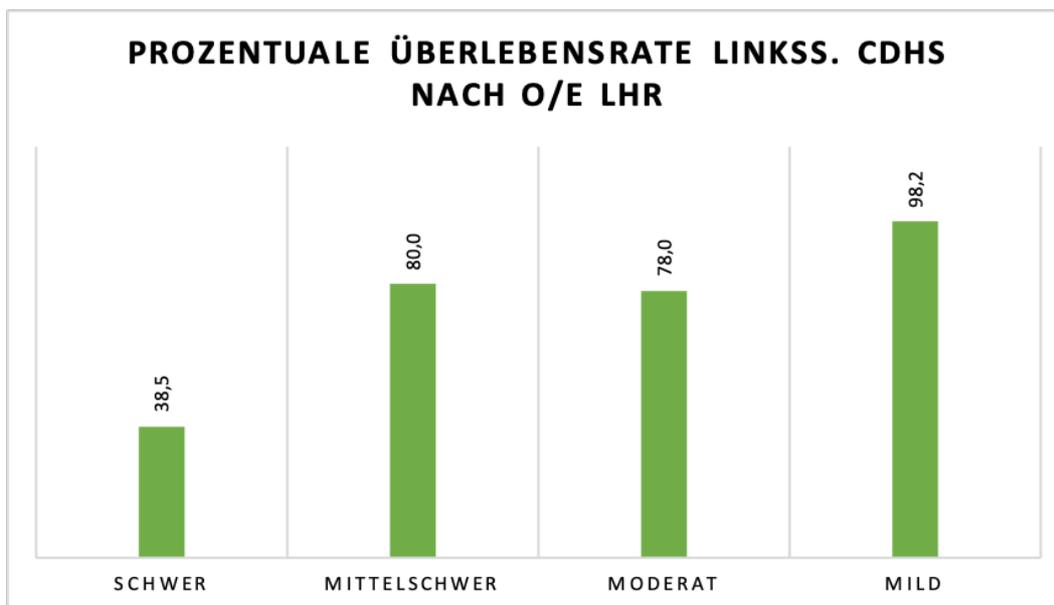
Die Gestationsalter-Gruppe 3 wies mit 23,1 % den größten Anteil an einer schweren und die Gestationsalter-Gruppe 4 mit 30,8 % an einer mittelschweren Lungenhypoplasie auf. Nur 2,9 % aller reifen Neugeborenen hatten eine o/e LHR von unter 25 % und damit eine schwere Lungenhypoplasie (vgl. Tab. 1). Deutlich wird dieses Ungleichgewicht in Abb. 6.



**Abb. 6:** Ausmaß der Lungenhypoplasie in o/e LHR linksseitiger CDHs

Signifikante Unterschiede lagen ebenfalls bezüglich der Mortalitätsrate vor ( $p=0,001$ ). 62 % aller Neugeborenen mit einer schweren Lungenhypoplasie verstarben. Die Überlebensrate bei einer o/e LHR von über oder gleich 45 % lag hingegen bei 98 % (vgl. Abb. 7).

Je schwerer das Ausmaß der Lungenhypoplasie, desto häufiger die Notwendigkeit einer pränatalen FETO-, beziehungsweise postnatalen ECMO-Therapie ( $p=0,001$  für beide). 77 % der Neugeborenen mit schwerer Lungenhypoplasie erhielten eine intrauterine Trachealballonimplantation und 83 % eine postnatale ECMO-Therapie. Bei einer milden Lungenhypoplasie lag die Rate der ECMO-Therapie bei nur 13 % (vgl. Tab. 4). Kein signifikanter Unterschied lag in der ECMO-Dauer ( $p=0,739$ ) oder bei dem Alter des ECMO-Angangs vor.



**Abb. 7:** Prozentuale Überlebensrate linksseitiger CDHS nach Schweregrad der Lungenhypoplasie in o/e LHR

Betrachtet man die Beatmungs- und Liegedauer waren ähnliche Ergebnisse wie bei der Lage der Leberposition zu verzeichnen. Je ausgeprägter die Lungenhypoplasie, desto länger war die Beatmungs- und Liegedauer ( $p=0,001$ ). Auch bei ausschließlicher Betrachtung der Überlebenden Patienten galt diese Aussage ( $p=0,001$ ) (vgl. Tab. 4). Die mediane Beatmungsdauer war doppelt so lang bei einer o/e LHR von unter 25 % im Vergleich zu einer o/e LHR von größer oder gleich 45 %.

100 % der Neugeborenen mit schwerer Lungenhypoplasie benötigten prothetisches Material zur Zwerchfelldefektdeckung und nur 24 % mit milder Hypoplasie ( $p=0,001$ ).

Auch das Auftreten von Komplikationen wie der intraventrikulären Blutung zeigte zwar keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Ausmaß der Lungenhypoplasie ( $p=0,059$ ), aber ließ eine Tendenz erkennen. So entwickelten 31 % der Neugeborenen mit einer schweren oder mittelschweren Lungenhypoplasie eine intraventrikuläre Blutung, während nur 7 % der Neugeborenen mit mäßiger oder milder Lungenhypoplasie eine solche entwickelten.

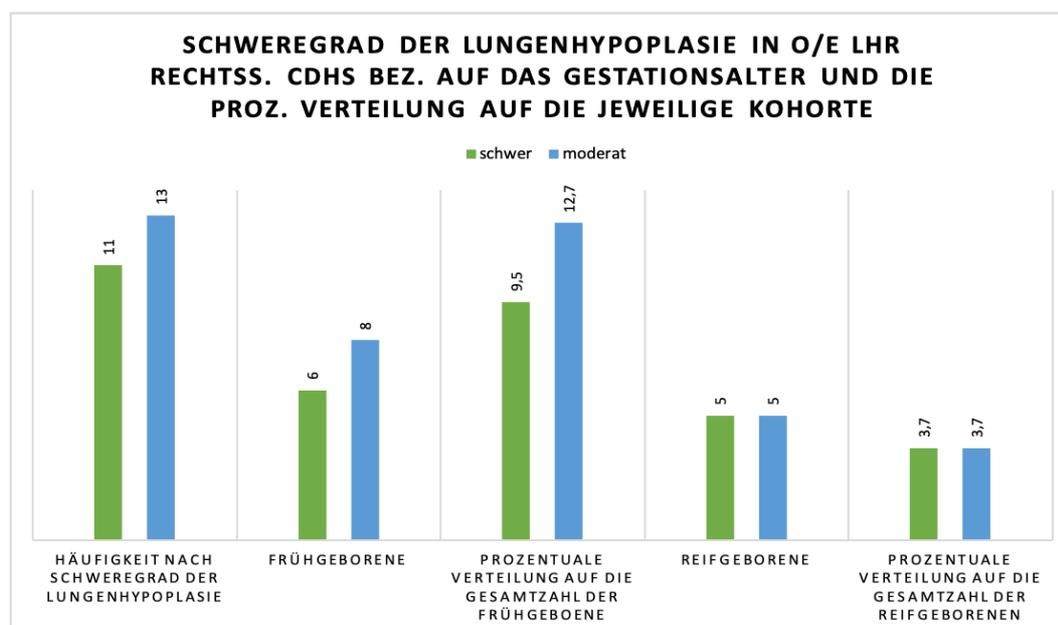
Die minimale o/e LHR in dieser Kohorte lag bei 17 %, die maximale bei 90,8 %.

Die folgenden Tabelle 5 beschreibt die Charakteristika nach Schweregrad der Lungenhypoplasie rechtsseitiger Hernien.

**Tab. 5:** Patientencharakteristika und Überlebensraten nach Schweregrad der Lungenhypoplasie rechtsseitiger Hernien - prozentuale Häufigkeiten bezogen auf die jeweilige Kohorte

	o/e LHR < 45 % (Gr. 1)	o/e LHR ≥ 45 % (Gr. 2)	p-Wert
<b>Anzahl der Patienten</b>	11	13	
<b>Mortalität (in %)</b>	5 (45)	4 (31)	0,45
<b>FETO (in %)</b>	6 (55)	4 (31)	0,23
<b>ECMO-Th. (in %)</b>	6 (55)	8 (62)	0,729
<b>Need for ECMO (in %)</b>	8 (73)	8 (62)	(0,56)
<b>Korrektur-Op</b>			
Zwerchfellpatch (in %)	10 (91)	8 (62)	0,201
Korrektur-Operation erfolgt (in %)	8 (73)	13 (100)	0,044

Wie der Abbildung 8 zu entnehmen, hatten 23 % der Frühgeborenen, aber nur 7 % der Reifgeborenen eine rechtsseitige Hernie.



**Abb. 8:** Ausmaß der Lungenhypoplasie rechtsseitiger CDHs bezogen auf das Gestationsalter und die prozentuale Verteilung auf die jeweilige Kohorte

Ein signifikanter Unterschied bezüglich des Schweregrades der Lungenhypoplasie bei rechtsseitiger Hernie war zwischen den einzelnen Gestationsalter-Gruppen nicht zu erkennen ( $p=0,56$ ).

Die Überlebensrate bei moderater rechtsseitiger Hernie lag bei 69 %, die bei schwerer bei 55 %. Dieser Unterschied ließ eine Tendenz erkennen, aber wies keine Signifikanz auf ( $p=0,45$ ). Weder die Differenz in der Häufigkeit der FETO-Therapie noch die in der ECMO-Therapie war von Relevanz ( $p=0,23$ ;  $p=0,729$ ).

Die Liege- und Beatmungsdauer war in beiden Gruppen vergleichbar ( $p>0,05$ ).

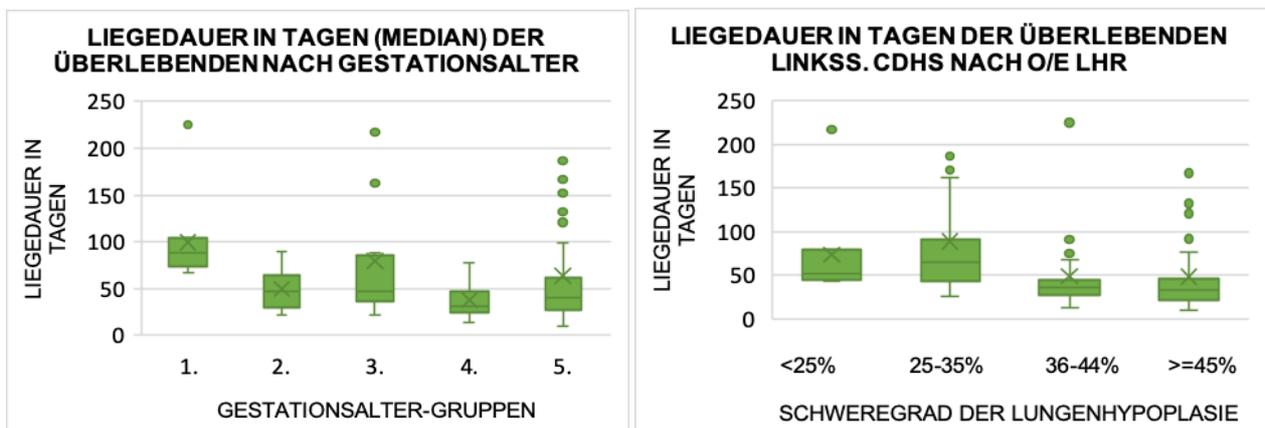
Nur die Häufigkeit der erfolgten Korrektur-Operation wies einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen auf. Bei einer moderaten o/e LHR wurde in 100 % und bei einer schweren nur in 73 % der Fälle die Korrektur durchgeführt ( $p=0,044$ ).

Eine niedrige o/e LHR linksseitiger Hernien zeigte einen relevanten negativen Einfluss auf verschiedene Outcomeparameter. Diese Aussage ist auf rechtsseitige Hernien nicht zu übertragen.

### 3.1.3. Beschreibung der Kohorte – Beschreibung der Liege- und Beatmungsdauer

#### 3.1.3.1. Liegedauer

Im Folgenden wurde die Länge der Liegedauer und deren Abhängigkeit von unterschiedlichen Parametern untersucht. Es zeigte sich hinsichtlich der Liegedauer der Überlebenden Patienten kein signifikanter Unterschied zwischen Früh- und Reifgeborenen ( $p=0,403$ ) (vgl. Tab. 1). Der Median der Liegedauer der überlebenden Frühgeborenen lag bei circa 53 Tagen, während der der reifen Neugeborenen bei 40 Tagen lag. Ein signifikanter Unterschied lag allerdings zwischen den Gestationsalter-Gruppen 1 und 4, 1 und 5 und den Gruppen 1 und 2 vor ( $p<0,05$ ) (vgl. Abb. 9a). Die kürzeste Liegedauer der Überlebenden betrug 9,9 Tage.



**Abb. 9:** a) Liegedauer in Tagen (Median) der Überlebenden nach Gestationsalter-Gruppe mit Angabe des Interquartilsabstands (25-75 %) (links); b) Liegedauer in Tagen (Median) der Überlebenden linksseitigen CDHS nach Ausmaß der Lungenhypoplasie in o/e LHR mit Angabe des Interquartilsabstands (25-75 %) (rechts)

Bei isolierter Betrachtung der überlebenden Neugeborenen, die eine pränatale FETO-Therapie erhielten, beziehungsweise nur der Neugeborenen ohne pränatale FETO-Therapie bezogen auf das Gestationsalter lag kein relevanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen vor (FETO-Therapie:  $p=0,12$ , Non-FETO Kohorte:  $p=0,47$ ).

Ebenfalls keinen Einfluss auf die Liegedauer hatte die Lokalisation der CDH.

Signifikant war jedoch der Unterschied der Liegedauer abhängig von der Leberposition (vgl. Tab. 3). Eine intrathorakale Lage der Leber verlängerte die Liegedauer der Überlebenden um das 1,5-fache ( $p=0,001$ ).

Betrachtete man die Liegedauer der Überlebenden bezogen auf das Ausmaß der Lungenhypoplasie lag ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor ( $p=0,001$ ) (vgl. Tab. 4, Abb. 9b); je ausgeprägter die Lungenhypoplasie, desto länger war die Krankenhausaufenthaltsdauer. Nicht signifikant war der Unterschied zwischen Gruppen 1 und 2 und zwischen Gruppen 3 und 4 ( $p>0,05$ ).

Der Schweregrad der Lungenhypoplasie bei rechtsseitiger CDH zeigte keinen bedeutenden Einfluss auf die Liegedauer überlebender Patienten ( $p>0,05$ ).

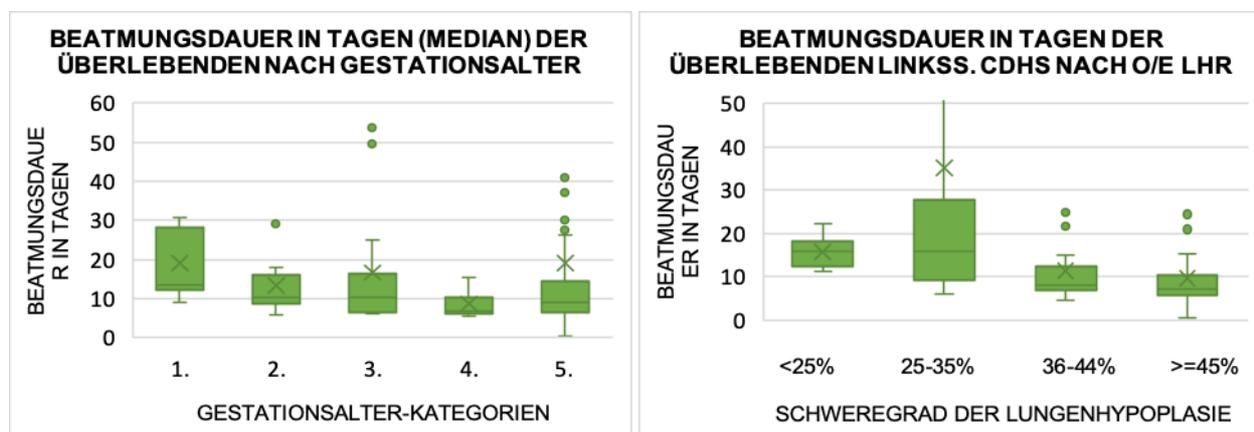
Bei der Durchführung einer schrittweise linearen Regressionsanalyse der Überlebenden-Kohorte mit den unabhängigen Variablen (Prädiktoren) Frühgeburtlichkeit, Leberposition, Hernienlokalisierung, Schweregrad der Lungenhypoplasie in o/e LHR abhängig von der Hernienlokalisierung, Entbindungsmodus, Geschlecht, Vorliegen von Minor Fehlbildungen, pränatal durchgeführter FETO-Therapie, postnatal durchgeführter ECMO-Therapie beziehungsweise „Need for ECMO“ und Notwendigkeit von prothetischem Material zur Defektdeckung erwiesen sich die Frühgeburtlichkeit ( $B= 20,75$ ; 95 %-KI: 2,9-38,6;  $p=0,023$ ), die ECMO-Therapie ( $B= 38,2$ ; 95 %-KI: 22-54,5;  $p<0,001$ ) und der prothetische Patch ( $B= 26,6$ ; 95 %-KI: 10-43,2;  $p=0,002$ ) als unabhängige signifikante Risikofaktoren für Länge der Liegedauer.

