Evaluation des Vasoactive-Ventilation-Renal Score (VVR-Score) als Outcome-Prädiktor bei Neugeborenen mit einer angeborenen Zwerchfellhernie

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Katrin Pommer

aus Marl

2025

Angefertigt mit der Genehmigung

der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Andreas Müller
2. Gutachter: PD Dr. Thomas Muders

Tag der mündlichen Prüfung: 14.04.2025

Aus der Klinik für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin am Eltern-Kind-Zentrum (ELKI) des Universitätsklinikums Bonn

Für meine Kinder

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	7
1.	**Einleitung**	9
1.1	Isolierte/Komplexe CDH	9
1.2	Pathophysiologie	10
1.3	Klinik, Diagnostik und Outcome	13
1.4	FETO	16
1.5	Postpartales Management	17
1.6	Schweregrad-Indices	21
1.7	Zielsetzung	22
2.	**Material und Methoden**	23
2.1	Datenerhebung	23
2.2	Berechnung der Schweregrad-Indices	24
2.3	Statistische Auswertung	26
3.	**Ergebnisse**	27
3.1	Epidemiologische Daten	28
3.2	Schweregrad-Indices	28
3.3	Behandlungs- und Outcome-Daten	29
3.4	Multiple Regressionsanalyse	30
3.5	Subgruppenanalyse der Gruppe B	31
3.6	Schweregrad-Scores nach Einteilung in Defektgröße	33
3.7	ROC-Analyse	34
3.8	ROC-Analyse bei Non-ECMO-Neugeborenen	36
3.9	Kaplan-Meier-Kurven	37
4.	**Diskussion**	39
4.1	Scores zur Risikostratifizierung	39
4.2	Oxygenierungsindex und pulmonale Hypertonie	41

4.3	Vasoactive-Inotropic Score und kardiale Dysfunktion	44
4.4	Vasoactive-Ventilation-Renal Score	48
4.5	Diskussion der aktuellen Studienergebnisse	51
4.6	Limitierung der Studie und Ausblicke in die Zukunft	54
5.	**Zusammenfassung**	55
6.	**Abbildungsverzeichnis**	57
7.	**Tabellenverzeichnis**	58
8.	**Literaturverzeichnis**	59
9.	**Danksagung**	74
10.	**Lebenslauf**	75

Abkürzungsverzeichnis

AUC	area under the curve
CDH	congenital diaphragmatic hernia
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
FETO	fetoscopic endoluminal tracheal occlusion
FiO_2	inspiratorische Sauerstofffraktion
GA	Gestationsalter
HFO	Hochfrequenz-Oszillations-Beatmung
%LH	prozentuale Leberhernierung (MRT)
LHR	lung to head ratio
LV	linksventrikulär
MAP	mean airway pressure
NG	Neugeborenes
o/e LHR	over to expected lung to head ratio
o/e TLV	over to expected total lung volume
OI	Oxygenierungsindex
pCO_2	Kohlendioxidpartialdruck
PEEP	positive endexpiratory pressure
PH	pulmonale Hypertonie
PIP	peak inspiratory pressure

pO_2	Sauerstoffpartialdruck
PPHN	persistierende pulmonale Hypertonie
SpO_2	pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung
SSW	Schwangerschaftswoche
TLV	total lung volume
VI	Ventilations-Index
VIS	Vasoactive-Inotropic Score
VVR-Score	Vasoactive-Ventilation-Renal Score

1. Einleitung

Die Prävalenz einer kongenitalen Zwerchfellhernie (englisch: congenital diaphragmatic hernia, CDH) bei der Geburt liegt laut einer bevölkerungsbasierten Registerstudie in europäischen Ländern bei 2,3 pro 10.000 Lebendgeburten, für isolierte CDH wird eine niedrigere Prävalenz von 1,6 pro 10.000 Lebendgeburten angegeben (McGivern et al., 2015).

Eine CDH kann entsprechend ihrer anatomischen Lage eingeteilt werden, dabei wird zwischen posterolateralen und nicht-posterolateralen Hernien unterschieden. Posterolaterale Hernien (sog. Bochdalek-Hernien) treten am häufigsten auf (in ungefähr 96 % der Fälle), in 85 % der Fälle liegen diese auf der linken Zwerchfellseite, in seltenen Fällen treten diese rechtsseitig (13 %) oder bilateral (2 %) auf (Torfs et al., 1992). Nicht-posterolaterale Defekte können in anteriore und zentrale Defekte aufgeteilt werden, anteriore Hernien (sog. Morgagni-Hernien) sowie zentrale Hernien machen etwa jeweils 2 % der Hernien aus (Torfs et al., 1992).

1.1 Isolierte/Komplexe CDH

Bei Neugeborenen mit einer CDH wird zwischen isolierten und komplexen CDH unterschieden. Bei einer isolierten CDH tritt neben dem Zwerchfelldefekt keine weitere Fehlbildung auf. Im Gegensatz dazu sind bei einer komplexen CDH zusätzlich zum Zwerchfelldefekt weitere Anomalien vorhanden. Diese können entweder Teil eines genetischen Syndroms oder einer Chromosomenanomalie sein oder es handelt sich um andere kongenitale Defekte des kardiovaskulären, zentralnervösen, urogenitalen oder muskuloskeletalen Systems (Stoll et al., 2008; Torfs et al.,1992). Die Häufigkeitsangaben für das Auftreten von isolierten und komplexen CDH variieren in verschiedenen Studien. Studien, die eine pränatale Diagnose einbeziehen oder populationsbasiert sind, stufen 60-66 % der Fälle als isoliert und 34-40 % der Fälle als komplex ein. In Studien aus spezialisierten Behandlungszentren wird eine Häufigkeit von 77 % für isolierte und 23 % für komplexe CDH angegeben, da schwerkranke Patienten seltener zu einer weiteren

Behandlung verlegt werden oder es bereits intrauterin zu induzierten Aborten oder einem intrauterinen Fruchttod kommt (Skari et al., 2000).

In einer Studie von McGivern et al. (2015) ließen sich in etwa 10 % der Fälle genetische Syndrome, chromosomale Anomalien oder Mikrodeletionen nachweisen, bei den übrigen Neugeborenen mit einer CDH zeigte sich in 28 % der Fälle eine Assoziation mit größeren strukturellen Anomalien. Genetische Anomalien finden sich auch bei isolierten CDH (Kammoun et al., 2018). Bei der Entstehung einer CDH geht man von einer multifaktoriellen Genese aus, neben genetischen Faktoren scheinen auch Ernährungsgewohnheiten und Umwelteinflüsse eine Rolle zu spielen (Beurskens et al., 2009). Störungen des Vitamin-A-Stoffwechsels werden mit der Entwicklung einer CDH in Verbindung gebracht (Beurskens et al, 2013). In einem Nitrofen-Modell zeigte sich bei Verabreichung des Herbizids Nitrofen zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach der Gestation eine Fehlbildung des Zwerchfells bei Ratten (Tenbrinck et al., 1990). Durch die Gabe von Vitamin A konnte bei Nitrofen-induzierten Zwerchfellhernien bei Ratten die Inzidenz und Schwere einer Zwerchfellhernie reduziert werden (Thébaud et al., 1999).

1.2 Pathophysiologie

Eine CDH ist eine angeborene Fehlbildung bei Neugeborenen, bei der durch eine Zwerchfelllücke abdominale Organe in den Thoraxraum verlagert werden und eine ipsilateral betonte Lungenhypoplasie auftritt. Die Lungenhypoplasie äußert sich durch strukturelle und funktionelle Veränderungen des Lungengewebes und des pulmonalen Gefäßbettes mit einer daraus resultierenden pulmonalen Hypertonie (PH) beziehungsweise einer persistierenden pulmonalen Hypertonie (PPHN).

In der hypoplastischen Lunge ist die Anzahl der Alveolen vermindert, die Alveolarwände sind verdickt und das interstitielle Lungengewebe ist vermehrt, sodass die Gasaustauschfläche verringert ist (George et al., 1987; Heerema et al., 2003). Die Gesamtquerschnittsfläche des pulmonalen Gefäßbettes ist reduziert. Es zeigen sich strukturelle Veränderungen der Arterien in Form einer Mediahypertrophie, diese breitet sich weiter als gewöhnlich nach peripher aus (Geggel et al., 1985; O'Toole et al., 1996). Eine gestörte

pulmonale neuronale Innervation mit einer Imbalance der autonomen Innervation (Lath et al., 2012), eine erhöhte Kontraktilität und beeinträchtigte endotheliale Relaxation der pulmonalen Gefäße (Schmidt et al., 2013) sowie eine Imbalance von vasokonstriktorischen und vasodilatatorischen Mediatoren (Shinkai et al., 2005) tragen zusätzlich zu einem hohen pulmonalen Gefäßwiderstand bei.