### 3.1.3.2. Beatmungsdauer

Im Folgenden wurde die Länge der Beatmungsdauer und deren Abhängigkeit von unterschiedlichen Parametern untersucht. Bei der Betrachtung der Beatmungsdauer der Überlebenden konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Frühgeborenen der Gruppe 1 (13,4 Tagen (IQR= 10,6-29,3)) und den Frühgeborenen der Gruppe 4 (6,8 Tage (IQR= 5,8-11)) festgestellt werden ( $p=0,03$ ). Die mediane Beatmungsdauer der überlebenden

reifen Neugeborenen lag bei 9,1 Tagen, während die der überlebenden Frühgeborenen bei 10,2 Tagen lag. Diese Differenz war nicht relevant ( $p=0,447$ , vgl. Abb. 10a und Tab. 1). Ähnliche Ergebnisse fanden sich bei isolierter Betrachtung der überlebenden Neugeborenen mit pränatal durchgeführter FETO-Therapie ( $p>0,05$ ). Die kürzeste Beatmungsdauer wies die Gruppe 4 mit 6,8 Tagen (IQR= 6,5-11,1) auf. Unter Ausschluss der FETO-Patienten ändert sich dies nicht.

Bewertete man die Beatmungsdauer der Überlebenden nach der Lokalisation der CDH, kam man zu einem ähnlichen Ergebnis wie bei der Liegedauer. Eine relevante Abweichung zwischen links- (9,1 Tage (IQR=6,6-14,8)) und rechtsseitiger (10,9 Tage (IQR= 6,7-16,1)) Hernie lag nicht vor ( $p=0,53$ ). Hingegen verlängert sich die Beatmungsdauer der Überlebenden bei intrathorakaler Leberposition um das 1,4-fache ( $p=0,001$ ) (vgl. Tab. 3). Wie der Abbildung 10b zu entnehmen, bestand eine signifikante Abstufung in der Beatmungsdauer nach Ausprägung der Lungenhypoplasie linksseitiger Hernien ( $p=0,001$ ). Die Beatmungsdauer bei schwerer und mittelschwerer Lungenhypoplasie war bedeutend länger als bei moderater und milder. Der Schweregrad der Lungenhypoplasie bei rechtsseitiger CDH zeigt keinen bedeutenden Einfluss auf die Beatmungsdauer ( $p>0,05$ ).



**Abb. 10:** a) Beatmungsdauer in Tagen (Median) der Überlebenden nach Gestationsalter (links); b) Beatmungsdauer in Tagen (Median) der Überlebenden linksseitigen CDHs nach o/e LHR (rechts)

Zur Ermittlung unabhängiger Risikofaktoren für die Länge der Beatmungsdauer wurde eine stufenweise lineare Regressionsanalyse der Überlebenden-Kohorte mit denselben Prädiktoren wie bei der Liegedauer durchgeführt. Unabhängige Risikofaktoren waren der Schweregrad der Lungenhypoplasie in o/e LHR der linksseitigen Hernien ( $p=0,029$ ) und

die Notwendigkeit einer ECMO-Therapie ( $p=0,001$ ). Nach Elimination der stärksten Prädiktoren konnten keine weiteren signifikanten Risikofaktoren ermittelt werden. Je geringer das Ausmaß der Lungenhypoplasie, desto kürzer war die Beatmungsdauer ( $B= -3,8$ ; 95 %-KI:  $-7,3$ - $(-0,4)$ ). Die Notwendigkeit einer ECMO-Therapie erhöhte die Beatmungsdauer um das 15,1-fache (95 %-KI:  $8,2$ - $22$ ;

#### 3.1.4. Beschreibung der Kohorte – Patienten mit pränataler FETO-Therapie

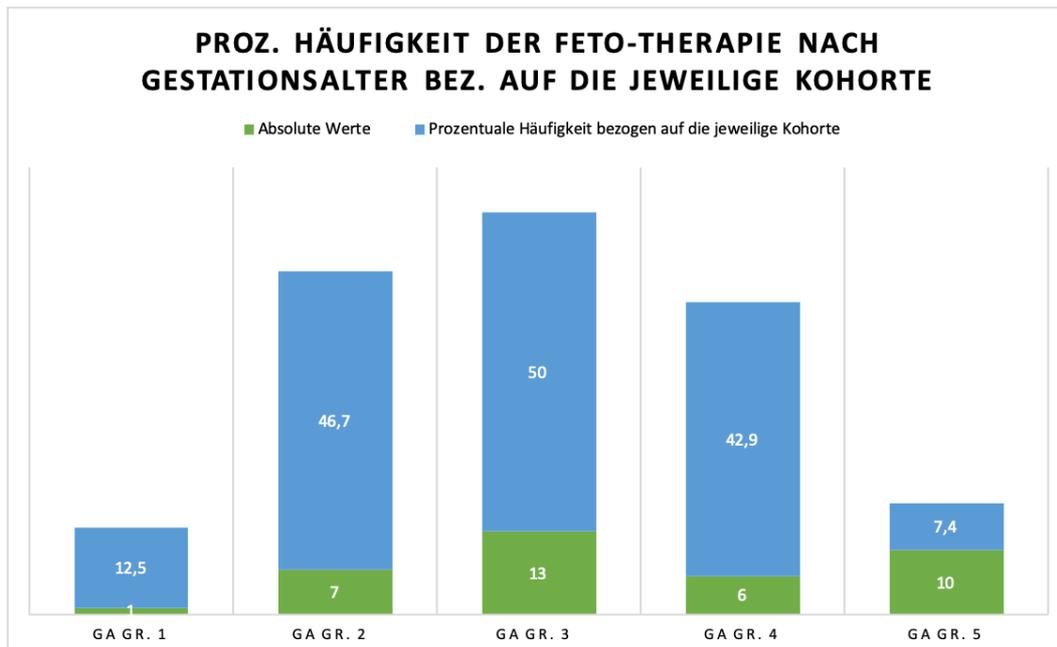
Im Folgenden wurden die Charakteristika ausschließlich der Patienten mit pränatal durchgeführter FETO-Therapie und der Patienten ohne FETO-Therapie untersucht. Insgesamt erhielten 37 der eingeschlossenen Patienten (18,7 %) eine FETO-Therapie. Die Ballonimplantation erfolgte je nach Schweregrad der Lungenhypoplasie zwischen der 25. bis 32. SSW. 70 % fielen in die 28. SSW (11 Patienten), in die 29. SSW (8 Patienten) und in die 30. SSW (7 Patienten). Die Explantation des Ballons fand zwischen der 30. und 36. SSW statt, wobei bei 86,5 % der Patienten diese zwischen der 32. und 34. SSW erfolgte. Die durchschnittliche Dauer der Balloneinlage betrug 4,2 Wochen. Bei insgesamt 4 Patienten konnte die Ballonexplantation nicht geplant durchgeführt werden, sodass eine EXIT-Prozedur (ex-utero intra-partum treatment) mit Ballonentfernung und anschließender Intubation extrauterin, aber noch an der pulsierenden Nabelschnur notwendig war. Die nachfolgende Tabelle 6 beschreibt die Charakteristika der Neugeborenen mit pränatal durchgeführter FETO-Therapie. Die Gestationsalter-Gruppe 1 ( $< 32$ . SSW) wurde nicht aufgeführt, auf Grund einer Patientenzahl von  $n=1$ .

**Tab. 6:** Patientencharakteristika und Überlebensraten der Patienten mit pränataler FETO-Therapie

	<b>GA Gr. 5</b>	<b>GA Gr. 4</b>	<b>GA Gr. 3</b>	<b>GA Gr. 2</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Anzahl der Patienten</b>	10	6	13	7	
<b>Seite der Hernie in %</b>					0,371
Linksseitige Hernie	8 (80)	5 (83,3)	10 (76,9)	3 (42,9)	
Rechtsseitige Hernie	2 (20)	1 (16,7)	3 (23,1)	4 (57,1)	
<b>Liver-up (%)</b>	8 (80)	6 (100)	13 (100)	7 (100)	0,222
<b>o/e LHR in % (Median)</b>	29,0	30,5	25,0	37,0	0,730
<b>Mortalität (%)</b>	4 (40)	3 (50)	6 (46)	3 (43)	0,916
<b>ECMO-Therapie in %</b>	7 (70)	4 (67)	8 (62)	2 (29)	0,444
<b>Need for ECMO (%)</b>	7 (70)	4 (67)	8 (62)	5 (71)	(0,705)

Nur 7,4 % aller reifen Neugeborenen erhielten pränatal eine FETO-Therapie, während fast 43 % aller Frühgeborenen davon betroffen waren ( $p=0,001$ , vgl. Tab. 1, Abb. 11). So lag die Rate der Frühgeburtlichkeit unter den FETO-Patienten bei über 70 % (vgl. Tab. 6). Circa 35 % der FETO-Patienten wurden zwischen der 34. bis 35+6. SSW geboren, 27 % erreichen noch ein Gestationsalter von über oder gleich 37+0 SSW.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Seite der CDH ( $p=0,371$ ). Jedoch lag die Rate der rechtsseitigen CDHs in der Gestationsalter-Gruppe 2 mit 57,1 % beträchtlich höher (vgl. Tab. 6). Auch bei der Leberposition lag keine relevante Abweichung zwischen den einzelnen Gestationsalter-Gruppen vor ( $p=0,222$ ). Bei dem Großteil der Patienten lag die Leber intrathorakal.



**Abb. 11:** Absolute und prozentuale Häufigkeit der FETO-Therapie nach Gestationsalter-Gruppe bezogen auf die jeweilige Kohorte

Ebenso bestand keine bedeutende Diskrepanz betreffend der o/e LHR linksseitiger und rechtsseitiger CDHs ( $p>0,05$ ). Die mediane o/e LHR der FETO-Patienten lag bei circa 30 %. 27 % Patienten mit linksseitiger CDH wiesen eine o/e LHR von unter 25 % und 41 % von 25 bis 35 % auf. In der Gruppe mit einer o/e LHR von über oder gleich 45 % befanden sich ausschließlich rechtsseitige CDHs.

Die Mortalitätsrate der FETO-Patienten lag bei fast 45 %. Die Abweichungen zwischen den einzelnen Gestationsalter-Gruppen waren nicht bedeutsam ( $p=0,916$ , vgl. Tab. 6).

Betrachtete man allerdings die Mortalitätsrate der Gesamtkohorte im Vergleich zur Mortalitätsrate der FETO-Patienten, lag ein signifikanter Unterschied vor ( $p=0,001$ , vgl. Tab. 1). Während die ECMO-Therapie bei der Gesamtkohorte mit einer Häufigkeit von 39 % (vgl. Tab. 1) vorkam, erhielten bis zu 51 % der FETO-Patienten eine ECMO-Therapie. Weder bei der Liege- noch bei der Beatmungsdauer konnten wesentliche Unterschiede zwischen den einzelnen Gestationsalter-Gruppen festgestellt werden ( $p>0,05$ ).

82,5 % der FETO-Patienten benötigten prothetisches Material zur Defektdeckung.

Die Tabelle 7 beschreibt die Charakteristika der Kohorte unter Ausschluss der Patienten mit einer pränatal durchgeführten FETO-Therapie.

**Tab. 7:** Patientencharakteristika und Überlebensraten der Kohorte ohne pränatal durchgeführte FETO-Therapie

	GA Gr. 5	GA Gr. 4	GA Gr. 3	GA Gr. 2	GA Gr. 1	p-Wert
<b>Anzahl der Patienten</b>	125	8	13	8	7	
<b>Linkss. Hernie (in %)</b>	114 (91)	6 (75)	12 (92,3)	6 (75)	5 (71,4)	0,190
<b>Liver-up (in %)</b>	56 (45)	4 (50)	6 (46)	4 (50)	4 (57)	0,970
<b>o/e LHR in % (Median)</b>	42 (IQR=35-49,6)	47,5 (IQR=40,5-56,3)	39 (IQR=31-50)	43 (IQR=33-52)	39 (IQR=31-46)	0,250
<b>Mortalität (in %)</b>	12 (9,6)	3 (38)	4 (31)	2 (25)	3 (43)	0,010
<b>ECMO-Therapie (in %)</b>	55 (34)	4 (50)	6 (46)	5 (63)	0 (0)	0,100
<b>Zwerchfellpatch (in %)</b>	63 (50,4)	5 (63)	7 (55)	5 (57)	5 (80)	0,711
<b>IVH (in %)</b>	0 (0)	0 (0)	5 (38)	2 (25)	5 (71)	0,001

Die Rate der Frühgeburtlichkeit sank von über 70 % (FETO-Kohorte) auf 22,3 % ab (vgl. Tab. 7). Es lag ein relevanter, aber nicht signifikanter Unterschied im Vorkommen von Minor Fehlbildungen zwischen den beiden Kohorten vor. Circa 22 % der FETO-Kohorte, aber nur 12,6 % der Non-FETO-Kohorte wiesen Minor Fehlbildungen auf.

Die Differenz zwischen den einzelnen Gestationsalter-Gruppen hinsichtlich der gemessenen o/e LHR war nicht von Belang ( $p=0,25$ ). 43 % wiesen eine o/e LHR von größer oder gleich 45 % auf. Die mediane Mortalitätsrate lag bei circa 30 %. Im Gegensatz zur FETO-Kohorte lag hier ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gestationsalter-Kategorien vor ( $p=0,01$ , vgl. Tab. 7). Die Mortalitätsraten ähnelten den Mortalitätsraten der Gesamtkohorte (vgl. Tab. 1).

Die Notwendigkeit einer FETO-Therapie war mit einer höheren Rate an Frühgeburtlichkeit und Mortalität verbunden.

### 3.1.5. Beschreibung der Kohorte – ECMO, Korrektur-Operation, Komplikationen

#### 3.1.5.1. ECMO-Therapie

Des Weiteren wurde in dieser Studie die Häufigkeit der ECMO-Therapie der Gesamtkohorte, der Frühgeborenen, der FETO-Patienten und der Non-FETO-Kohorte untersucht. Die Inzidenz der ECMO-Therapie in dieser Kohorte lag bei 39,9 % (n=79) der Gesamtkohorte (n=198). Die Häufigkeit der Notwendigkeit der ECMO-Therapie belief sich auf 42,8 % (n=85) der Gesamtkohorte. Ursächlich für diese Differenz ist insbesondere die Gestationsalter-Gruppe 1, da hier auf Grund des niedrigen Geburtsgewichts keine ECMO-Therapie erfolgen konnte. So lag die Häufigkeit der ECMO-Therapie bei 0 %, aber die Notwendigkeit dieser bei 25 % (vgl. Tab. 1).

In 92 % der Fälle erfolgte eine veno-venöse Kanülierung, bei 6 Patienten eine veno-arterielle. Die ECMO-Therapie wurde bei 7 Neugeborenen unter 2000 Gramm durchgeführt. Von diesen überlebte ein Patient mit einem Geburtsgewicht von 1990 Gramm. 37 % aller reifen Neugeborenen und 46 % aller Frühgeborenen erhielten eine ECMO-Therapie ( $p=0,037$ , vgl. Tab. 1).