Ursprünglich ging man bei der Entstehung der Lungenhypoplasie davon aus, dass die Hernierung von abdominalen Organen in den Thoraxraum zu einer Lungenhypoplasie führt (Harrison et al., 1980). Eine alternative Hypothese legte nahe, dass die Lungenhypoplasie der Fehlbildung des Zwerchfells vorangeht und damit als primäre Ursache der CDH zu werten ist (Iritani, 1984). In Tiermodellen wurde die teratogene Wirkung des Herbizids Nitrofen untersucht. Hierbei wurde Nitrofen trächtigen Ratten und Mäusen in unterschiedlichen Dosierungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach der Gestation appliziert. Nitrofen beeinträchtigte dabei die Entwicklung der Lunge und des Zwerchfells. Nach der Exposition mit Nitrofen wiesen alle Nachkommen eine Lungenhypoplasie in unterschiedlichem Ausmaß auf, während nur ein kleinerer Anteil der Nachkommen zusätzlich eine Zwerchfellhernie zeigte (Cilley et al., 1997; Kluth et al., 1990; Tenbrinck et al., 1990). Obwohl die Lungenhypoplasie auf der Seite der Zwerchfellhernie ausgeprägter ist, zeigen beide Lungenseiten die Merkmale einer Lungenhypoplasie und vaskuläre sowie alveoläre Veränderungen. Im Rahmen der Organogenese sind beide Lungenseiten von einer Lungenhypoplasie betroffen. Die Ausbildung der Hernie führt dann zu einer Kompression der betroffenen Lungenseite durch die hernierten Organe und zu einer Behinderung der fetalen Atemexkursion und damit zu einer Verschlechterung der Lungenhypoplasie auf der Seite des Defekts (Keijzer et al., 2000).

Die Schwere der Lungenhypoplasie hängt von der Größe des Defektes ab, dieser kann zwischen einer kleinen Öffnung in der Muskulatur bis zu einer kompletten Agenesie des Zwerchfells variieren, die Größe des Defektes wird wie folgt kategorisiert (Lally et al., 2013):

- Defekt A: kleiner Defekt mit > 90 % vorhandenem Zwerchfell auf der betroffenen Seite, vollständig von Muskulatur umgeben

- Defekt B: > 50 % vorhandenes Zwerchfell auf der betroffenen Seite
- Defekt C: < 50 % vorhandenes Zwerchfell auf der betroffenen Seite
- Defekt D: vollständiges oder nahezu vollständiges Fehlen des Zwerchfells

Neben der Lungenhypoplasie tritt bei Neugeborenen mit einer CDH eine Funktionseinschränkung sowohl des rechten als auch des linken Ventrikels des Herzens auf, die als kardiale oder ventrikuläre Dysfunktion bezeichnet wird.

Angesichts der erhöhten Nachlast durch die PH/PPHN dilatiert und hypertrophiert der rechte Ventrikel und entwickelt sowohl in der Systole als auch in der Diastole eine Funktionsstörung (Moenkemeyer und Patel, 2014; Patel et al., 2009).

Neben der rechtsventrikulären Dysfunktion kann eine linksventrikuläre (LV) Hypoplasie beobachtet werden, für die es verschiedene Erklärungsansätze gibt. Durch die in den Thorax verlagerten Organe kommt es zu einer Kompression des Herzens von außen (Siebert et al., 1984). Bei Feten mit einer CDH führt ein verminderter pulmonaler Blutfluss aufgrund der strukturellen Veränderungen des pulmonalen Gefäßsystems zu einem reduzierten pulmonal-venösen Rückfluss zum linken Ventrikel und damit zu einer verminderten LV-Füllung und zu einem verminderten LV-Wachstum (Baumgart et al., 1998). Eine Rechtsverschiebung des Herzens führt zu einem bevorzugten Fluss des Ductus venosus und der Vena cava inferior in Richtung der rechten Herzkammer, woraus ebenfalls eine verminderte LV-Vorlast und ein unzureichendes fetales Myokardwachstum resultiert (Stressig et al., 2010). Der postpartal erhöhte systemische Widerstand nach Ablösen der Placenta kann zu einer Verschlechterung der ventrikulären Dysfunktion führen (Patel et al., 2022). Der reduzierte linksventrikuläre Output aufgrund der verminderten linksventrikulären Masse des Herzens kann postpartal zu einer Erhöhung des linksventrikulären atrialen Druckes führen und so zusätzlich eine pulmonal-venöse Hypertonie verursachen (Kinsella et al., 2018).

1.3 Klinik, Diagnostik und Outcome

Bei 60 % der Neugeborenen mit einer CDH wird die Diagnose pränatal im Rahmen von sonographischen Untersuchungen gestellt, das mittlere Schwangerschaftsalter bei der Diagnosestellung beträgt 24,2 Wochen (Garne et al., 2002).

Im Ultraschall lassen sich direkte Zeichen einer CDH wie abdominale Organe im Thoraxraum sowie indirekte Zeichen wie ein Polyhydramnion, eine abnorme Herzachse oder eine Mediastinalverschiebung darstellen (Garne et al., 2002). Der flüssigkeitsgefüllte Magen oder Dünndarm lässt sich leicht von der echoreicheren Lunge unterscheiden, die Identifizierung einer Leberhernierung ist schwieriger, da Lunge und Leber eine ähnliche Echogenität aufweisen (Graham und Devine, 2005). Aus diesem Grund sind rechtsseitige Hernien schwieriger zu diagnostizieren, da häufig nur die Leber als einziges Organ herniert ist. Indirekte Zeichen einer rechtsseitigen CDH wie eine Mediastinalverschiebung, das Auffinden der Gallenblase im Thorax oder das Darstellen der Lebergefäße per Doppler können die Diagnosestellung erleichtern (Graham und Devine, 2005).

Eine abnorme Lage des Magens im Thorax bei einer linkseitigen CDH war in einer Studie von Basta et al. (2016) mit einer erhöhten Mortalität sowie mit einer erhöhten Inzidenz einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) verbunden. Neugeborene mit einer abnormen Magenposition wurden seltener operiert und länger beatmet.

Eine Hernierung der Leber stellt ein schlechtes prognostisches Zeichen dar. Eine Metaanalyse von Hedrick et al. (2007) ergab bei isolierten, linksseitigen CDH eine Überlebensrate von 45 % in der Gruppe mit Leberhernierung und von 93 % in der Gruppe ohne Leberhernierung, zudem wurde eine erhöhte Rate für die Notwendigkeit einer ECMO-Therapie bei einer Leberhernierung festgestellt. Mullassery et al. (2010) berichteten von einer Überlebensrate von 45 % in der Gruppe mit Leberhernierung und von 74 % in der Gruppe ohne Leberhernierung. Eine Leberhernierung ist ein geeigneter Outcome-Prädiktor zur Vorhersage der Mortalität (Oluyomi-Obi et al., 2017).

Die Abschätzung der Schwere einer Lungenhypoplasie erfolgt im Ultraschall über die lung to head ratio (LHR). Metkus et al. (1996) verglichen die im Ultraschall gemessene Größe der kontralateralen Lunge mit dem Kopfumgang, dabei war eine geringe LHR < 0,6 mit