Das mediane Alter bei ECMO-Angang bei den reifen Neugeborenen lag bei 12,33 (IQR= 7,5-31,1) Stunden postnatal. Eine relevante Abweichung zu den Frühgeborenen konnte nicht festgestellt werden. Die mediane ECMO-Dauer der Gesamtkohorte lag bei 9 Tagen. Die ECMO Überlebensrate belief sich in dieser Kohorte auf 58 %. Die Mortalitätsrate der Frühgeborenen mit ECMO-Therapie lag mit 58,6 % deutlich über der der reifen Neugeborenen mit 30 % ( $p<0,05$ ). Bei der selektiven Betrachtung der FETO-Patienten lag die Inzidenz der ECMO-Therapie mit 46,4 % höher und die Notwendigkeit der ECMO-Therapie („Need for ECMO“) lag bei 66,6 %.

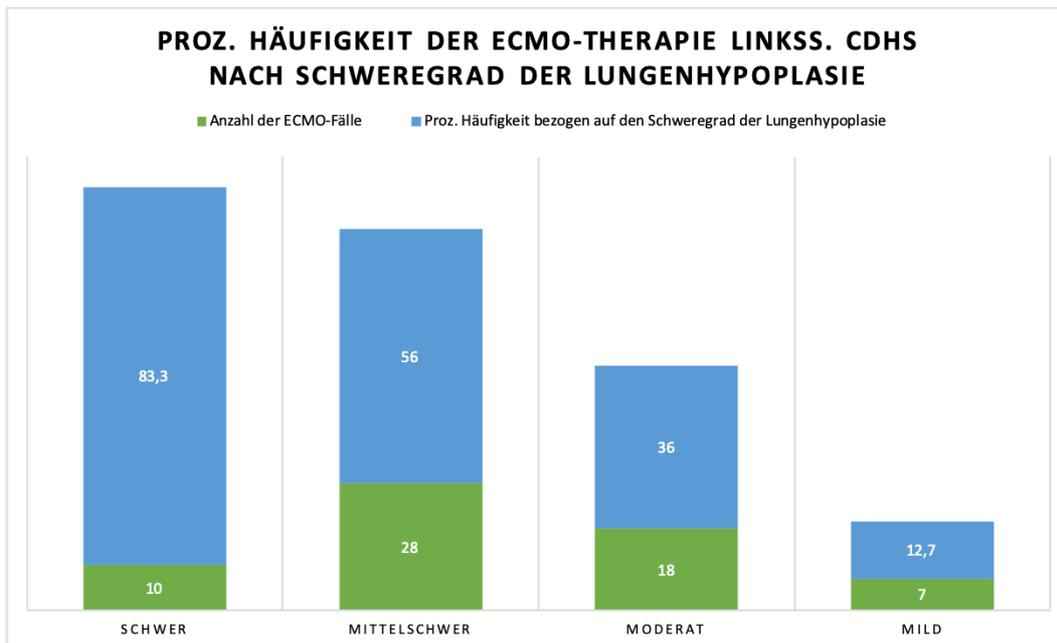
Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Notwendigkeit der ECMO-Therapie lag zwischen den einzelnen Gestationsalter-Gruppen nicht vor ( $p=0,704$ ; vgl. Tab. 6).

Die Untersuchung der Häufigkeit einer ECMO-Therapie linksseitiger Hernien nach dem Schweregrad der Lungenhypoplasie ließ erkennen, dass in 89 % der Fälle eine o/e LHR von < 45 % und in 60 % eine o/e LHR von unter 36 % bezogen auf alle ECMO-Fälle vorlag. Nur 20 % der ECMO-Therapien wurden bei einer o/e LHR von über oder gleich 45 % durchgeführt. Diese waren verhältnismäßig häufiger rechtsseitige Hernien.

Die Inzidenz der ECMO-Therapie bei linksseitiger CDH sank kontinuierlich mit einer steigenden o/e LHR (vgl. Abb. 12). Beleuchtete man die Kohorte mit einer o/e LHR von unter 25 %, so erhielten 83 % der Patienten eine ECMO-Therapie ( $p=0,001$ , vgl. Tab. 4).

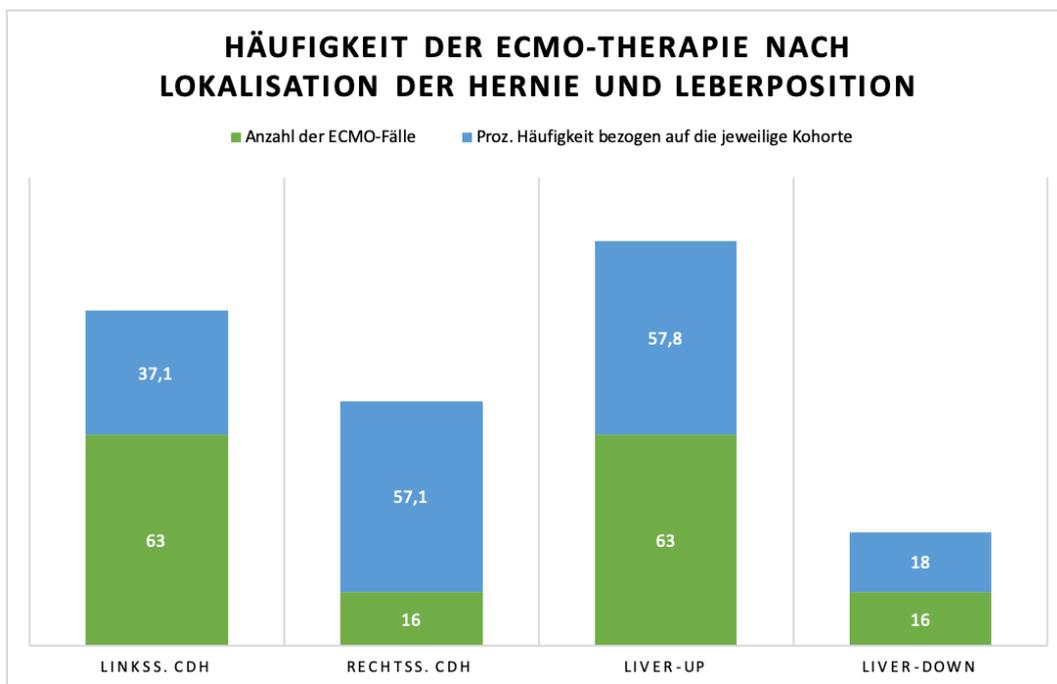
Kein signifikanter Unterschied lag bezüglich der ECMO-Dauer nach o/e LHR vor ( $p=0,739$  der Gesamtkohorte,  $p=0,816$  der Überlebenden).

Wie der Tabelle 1 zu entnehmen war der Unterschied in der Häufigkeit der ECMO-Therapie nach o/e LHR bei rechtsseitigen Hernien nicht relevant.



**Abb. 12:** Absolute und prozentuale Häufigkeit der ECMO-Therapie linksseitiger CDHs nach Schweregrad der Lungenhypoplasie in o/e LHR bezogen auf den jeweiligen Schweregrad der Lungenhypoplasie

Abbildung 13 zeigt, dass 37 % der linksseitigen und 57 % der rechtsseitigen CDHs eine postnatale ECMO-Therapie benötigten ( $p=0,047$ , vgl. Tab. 2). Neben der rechtsseitigen Hernie war eine thorakal liegende Leber ein weiterer Risikofaktor für die Notwendigkeit einer ECMO-Therapie. So erhielten fast 58 % der Patienten mit einer liver-up, aber nur 18 % der Patienten mit einer liver-down eine ECMO-Therapie ( $p=0,001$ , vgl. Tab. 3, Abb. 13). Hinsichtlich der Dauer der ECMO-Therapie in Tagen ließ sich kein relevanter Unterschied zwischen links- und rechtsseitigen Hernien beziehungsweise zwischen der intra-thorakalen und der intraabdominellen Leberlage finden.



**Abb. 13:** Absolute und prozentuale Häufigkeit der ECMO-Therapie nach Lokalisation der Hernie (links) und nach Leberposition (rechts) bezogen auf die jeweilige Lokalisations- und Positionsverteilung

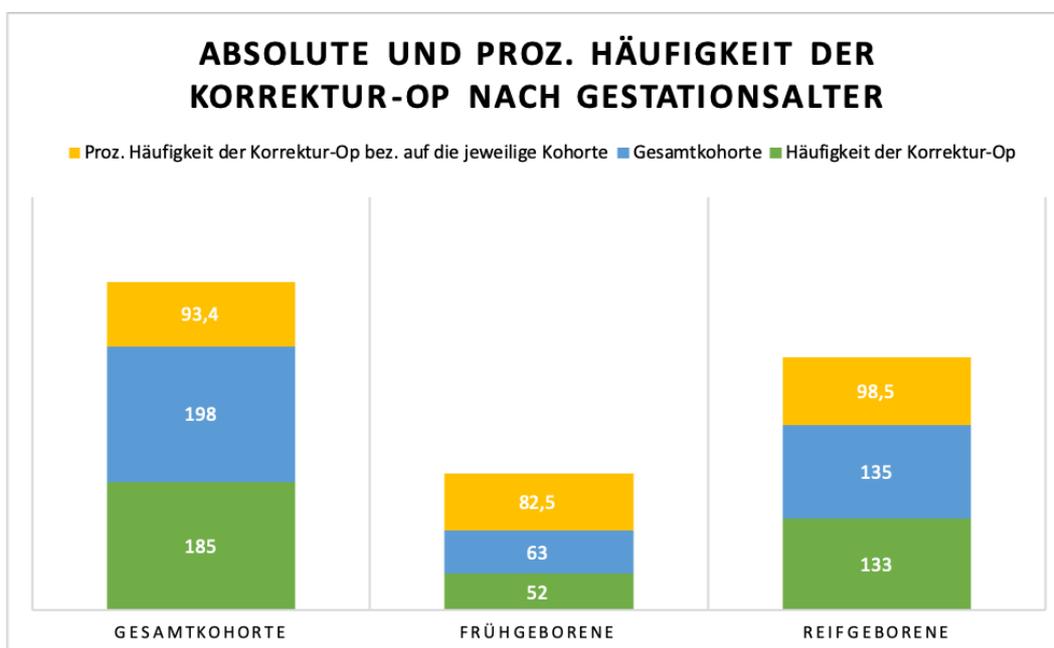
Ein niedriges Gestationsalter, eine rechtsseitige Hernie, eine intrathorakale Lage der Leber und eine niedrige o/e LHR zeigten eine positive Korrelation mit der Notwendigkeit einer ECMO-Therapie. Die ECMO-Therapie erhöhte die Mortalitätsrate.

### 3.1.5.2. Korrektur-Operation

Im Folgenden wurde der Zeitpunkt der Korrektur-Operation, sowie die Verwendung von prothetischem Material untersucht. Die Korrektur-Operationen der Zwerchfeldefekte erfolgten über einen konservativen Zugang transabdominell. Der Zwerchfeldefekt wurde bei kleineren Defekten primär und bei größeren Defekten mit Hilfe von prothetischem Material verschlossen.

Durchgeführt wurde die Operation grundsätzlich bei hämodynamischer Stabilisierung der Patienten zwischen dem 5. und 6. Lebenstag postnatal. Ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gestationsalter-Gruppen lag weder bei der Gesamtkohorte ( $p=0,712$ , Tab. 1), noch bei der FETO- ( $p=0,318$ ) oder Non-FETO-Kohorte ( $p=0,56$ ) vor. Nur bei den Frühgeborenen unter der 32. SSW lag das mediane Korrektur-Alter bei über 7 Tagen postnatal. Je niedriger die o/e LHR linksseitiger CDHs, desto später erfolgte die operative Korrektur der CDH ( $p=0,382$ ). Bei einer o/e LHR von  $< 25\%$  lag die mediane

Zeit der Korrektur-Op am 7,5. Lebenstag (IQR= 5,7-8,3) und bei einer o/e LHR von größer oder gleich 45 % am 3,7. Lebenstag (IQR= 2,9-6,3). Auch eine intrathorakal liegende Leber und eine rechtsseitige Hernie verzögerten die operative Korrektur ( $p>0,05$ ). Die Durchführung der Korrektur-Op erfolgte signifikant ( $p=0,001$ ) seltener bei den Frühgeborenen (82,5 %) als bei den reifen Neugeborenen (98,5 %) (Abb. 14). Insgesamt erhielten 107 der 185 operierten Neugeborenen einen Zwerchfellpatch zur Defektdeckung (57,8 %). Auch die Häufigkeit der Verwendung von prothetischem Material war bei Frühgeborenen mit 71,2 % höher als bei den reifen Neugeborenen mit 52,6 % (vgl. Tab. 1). Eine Signifikanz wies dieser Unterschied allerdings nicht auf ( $p=0,092$ ).



**Abb. 14:** Absolute und prozentuale Häufigkeit der operativen CDH Korrektur nach Gestationsalter bezogen auf die jeweilige Kohorte

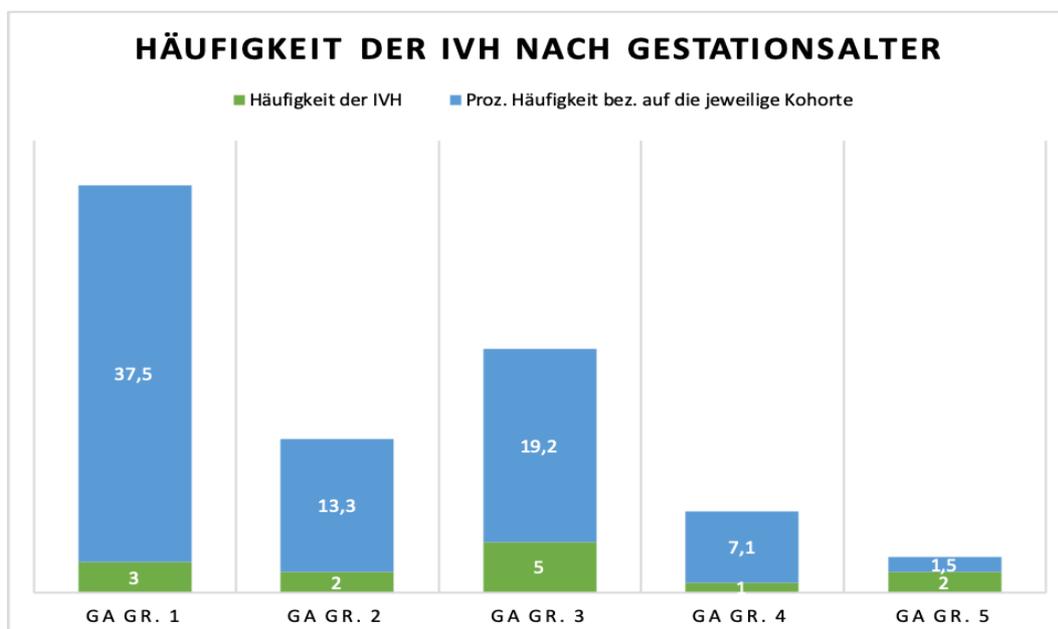
Ein signifikanter Zusammenhang lag jedoch bei dem Schweregrad der Lungenhypoplasie linksseitiger CDHs und der Verwendung von prothetischem Material zur Defektdeckung des Zwerchfells vor ( $p=0,001$ , Tab. 4). Je niedriger die o/e LHR, desto häufiger erhielten die Patienten einen Zwerchfellpatch (100 % der Patienten mit einer schweren CDH und nur 24 % der Patienten mit einer milden CDH).

Ein bedeutsamer Unterschied rechtsseitiger Hernien nach o/e LHR lag nicht vor ( $p=0,20$ ). Auch die verstorbenen Patienten erhielten signifikant häufiger einen Zwerchfellpatch ( $p=0,001$ ) und einen Faszien-oder Hautpatch ( $p=0,007$ ) als die Überlebenden.