einer 100 % Mortalität und eine hohe LHR > 1,35 mit einer 100 % Überlebensrate verbunden. Studien an gesunden Feten zeigten, dass zwischen der 12. und 32. SSW eine achtzehnfache Zunahme des Lungenvolumens und nur eine vierfache Zunahme des Kopfumfanges erfolgt (Peralta et al., 2005). Die gemessene LHR wird nun mit der mittleren zu erwartenden LHR von gesunden Feten des gleichen Gestationsalters verglichen und als „observed to expected LHR“ (o/e LHR) angegeben, um den Effekt des Gestationsalters bei der Beurteilung zu eliminieren (Jani et al., 2007). Aus der o/e LHR lassen sich unterschiedliche Überlebensraten ableiten, zusätzlich hat eine mögliche Leberhernierung einen Einfuss auf die Überlebensrate (Deprest et al., 2009; Jani et al., 2007). Neugeborene mit einer linksseitigen CDH und einer o/e LHR < 15 % zeigen eine extreme pulmonale Hypoplasie mit einer sehr geringen Überlebensrate. Bei einer o/e LHR von 15 % bis 25 % besteht eine schwere pulmonale Hypoplasie, wobei die Überlebensrate ohne Leberhernierung etwa 20 % und mit Leberhernierung etwa 10 % beträgt**.** Eine moderate pulmonale Hypoplasie liegt bei Neugeborenen mit einer linksseitigen CDH und einer o/e LHR von 26 % bis 35 % sowie bei Neugeborenen mit einer o/e LHR von 36 % bis 45 % mit einer Leberhernierung vor. Die Überlebensrate variiert zwischen 30 % und 60 %. Neugeborene mit einer linksseitigen CDH und einer o/e LHR von 36 % bis 45 % ohne eine Leberhernierung sowie solche mit einer o/e LHR > 45 % haben eine leichte pulmonale Hypoplasie mit einer hohen Überlebenswahrscheinlichkeit (> 75 %) (Deprest et al., 2009). Neugeborene mit einer rechtsseitigen CDH wiesen in Studien hohe Mortalitätsraten auf, wenn die o/e LHR unter 45 % lag (Deprest et al., 2009; Jani et al., 2007). Zudem wurde ein Zusammenhang zwischen der o/e LHR mit der Notwendigkeit einer Patch-Reparatur des Zwerchfells und der Beatmungsdauer dokumentiert (Jani et al., 2009a).

Das im MRT zwischen der 32. und 34. SSW gemessene totale Lungenvolumen (total lung volume, TLV) wird ebenfalls als prognostischer Marker herangezogen. Das TLV war bei nicht überlebenden Neugeborenen mit einer CDH signifikant kleiner, es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem geringen TLV und der Notwendigkeit einer ECMO. Ein TLV unter 20 ml korrelierte mit einer Überlebensrate von 35 %, während bei einem TLV > 40 ml die Überlebensrate mehr als 90 % betrug (Lee et al., 2011). Das TLV wurde ebenfalls mit dem mittleren zu erwartenden TLV von gesunden Feten des gleichen

Gestationsalters verglichen und als o/e TFLV (observed to expected total fetal lung volume) angegeben. Bei einem o/e TFLV von ≤ 25 % zeigte sich eine Überlebensrate von 12 % bei einer Leberhernierung und von 40 % ohne eine Leberhernierung. Bei einem o/e TFLV von ≥ 45 % lag die Überlebensrate bei 75 % im Falle einer Leberhernierung und bei 86 % ohne eine Leberhernierung (Jani et al., 2008). Neben der Messung des Lungenvolumens kann mithilfe des MRTs eine Leberhernierung quantifiziert werden. Aus dem Verhältnis zwischen dem Volumen der in die Brusthöhle hernierten Leber und dem Volumen der Brusthöhle berechneten Cannie et al. (2008) den Grad der hernierten Leber (liTR). Die im MRT bestimmte prozentuale Hernierung der Leber in den Thorax (percentage of liver herniated into the fetal thorax, %LH) war in einer Studie von Ruano et al. (2014) mit der Mortalität sowie dem ECMO-Einsatz assoziiert.

Bei einer komplexen CDH ist die Wahrscheinlichkeit für eine pränatale Diagnose größer als bei einer isolierten CDH (Gallot et al., 2007; McGivern et al., 2015). Bei einer komplexen CDH zeigen sich geringere Überlebensraten als bei einer isolierten CDH (Wright et al., 2011; Zaiss et al., 2011).

Das Geburtsgewicht von Neugeborenen mit einer CDH ist prädiktiv für die Mortalität (Casaccia et al., 2006). Frühgeborene mit einer CDH haben eine niedrigere Überlebensrate von 53,5 % im Vergleich zu am Termin geborenen Neugeborenen mit einer CDH, bei denen die Überlebensrate bei 73,1 % liegt (Tsao et al., 2010).

Es gibt verschiedene Aussagen in Studien dazu, ob sich die Lateralität der Hernie auf das Outcome auswirkt. In einer Studie von Sperling et al. (2018) waren die Überlebensraten bei rechts- und linksseitigen Hernien gleichwertig, rechtsseitige Hernien wiesen jedoch eine höhere Rate von Leberhernierungen und einem Hydrops fetalis sowie eine geringere LHR auf. Fisher et al. (2008) beschrieben eine Überlebensrate von 55 % bei rechtsseitigen CDH im Vergleich zu 77 % bei linksseitigen CDH, eine ECMO-Behandlung war bei 40 % der rechtsseitigen und 15 % der linksseitigen CDH erforderlich. In einer Studie von Schaible et al. (2012) zeigte sich bei rechtsseitigen CDH eine bessere Überlebensrate als bei linkseitigen CDH (94 % vs. 70 %), was auf eine atypische Dextroposition des Herzens bei einer linksseitigen CDH zurückgeführt wurde.

Zudem ist die Schwere der ventrikulären Dysfunktion negativ mit dem Outcome assoziiert, in einer Studie von Patel et al. (2019) wiesen 39 % der Neugeborenen eine frühe postpartale ventrikuläre Dysfunktion auf, diese war mit einer erhöhten Sterblichkeit und einem häufigeren ECMO-Einsatz verknüpft.

Eine pränatal gestellte Diagnose ermöglicht engmaschige Kontrollen und eine Entbindung in einem entsprechenden Zentrum. Assoziierte Fehlbildungen können erkannt werden, eine Karyotypisierung dient der Abklärung chromosomaler Störungen. Mithilfe einer fetalen Echokardiographie können insbesondere assoziierte Fehlbildungen des Herzens diagnostiziert und eine linksventrikuläre Hypotrophie evaluiert werden. Etwa 40 % der Neugeborenen mit einer CDH werden erst postpartal diagnostiziert. Diese Neugeborenen können eine Tachypnoe, eine Tachykardie, thorakale Einziehungen und eine Zyanose aufweisen. In der klinischen Untersuchung fallen abgeschwächte Atemgeräusche auf der betroffenen Zwerchfellseite auf, Röntgenuntersuchungen zeigen einen mediastinalen Shift und im Thorax liegende Magen- und Darmanteile (Robinson und Fitzgerald, 2007).

1.4 FETO

In Tierstudien führte eine Okklusion der Trachea zu einem verminderten Austritt von pulmonal produzierter Flüssigkeit aus den oberen Atemwegen in das Fruchtwasser, das Lungenwachstum nahm zu (DiFiore et al., 1994; Hedrick et al., 1994; Kanai et al., 2001). Allerdings reduzierte eine längere Trachealokklusion die Anzahl an Typ II Pneumozyten und führte zu einem Surfactantmangel (Paepe et al., 1998). Die Anzahl der Typ II Pneumozyten erholte sich, wenn die Trachealokklusion vor der Geburt entfernt wurde (Flageole et al., 1998). In initialen Studien an Neugeborenen mit einer CDH wurde eine Laparotomie und Hysterotomie der Mutter mit fetaler Neck dissection und interner oder externer Okklusion der Trachea der Neugeborenen vorgenommen (Flake et al., 2000; Harrison et al., 1996). Später erfolgte eine Laparotomie der Mutter mit einer endoskopischen Trachealokklusion (Harrison et al., 1998; Harrison et al., 2001). Es zeigte sich allerdings keine Abnahme der Mortalitäts- oder Morbiditätsraten (Harrison et al., 2003).

Aktuell wird eine fetoskopische endoluminale Trachealokklusion (fetoscopic endoluminal tracheal occlusion, FETO) angewandt, dabei erfolgt eine perkutane fetoskopische Einlage eines Trachealballons, dieser Ballon wird ab der 34. SSW entfernt (Deprest et al., 2004). In einer Studie mit 210 Neugeborenen mit einer CDH, die eine schwere Lungenhypoplasie (LHR < 1) und eine intrathorakale Leberhernierung aufwiesen, wurde eine FETO in der 28. SSW durchgeführt. Es wurden sowohl links- als auch rechtsseitige CDH in die Studie eingeschlossen, bei 22 Neugeborenen lagen assoziierte Fehlbildungen vor. Die Entfernung des Ballons erfolgte entweder prä- oder postpartal. Die Überlebensrate verbesserte sich von 24,1 % auf 49,4 % bei einer linksseitigen CDH und von 0 % auf 35,3 % bei einer rechtsseitigen CDH. Zur Kalkulation der Überlebenswahrscheinlichkeit wurden die Daten mit einer Gruppe von Neugeborenen verglichen, die exspektativ behandelt wurden. Es wurde ein erhöhtes Risiko für einen vorzeitigen Blasensprung sowie für eine vorzeitige Wehentätigkeit festgestellt (Jani et al., 2009b). In einer Multicenter-Studie von Deprest et al. (2021) wurde eine FETO zwischen der 28. und 30. SSW bei Neugeborenen mit einer schweren, linksseitigen CDH (o/e LHR < 25 %) unabhängig von einer Leberhernierung vorgenommen, bei denen keine weiteren strukturellen oder chromosomalen Defekte vorlagen. Der Ballon wurde in der 35. SSW entfernt. Die FETO führte zu einer signifikant höheren Überlebensrate bis zur Entlassung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, bei denen kein Trachealballon eingelegt wurde (40 % vs. 15 %). Das Risiko einer vorzeitigen Wehentätigkeit sowie das Risiko einer Frühgeburt war im Vergleich zur Gruppe des exspektativen Vorgehens erhöht.