Die Frühgeburtlichkeit und eine niedrige o/e LHR linksseitiger CDHs war mit einer höheren Verwendungsrate an prothetischem Material zur Defektdeckung assoziiert. Außerdem führte die Frühgeburtlichkeit zu einer selteneren Durchführung der Korrektur-Operation.

### 3.1.5.3. Komplikationen

Im Folgenden wurden frühgeborenenenspezifische Komplikationen wie die intraventrikuläre Blutung (IVH) analysiert. Die nekrotisierende Enterocolitis (NEC) und die Retinopathia praematurorum (ROP) wiesen eine so geringe Fallzahl auf, sodass diese nicht weiter untersucht wurden. Die Inzidenz der IVH an der Gesamtkohorte lag bei 6,6 % (n=13), die der Frühgeborenen bei 17,5 % (n=11) und die der reifen Neugeborenen bei 1,5 % (n=2) ( $p=0,001$ , Tab. 1). Die höchste Inzidenz mit 37,5 % fand sich in der Gestationsalter-Gruppe 1 (vgl. Abb. 15). 46,2 % der Patienten mit IVH waren an der ECMO, beide reifen Neugeborenen mit IVH erhielten eine ECMO-Therapie. Kein signifikanter Unterschied lag in der Häufigkeit der IVH nach dem Schweregrad der Lungenhypoplasie vor ( $p=0,051$ , vgl. Tab. 4). Allerdings war eine Tendenz zu verzeichnen. 23 % der Patienten mit einer schweren und nur 5 % der Patienten mit einer milden CDH wiesen eine IVH auf. Die Mortalitätsrate der Patienten mit einer Blutung lag bei 46,2 % (n=6). 14,6 % der Verstorbenen, aber nur 4,6 % der Überlebenden Patienten wiesen eine Hirnblutung auf ( $p=0,021$ ). Bei circa 77 % handelte es sich um eine erst- oder zweitgradige Blutung.



**Abb. 15:** Absolute und prozentuale Häufigkeit der intraventrikulären Blutung nach Gestationsalter bezogen auf die jeweilige Kohorte

### 3.1.6: Übersicht der Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität der CDH

Die nachfolgenden Tabelle 8 fasst die signifikanten Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität zusammen beziehungsweise die protektiven Marker, die mit dem Überleben assoziiert sind.

**Tab. 8:** Patientencharakteristika nach Überlebens- und Mortalitäts-Kohorte - prozentuale Häufigkeit bezogen auf die Überlebens-/Mortalitätsraten

	Überlebend	Verstorben	p-Wert
<b>Anzahl der Patienten</b>	156	41	
<b>Seite der Hernie (in %)</b>			0,009
Linksseitige Hernie	139 (89,1)	30 (73,2)	
Rechtsseitige Hernie	17 (10,9)	11 (26,8)	
<b>Liver-up (in %)</b>	72 (46)	38 (93)	0,001
<b>Gestationsalter (in %)</b>			0,001
GA Gr. 1	5 (3,2)	3 (7,3)	
GA Gr. 2	10 (6,4)	5 (12,2)	
GA Gr. 3	16 (10,3)	10 (24,4)	
GA Gr. 4	8 (5,1)	6 (14,6)	
GA Gr. 5	118 (75,6)	17 (41,5)	
<b>o/e LHR linkss. CDHs (in %)</b>			0,001
schwer	5 (3,2)	8 (19,5)	
mittelschwer	40 (25,6)	10 (24,4)	
moderat	39 (25)	10 (24,4)	
mild	54 (44,6)	1 (2,4)	
<b>o/e LHR rechtss. CDHs (in %)</b>			0,46
schwer	6 (3,8)	5 (12,2)	
moderat	9 (5,8)	4 (9,6)	
<b>FETO (in %)</b>	21 (13,5)	16 (39)	0,001
<b>ECMO-Therapie (in %)</b>	46 (29,5)	32 (78,1)	0,001 (0,001)
<b>Need for ECMO (in %)</b>	46 (29,5)	38 (92,7)	
<b>Korrektur-Op</b>			
Lebenstag der Op in Tagen (Median)	5 (IQR= 3,6-7)	6 (IQR= 4-11)	0,034
Zwerchfellpatch in %	80 (51,3)	39 (96,3)	0,001
Bauchpatch in %	31 (20,0)	17 (42,3)	0,013
<b>Komplikationen</b>			
IVH in %	7 (4,5)	6 (14,6)	0,021

### 3.2. Multivariate Analyse

Im Folgenden wurden mit Hilfe einer multivariaten Analyse unabhängige Risikofaktoren für die Mortalität der CDH untersucht. Insbesondere wurde der Einfluss der Frühgeburtlichkeit analysiert. Insgesamt waren 41 von den 198 Patienten, die in die univariate und multivariate Analyse eingeschlossen wurden, verstorben. Der Einfluss verschiedener Prädiktoren auf den Endzeitpunkt (Überleben bzw. Versterben) wurde zuerst in einer univariaten Cox-Regressionsanalyse untersucht. Als Einflussfaktoren wurden folgende Variablen betrachtet: Frühgeburtlichkeit (Gestationsalter < 37+0. SSW), Geschlecht, Entbindungsmodus, Geburtsgewicht, Nabelarterien pH, Notwendigkeit der ECMO-Therapie („Need for ECMO“), Zwerchfellpatch-Versorgung, Minor-Fehlbildungen, FETO-Therapie, Vorhandensein einer Hirnblutung, Schweregrad der Lungenhypoplasie in o/e LHR abhängig von der Seite der CDH, Lokalisation der Hernie und Leberposition. Auf Grund der Gruppengröße und der nicht signifikanten Unterschiede bezogen auf die Mortalitätsrate zwischen den einzelnen Frühgeborenen-Gruppen (Gruppe 1 bis 4) wurde bei dem Gestationsalter nur zwischen Früh- und Reifgeborenen unterschieden. Der Omnibus-Test hatte einen Signifikanzwert von <0,001 und zeigte, dass das aktuelle Modell besser geeignet war als das Nullmodell.

**Tab. 9:** Mit der Mortalität assoziierte Covariablen unter Anwendung der Cox-Regressionsanalyse der Gesamtkohorte

Variablen	Univariate Analyse				Multivariate Analyse			
	HR	95 % CI	SE	p-Wert	HR	95 % CI	SE	p-Wert
Frühgeburt < 37 SSW	2,6	1,4-5	0,3	0,003	2,2	0,9-5,4	0,5	0,086
Geschlecht	0,8	0,4-1,5	0,3	0,53				
Entbindungsmodus	1,9	0,7-5,3	0,5	0,227				
Geburtsgewicht	0,9	0,9-1	0,0	0,015				
Nabelarterien pH	0,1	0-3,7	2,0	0,187				
<b>Need for ECMO</b>	<b>11,9</b>	<b>3,6-39</b>	<b>0,6</b>	<b>0,001</b>	<b>8,3</b>	<b>1,9-36,7</b>	<b>0,76</b>	<b>0,006</b>
Zwerchfellpatch	6,2	0,8-47	1,0	0,078				
Minor-Fehlbildungen	1,1	0,5-2,5	0,4	0,82				
FETO	2,6	1,4-4,9	0,3	0,004	1,6	0,6-4,2	0,5	0,392
Hirnblutung	1,6	0,7-4	0,5	0,276				
Schweregrad Lungenhypoplasie linkss. CDHs in o/e LHR	0,6	0,4-0,9	0,2	0,008	1,3	0,8-2,2	0,26	0,299
Schweregrad Lungenhypoplasie rechtss. CDHs in o/e LHR	0,5	0,1-2,3	0,7	0,403				
Lokalisation der Hernie	1,8	0,9-3,6	0,4	0,109				
<b>Position der Leber</b>	<b>7,9</b>	<b>2,4-25,8</b>	<b>0,6</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>5,3</b>	<b>1,1-24,3</b>	<b>0,8</b>	<b>0,033</b>

Das Geburtsgewicht wies einen linearen Zusammenhang mit der Frühgeburtlichkeit auf, sodass dieses nicht in die multivariante Analyse eingeschlossen wurde. Ein signifikanter Einfluss ( $p \leq 0,05$ ) auf die Mortalität konnte in der univariante Analyse bei folgenden Prädiktoren festgestellt werden: Frühgeburtlichkeit ( $p=0,003$ ), Notwendigkeit der ECMO-Therapie ( $p=0,001$ ), FETO-Therapie ( $p=0,004$ ), Schweregrad der Lungenhypoplasie in o/e LHR bei linksseitiger Hernie ( $p=0,008$ ) und bei der Position der Leber ( $p < 0,001$ ) (vgl. Tab. 9). Diese Prädiktoren wurden in die multivariante Analyse eingeschlossen. Die Notwendigkeit einer ECMO-Therapie und die intrathorakale Lage der Leber erwiesen sich nach Ausschluss der Covariablen als signifikante und unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität. Die intrathorakal liegende Leber vervielfachte die Mortalitätsrate um das 5,3-fache (95 %-KI: 1,1-24,3,  $p=0,033$ ). Der stärkste unabhängige Risikofaktor für die Mortalität war die Notwendigkeit der ECMO-Therapie ( $p=0,006$ ). Sie erhöhte die Mortalitätsrate um das 8,3-fache (95 %-KI: 1,9-36,7). Die Frühgeburtlichkeit ( $p=0,086$ ), die pränatale FETO-Therapie ( $p=0,392$ ) und der Schweregrad der Lungenhypoplasie linksseitiger CDHs in o/e LHR ( $p=0,299$ ) erwiesen sich nicht als unabhängige Risikofaktoren in der multivariante Analyse.

Bei der isolierten Betrachtung der Patienten mit pränatal durchgeführter FETO-Therapie ergab die univariante Cox-Regressionsanalyse unter Verwendung derselben Prädiktoren nur für das Vorhandensein einer intraventrikulären Blutung eine signifikante Erhöhung der Mortalität ( $p=0,025$ ). Das Vorhandensein einer IVH erhöhte die Mortalitätsrate um das 1,8-fache (95 %-KI: 1,08-2,95). Weder die Frühgeburtlichkeit ( $p=0,83$ ) noch die Leberposition ( $p=0,532$ ) hatten einen bedeutsamen Einfluss auf die Mortalität.

Beurteilte man ausschließlich die Patienten ohne FETO-Therapie in der Cox-Regressionsanalyse, kam man zu folgenden Ergebnissen: bei der univariante Analyse führte die Frühgeburtlichkeit ( $p=0,024$ ), die Notwendigkeit einer ECMO-Therapie ( $p=0,005$ ), die Leberposition ( $p=0,003$ ) und die Lokalisation der Hernie ( $p=0,016$ ) zu einer signifikanten Erhöhung der Mortalität. Patienten mit einer rechtsseitigen Hernie hatten eine fast 3-fach (95 %-KI: 1,22-6,7) höhere Mortalitätsrate als Patienten mit einer linksseitigen Hernie. Als unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität in der multivariante Cox-Regressionsanalyse bestätigen sich die Frühgeburtlichkeit (3,2-fache, 95 %-KI: 1,37-7,38,  $p=0,007$ ), die Notwendigkeit der ECMO-Therapie (3,5-fache, 95 %-KI: 1,24-9,75,

$p=0,018$ ) und die intrathorakale Position der Leber (4,7-fache, 95 %-KI: 1,26-17,59,  $p=0,021$ ).

Die Frühgeburtlichkeit erwies sich nicht als unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität in der multivariaten Analyse der Gesamtkohorte. Lediglich bei ausschließlicher Betrachtung der Patienten ohne pränatal durchgeführte FETO-Therapie war die Frühgeburtlichkeit ein unabhängiger Risikofaktor für eine höhere Mortalitätsrate.

## 4. Diskussion

### 4.1. Diskussion der Ergebnisse

Ziel dieser Arbeit war es herauszufinden, ob die Frühgeburtlichkeit einen unabhängigen Risikofaktor für die Mortalität bei der kongenitalen Zwerchfellhernie darstellte oder ob andere Faktoren einen größeren Einfluss hatten.

Die Gesamtüberlebensrate unserer Kohorte lag mit 79,3 % im oberen Bereich der in der Literatur angegebenen durchschnittlichen Überlebensrate isolierter CDHs von 70 bis 80 % (McGivern et al., 2015). Die Rate der Frühgeburtlichkeit der Studienkohorte belief sich auf 31,8 %. Diese entsprach der in der Literatur beschriebenen Inzidenz von 22,4 bis 36 % (Barbosa et al., 2018; McGivern et al., 2015; Purisch et al., 2008).

In der Studienkohorte hatten Reifgeborene eine signifikant bessere Überlebensrate als Frühgeborene (87,1 % vs. 61,3 %,  $p=0.001$ ). Die Mortalitätsrate der Frühgeborenen unter der 32. SSW (37,5 %) war jedoch vergleichbar mit der der Frühgeborenen zwischen der 34. bis 35+6. SSW (38,5 %). Insbesondere Gruppe 4 (36-36+6 SSW) fiel durch eine hohe Mortalitätsrate von 46,2 % auf. Vergleicht man diese Ergebnisse mit der Literatur können mehrere Unterschiede festgestellt werden. In einer Studie aus 2010 wurden Frühgeborene mit CDH mit Reifgeborenen verglichen. Insgesamt wurden 5022 Neugeborene in die Studie eingeschlossen. Dabei handelte es sich bei 22,4 % um Frühgeborene mit einem Gestationsalter unter 37. SSW. Insgesamt lag die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Reifgeborenen mit 73,1 % signifikant höher als bei Frühgeborenen mit 53,5 %. Es erfolgte die Einteilung der Frühgeborenen in mehrere Gruppen: Gestationsalter (GA) 35 bis 36 SSW, GA 33 bis 34, GA 31 bis 32, GA 29 bis 30 und unter GA 28 Wochen. Dabei stieg die Mortalitätsrate mit sinkendem Gestationsalter. Bei einem Gestationsalter von unter 28 Wochen lag die Überlebensrate bei 31 %, bei 31 bis 32 Wochen bereits bei 42 % und bei 35 bis 36 Wochen bei fast 60 % (Tsao et al., 2010). Die durchschnittliche Überlebensrate der Frühgeborenen unserer Kohorte lag mit 61,3 % höher als die in der Literatur angegebene (53,5 %). Insbesondere die Überlebensrate der Frühgeborenen unter der 32. SSW belief sich in unserer Kohorte auf 62,5 %, während in der oben genannten Studie nur 31 bis 42 % überlebten. Ein Anstieg der Überlebensrate mit steigendem Gestationsalter konnte nicht beobachtet werden, wobei die Überlebensrate bei den sogenannten „late preterms“ in unserer Studie ungefähr der der Studie von Tsao entsprach (59 % vs. 60 %).

In einer weiteren Studie von Peluso wurden insgesamt 2356 Frühgeborene mit CDH untersucht. Die Gesamtüberlebensrate lag mit 49 % deutlich niedriger als in unserer Kohorte. Allerdings wurden ebenfalls die Frühgeborenen ohne Maximaltherapie und die mit schweren kardialen Fehlbildungen beziehungsweise Chromosomenanomalien eingeschlossen. Die Mortalitätsrate schwankte zwischen 79 % bei extremer Frühgeburtlichkeit vor der 26. SSW und 45 % bei den „late preterms“ zwischen der 35. und 36. SSW (Peluso et al., 2020). Die Mortalitätsrate bei Neugeborenen mit schwerwiegenden Fehlbildungen und Chromosomenanomalien in unserer Kohorte lag ebenfalls mit 55,6 % deutlich höher. Eine japanische Studie aus dem Jahr 2023 untersuchte ebenfalls die Überlebenswahrscheinlichkeit von Frühgeborenen mit CDH im Vergleich zu reifen Neugeborenen. Primärer Outcome war das Überleben und das Überleben ohne weitere medizinische Therapie nach Entlassung. Eingeteilt wurden Frühgeborene in zwei Gruppen: Frühgeborene unter der 32. SSW und Frühgeborene zwischen der 33. bis 36. SSW. Ausgeschlossen wurden alle Neugeborenen mit Palliativversorgung und schwerwiegenden weiteren Fehlbildungen. Die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Reifgeborenen lag bei über 82 %, bei Frühgeborenen zwischen der 33. bis 36. SSW bei 67 % ( $p < 0,001$ ) (Imanishi et al., 2023).