1.5 Postpartales Management

Die Geburt eines Neugeborenen mit CDH sollte in einem spezialisierten Zentrum erfolgen, das über die notwendige Expertise für die Versorgung dieser Neugeborenen verfügt (Grushka et al., 2009; Nasr et al., 2011). In den meisten Fällen wird als Entbindungsmodus eine Sectio zwischen der 37. Und 39. SSW präferiert, allerdings kann auch ein Spontanpartus angestrebt werden. In einer Studie von Hutcheon et al. (2010) war die Mortalität bei einer Entbindung in der 37. SSW höher als bei einer Entbindung in der 40. SSW. Bouchghoul et al. (2021) beschrieben die höchste Überlebensrate bei linksseitigen CDH

mit einer moderaten Lungenhypoplasie bei einer Entbindung zwischen der 38. und 39. SSW im Vergleich zu einer Entbindung ab der 40. SSW. Andere Daten zeigten keinen Einfluss des Entbindungsmodus oder des Gestationsalters (GA) auf das Outcome der Neugeborenen (Safavi et al., 2010).

Nach der Entbindung von Neugeborenen mit einer kongenitalen Zwerchfellhernie liegt der Fokus auf einer lungenprotektiven Beatmung, einer hämodynamischen Stabilisierung, einer Behandlung der pulmonalen Hypertonie sowie der kardialen Dysfunktion und auf einem operativen Verschluss der Hernie.

Bei der Erstversorgung der Neugeborenen erfolgt eine primäre Intubation sowie die Anlage eines arteriellen und zentralvenösen Zugangs. Nach Sicherung des Atemweges erfolgt die Platzierung einer Magensonde. Ein Monitoring der Herzfrequenz, der prä- und postduktalen Sättigung sowie des Blutdruckes wird empfohlen. Bei Neugeborenen mit einer linksseitigen CDH und einer o/e LHR > 50 % ohne eine Leberhernierung kann eine Spontanatmung in Betracht gezogen werden (Snoek et al., 2016a).

Bei der Beatmung von Neugeborenen mit einer CDH sollte eine Schädigung der hypoplastischen Lunge vermieden werden. Wung et al. (1985) beschrieben 1985 das Konzept der permissiven Hyperkapnie. Es basiert darauf, einen gewissen Kohlendioxidgehalt im Blut zu tolerieren, um mögliche Schädigungen des Lungengewebes durch die Beatmung zu minimieren. Aktuell wird eine lungenprotektive Beatmung mit einem Inspirationsdruck (peak inspiratory pressure, PIP) unter 25 cm H_2O und einem positiven endexspiratorischen Druck (positive endexpiratory pressure, PEEP) von 3-5 cm H_2O empfohlen, um eine präduktal pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung zwischen 80 und 95 % sowie eine postduktale Sauerstoffsättigung von über 70 % zu erreichen. Dabei wird eine permissive Hyperkapnie mit einem arteriellen Kohlendioxidpartialdruck (pCO_2) von 50-70 cm H_2O toleriert (Snoek et al., 2016a). Wenn ein PIP von mehr als 28 cm H_2O erforderlich ist, um pCO_2- und Sauerstoffsättigungswerte innerhalb des Zielbereichs zu halten, sollten andere Behandlungsmodalitäten wie eine Hochfrequenz-Oszillations-Beatmung (HFO) oder eine ECMO in Betracht gezogen werden (Snoek et al., 2016a). Snoek et al. (2016b) untersuchten in einer Studie das Outcome von Neugeborenen mit einer CDH, die konventionell oder per HFO beatmet wurden. Es zeigte

sich kein Unterschied hinsichtlich der Mortalität oder der Inzidenz einer bronchopulmonalen Dysplasie, allerdings wurde bei der konventionellen Beatmung eine kürzere Beatmungsdauer und ein geringerer Einsatz einer ECMO festgestellt.

Eine ECMO wird bei Versagen der konventionellen Therapie bei Neugeborenen ab der 34. SSW mit mehr als 2 kg Körpergewicht angewandt, bei denen keine weiteren Fehlbildungen assoziiert sind (Guner et al., 2024). Als ECMO-Indikation gelten die Kriterien des CDH Euro Konsortiums (Snoek et al., 2016a):

- Präduktal pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung (SpO_2) < 85 %, postduktale SpO_2 < 70 %
- Hohe Beatmungsdrücke, um eine präduktale SpO_2 von > 85 % zu erreichen: PIP > 28 cm H_2O oder MAP > 17 cm H_2O
- Hyperkapnie bei gleichzeitiger Azidose (pH < 7,15)
- Oxygenierungsindex (OI) > 40 über mindestens 3 Stunden
- Laktatazidose aufgrund einer Hypoxie (Laktat > 5 mmol/l und pH < 7,15)
- Oligurie bei katecholamin- und volumenrefraktärer Hypotension (< 0,5 ml Urin/kg Körpergewicht/h) über mindestens 12 bis 24 Stunden

Die Überlebensrate von Neugeborenen mit einer CDH bei einer ECMO-Therapie liegt zwischen 50 % und 60 % (Guner et al., 2009; Seetharamaiah et al., 2009; Thiagarajan et al., 2017). In einer retrospektiven Studie wurden Daten von mehr als 2500 Neugeborenen mit einer CDH aus der Datenbank der Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) ausgewertet. Die Ergebnisse zeigten, dass die Überlebensraten bei Neugeborenen mit einer CDH, die eine ECMO-Therapie erhielten, in den letzten Jahren gesunken waren (Turek et al., 2017). In einer Studie von Wilson et al. (1997) sowie Azarow et al. (1997) wurden gleichwertige Überlebensraten bei einer konventionellen Beatmung mit einer HFO-Beatmung im Vergleich zu einer konventionellen Beatmung mit einer ECMO-Therapie dokumentiert. In einer weiteren Untersuchung von Morini et al. (2006) konnte eine signifikante Verringerung der Mortalität durch eine ECMO-Behandlung nachgewiesen werden. Zalla et al. (2015) analysierten die Erfahrungen eines CDH-Zentrums und unterteilten 16 Jahre der Behandlung in vier Phasen. Die Analyse ergab,

dass das Mortalitätsrisiko in den ECMO-Phasen im Vergleich zu den Prä-ECMO-Phasen gesunken war, obwohl der Schweregrad der CDH-Erkrankung zunahm. Jancelewicz et al. (2022) berichteten von einem Überlebensvorteil für Hochrisiko-Patienten bei Anwendung einer ECMO.

Mittels einer Echokardiographie kann das Ausmaß der pulmonalen Hypertonie abgeschätzt und die kardiale Dysfunktion beurteilt werden. Zur medikamentösen Therapie der PH werden vorrangig inhalatives Stickstoffmonoxid (iNO), Phosphodiesterase-Hemmer wie Sildenafil (oral oder intravenös), Endothelin-Rezeptor Antagonisten wie Bosentan oder weitere inhalativ oder venös verabreichte Prostaglandine eingesetzt. Die kardiale Dysfunktion kann mit Inotropika bzw. Inodilatoren wie Dobutamin, Milrinon oder Levosimendan behandelt werden. Noradrenalin und Vasopressin werden zur Aufrechterhaltung des dem Gestationsalter entsprechenden Normwertes des mittleren arteriellen Blutdruckes eingesetzt. Ein adäquates hämodynamisches Management zeigt sich durch eine gute Herzfrequenz, einen für das Gestationsalter normalen mittleren arteriellen Blutdruck, eine Urinproduktion von mehr als 1 ml/kg/h, eine Laktatkonzentration von unter 3 mmol/L sowie durch eine gute Endorganperfusion (Reiss et al., 2010).

Bei einem operativen Verschluss einer CDH werden die hernierten viszeralen Organe zurück in den Thorax verlagert und die Hernie verschlossen. Der Verschluss der Hernie kann bei einem abdominalen Zugangsweg direkt oder bei größeren Defekten mittels eines Patches erfolgen (Grethel et al., 2006). 1991 wiesen Breaux et al. (1991) auf eine Verbesserung des Überlebens hin, wenn die Operation nach einer entsprechenden Stabilisierung der Neugeborenen durchgeführt wurde. Das CDH European Konsortium empfiehlt die Operation ebenfalls im Intervall nach einer initialen klinischen Stabilisierung (Snoek et al., 2016a):

- normaler mittlerer arterieller Druck für das Gestationsalter
- Präduktal pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung von 85-95 %
- Inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO_2) < 0,5
- Laktat < 3 mmol/L
- Urinproduktion von > 1 ml/kg/h

Die Operation findet in der Regel 48 bis 72 Stunden nach der Geburt statt. Im Falle einer ECMO-Therapie finden sich unterschiedliche Daten für den optimalen Zeitpunkt einer Operation. Delaplain et al. (2019) zeigten in ihrer Studie einen Vorteil für die Neugeborenen, die nach der Dekanülierung operiert wurden. Dao et al. (2021) favorisieren eine frühe Operation zeitnah nach der ECMO-Initiierung.

1.6 Schweregrad-Indizes

Mithilfe von Scores soll die Schwere einer Erkrankung und der Grad der benötigten medizinischen Unterstützung erfasst und zudem die Morbidität sowie die Mortalität einer Erkrankung abgeschätzt werden.

Der Oxygenierungsindex (OI) wird zur Beurteilung des Schweregrades pulmonaler Erkrankungen herangezogen und wird mithilfe des mittleren Atemwegsdruckes (mean airway pressure, MAP), der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (FiO_2) und des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes (pO_2) berechnet: $OI = MAP \times FiO_2 \times 100 / pO_2$. In Studien erwies sich der OI bei Neugeborenen mit einer CDH als zuverlässiger Prädiktor für die Mortalität, die Krankenhausaufenthaltsdauer und die Beatmungsdauer (Bruns et al., 2018; Mann et al., 2012; Ruttenstock et al., 2015; Sinha et al., 2009; Tan et al., 2019).

Der Vasoactive-Inotropic Score (VIS) zeigt die Gabe und Höhe der Dosis von inotropen und vasopressiv wirkenden Medikamenten auf: VIS = Dopamin Dosis (µg/kg/min) + Dobutamin Dosis (µg/kg/min) + 100 × Epinephrin Dosis (µg/kg/min) + 10 × Milrinon Dosis (µg/kg/min) + 10000 × Vasopressin Dosis (U/kg/min) + 100 × Noradrenalin Dosis (µg/kg/min). Der VIS war in verschiedenen Studien mit Daten von Neugeborenen mit einer CDH signifikant mit der Mortalität, der Inzidenz einer ECMO sowie mit echokardiographischen Markern der PH und der ventrikulären Funktion assoziiert (Gaies et al., 2010; Liu et al., 2023).

Ein neuer Score, welcher bei Neugeborenen und Kindern nach einer operativen Korrektur eines schweren Herzfehlers evaluiert wurde, ist der Vasoactive-Ventilation-Renal Score (VVR-Score) (Miletic et al., 2015). Der VVR-Score zeigt kardiovaskuläre, pulmonale und renale Dysfunktionen auf. Der VVR-Score umfasst dabei den Vasoactive-Inotropic Score

(VIS), den Ventilationsindex (VI) und den renalen Score (VVR = VIS + VI + Renal Score) (Miletic et al., 2015). Der Ventilationsindex (VI) beschreibt mithilfe der Atemfrequenz (respiratory rate, RR), dem PIP, dem PEEP und dem pCO_2 Beatmungseinstellungen und gibt einen Status zur Ventilations- und Oxygenierungsfähigkeit des Neugeborenen an (VI = RR × (PIP - PEEP) × pCO_2 / 1000). Beim renalen Score wird eine Kreatinindifferenz × 10 (Renal Score = ΔKreatinin × 10) ermittelt, indem die Differenz zwischen dem Kreatininwert zum Erhebungszeitpunkt und dem niedrigsten Kreatininwert berechnet wird. In diesen Studien korrelierte der VVR-Score signifikant mit der Krankenhaus-aufenthaltsdauer, der Beatmungsdauer sowie der Mortalität (Cashen et al., 2018; Miletic et al., 2015; Miletic et al., 2016; Scherer et al., 2016; Shukla et al., 2021).

1.7 Zielsetzung

In verschiedenen Studien wurde der Vasoactive-Ventilation-Renal Score als neuer Schweregrad-Score bei Patienten nach einer Herzoperation bewertet, dieser ermöglichte im Vergleich zum Oxygenierungsindex und Vasoactive-Inotropic Score eine bessere Vorhersage des Outcomes.

In der vorliegenden Studie wurde der Vasoactive-Ventilation-Renal Score erstmals als Prädiktor für das Outcome von Neugeborenen mit einer kongenitalen Zwerchfellhernie untersucht, um zu prüfen, ob sich die Ergebnisse dieser Studien auf unsere Studien-population übertragen lassen.

2. Material und Methoden

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Auswertung von Daten aller Neugeborenen mit einer CDH, die vom 01.01.2019 bis zum 31.12.2022 geboren und in der Klinik für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin der Universitätsklinik Bonn behandelt wurden. Es wurden alle Neugeborenen in die Studie eingeschlossen, bei denen eine CDH (rechtsseitig, linksseitig, bilateral) diagnostiziert wurde. Neugeborene, die frühzeitig innerhalb der ersten 72 Lebensstunden verstarben (vor einer chirurgischen Intervention), die palliativ behandelt wurden oder bei denen keine Daten zur Ermittlung des OI, des VIS oder des VVR-Scores vorlagen, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Eine Zustimmung der zuständigen Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität lag vor (laufende Nummer: 273/23-EP). Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns wurde auf eine gesonderte schriftliche Einwilligung der Eltern/Erziehungsberechtigten in die Studie verzichtet.

Die Daten dieser Studie wurden bereits publiziert (Schroeder et al., 2024). Die Entwicklung und Konzeption dieser Studie wurde gemeinsam mit Dr. Schröder erarbeitet. Die Daten wurden von mir vollständig erhoben und aufbereitet, wie in den Abschnitten 2.1 und 2.2 beschrieben. Die Datenanalyse gemäß Abschnitt 2.3 und das Erstellen von Tabellen und Abbildungen habe ich eigenständig durchgeführt, unter Berücksichtigung der von Dr. Schröder vorgeschlagenen methodischen Ansätze. Die Interpretation der Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. Schröder. Zudem habe ich eine umfassende Literaturrecherche vorgenommen.

2.1 Datenerhebung

Die Daten für die Studie wurden dem Patientenmanagementsystem ICM (Dräger), dem System Orbis (Dedalus) sowie dem neonatologischen Dokumentationsprogramm Neodat (PaedSoft) entnommen.

Epidemiologische Daten wie Name, Vorname, Geschlecht, Geburt innerhalb/außerhalb der Universitätsklinik Bonn, Gestationsalter bei Geburt, Geburtsgewicht, der postpartale arterielle Nabelschnur-pH sowie die APGAR-Werte nach der Geburt wurden erhoben.

Pränatale Daten wie eine pränatale Diagnose der CDH, pränatale Ultraschalldaten zur Risikostratifizierung (o/e LHR ratio, Seite der CDH rechts/links) sowie die Durchführung einer FETO wurden evaluiert.

Das Vorliegen einer isolierten CDH sowie die Assoziation mit weiteren, insbesondere kardialen, Fehlbildungen bei einer komplexen CDH wurden in die Studie aufgenommen.

Die Aufenthaltsdauer auf der neonatologischen Intensivstation sowie das Überleben oder Versterben während der stationären Behandlung wurden erfasst.