Bei der isolierten Betrachtung der Gestationsalter-Gruppe 4 (36-35+6 SSW) unserer Kohorte fiel auf, dass diese Gruppe trotz des fortgeschrittenen Gestationsalters eine hohe Mortalitätsrate aufwies. Grund dafür könnte sein, dass diese Gruppe überwiegend Merkmale der Frühgeborenen erfüllte. Während nur 7,4 % aller reifen Neugeborenen eine FETO-Therapie erhalten hatten, lag die Rate der pränatal durchgeführten FETO-Therapie in dieser Gruppe mit 46 % deutlich höher. Neugeborene dieser Gruppe hatten mehr als doppelt so häufig eine rechtsseitige Zwerchfellhernie (21,4 % vs. 9,6 %) und 1,6-fach so häufig eine intrathorakal liegende Leber (77 % vs. 47 %) im Vergleich mit Reifgeborenen. Ebenso war das Vorkommen einer schweren und mittelschweren Lungenhypoplasie linksseitiger CDHs mit einer o/e LHR von unter 35 % signifikant höher (39 % vs. 26 %,  $p=0,004$ ). Bei der Begutachtung der Verstorbenen ( $n=6$ ) Neugeborenen dieser Kategorie stach hervor, dass 83,3 % per sekundärer Sectio entbunden wurden und 50 % einen vorzeitigen Blasensprung hatten. Zwei wiesen postnatal erhöhte Entzündungsparameter auf und vier ein pathologisches CTG vor Geburt. Zwei Patienten hatten zusätzlich einen Hydrothorax, wovon einer mit einem thorakoamniotischen Shunt versorgt war. Bei der Beurteilung der Patientengruppe ohne FETO-Therapie fiel auf, dass die Gestationsalter-Kategorie 4

in 25 % der Fälle eine rechtsseitige Hernie vorwies. Demnach wurde relativ häufiger trotz rechtsseitiger CDH keine FETO-Therapie durchgeführt, was einen weiteren Grund für die erhöhte Mortalitätsrate darstellen könnte.

Eine Studie aus dem Jahr 2018 untersuchte die Risikofaktoren für das Auftreten einer Frühgeburtlichkeit bei pränatal bekannter CDH. Untersucht wurden Parameter wie das maternale Alter, das Vorliegen eines Polyhydramnions, Vorliegen assoziierter Fehlbildungen, der Leberposition, der Durchführung intrauteriner invasiver Prozeduren, der Seite der Herniation und der o/e LHR. Nur eine niedrige o/e LHR erwies sich als signifikanter Risikofaktor für die Frühgeburtlichkeit (Barbosa et al., 2018; Jani et al., 2007a). Vermutet wird, dass bestimmte signalgebende Faktoren vorliegen, die bei schwerer Lungenhypoplasie die vorzeitige Geburt begünstigen. Bei 52 % der Frühgeborenen und nur bei 35 % der Reifgeborenen wurde ein invasiver Eingriff in utero durchgeführt ( $p=0,2$ ) (Barbosa et al., 2018). Im Gegensatz dazu kam die hier durchgeführte lineare Regressionsanalyse zu dem Ergebnis, dass nur die pränatal durchgeführte FETO-Therapie ( $p<0,001$ ) und die rechtsseitige Hernie ( $p=0,007$ ) einen signifikanten unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten einer Frühgeburtlichkeit darstellten. Der Schweregrad der Lungenhypoplasie und die Leberposition hatten keinen relevanten Einfluss. Die Frage nach der Ursache für diese Diskrepanz bleibt weiterhin unbeantwortet. Während nur 7,4 % aller reifen Neugeborenen einen intrauterinen Eingriff erhielten, lag die Rate unter den Frühgeborenen bei 42,9 %. Damit waren rund 72 % der FETO-Patienten Frühgeborene und die Überlebensrate lag bei 57 %. Die Ursache der Frühgeburtlichkeit war in 74 % der Fälle ein vorzeitiger Blasensprung. Ähnliche Ergebnisse zeigt eine in 2013 veröffentlichte Studie. Die Rate der Frühgeburtlichkeit nach durchgeführter FETO lag hier bei 84 % und die Überlebensrate bei 48 % (Ali et al., 2013). In einer anderen Studie lag das durchschnittliche Gestationsalter bei Geburt bei 35 + 3 Schwangerschaftswochen nach FETO Eingriff. In 47 % der Fälle war ein vorzeitiger Blasensprung (PPROM) für die Frühgeburtlichkeit verantwortlich (Jani et al., 2009).

In unserer Studienkohorte konnten keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von Minor (FG: 13,2 %, RNG: 15,5 %) oder Major Fehlbildungen (FG: 11,8 %, RNG: 9,1 %) hinsichtlich des Gestationsalters beschrieben werden. Anders in der Studie von Tsao, wo

Frühgeborene signifikant häufiger Chromosomenanomalien oder schwere kardiale Fehlbildungen aufwiesen (Tsao et al., 2010).

Die Rate der ECMO-Therapie war bei Frühgeborenen signifikant höher als bei Reifgeborenen (52 % vs. 37 %,  $p=0,037$ ). Diese wäre sicherlich noch höher gewesen, wenn alle Patienten, unabhängig vom Gestationsalter und dem Geburtsgewicht eine ECMO-Therapie bei Notwendigkeit erhalten hätten, was folglich mitverantwortlich für die höhere Mortalitätsrate bei Frühgeborenen war. Um diese Vermutung zu belegen, wurde hier die Kategorie „ECMO-Therapie“ auf die Kategorie „Need für ECMO“ erweitert. Sie umfasste alle Patienten, die eine ECMO-Therapie erhielten und diejenigen, die innerhalb von 48 Stunden postnatal ohne ECMO-Therapie verstarben. Bei der Differenz handelte es sich in 80 % der Fälle um Frühgeborene, die auf Grund ihres Geburtsgewichtes keine ECMO-Therapie erhalten konnten. Die Überlebensrate der Patienten mit ECMO-Therapie in unserer Kohorte belief sich auf 58 % und lag damit etwas oberhalb der in der Literatur beschriebenen Überlebensrate von 50 % (Guner et al., 2018). Auch die Häufigkeit der ECMO-Therapie war in der Literatur geringer, während Reifgeborene signifikant häufiger eine solche erhielten (33 % bei RNG vs. 25,6 % bei FG) (Tsao et al., 2010).

Bei isolierter Betrachtung der FETO-Kohorte ( $p=0,44$ ) und der Non-FETO-Kohorte ( $p=0,1$ ) lag kein bedeutsamer Unterschied in der Häufigkeit der ECMO-Therapie nach Gestationsalter-Gruppe vor. In der FETO-Kohorte lag die Inzidenz der ECMO-Therapie bei den Reifgeborenen mit 70 % höher als bei den Frühgeborenen mit 55 %. In der Non-FETO-Kohorte war die ECMO-Therapie deutlich seltener notwendig (RNG: 34 %, FG: 42 %). Ursächlich ist möglicherweise, dass ebenfalls keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Leberposition und der o/e LHR innerhalb der Gruppen vorlagen und damit ein ähnliches Risikoniveau zwischen den einzelnen Gestationsalter-Gruppen bestand. Rechtsseitige Hernien ( $p=0,047$ ), eine intrathorakale Lage der Leber ( $p=0,001$ ) und eine niedrige o/e LHR linksseitiger Hernien ( $p=0,001$ ) erhöhten die Notwendigkeit der ECMO-Therapie um das 1,5-, 3-, beziehungsweise 5-fache und stellten signifikante Risikofaktoren dar. Russo beschreibt ein 3-fach so hohes Risiko für eine ECMO-Therapie bei liver-up und ein 4-fach so hohes bei einer o/e LHR von unter 25 % (Russo et al., 2017).

Die Rate der operativen Zwerchfellverschlüsse nahm mit sinkendem Gestationsalter ab (RNG: 98,5 %, FG Gesamt: 81,2 %, FG < 32. SSW: 75 %). Reifgeborene erhielten signifikant häufiger eine operative Korrektur ( $p=0,001$ ). Ähnliche Ergebnisse zeigte die Studie von Tsao. 86,3 % der Reifgeborenen und nur 69,4 % bei Frühgeborenen ( $p<0,001$ ) erhielten den operativen Zwerchfellverschluss (Tsao et al., 2010). Die Rate der Korrekturoperation lag in unserer Studie in allen Gestationsalter-Gruppen höher. Während die operative Korrekturrate mit sinkendem Gestationsalter abnahm, nahm die Anwendung von prothetischem Material zur Defektdeckung zu (RNG: 53 %, FG: 70,5 %). Ein statistisch signifikanter Unterschied lag allerdings nicht vor ( $p=0,092$ ). Typischerweise wird ein Patch zum Zwerchfellverschluss dann notwendig, wenn der Defekt größer ist und damit auch das Ausmaß der Lungenhypoplasie steigt (Deprest et al., 2021a). In anderen Studien war die operative Korrekturrate bei Frühgeborenen noch niedriger und lag bei nur 55,1 %. Insbesondere bei verstorbenen Frühgeborenen wurde in 89 % der Fälle kein chirurgischer Zwerchfellverschluss durchgeführt. Erfolgte hingegen eine Korrektur-Operation, so lag die Überlebensrate unter allen Frühgeborenen bei 88 % (Peluso et al., 2020). In unserer Studie lag die Überlebensrate Frühgeborener nach Korrektur-Operation mit 73 % deutlich niedriger. Allerdings lag die Rate der operativen Zwerchfellverschlüsse in unserer Studie unter allen Frühgeborenen bei über 81 % und damit deutlich höher als bei der oben genannten Studie mit nur 55 %. Eine Erklärung könnte sein, dass sich von der Durchführung der Korrektur-Operation in dieser Klinik eine Stabilisierung auch kritisch kranker Frühgeborenen erhofft wird.

Ein weiterer möglicher Grund für die niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit Frühgeborener mit CDH ist die Seite der Hernie. Während die Mortalitätsrate rechtsseitiger Hernien mit 39 % signifikant höher war als die der linksseitigen mit nur 18 % ( $p=0,009$ ), hatten Frühgeborenen rund 2,5-fach so häufig eine rechtsseitige Zwerchfellhernie ( $p=0,018$ ). Ebenfalls lag die in der Literatur angegebene Mortalitätsrate rechtsseitiger CDHs mit 50 bis 60 % deutlich höher als bei linksseitigen Hernien. Ursächlich ist vermutlich die auf Grund der Anatomie intrathorakale Lage der Leber (Victoria et al., 2018). Auch die Notwendigkeit einer FETO-Therapie war bei rechtsseitigen Hernien mehr als doppelt so hoch ( $p=0,013$ ). Eine Studie aus dem Jahr 2023 untersuchte den Outcome isolierter einseitiger CDHs mit einem Gestationsalter von unter oder gleich 32 SSW. Die Überlebensrate bei

linksseitigen CDHs lag bei 48 %, die bei rechtsseitigen bei 33 % (Horn-Oudshoorn et al., 2023).

Bei 55 % unserer Patienten lag die Leber intrathorakal. Frühgeborene wiesen signifikant häufiger eine intrathorakale Lage der Leber auf (71 % vs. 47 %;  $p=0,035$ ). Während die Überlebensrate bei intraabdomineller Leberposition bei 97 % lag, lag diese bei intrathorakaler Position nur bei 65 % ( $p=0,001$ ). Die in der Literatur beschriebene Überlebensrate ist deutlich geringer und beläuft sich auf nur 45 % bei liver-up (Mullassery et al., 2010).

Während nur 2,9 % der reifen Neugeborenen eine schwere Lungenhypoplasie mit einer o/e LHR von unter 25 % bei linksseitiger Hernie präsentierten, wiesen 14,5 % der Frühgeborenen eine vor ( $p=0,004$ ). Die Mortalitätsrate bei schwerer Lungenhypoplasie lag bei 62 %, während die bei einer o/e LHR von über 45 % nur bei 2 % lag ( $p=0,001$ ). Deprest beschrieb eine wesentlich höhere Mortalitätsrate von bis zu 80 % bei schwerer Lungenhypoplasie. Neuere Studien gaben zu unserer Studie ähnliche Mortalitäts- und Überlebensraten an (Cordier et al., 2020; Deprest et al., 2009; Snoek et al., 2016a). Zu vergleichbaren Ergebnissen gelangte die japanische Studie. In der Gruppe der Frühgeborenen war sowohl die Rate der intrathorakal liegenden Leber (51,1 % versus 31,8 %,  $p < 0,001$ ), als auch die Häufigkeit einer o/e LHR von unter oder gleich 25 % signifikant höher bei der Gruppe der Frühgeborenen (22,3 % versus 12,1 %,  $p = 0,04$ ) (Imanishi et al., 2023).

Ein signifikanter Unterschied im Schweregrad der Lungenhypoplasie rechtsseitiger Hernien lag zwischen den einzelnen Gestationsalter-Gruppen nicht vor ( $p=0,56$ ). Ein relevanter Unterschied nach Schweregrad der Lungenhypoplasie in o/e LHR lag weder bezüglich der Mortalität (o/e LHR < 45 %: 45 % Mortalitätsrate, o/e LHR  $\geq$  45 %: 31 %;  $p=0,459$ ) noch der Notwendigkeit der ECMO-Therapie (o/e LHR < 45 %: 73 %, o/e LHR  $\geq$  45 %: 62 %;  $p=0,562$ ) vor. Begründet werden kann dies dadurch, dass die o/e LHR kein adäquater Parameter zur Beurteilung des Schweregrades der Lungenhypoplasie bei rechtsseitigen Hernien ist. Eine Bestätigung dieser Aussage liefert eine Studie aus 2017, welche zu dem Ergebnis kam, dass die prognostischen Marker wie die o/e LHR und das o/e TFLV, welche bei linksseitigen Hernien herangezogen werden, nicht auf rechtsseitige Zwerchfellhernien übertragbar waren (Victoria et al., 2018).

Die Rate an intraventrikulären Blutungen lag bei insgesamt 6,5 % und war bei Frühgeborenen unter der 32. SSW mit 37,5 % am höchsten ( $p=0,001$ ). Die Häufigkeit der IVH stieg mit sinkendem Gestationsalter an. 46 % der Patienten mit IVH erhielten eine ECMO-Therapie. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte eine Studie aus 2020. Die Inzidenz der IVH lag bei 8,4 % und war bei Frühgeborenen unter der 28. SSW mit 22,5 % am höchsten. Die Frühgeborenen zwischen der 33. und 36. SSW, die eine ECMO Therapie benötigten, hatten ein fast 4-fach erhöhtes relatives Risiko für das Auftreten einer intraventrikulären Blutung im Vergleich zur Gruppe ohne ECMO Therapie (Peluso et al., 2020).

Nicht nur die Frühgeburtlichkeit war mit einer höheren Inzidenz der IVH assoziiert, sondern auch eine schwere Lungenhypoplasie. So nahm die Rate der Blutungen mit steigender o/e LHR ab (o/e LHR <25 %: 23 % IVH, o/e LHR > 45 %: 5 % IVH). Ein Signifikanzniveau lag allerdings nicht vor ( $p=0,051$ ). Begründet werden kann dieser Unterschied einerseits durch die höhere ECMO-Rate bei zunehmendem Schweregrad der Lungenhypoplasie und andererseits durch die höhere Rate an Frühgeborenen mit schwerer und mittelschwerer Lungenhypoplasie.

Ungeachtet dessen schienen die mit der Frühgeburtlichkeit assoziierten Komplikationen nicht die Ursache für die erhöhte Mortalität zu sein, sondern vielmehr das Ausmaß der Lungenhypoplasie. Ähnlich unserer Kohorte lag die Inzidenz Frühgeborenen-assoziiierter Komplikationen in einer Studie aus 2023 bei 3,7 % für die NEC, bei 7,4 % für die ROP Grad 3 und bei 29,6 % für die IVH (Horn-Oudshoorn et al., 2023). Lediglich in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse bei den Patienten mit pränatal durchgeführter FETO-Therapie erwies sich die intraventrikuläre Blutung als einziger signifikanter Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität (HR=1,8, 95 %-KI: 1,1-3.  $p=0,025$ ). Dieses Ergebnis kann ebenfalls dadurch erklärt werden, dass alle Patienten mit pränatal durchgeführter FETO-Therapie ein vergleichbares Risikoniveau aufwiesen.