Zur Berechnung der Schweregrad-Indices wurden der elektronischen Patientenakte Daten des hämodynamischen Monitorings entnommen (Herzfrequenz, Atemfrequenz, FiO_2, SpO_2). Beatmungsparameter wie die Beatmungsdauer, die Notwendigkeit und Dauer einer HFO-Beatmung, die Notwendigkeit und Dauer einer ECMO-Behandlung sowie Beatmungseinstellungen (MAP, PIP, PEEP, FiO_2, Atemfrequenz AF) wurden dokumentiert. Die Durchführung eines extrakorporalen Nierenersatzverfahrens (Dialyse) wurde aufgeführt. Der Zeitpunkt der Operation, eine Operation während oder nach einer ECMO-Therapie, ein direkter Verschluss der Hernie bzw. mittels eines Zwerchfell-Patches, die intraoperativ bestimmte Größe des Defekts sowie eine intraoperativ ersichtliche Hernierung der Leber wurden ermittelt. Laborchemische Daten und Daten aus Blutgasanalysen (Kreatininwerte im Serum sowie Laktat, pH, pCO_2, pO_2) sowie die Gabe und Dosis verabreichter inotroper und vasopressiver Medikamente (Dobutamin, Milrinon, Noradrenalin und Vasopressin) wurden aufgenommen. Blutgasanalysen erfolgten aus einem arteriellen Katheter in postduktaler Position.

2.2 Berechnung der Schweregrad-Indices

Der Oxygenierungsindex wurde anhand folgender Formel ermittelt:

$$OI = \frac{MAP\ x\ FiO_2\ x\ 100}{pO_2}$$

Während des Studienzeitraumes wurden Dopamin und Epinephrin Neugeborenen mit einer CDH nicht verabreicht, daher wurden diese Medikamente nicht in den Vasoactive-Inotropic Score mit einbezogen und dieser wurde folgendermaßen modifiziert:

VIS = Dobutamin (µg/kg/min) + 10 × Milrinon (µg/kg/min) + 100 × Noradrenalin (µg/kg/min) + 10 × Vasopressin (mU/kg/min)

Der renale Score wurde aus einer Kreatinin-Differenz ermittelt (Kreatinin zum untersuchten Zeitpunkt – Baseline-Kreatinin):

Renaler Score = ∆Kreatinin × 10

Der Ventilationsindex wurde wie folgt ermittelt:

$$VI = \frac{RR\ x\ (PIP - PEEP)\ x\ pCO_2}{1000}$$

Der Vasoactive-Ventilation-Renal Score wurde aus den folgenden Scores berechnet:

VVR-Score = VIS + VI + renaler Score

Die Schweregrad-Indizes wurden zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten bestimmt, zu T1 48 bis 72 Stunden nach der Geburt, sobald zwei unterschiedliche Kreatininwerte vorlagen, um ein ∆Kreatinin für den renalen Score zu bestimmen. Zu T2 präoperativ, zu dem Zeitpunkt, an dem der letzte präoperative Kreatininwert ermittelt wurde und zu T3 postoperativ, zu dem Zeitpunkt, an dem der erste postoperative Kreatininwert erfasst wurde.

2.3 Statistische Auswertung

Das Versterben während des Krankenhausaufenthaltes wurde als primärer Endpunkt der Studie festgelegt. Die Patienten der Studie wurden in zwei Gruppen aufgeteilt: Gruppe A bestand aus den Neugeborenen, die den Krankenhausaufenthalt überlebten, während Gruppe B die Neugeborenen umfasste, die während des Krankenhausaufenthaltes verstarben. Zu den sekundären Endpunkten zählten die Notwendigkeit einer ECMO, die erfolgreiche Entwöhnung von der ECMO, die Beatmungsdauer sowie die Dauer des Krankenhausaufenthaltes.

Die epidemiologischen Daten wurden als Mittelwert mit Minimum/Maximum, Median mit Interquartilsbereich (IQR, 25 %/75 %) oder als Absolutwert (n) mit Prozentsatz (%) dargestellt. Vergleiche zwischen kontinuierlichen Variablen wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, während die Vergleiche von kategorialen Variablen mithilfe des Fisher's Exact Tests erfolgten. Korrelationen zwischen den Variablen wurden mit dem Pearson- oder Spearman-Korrelationskoeffizienten berechnet. In der univariaten Analyse waren das Gestationsalter, die Beatmungsdauer und die Notwendigkeit einer Patch-Reparatur signifikant mit dem primären Endpunkt verbunden. Eine binäre logistische Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um die p-Werte für den OI, VIS und VVR-Score unter Berücksichtigung der Variablen Gestationsalter, Beatmungsdauer und Notwendigkeit einer Patch-Reparatur zu berechnen. Ein p-Wert von $< 0{,}05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

Mithilfe von sogenannten receiver operating characteristics-Analysen (ROC-Analysen) wurden für die drei Zeitpunkte T1, T2, und T3 Schwellenwerte (Cut-off-Werte) für den OI, den VIS und den VVR-Score bestimmt, um den primären Endpunkt, das Versterben während des Krankenhausaufenthaltes, vorherzusagen.

Kaplan-Meier-Kurven wurden verwendet, um die Überlebensraten von Patienten anhand der für die Schweregrad-Scores errechneten Schwellenwerte darzustellen.

Die statistische Analyse wurde mit SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 29.0.1.0) durchgeführt.

3. Ergebnisse

Die Daten dieser Studie wurden bereits publiziert (Schroeder et al., 2024). Insgesamt wurden 108 Neugeborene mit einer CDH im Beobachtungszeitraum vom 01.01.2019 bis zum 31.12.2022 in der Klinik für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin der Universitätsklinik Bonn behandelt. Acht Patienten mit einer CDH verstarben innerhalb der ersten 72 Stunden nach Geburt und wurden aus der Studie ausgeschlossen. Die verbliebenen 100 Neugeborenen wurden anschließend in die finale Analyse aufgenommen und entsprechend des primären Endpunktes (Versterben während der stationären Behandlung auf der Intensivstation) in zwei Gruppen aufgeteilt.

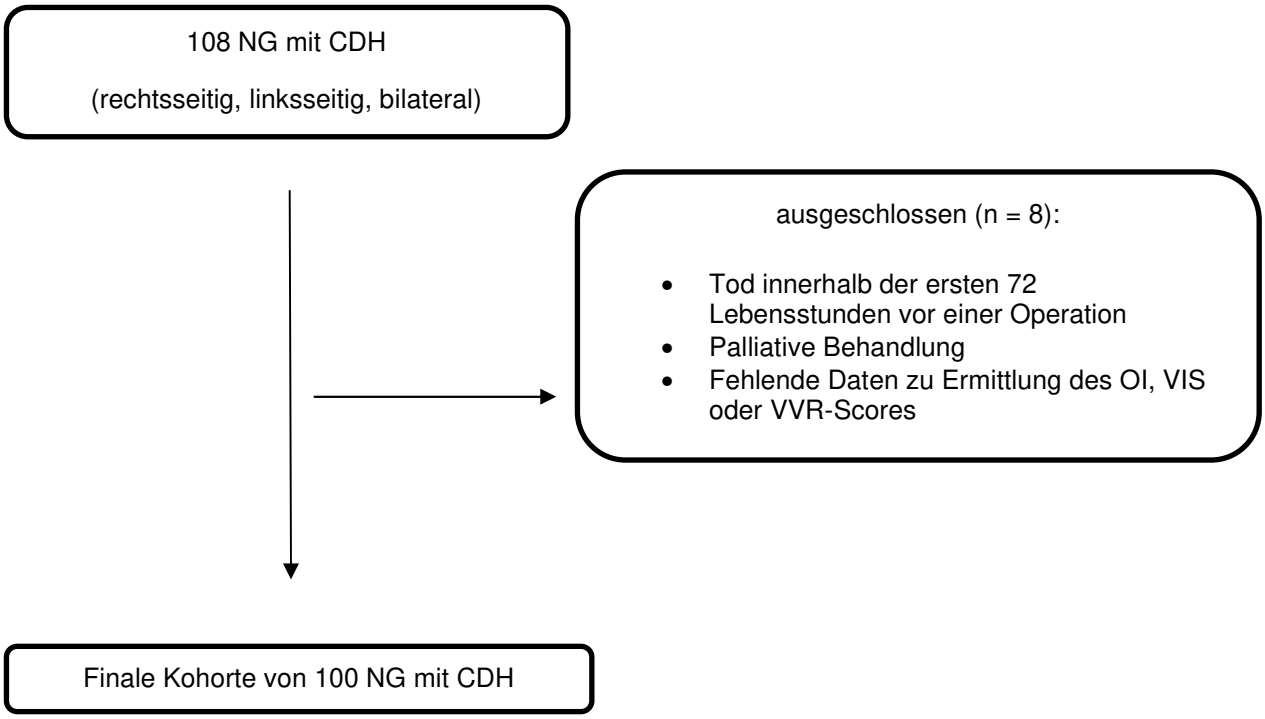

Abb. 1: Patientenkollektiv
Dargestellt sind die in die Studie eingeschlossenen NG (Neugeborenen) mit einer CDH (congenital diaphragmatic hernia).

3.1 Epidemiologische Daten

Die epidemiologischen Daten sind in der nachfolgenden Tabelle 1 zusammengefasst, diese sind als Absolutwerte n sowie in % oder als Median mit IQR angegeben.

Tab. 1: Epidemiologische Daten
Gezeigt werden die Charakteristika des Gesamtkollektivs sowie der jeweiligen Untergruppen (modifiziert nach Schroeder et al., 2024).

Variablen	**Gesamtkohorte** **n = 100**	**Gruppe A (überlebt)** **n = 79**	**Gruppe B (verstorben)** **n = 21**	**p-Wert**
GA in Wochen	38 (37/39)	38 (37/39)	37 (34/38)	0,009
Geschlecht weiblich, n (%)	48 (48)	37 (47)	9 (42)	0,807
Geburtsgewicht, kg	2,9 (2,4/3,4)	3 (2,5/3,4)	2,4 (1,9/3,3)	0,046
APGAR 5 Minuten	8 (7/9)	8 (7/9)	7 (6/8)	0,048
APGAR 10 Minuten	8 (8/9)	8 (8/10)	8 (8/9)	0,274
o/e LHR, %	39 (30/48)	40 (33/50)	33 (25/39)	0,012
Leberhernierung, n (%)	64 (64)	45 (57)	19 (91)	0,004
Pränatale Diagnose, n (%)	82 (82)	64 (81)	18 (86)	0,757
CDH rechtsseitig, n (%)	13 (13)	10 (13)	3 (14)	0,99

Abkürzungen: GA (Gestationsalter), o/e LHR (over to expected lung to head ratio), CDH (congenital diaphragmatic hernia)

Neugeborene der Gruppe B, die während des Krankenhausaufenthaltes verstarben, wiesen ein signifikant geringeres Gestationsalter bei der Geburt (p = 0,009), ein signifikant niedrigeres Geburtsgewicht (p = 0,046) und einen signifikant niedrigeren 5-Minuten-APGAR (p = 0,048) auf. Zudem war bei der Gruppe der verstorbenen Neugeborenen die o/e LHR signifikant niedriger (p = 0,012), eine Leberhernierung (p = 0,004) trat häufiger auf.

3.2 Schweregrad-Indices

In der folgenden Tabelle 2 sind die Schweregrad-Indices zu den unterschiedlichen Zeitpunkten T1 bis T3 als Mittelwert mit Minimum/Maximum angegeben.

Wegen der ECMO-Inzidenz von 40 % zu T1 war eine verlässliche Bestimmung des OI zu diesem Zeitpunkt nicht möglich. Zu T2 und T3 waren noch 9 Kinder unter einer ECMO-Therapie, diese wurden ebenfalls von der Berechnung des OI zu T2 und T3 ausgeschlossen.

Tab. 2: Schweregrad-Indices
Gezeigt werden die Schweregrad-Scores zu den unterschiedlichen Zeitpunkten T1-T3 für die Gesamtkohorte sowie für die Untergruppen (modifiziert nach Schroeder et al., 2024).

Schweregrad-Indices	**Gesamtkohorte** **n = 100**	**Gruppe A (überlebt)** **n = 79**	**Gruppe B (verstorben)** **n = 21**	**p-Wert**
VIS zu T1	65 (3/129)	61 (3/118)	79 (33/129)	0,001
VVR-Score zu T1	106 (9/363)	99 (9/164)	128 (68/363)	0,017
OI zu T2	10 (1/129)	6 (1/25)	23 (4/129)	< 0,001
VIS zu T2	44 (3/102)	44 (3/94)	43 (13/102)	0,560
VVR-Score zu T2	92 (20/235)	87 (20/158)	111 (37/235)	0,058
OI zu T3	9 (2/138)	6 (2/23)	19 (4/138)	< 0,001
VIS zu T3	52 (5/144)	49 (5/103)	64 (21/144)	0,106
VVR-Score zu T3	105 (21/227)	98 (21/227)	135 (47/227)	0,002

Abkürzungen: OI (Oxygenierungsindex), VIS (Vasoactive-Inotropic Score), VVR-Score (Vasoactive-Ventilation-Renal Score)

Der OI war bei Neugeborenen der Gruppe B zum Zeitpunkt T2 ($p < 0,001$) und T3 signifikant erhöht ($p < 0,001$). Zu T1 war der VIS bei Neugeborenen der Gruppe B signifikant erhöht ($p = 0,001$). Auch der VVR-Score zeigte zu T1 ($p = 0,017$) und zu T3 ($p = 0,002$) signifikant höhere Werte bei Neugeborenen der Gruppe B.

3.3 Behandlungs- und Outcome-Daten

Die Behandlungs- und Outcome-Daten sind in Tabelle 3 zusammengefasst und sind als Absolutwert n sowie in % und als Mittelwert mit Minimum/Maximum angegeben.

Bei 45 % der Neugeborenen der Gesamtkohorte trat ein akutes Nierenversagen (ANV) entsprechend des Stadiums III/IV der pediatric risk, injury, failure, loss, end-stage renal disease-Kriterien (pRIFLE) auf. Dieses lag bei 44 % der Gruppe A sowie bei 38 % der

Gruppe B vor, hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen. Für die Berechnung standen Daten von 73 Neugeborenen zur Verfügung.

Tab. 3: Outcome- und Behandlungsdaten
Dargestellt sind die Behandlungs- und Outcome-Daten der Gesamtkohorte sowie der Gruppe A und der Gruppe B (modifiziert nach Schroeder et al., 2024).

Outcome- und Behandlungsdaten	**Gesamtkohorte n = 100**	**Gruppe A (überlebt) n = 79**	**Gruppe B (verstorben) n = 21**	**p-Wert**
ANV stadium III/IV pRIFLE, n (%)	33 (45)	25 (44)	8 (38)	0,778
Beatmungsdauer, d	20 (0,4/143)	12 (0,4/52)	49 (16/143)	< 0,001
Sauerstoffgabe, d	34 (0,4/205)	29 (0,4/170)	66 (16/205)	< 0,001
FETO, n (%)	8 (8)	5 (6)	3 (14)	0,359
ECMO Behandlung, n (%)	40 (40)	22 (28)	18 (86)	< 0,001
Weaning von der ECMO, n (% der ECMO-Patienten)	31 (78)	22 (55)	9 (23)	< 0,001
Operation unter ECMO, n (%)	9 (9)	2 (3)	7 (35)	< 0,001
Operation nach ECMO, n (%)	27 (27)	19 (24)	8 (40)	0,168
Zwerchfellpatch, n (%)	56 (56)	39 (49)	17 (81)	0,005
Behandlungsdauer, d	50 (5/205)	46 (5/170)	66 (16/205)	0,164

Abkürzungen: ANV (akutes Nierenversagen), pRIFLE (pediatric risk, injury, failure, loss, end-stage renal disease-Kriterien), FETO (fetoscopic endoluminal tracheal occlusion), ECMO (extrakorporale Membranoxygenierung)

Neugeborene der Gruppe B zeigten eine signifikant längere Beatmungsdauer ($p < 0,001$) und wurden länger mit Sauerstoff behandelt ($p < 0,001$). Bei Neugeborenen der Gruppe B war die Inzidenz einer ECMO-Behandlung signifikant höher ($p < 0,001$), Neugeborene der Gruppe B konnten seltener von der ECMO entwöhnt werden ($p < 0,001$). Patienten der Gruppe B wurden signifikant häufiger während einer ECMO-Therapie operiert ($p < 0,001$). Eine intraoperative Zwerchfell-Reparatur mit einem Patch wurde bei Neugeborenen der Gruppe B signifikant häufiger durchgeführt ($p = 0,005$).

3.4 Multiple Regressionsanalyse

In der univariaten Analyse zeigte sich eine signifikante Assoziation des Gestationsalters, der Beatmungsdauer und der Notwendigkeit einer Patch-Reparatur des Zwerchfells mit

dem primären Endpunkt (dem Versterben während des Krankenhausaufenthaltes). Anstelle der Variablen o/e LHR wurde die Notwendigkeit einer Patch-Reparatur für die Regressionsanalyse gewählt, da bei pränatal nicht diagnostizierten Fällen oder außerhalb der Uniklinik Bonn geborenen Neugeborenen keine Daten zur o/e LHR zur Verfügung standen.