Frühgeborene haben eine 4-fach höhere Wahrscheinlichkeit für das Benötigen eines Tracheostomas und ein 2,7-fach höheres Risiko bei Entlassung noch eine Magensonde zu benötigen (Al Baroudi et al., 2020; Imanishi et al., 2023). Nur zwei unserer Patienten benötigten die Anlage eines Tracheostomas. Bei diesen handelte es sich um Frühgeborene.

Bemerkenswert war, dass sich weder die Liege- noch die Beatmungsdauer innerhalb der einzelnen Gestationsalter-Gruppen signifikant unterschieden. Dies traf sowohl auf die Kohorte ohne FETO-Therapie als auch auf die Kohorte mit FETO-Therapie zu. Eine Tendenz lag dennoch vor.

Bedeutenden Einfluss auf die Liegedauer hatte nach durchgeführter stufenweiser linearer Regressionsanalyse in unserer Studie die Frühgeburtlichkeit ( $p=0,023$ ), die Notwendigkeit der ECMO-Therapie ( $p<0,001$ ) und die Verwendung von prothetischem Material zur Defektdeckung ( $p=0,002$ ). Diese drei Prädiktoren stellten sich als unabhängige Risikofaktoren heraus.

Die Beatmungsdauer war hingegen von dem Ausmaß der Lungenhypoplasie linksseitiger Hernien in o/e LHR ( $p=0,029$ ) und ebenfalls von der Notwendigkeit der ECMO-Therapie ( $p<0,001$ ) abhängig. Hier zeigte die Frühgeburtlichkeit keinen relevanten Effekt.

Warum kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gestationsalter-Gruppen hinsichtlich der verschiedenen Dauern vorlag, aber die Frühgeburtlichkeit selbst einen unabhängigen Risikofaktor für die Liegedauer darstellte, hängt von der statistischen Analyse weiterer Prädiktoren ab. Bei der einfachen linearen Regressionsanalyse erwies sich die Frühgeburtlichkeit nicht als Risikofaktor ( $p=0,116$ ). Nach Ausschaltung der stärksten Prädiktoren, hier der Notwendigkeit der ECMO-Therapie und der Verwendung von prothetischem Material zur Defektdeckung in der multiplen linearen Regressionsanalyse, blieb jedoch die Frühgeburtlichkeit als unabhängiger und signifikanter Risikofaktor übrig. Eine vergleichbare Diskrepanz lag hinsichtlich der Leberposition und dem Schweregrad der Lungenhypoplasie linksseitiger Hernien vor, welche in der einfachen linearen Regression einen signifikanten Einfluss auf die verschiedenen Dauern hatten, aber bei Einbeziehung mehrerer Prädiktoren ihren Einfluss zum Teil verloren.

Abschließend lässt sich festhalten, dass neben der Frühgeburtlichkeit auch die intrathorakale Lage der Leber, eine schwere Lungenhypoplasie, die rechtsseitige Zwerchfellhernie, eine pränatal durchgeführte FETO-Therapie und die Notwendigkeit einer ECMO-Therapie die Mortalitätsrate der kongenitalen Zwerchfellhernie erhöhten. Als unabhängige Risikofaktoren konnten in dieser retrospektiven Studie mit Hilfe einer multivarianten Cox-Regressionsanalyse der Gesamt-Kohorte allerdings nur die Notwendigkeit der ECMO-Therapie und die Position der Leber identifiziert werden.

Im Gegensatz dazu stellte die Frühgeburtlichkeit bei der multivarianten Cox-Regressionsanalyse der Non-FETO-Kohorte einen unabhängigen und signifikanten Risikofaktor, neben der Notwendigkeit der ECMO-Therapie und der Leberposition dar.

Die intrathorakale Lage der Leber erhöhte die Mortalität in der Gesamtkohorte um das 5,3-fache im Vergleich zu einer intraabdominellen Leberlage ( $p=0,033$ ). Die Notwendigkeit der ECMO-Therapie stellte den stärksten Risikofaktor mit einer Erhöhung der Mortalität um das 8,3-fach dar ( $p=0,006$ ). Der Schweregrad der Lungenhypoplasie zeigte in der multivarianten Analyse keinen bedeutsamen Einfluss auf die Mortalität. Da eine schwere Lungenhypoplasie meist mit einer intrathorakalen Lage der Leber einhergeht, kann ursächlich für dieses Ergebnis sein, dass die Leberposition einen stärkeren Prädiktor darstellte. Dafür, dass die Frühgeburtlichkeit keinen unabhängigen Risikofaktor für die Mortalität bei der Betrachtung der Gesamtkohorte in der multivarianten Analyse darstellte, ist vermutlich ursächlich, dass die Frühgeborenen ein schlechteres Risikoprofil vorwiesen. Frühgeborene zeigten häufiger eine rechtsseitige Hernie, eine intrathorakale Lage der Leber und eine schwerere Lungenhypoplasie linksseitiger Hernien. Ebenfalls benötigten sie häufiger eine ECMO-Therapie. So stellte die Frühgeburtlichkeit zwar bei der univarianten Analyse einen signifikanten Risikofaktor für die Mortalität dar, aber bei der multivarianten Regression erwiesen sich andere Prädiktoren als einflussreicher. Damit ist unsere Hypothese, dass die Frühgeburtlichkeit keinen unabhängigen Risikofaktor darstellt, zum Teil belegt.

Betrachtete man hingegen die Kohorte ohne FETO-Patienten, musste die oben genannte Hypothese abgelehnt werden. Hier zeigte sich in der multivarianten Cox-Regressionsanalyse neben der intrathorakalen Lage der Leber und der Notwendigkeit einer ECMO-Therapie die Frühgeburtlichkeit als unabhängiger Risikofaktor (HR: 3,2;  $p=0,007$ ). Die genauere Betrachtung der Kohorte legte die Vermutung nahe, dass das Risikoprofil in der Non-FETO-Kohorte bei allen Patienten ähnlich war. Dies bedeutet, dass hier die Frühgeborenen seltener schlechtere Voraussetzungen mitbrachten, da schwerwiegende Hernien (liver-up, o/e LHR < 35 %, rechtsseitige Hernien) pränatal eine FETO-Therapie erhielten und damit in dieser Kohorte nicht repräsentiert wurden. Weder die Häufigkeit der intrathorakalen Lage der Leber ( $p=0,97$ ) noch die Häufigkeit der rechtsseitigen Hernie ( $p=0,19$ ) oder einer schweren Lungenhypoplasie linksseitiger Hernien ( $p=0,25$ ) zeigten eine relevante Differenz zwischen den einzelnen Gestationsalter-Gruppen.

Warum jedoch die Frühgeburtlichkeit einen unabhängigen und signifikanten Risikofaktor für die Mortalität darstellte, ist weiterhin unbeantwortet. Die Frühgeborenen-assoziierten Komplikationen traten bis auf die intraventrikuläre Blutung nur selten auf. Das Ausmaß der intraventrikulären Blutung belief sich in 61,5 % der Fälle auf Grad 1 und war in keinem Fall die Todesursache. Auch die Häufigkeit von Minor Fehlbildungen zeigte keinen relevanten Unterschied zu Reifgeborenen ( $p > 0,05$ ). Möglicherweise ist die höhere Mortalitätsrate mit anderen Faktoren, die zu perinatalem Stress führen, wie dem vorzeitigen Blasensprung, pathologischen Dopplern, erhöhten Infektparametern und einer höheren Rate an intrauterinen Pleuraergüssen assoziiert. Stress als Ursache einer schweren pulmonalen Hypertonie wurde bereits in der Literatur beschrieben (Storme et al., 2013). Ein weiterer erwägenswerter Grund könnte der mit der Hypoxie einhergehende pulmonale Hypertonus sein. Um das Risiko Frühgeborenen-assoziiierter Komplikationen wie beispielsweise der ROP und der BPD zu minimieren, haben Frühgeborene niedrigere Sauerstoffsättigungsgrenzen als Reifgeborene. Eine Hypoxie, ebenfalls eine nur milde Hypoxie führt zu einer Erhöhung des präkapillären, also pulmonalarteriellen Lungenwiderstandes (DeKoninck et al., 2021). Zu einem vergleichbaren Ergebnis kam die Studie von Imanashi. Die Frühgeburtlichkeit stellte einen unabhängigen Risikofaktor, nach Matching der Patienten für die Schwere der CDH anhand der o/e LHR und der Leberposition für die Mortalität bei CDHs dar. In dieser Studie wurden ebenfalls die FETO-Patienten exkludiert (Imanishi et al., 2023). Eine weitere japanische Studie kam nach dem Angleichen von signifikanten Risikofaktoren ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die Frühgeburtlichkeit die Mortalitätsrate um das 1,68-fache im Vergleich zu Reifgeborenen erhöhte und demnach einen unabhängigen Risikofaktor darstellte (Tsao et al., 2010).

Dennoch war die Überlebensrate in unserer Studie bei Frühgeborenen insgesamt und besonders bei Frühgeborenen unter der 32. SSW mit 62,5 % (Gesamt-Kohorte) beziehungsweise 57 % (Non-FETO-Kohorte) deutlich höher als zuvor angenommen und in anderen Studien beschrieben (circa 35-45 %) (Horn-Oudshoorn et al., 2023; Peluso et al., 2020; Tsao et al., 2010).

In der FETO-Kohorte erwies sich die Frühgeburtlichkeit auch in der univarianten Regressionsanalyse nicht als signifikanter Prädiktor für die Mortalität, da die Rate an Frühgeborenen in dieser Kohorte bei 72 % lag und damit nicht unabhängig bewertet werden konnte.

Zusammenfassend lässt sich folgern, dass die Überlebensrate bei der Entlassung Frühgeborener mit CDH niedriger war als bei Reifgeborenen. Weitere und größere Studien werden benötigt, um den Einfluss der Frühgeburtlichkeit auf die Mortalität kongenitaler Zwerchfellhernien zu untersuchen. Darüber hinaus ist die Ursache der geringen Überlebensrate nicht abschließend geklärt. Eine Bewertung der Auswirkungen der Unreife auf die CDH erfordert Studien zu den langfristigen neurologischen Entwicklungsergebnissen.

#### 4.2. Limitationen dieser Arbeit

Diese Studie hat mehrere Limitationen.

Die Hauptlimitation dieser Arbeit ist sicherlich die geringe Patientenzahl und unterschiedliche Gruppengröße der einzelnen Gestationsalter-Gruppen mit nur 8 Patienten in Gruppe 1.

Des Weiteren handelt es sich um eine unizentrische Studie, sodass keine generalisierbaren Aussagen getroffen werden können. Außerdem konnte eine Erfassung des Morbiditätsrisikos der Frühgeborenen nicht erfolgen, da keine Langzeitergebnisse untersucht wurden.

Zudem sollte angemerkt werden, dass die o/e LHR keinen validen Parameter zur Beurteilung des Schweregrades rechtsseitiger Zwerchfellhernien darstellt.

Die Vergleichbarkeit unserer Ergebnisse mit anderen Studien ist schwierig, da verschiedene Zentren unterschiedliche Definitionen des Schweregrades der Zwerchfellhernien verwenden und die Expertise hinsichtlich der Versorgung und Behandlung der kongenitalen Zwerchfellhernie von Zentrum zu Zentrum und Land zu Land variiert.

## 5. Zusammenfassung

Die angeborene Zwerchfellhernie (CDH) ist eine seltene Fehlbildung des Zwerchfells. Dabei kommt es zur Herniation abdomineller Organe in den Thorax, was eine Kompression von thorakal gelegenen Organen wie Herz und Lunge zur Folge hat. Die CDH ist auf Grund der entstandenen schweren pulmonalen Hypoplasie mit folglich entstehender pulmonaler Hypertonie und Herzinsuffizienz mit einer hohen postnatalen Morbidität und Mortalität assoziiert.

Diese Studie untersuchte verschiedenste Einflussfaktoren auf die Mortalität der kongenitalen Zwerchfellhernie, insbesondere den Einfluss der Frühgeburtlichkeit. Es wurde angenommen, dass die Frühgeburtlichkeit keinen unabhängigen Risikofaktor für die Mortalität darstellte.

Zur Beschreibung und Analyse der Daten wurden deskriptive Verfahren wie der Chi-Quadrat-Test und der Kruskal-Wallis-Test angewandt. Zur Ermittlung der unabhängigen Risikofaktoren für die Mortalität beziehungsweise die Länge der Liege- und Beatmungsdauer wurde die multivariante Cox-Regressionsanalyse und die multiple lineare schrittweise Regressionsanalyse durchgeführt.

In dieser retrospektiven Studie wurden alle Neugeborenen (n=272) mit angeborener Zwerchfellhernie untersucht, die zwischen Januar 2012 und Februar 2023 im Universitätsklinikum Bonn in der Abteilung für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin behandelt wurden. Insgesamt erfüllten 198 Neugeborene die Einschlusskriterien.

Die Rate der Frühgeburtlichkeit belief sich auf 32 %. Die Gesamtmortalitätsrate lag bei 21 % und war bei den Frühgeborenen signifikant höher als bei Reifgeborenen.

Bei insgesamt 44 Patienten im beobachteten Zeitraum wurde eine fetoskopische endoluminale Trachealokklusions-Therapie (FETO) durchgeführt. Die Rate der Frühgeburtlichkeit unter den FETO-Patienten lag bei 71 % und die Mortalitätsrate bei 45 %.

Signifikanten Einfluss auf die Mortalität hatten das Gestationsalter, die Seite der Zwerchfellhernie, der Schweregrad der Lungenhypoplasie linksseitiger Hernien in o/e LHR, eine pränatal durchgeführte FETO-Therapie, eine postnatal erforderliche Extrakorporale Membranoxygenierungs-Therapie (ECMO), die Notwendigkeit prothetischen Materials zur Zwerchfeldefektdeckung und die Position der Leber. Die Frühgeburtlichkeit, die rechtsseitige Hernie, eine schwere Lungenhypoplasie, die Notwendigkeit einer ECMO-Therapie und eine intrathorakal liegende Leber vervielfachen die Mortalitätsrate.

Frühgeborene wiesen signifikant häufiger eine rechtsseitige Hernie, eine intrathorakal liegende Leber, eine schwere Lungenhypoplasie auf und benötigten signifikant häufiger eine postnatale ECMO-Therapie.

Bei der Durchführung der Überlebenszeitanalyse der Gesamtkohorte konnten nur die Notwendigkeit der ECMO-Therapie und die intrathorakale Lage der Leber als unabhängige Risikofaktoren für die Mortalität ermittelt werden. Hingegen konnte bei isolierter Untersuchung der Kohorte ohne pränatal durchgeführte FETO-Therapie ebenso die Frühgeburtlichkeit als unabhängiger und signifikanter Risikofaktor identifiziert werden. Schlussfolgernd kann die Hypothese je nach untersuchter Kohorte bestätigt beziehungsweise abgelehnt werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen den Stellenwert der Frühgeburtlichkeit hinsichtlich der Mortalität der kongenitalen Zwerchfellhernie. Größere und multizentrische Studien werden jedoch benötigt, um generalisierbarere und aussagekräftigere Ergebnisse zu erzielen.

## 6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prozentuale Verteilung der Neugeborenen auf die einzelnen Gestationsalter-Gruppen	31
Abbildung 2: Mortalitätsraten nach Gestationsalter-Gruppen bezogen auf die jeweilige Kohorte	32
Abbildung 3: Überlebensrate nach Lokalisation der CDH und prozentuale Verteilung auf die jeweilige Lokalisationsverteilung	33
Abbildung 4: Leberposition nach Gestationsalter und die prozentuale Verteilung bezogen auf die jeweilige Kohorte	35
Abbildung 5: Prozentualer Anteil Frühgeborener mit linksseitiger CDH nach Schweregrad der Lungenhypoplasie in o/e LHR	37
Abbildung 6: Ausmaß der Lungenhypoplasie in o/e LHR linksseitiger CDHs	38
Abbildung 7: Prozentuale Überlebensrate linksseitiger CDHs nach Schweregrad der Lungenhypoplasie in o/e LHR	39
Abbildung 8: Ausmaß der Lungenhypoplasie rechtsseitiger CDHs bezogen auf das Gestationsalter und die prozentuale Verteilung auf die jeweilige Kohorte	40
Abbildung 9: a) Liegedauer in Tagen (Median) der Überlebenden nach Gestationsalter-Gruppe mit Angabe des Interquartilsabstands (25-75 %) (links); b) Liegedauer in Tagen (Median) der Überlebenden linksseitigen CDHs nach Ausmaß der Lungenhypoplasie in o/e LHR mit Angabe des Interquartilsabstands (25-75 %) (rechts)	41
Abbildung 10: a) Beatmungsdauer in Tagen (Median) der Überlebenden nach Gestationsalter (links); b) Beatmungsdauer in Tagen (Median) der Überlebenden linksseitigen CDHs nach o/e LHR (rechts)	43
Abbildung 11: Absolute und prozentuale Häufigkeit der FETO-Therapie nach Gestationsalter-Gruppe bezogen auf die jeweilige Kohorte	45
Abbildung 12: Absolute und prozentuale Häufigkeit der ECMO-Therapie linksseitiger CDHs nach Schweregrad der Lungenhypoplasie in o/e LHR bezogen auf den jeweiligen Schweregrad der Lungenhypoplasie	48
Abbildung 13: Absolute und prozentuale Häufigkeit der ECMO-Therapie nach Lokalisation der Hernie (links) und nach Leberposition (rechts) bezogen auf die jeweilige Lokalisations- und Positionsverteilung	49

Abbildung 14: Absolute und prozentuale Häufigkeit der operativen CDH Korrektur nach Gestationsalter bezogen auf die jeweilige Kohorte 50

Abbildung 15: Absolute und prozentuale Häufigkeit der intraventrikulären Blutung nach Gestationsalter bezogen auf die jeweilige Kohorte 51

## 7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika der Gesamtkohorte nach Gestationsalter-Kategorien	29
Tabelle 2: Patientencharakteristika und Überlebensraten nach Lokalisation der CDH bezogen auf die jeweilige Kohorte - prozentuale Häufigkeiten bezogen auf die jeweilige Hernienlokalisierung	33
Tabelle 3: Patientencharakteristika und Überlebensraten nach Leberposition bezogen auf die jeweilige Kohorte - prozentuale Häufigkeiten bezogen auf die jeweilige Leberposition	34
Tabelle 4: Patientencharakteristika und Überlebensraten nach Schweregrad der Lungenhypoplasie linksseitiger Hernien - prozentuale Häufigkeit bezogen auf die jeweilige o/e LHR-Kategorie	36
Tabelle 5: Patientencharakteristika und Überlebensraten nach Schweregrad der Lungenhypoplasie rechtsseitiger Hernien - prozentuale Häufigkeiten bezogen auf die jeweilige Kohorte	40
Tabelle 6: Patientencharakteristika und Überlebensraten der Patienten mit pränataler FETO-Therapie	44
Tabelle 7: Patientencharakteristika und Überlebensraten der Kohorte ohne pränatal durchgeführte FETO-Therapie	46
Tabelle 8: Patientencharakteristika nach Überlebens- und Mortalitäts-Kohorte - prozentuale Häufigkeit bezogen auf die Überlebens-/Mortalitätsraten	52
Tabelle 9: Mit der Mortalität assoziierte Covariablen unter Anwendung der Cox-Regressionsanalyse der Gesamtkohorte	53

## 8. Literaturverzeichnis

Al Baroudi S, Collaco JM, Lally PA, Harting MT, Jelin EB. Clinical features and outcomes associated with tracheostomy in congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr pulmonology* 2020; 55: 90–101

Ali K, Grigoratos D, Cornelius V, Davenport M, Nicolaidis K, Greenough A. Outcome of CDH infants following fetoscopic tracheal occlusion - influence of premature delivery. *J Pediatr Surg* 2013; 48: 1831–1836

Balks J, Mueller A, Herberg U, Geipel A, Gembruch U, Schroeder L, Dewald O, Breuer J, Weidenbach M, Berg C, Kipfmüller F. Therapy and Outcome of Neonates with Congenital Diaphragmatic Hernia and Congenital Heart Defects. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2021; 225: 432–440

Baptista MJ, Rocha G, Clemente F, Azevedo LF, Tibboel D, Leite-Moreira AF, Guimarães 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

Barbosa BML, Rodrigues AS, Carvalho MHB, Bittar RE, Francisco RPV, Bernardes LS. Spontaneous prematurity in fetuses with congenital diaphragmatic hernia: a retrospective cohort study about prenatal predictive factors. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018; 18

Baumgart S, Paul JJ, Huhta JC, Katz AL, Paul KE, Spettell C, Spitzer AR. Cardiac malposition, redistribution of fetal cardiac output, and left heart hypoplasia reduce survival in neonates with congenital diaphragmatic hernia requiring extracorporeal membrane oxygenation. *J pediatr* 1998; 133: 57–62

Beurskens LWJE, Tibboel D, Lindemans J, Duvekot JJ, Cohen-Overbeek TE, Veenma, DCM, De Klein A, Greer JJ, Steegers-Theunissen RPM. Retinol status of newborn infants is associated with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 2010; 126: 712–720

Bishay M, Giacomello L, Retrosi G, Thyoka M, Garriboli M, Brierley J, Harding L, Scuplak S, Cross KM, Curry JI, Kiely EM, De Coppi P, Eaton S, Pierro A. Hypercapnia and acidosis

during open and thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia and esophageal atresia: results of a pilot randomized controlled trial. *Ann surg* 2013; 258: 895–900

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. pediatrics* 2022; 241: 83-89.e2

Boucherat O, Benachi A, Chailley-Heu B, Franco-Montoya ML, Elie C, Martinovic J, Bourbon JR. Surfactant maturation is not delayed in human fetuses with diaphragmatic hernia. *PLoS Med.* 2007; 4: 1205–1215

Bravo-Valenzuela NJM., Peixoto AB, Araujo Júnior E. Prenatal diagnosis of total anomalous pulmonary venous connection: 2D and 3D echocardiographic findings. *J Clin Ultrasound* 2021; 49: 240–247

Burgos CM, Frenckner B. Addressing the hidden mortality in CDH: A population-based study. *J Pediatr Surg* 2017; 52: 522–525

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

Campbell BT, Herbst KW, Briden KE, Neff S, Ruscher KA, Hagadorn JI. (2014). Inhaled nitric oxide use in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 2014; 134

Chandrasekharan PK, Rawat M, Madappa R, Rothstein DH, Lakshminrusimha S. Congenital Diaphragmatic hernia - a review. *Matern Health Neonatol Perinatol* 2017; 3: 532–540

Chatterjee D, Ing RJ, Gien J. Update on Congenital Diaphragmatic Hernia. *Anesth Analg* 2020; 131: 808–821

Chiu LW, Desai J, Shanti C, Rane S, Agarwal P, Thomas RL, Klein M, Chouthai NS. SNAPPE II Score As a Predictor of Survival in Neonates with Congenital Diaphragmatic Hernia: A Single Center Experience. *Eur J Pediatr Surg.* 2016; 26: 316–321

Cordier AG, Russo FM, Deprest J, Benachi A. Prenatal diagnosis, imaging, and prognosis in Congenital Diaphragmatic Hernia. *Semin Perinatol.* 2020; 44

Danzer E, Gerdes M, D'Agostino JA, Bernbaum J, Hoffman C, Herkert LM, Rintoul NE, Peranteau WH, Flake AW, Adzick NS, Hedrick HL. Younger gestational age is associated with increased risk of adverse neurodevelopmental outcome during infancy in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2016; 51: 1084–1090

DeKoninck PLJ, Horn-Oudshoorn EJJ, Knol R, Crossley KJ, Reiss IKM. Knowledge Gaps in the Fetal to Neonatal Transition of Infants With a Congenital Diaphragmatic Hernia. *Front Pediatr* 2021; 9: 784810

Dekoninck PLJ, Richter J, Van Mieghem T, Van Schoubroeck D, Allegaert K, De Catte, L, Deprest JA. Cardiac assessment in fetuses with right-sided congenital diaphragmatic hernia: Case-control study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 432–436

Delaplain PT, Jancelewicz T, Di Nardo M, Zhang L, Yu PT, Cleary JP, Morini F, Harting MT, Nguyen DV, Guner YS. Management preferences in ECMO mode for congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2019; 54: 903–908

Deprest JA, Benachi A, Gratacos E, Nicolaidis KH, Berg C, Persico N, Belfort M, Gardener GJ, Ville Y, Johnson A, Morini F, Wielgoś M, Van Calster B, DeKoninck PLJ. Randomized Trial of Fetal Surgery for Moderate Left Diaphragmatic Hernia. *N Engl J Med.* 2021b; 385: 119–129

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

Deprest JA, Nicolaidis KH, Benachi A, Gratacos E, Ryan G, Persico N, Sago H, Johnson A, Wielgoś M, Berg C, Van Calster B, Russo FM. Randomized Trial of Fetal Surgery for Severe Left Diaphragmatic Hernia. *N Engl J Med.* 2021a; 385: 107–118

Deprest JA, Brady P, Nicolaidis K, Benachi A, Berg C, Vermeesch J, Gardener G, Gratacos E. Prenatal management of the fetus with isolated congenital diaphragmatic hernia in the era of the TOTAL trial. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014; 19: 338–348

Deprest JA, Gratacos E, Nicolaidis KH. Fetoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe congenital diaphragmatic hernia: evolution of a technique and preliminary results. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 121–126

Donepudi R, Belfort MA, Shamsirsaz AA, Lee TC, Keswani SG, King A, Ayres NA, Fernandes CJ, Sanz-Cortes M, Nassr AA, Espinoza AF, Style CC, Espinoza J. (2022). Fetal endoscopic tracheal occlusion and pulmonary hypertension in moderate congenital diaphragmatic hernia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022; 35: 6967–6972

Dott MM, Wong LYC, Rasmussen SA. Population-based study of congenital diaphragmatic hernia: risk factors and survival in Metropolitan Atlanta, 1968-1999. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003; 67: 261–267

Fallon SC, Cass DL, Olutoye OO, Zamora IJ, Lazar DA, Larimer EL, Welty SE, Moise AA, Demny AB, Lee TC. Repair of congenital diaphragmatic hernias on Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO): does early repair improve patient survival? *J Pediatr Surg* 2013; 48: 1172–1176

Fisher JC, Jefferson RA, Arkovitz MS, Stolar CJH. Redefining outcomes in right congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2008; 43: 373–379

Flageole H, Evrard VA, Piedboeuf B, Laberge JM, Lerut TE, Deprest JAM. The plug-unplug sequence: an important step to achieve type II pneumocyte maturation in the fetal lamb model. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 299–303

Fraser CD, Hill KD, Wallace A, Chiswell K, Zhou X, Jelin EB, Kays D, Jacobs JP, Hibino N, Jacobs ML, Vricella LA. The Prevalence and Impact of Congenital Diaphragmatic Hernia Among Patients Undergoing Surgery for Congenital Heart Disease. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2019; 31: 69–77

Gaffar S, Ellini AR, Ahmad I, Chen Y, Ashrafi AH. Left ventricular cardiac output is a reliable predictor of extracorporeal life support in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *J Perinatol* 2019; 39: 648–653

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

George DK, Cooney TP, Chiu BK, Thurlbeck WM. Hypoplasia and immaturity of the terminal lung unit (acinus) in congenital diaphragmatic hernia. *Am Rev Respir Dis*. 1987; 136: 947–950

Giaccone A, Kirpalani H. Judgment often impossible without randomized trials. Commentary on N. Patel: use of milrinone to treat cardiac dysfunction in infants with pulmonary hypertension secondary to congenital diaphragmatic hernia: a review of six patients (*Neonatology* 2012; 102:130-136). *Neonatology* 2012; 102: 137–138

Graham G, Devine PC. Antenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. *Semin Perinatol* 2005; 29: 69–76

Gray BW, Fifer CG, Hirsch JC, Tochman SW, Drongowski RA, Mychaliska GB, Kunisaki SM. Contemporary outcomes in infants with congenital heart disease and bochdalek diaphragmatic hernia. *Ann Thorac Surg*. 2013; 95: 929–934

Graziano JN. Cardiac anomalies in patients with congenital diaphragmatic hernia and their prognosis: A report from the Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. *J Pediatr Surg*. 2005; 40: 1045–1050

Grover TR, Murthy K, Brozanski B, Gien J, Rintoul N, Keene S, Najaf T, Chicoine L, Porta N, Zaniletti I, Pallotto EK. Short-term outcomes and medical and surgical interventions in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Am J Perinatol* 2015; 32: 1038–1044

Grover TR, Rintoul NE, Hedrick HL. Extracorporeal membrane oxygenation in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Semin Perinatol* 2018; 42: 96–103

Guidry CA, Hranjec T, Rodgers BM, Kane B, McGahren ED. Permissive hypercapnia in the management of congenital diaphragmatic hernia: our institutional experience. *J Am Coll Surg*. 2012; 214: 640-647.e1

Guner YS, Harting MT, Fairbairn K, Delaplain PT, Zhang L, Chen Y, Kabeer MH, Yu P, Cleary JP, Stein JE, Stolar C, Nguyen DV. Outcomes of infants with congenital diaphragmatic hernia treated with venovenous versus venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: A propensity score approach. *J Pediatr Surg*. 2018; 53: 2092–2099

Harrison MR, Adzick NS, Bullard KM, Farrell JA, Howell LJ, Rosen MA, Sola A, Goldberg JD, Filly RA. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero VII: a prospective trial. *J Pediatr Surg*. 1997; 32: 1637–1642

Harrison MR, Adzick NS, Flake AW, Jennings RW, Estes JM, MacGillivray TE, Chueh JT, Goldberg JD, Filly RA, Goldstein RB, Rosen MA, Cauldwell C, Levine AH, Howell LJ. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero: VI. Hard-earned lessons. *J Pediatr Surg*. 1993; 28: 1411–1418

Harting MT. Congenital diaphragmatic hernia-associated pulmonary hypertension. *Semin Pediatr Surg*. 2017; 26: 147–153

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

Hedrick HL, Danzer E, Merchant A, Bebbington MW, Zhao H, Flake AW, Johnson MP, Liechty KW, Howell LJ, Wilson RD, Adzick NS. Liver position and lung-to-head ratio for prediction of extracorporeal membrane oxygenation and survival in isolated left congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 197: 422.e1-422.e4

Horn-Oudshoorn EJJ, Knol R, Cochijs-den Otter SCM, te Pas AB, Hooper SB, Roberts CT, Rafat N, Schaible T, de Boode WP, van der Lee R, Debeer A, Kipfmüller F, Roehr CC, Reiss IKM, DeKoninck PLJ. Spontaneous breathing approach in mild congenital diaphragmatic hernia: A resuscitation algorithm. *Front Pediatr* 2022; 10

Horn-Oudshoorn EJJ, Russo FM, Deprest JA, Kipfmüller F, Geipel A, Schaible T, Rafat N, Cordier AG, Benachi A, Abbasi N, Chiu PPL, de Boode WP, Sikkel E, Peters NCJ, Hansen BE, Reiss IKM, DeKoninck PLJ. Survival in very preterm infants with congenital diaphragmatic hernia and association with prenatal imaging markers: A retrospective cohort study. *BJOG* 2023; 130: 1403-1411

Imanishi Y, Usui N, Furukawa T, Nagata K, Hayakawa M, Amari S, Yokoi A, Masumoto K, Yamoto M, Okazaki T, Inamura N, Toyoshima K, Terui K, Okuyama H. Outcomes of congenital diaphragmatic hernia among preterm infants: inverse probability of treatment weighting analysis. *J Perinatol* 2023; 43: 884-888

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

Jani JC, Keller R., Benachi A, Nicolaidis KH, Favre R, Gratacos E, Laudy J, Eisenberg V, Eggink A, Vaast P, Deprest J, Van Schoubroeck D, Naulaers G, Harrison M, Vandecruys H, Mitanchez D, Matis J, Delelis A, Moreno O, Lipitz S. Prenatal prediction of survival in isolated left-sided diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 27: 18–22

Jani JC, Nicolaidis KH, Keller RL, Benachi A, Peralta CFA, Favre R, Moreno O, Tibboel D, Lipitz S, Eggink A, Vaast P, Allegaert K, Harrison M, Deprest J. Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007a; 30: 67–71

Jani JC, Peralta CFA, Benachi A, Deprest J, Nicolaidis KH. Assessment of lung area in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007b; 30: 72–76

Kays DW. ECMO in CDH: Is there a role? *Semin Pediatr Surg.* 2017; 26: 166–170

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

Keijzer R, Puri P. Congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg.* 2010; 19: 180–185

Khan PA, Cloutier M, Piedboeuf B. Tracheal occlusion: a review of obstructing fetal lungs to make them grow and mature. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2007; 145C: 125–138

Kinsella JP, Steinhorn RH, Mullen MP, Hopper RK, Keller RL, Ivy DD, Austin ED, Krishnan US, Rosenzweig EB, Fineman JR, Everett AD, Hanna BD, Humpl T, Raj JU, Abman SH. The Left Ventricle in Congenital Diaphragmatic Hernia: Implications for the Management of Pulmonary Hypertension. *J Pediatr.* 2018; 197: 17–22

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

Kipfmueller F, Schroeder L, Melaku T, Geipel A, Berg C, Gembruch U, Heydweiller A, Bendixen C, Reutter H, Müller A. Prediction of ECMO and Mortality in Neonates with Congenital Diaphragmatic Hernia Using the SNAP-II Score. *Klin Padiatr.* 2019; 231: 297–303

Knox E, Lissauer D, Khan K, Kilby M. Prenatal detection of pulmonary hypoplasia in fetuses with congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis of diagnostic studies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010; 23: 579–588

Konduri GG, Solimano A, Sokol GM, Singer J, Ehrenkranz RA, Singhal N, Wright LL, Van Meurs K, Stork E, Kirpalani H, Peliowski A. A randomized trial of early versus standard inhaled nitric oxide therapy in term and near-term newborn infants with hypoxic respiratory failure. *Pediatrics.* 2004; 113: 559–564

Kosiński P, Wielgoś M. Congenital diaphragmatic hernia: pathogenesis, prenatal diagnosis and management — literature review. *Ginekol Pol.* 2017; 88: 24–30

Lakshminrusimha S, Keszler M, Kirpalani H, Van Meurs K, Chess P, Ambalavanan N, Yoder B, Fraga MV, Hedrick H, Lally KP, Nelin L, Cotten M, Klein J, Guilford S, Williams

A, Chaudhary A, Gantz M, Gabrio J, Chowdhury D, Higgins RD. Milrinone in congenital diaphragmatic hernia - a randomized pilot trial: study protocol, review of literature and survey of current practices. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 2017; 3

Lakshminrusimha S, Swartz DD, Gugino SF, Ma CX, Wynn KA, Ryan RM, Russell JA, Steinhorn RH. Oxygen concentration and pulmonary hemodynamics in newborn lambs with pulmonary hypertension. *Pediatr Res*. 2009; 66: 539–544

Lally KP, Lally PA, Langham MR, Hirschl R, Moya FR, Tibboel D, Van Meurs K. Surfactant does not improve survival rate in preterm infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 2004; 39: 829–833

Lath NR, Galambos C, Rocha AB, Malek M, Gittes GK, Potoka DA. Defective pulmonary innervation and autonomic imbalance in congenital diaphragmatic hernia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012; 302

Lin AE, Pober BR, Adatia I. Congenital diaphragmatic hernia and associated cardiovascular malformations: type, frequency, and impact on management. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2007; 145C: 201–216

Mayer S, Klaritsch P, Petersen S, Done E, Sandaite I, Till H, Claus F, Deprest JA. The correlation between lung volume and liver herniation measurements by fetal MRI in isolated congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Prenat Diagn*. 2011; 31: 1086–1096

McGivern MR, Best KE, Rankin J, Wellesley D, Greenlees R, Addor MC, Arriola L, De Walle H, Barisic I, Beres J, Bianchi F, Calzolari E, Doray B, Draper ES, Garne E, Gatt M, Haeusler M, Khoshnood B, Klungsoyr K, Martos C. Epidemiology of congenital diaphragmatic hernia in Europe: a register-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015; 100: F137–F144

Metkus AP, Filly RA, Stringer MD, Harrison MR, Adzick NS. Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 1996; 31: 148–152

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

Montalva L, Lauriti G, Zani A. Congenital heart disease associated with congenital diaphragmatic hernia: A systematic review on incidence, prenatal diagnosis, management, and outcome. *J Pediatr Surg*. 2019; 54: 909–919

Mullassery D, Ba’Ath ME, Jesudason EC, Losty PD. Value of liver herniation in prediction of outcome in fetal congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 609–614

Nagiub M, Klein J, Gullquist S. Echocardiography derived pulmonary artery capacitance and right ventricular outflow velocity time integral on first day of life can predict survival in congenital diaphragmatic hernia. *Prog Pediatr Cardiol* 2018; 48: 107–110

Odibo AO, Najaf T, Vachharajani A, Warner B, Mathur A, Warner BW. Predictors of the need for extracorporeal membrane oxygenation and survival in congenital diaphragmatic hernia: a center’s 10-year experience. *Prenat Diagn*. 2010; 30: 518–521

Olutoye OO, Short WD, Gilley J, Hammond JD, Belfort MA, Lee TC, King A, Espinoza J, Joyeux L, Lingappan K, Gleghorn JP, Keswani SG. The Cellular and Molecular Effects of Fetoscopic Endoluminal Tracheal Occlusion in Congenital Diaphragmatic Hernia. *Front Pediatr*. 2022; 10: 925106

Patel H, Beeby PJ, Henderson-Smart DJ. Predicting the need for ventilatory support in neonates 30-36 weeks’ gestational age. *J Paediatr Child Health* 2003; 39: 206–209

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

Patel N, Lally PA, Kipfmueller F, Massolo AC, Luco M, Van Meurs KP, Lally KP, Harting MT. Ventricular Dysfunction Is a Critical Determinant of Mortality in Congenital Diaphragmatic Hernia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 200: 1522–1530

Patel N, Massolo AC, Kipfmüller F. Congenital diaphragmatic hernia-associated cardiac dysfunction. *Semin Perinatol* 2020; 44

Patel N, Massolo AC, Kraemer US, Kipfmüller F. The heart in congenital diaphragmatic hernia: Knowns, unknowns, and future priorities. *Front Pediatr* 2022a; 10

Peluso AM, Othman HF, Elsamny EM, Sammour I, Yeane NK, Aly H. Survival trends and outcomes among preterm infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Perinatol* 2020; 40: 263–268

Peralta CFA, Cavoretto P, Csapo B, Vandecruys H, Nicolaidis KH. Assessment of lung area in normal fetuses at 12-32 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 718–724

Pierro M, Thébaud B. Understanding and treating pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014; 19: 357–363

Pober BR, Lin A, Russell M, Ackerman KG, Chakravorty S, Strauss B, Westgate MN, Wilson J, Donahoe PK, Holmes LB. Infants with Bochdalek diaphragmatic hernia: sibling recurrence and monozygotic twin discordance in a hospital-based malformation surveillance program. *Am J Med Genet A.* 2005; 138A: 81–88

Puligandla PS, Skarsgard ED, Offringa M, Adatia I, Baird R, Bailey JAM, Brindle M, Chiu P, Cogswell A, Dakshinamurti S, Flageole H, Keijzer R, McMillan D, Oluyomi-Obi T, Pennaforte T, Perreault T, Piedboeuf B, Riley SP, Ryan G, Traynor M. Diagnosis and management of congenital diaphragmatic hernia: a clinical practice guideline. *CMAJ* 2018; 190: E103–E112

Purisch SE, DeFranco EA, Muglia LJ, Odibo AO, Stamilio DM. Preterm birth in pregnancies complicated by major congenital malformations: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199: 287.e1-287.e8

Rafat N, Schaible T. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Congenital Diaphragmatic Hernia. *Front Pediatr* 2019; 7

Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr* 2001; 138: 92–100

Russo FM, Eastwood MP, Keijzer R, Al-Maary J, Toelen J, Van Mieghem T, Deprest JA. Lung size and liver herniation predict need for extracorporeal membrane oxygenation but not pulmonary hypertension in isolated congenital diaphragmatic hernia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017; 49: 704–713

Salas GL, Otaño JC, Cannizzaro CM, Mazzucchelli MT, Goldsmit GS. Congenital diaphragmatic hernia: postnatal predictors of mortality. *Arch Argent Pediatr.* 2020; 118: 173-179

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

Schwartz SM, Vermilion RP, Hirschl RB. Evaluation of left ventricular mass in children with left-sided congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr.* 1994; 125: 447–451

Short BL. The effect of extracorporeal life support on the brain: a focus on ECMO. *Semin Perinatol* 2005; 29: 45–50

Simonsen SE, Lyon JL, Stanford JB, Porucznik CA, Esplin MS, Varner MW. Risk factors for recurrent preterm birth in multiparous Utah women: a historical cohort study. *BJOG* 2013; 120: 863–872

Snoek KG, Capolupo I, Van Rosmalen J, De Jongste-Van Den Hout L, Vijfhuizen S, Greenough A, Wijnen RM, Tibboel D, Reiss IKM, Di Pede A, Dotta A, Bagolan P, Kraemer U, Pinto C, Silva MG, Saldanha J, Bhat P, Murthy V, Van Heijst A, Debeer A. Conventional Mechanical Ventilation Versus High-frequency Oscillatory Ventilation for Congenital Diaphragmatic Hernia: A Randomized Clinical Trial (The VICI-trial). *Ann Surg.* 2016b; 263: 867–874

Snoek KG, Reiss IKM, Greenough A, Capolupo I, Urllesberger B, Wessel L, Storme L, Deprest J, Schaible T, Van Heijst A, Tibboel D, Allegaert K, Debeer A, Keijzer R, Benachi A, Tissieres P, Kipfmueller F, Schaible T, Breatnach C, Davenport M. Standardized Postnatal Management of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus - 2015 Update. *Neonatology* 2016a; 110: 66–74

Sperling JD, Sparks TN, Berger VK, Farrell JA, Gosnell K, Keller RL, Norton ME, Gonzalez JM. Prenatal Diagnosis of Congenital Diaphragmatic Hernia: Does Laterality Predict Perinatal Outcomes? *Am J Perinatol*. 2018; 35: 919–924

Steurer MA, Moon-Grady AJ, Fineman JR, Sun CE, Lusk LA, Wai KC, Keller RL. B-type natriuretic peptide: prognostic marker in congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Res*. 2014; 76: 549–554

Stocker CF, Shekerdemian LS, Nørgaard MA, Brizard CP, Mynard JP, Horton SB, Penny DJ. Mechanisms of a reduced cardiac output and the effects of milrinone and levosimendan in a model of infant cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med*. 2007; 35: 252–259

Storme L, Aubry E, Rakza T, Houeijeh A, Debarge V, Tourneux P, Deruelle P, Pennaforte T. Pathophysiology of persistent pulmonary hypertension of the newborn: impact of the perinatal environment. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013; 106: 169–177

Suda K, Bigras JL, Bohn D, Hornberger LK, McCrindle BW. Echocardiographic predictors of outcome in newborns with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics*. 2000; 105: 1106–1109

Tan YW, Ali K, Andradi G, Sasidharan L, Greenough A, Davenport M. Prognostic value of the oxygenation index to predict survival and timing of surgery in infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 2019; 54: 1567–1572

Thébaud B, Azancot A, de Lagausie P, Vuillard E, Ferkadji L, Benali K, Beaufile F. Congenital diaphragmatic hernia: antenatal prognostic factors : Does cardiac ventricular disproportion in utero predict outcome and pulmonary hypoplasia? *Intensive Care Med*. 1997; 23: 1062–1069

Tibboel D, Greenough A, Patel N, Bagolan P, Schaible T. Editorial: Unsolved problems in congenital diaphragmatic hernia. *Front Pediatr* 2023; 11: 1177513

Tsao K, Allison ND, Harting MT, Lally PA, Lally KP. Congenital diaphragmatic hernia in the preterm infant. *Surgery*. 2010; 148: 404-410

Van Calster B, Benachi A, Nicolaides KH, Gratacos E, Berg C, Persico N, Gardener GJ, Belfort M, Ville Y, Ryan G, Johnson A, Sago H, Kosiński P, Bagolan P, Van Mieghem T, DeKoninck PLJ, Russo FM, Hooper SB, Deprest JA. The randomized Tracheal Occlusion To Accelerate Lung growth (TOTAL)-trials on fetal surgery for congenital diaphragmatic hernia: reanalysis using pooled data. *Am J Obstet Gynecol.* 2022; 226: 560.e1-560.e24

Veenma DCM, De Klein A, Tibboel D. Developmental and genetic aspects of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47: 534–545

Victoria T, Danzer E, Oliver ER, Edgar JC, Iyob S, Partridge EA, Johnson AM, Peranteau WH, Coleman BG, Flake AW, Johnson MP, Hedrick HH, Adzick NS. Right congenital diaphragmatic hernias: Is there a correlation between prenatal lung volume and postnatal survival, as in isolated left diaphragmatic hernias? *Fetal Diagn Ther.* 2018; 43: 12–18

Vijfhuize S, Deden AC, Costerus SA, Sloots CEJ, Wijnen RMH. Minimal access surgery for repair of congenital diaphragmatic hernia: is it advantageous?--An open review. *Eur J Pediatr Surg.* 2012; 22: 364–373

Vogel M, McElhinney DB, Marcus E, Morash D, Jennings RW, Tworetzky W. Significance and outcome of left heart hypoplasia in fetal congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 310–317

West KW, Bengston K, Rescorla FJ, Engle WA, Grosfeld JL, Anderson KD, Coran AG, Hendren WH, Moore TC. Delayed surgical repair and ECMO improves survival in congenital diaphragmatic hernia. *Ann Surg.* 1992; 216: 454–462

Wilson JG, Roth CB, Warkany J. An analysis of the syndrome of malformations induced by maternal vitamin A deficiency. Effects of restoration of vitamin A at various times during gestation. *Am J Anat.* 1953; 92: 189–217

Wung JT, Sahni R, Moffitt ST, Lipsitz E, Stolar CJH. Congenital diaphragmatic hernia: survival treated with very delayed surgery, spontaneous respiration, and no chest tube. *J Pediatr Surg.* 1995; 30: 406–409

Wynn J, Yu L, Chung WK. Genetic causes of congenital diaphragmatic hernia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014; 19: 324–330

## 9. Danksagung

Herrn Prof. Dr. Andreas Müller und PD Dr. Florian Kipfmüller möchte ich herzlich danken, dass sie mir mit der Untersuchung der Auswirkungen der Frühgeburtlichkeit auf den Outcome bei kongenitalen Zwerchfellhernien ein interessantes und kliniknahes Thema gegeben haben.

Ebenso gilt mein besonderer Dank Herrn PD Dr. Florian Kipfmüller für die hervorragende Betreuung, die stetige fachliche Beratung und die Zeit die er sich für die Besprechung meiner Ergebnisse genommen hat.

Nicht zuletzt gilt mein herzlicher Dank meinem Ehemann Patrick Shonjani und meinen Eltern Andrea und Dr. Heinz-Peter Gries, sowie meinen Freunden und Kollegen, die durch ihre freundschaftliche Unterstützung und kritischen Anmerkungen mit zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Insbesondere meiner Mutter danke ich für die tatkräftige Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.