Nach Durchführung einer binären logistischen Regressionsanalyse und einer Anpassung der p-Werte für den OI, VIS und VVR-Score unter Einbeziehung der Variablen Gestationsalter, Beatmungsdauer und Notwendigkeit einer Patch-Reparatur zeigte sich, dass der OI zu T2 ($p < 0,001$) und T3 ($p < 0,001$), der VIS zu T1 ($p = 0,048$) und der VVR-Score zu T1 ($p = 0,023$) und T3 ($p = 0,048$) signifikant mit dem primären Endpunkt assoziiert war. Die Beatmungsdauer blieb nach binärer logistischer Regressionsanalyse zu allen drei Zeitpunkten T1 bis T3 signifikant mit dem primären Endpunkt verbunden (T1-T3: $p < 0,001$). Das Gestationsalter und die Notwendigkeit einer Patch-Reparatur waren nach multipler Regressionsanalyse zu allen drei Zeitpunkten T1 bis T3 nicht signifikant mit dem primären Endpunkt verbunden.

Der VVR-Score konnte erst nach 48 bis 72 Stunden postpartal berechnet werden, während die ECMO-Behandlung bei den meisten Neugeborenen bereits in den ersten 24 Stunden (Median 16,5 Stunden (7/33)) nach der Geburt eingeleitet wurde. Daher war es nicht möglich, eine statistische Assoziation für den Parameter ECMO zu berechnen.

3.5 Subgruppenanalyse der Gruppe B

Für die Neugeborenen der Gruppe B, die während des stationären Aufenthaltes verstarben, wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt. Die Gruppe wurde in Neugeborene unterteilt, die aufgrund einer schweren pulmonalen Hypertonie oder eines Versagens bei der Oxygenierung verstarben und in Neugeborene, die aufgrund anderer Komplikationen verstarben. Dabei wurden neben pränatalen Daten auch postpartale Komplikationen erfasst, diese Daten sind als Absolutwerte n sowie in % oder als Median mit IQR in Tabelle 4 angegeben. Zusätzlich sind die Schweregrad-Indizes als Mittelwert mit Minimum/Maximum angegeben.

Tab. 4: Subgruppenanalyse der verstorbenen NG hinsichtlich der Todesursache
Die Aufteilung der verstorbenen NG erfolgte in NG, die aufgrund einer schweren PH oder eines Versagens bei der Oxygenierung verstarben (Ursache A) und in NG, die aufgrund anderer Komplikationen (Ursache B) verstarben (modifiziert nach Schroeder et al., 2024).

Variablen	NG mit CDH verstorben n = 21	Ursache A n = 18	Ursache B n = 3	p-Wert
Pränatale Daten				
Geburtsgewicht, kg	2,4 (1,9/3,3)	2,6 (1,9/3,4)	2,1 (1,9/2,4)	0,272
o/e LHR, %	32,5 (24,8/32,2)	30 (24,5/38,5)	50 (50/50)	0,143
Leberhernierung, n (%)	19 (91)	17 (95)	2 (67)	0,271
Frühgeburt, n (%)	9 (43)	8 (44)	1 (33)	0,99
FETO, n (%)	3 (14)	3 (17)	0	0,99
Assoziierte kleinere Malformationen, n (%)	4 (19)	2 (11)	2 (67)	0,080
Angeborene Herzfehler, n (%)	2 (10)	1 (6)	1 (33)	0,271
Postpartale Komplikation				
Größere Blutung (EK-Gabe), n (%)	7 (33)	5 (28)	2 (67)	0,247
Schwere PH, n (%)	20 (95)	18 (100)	2 (67)	0,143
SIRS/Kapillarlecksyndrom, n (%)	7 (33)	7 (39)	0	0,521
Dialyse, n (%)	2 (10)	2 (11)	0	0,99
Sepsis, n (%)	2 (10)	2 (11)	0	0,99
Tod unter ECMO, n (%)	7 (33)	4 (22)	3 (100)	0,026
CPR vor dem Tod, n (%)	1 (5)	0	1 (33)	0,143
Schweregrad-Indices				
VIS zu T1	79 (33/129)	79 (33/129)	80 (53/102)	0,814
VVR-Score zu T1	128 (68/363)	128 (68/363)	122 (81/159)	0,887
OI zu T2	23 (4/129)	20 (4/129)	39 (6/94)	0,616
VIS zu T2	43 (13/102)	46 (13/102)	29 (17/49)	0,689
VVR-Score zu T2	111 (37/235)	114 (37/235)	97 (40/129)	0,616
OI zu T3	19 (4/138)	20 (5/138)	11 (4/17)	0,655
VIS zu T3	64 (21/144)	66 (21/144)	43 (22/64)	0,421
VVR-Score zu T3	135 (47/227)	141 (56/226)	83 (47/119)	0,187

Abkürzungen: CDH (congenital diaphragmatic hernia), o/e LHR (over to expected lung to head ratio), FETO (fetoscopic endoluminal tracheal occlusion), EK (Erythrozytenkonzentrat), PH (pulmonale Hypertonie), SIRS (systemic inflammatory response system), ECMO (extrakorporale Membranoxygenierung), CPR (kardiopulmonale Reanimation), OI (Oxygenierungsindex), VIS (Vasoactive-Inotropic Score), VVR-Score (Vasoactive-Ventilation-Renal Score)

In dieser Subgruppen-Analyse zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der pränatalen Daten, der postpartalen Daten oder der Schweregrad-Indices.

3.6 Schweregrad-Scores nach Einteilung in Defektgröße

Von den 100 Neugeborenen mit einer CDH, die in diese Studie eingeschlossen wurden, konnte bei 3 Neugeborenen aus den vorliegenden Daten keine Defektgröße ermittelt werden. Von den 97 Neugeborenen, bei denen die Defektgröße ermittelt werden konnte, wiesen 38 Neugeborene (39 %) einen leichten Defekt (Defektgröße A und B) und 59 Neugeborene (61 %) einen schweren Defekt (Defektgröße C und D) auf. In der Gruppe der leichten Defektgröße mit 38 Neugeborenen überlebten 37 Neugeborene (98 %) und ein Neugeborenes (2 %) verstarb. In der Gruppe der schweren Defektgröße mit 59 Neugeborenen überlebten 18 Neugeborene (30 %) und 41 Neugeborene (70 %) verstarben. In der Gruppe der schweren Defekte verstarben die Neugeborenen signifikant häufiger (p = 0,001).

Tabelle 5 zeigt die Schweregrad-Indices als Mittelwert mit Minimum/Maximum, unterteilt nach Defektgrößen.

Tab. 5: Schweregrad-Indices nach Einteilung in Defektgröße
Gezeigt werden die Schweregrad-Indices für die Gesamtkohorte sowie nach Aufteilung der Gruppe in leichte und schwere Defekte.

Schweregrad-Indices	**Gesamtkohorte n = 97**	**Defekt A/B n = 38**	**Defekt C/D n = 59**	**p-Wert**
VIS zu T1	66 (3/129)	55 (3/118)	70 (25/129)	0,006
VVR-Score zu T1	107 (9/363)	90 (9/150)	114 (42/363)	0,017
OI zu T2	10 (1/129)	4 (2/18)	13 (1/129)	< 0,001
VIS zu T2	44 (3/102)	37 (3/81)	49 (5/102)	0,023
VVR-Score zu T2	93 (20/235)	69 (20/128)	107 (35/235)	< 0,001
OI zu T3	9 (2/138)	5 (2/15)	11 (2/138)	< 0,001
VIS zu T3	51 (5/144)	40 (5/83)	59 (9/144)	< 0,001
VVR-Score zu T3	104 (21/227)	84 (21/226)	118 (46/227)	< 0,001

Abkürzungen: OI (Oxygenierungsindex), VIS (Vasoactive-Inotropic Score), VVR-Score (Vasoactive-Ventilation-Renal Score

Beim Vergleich der Mittelwerte der Schweregrad-Scores zeigten sich bei den schweren Defekten bei allen Scores zu jedem Zeitpunkt T1 bis T3 signifikant höhere Werte.

3.7 ROC-Analyse

Durch eine ROC-Analyse wurde die Eignung der Schweregrad-Scores zur Vorhersage des primären Endpunktes untersucht, wobei die AUC als Maß für die Vorhersagegenauigkeit diente. Zu den drei Zeitpunkten T1, T2 und T3 wurden Schwellenwerte für den OI, VIS und VVR-Score ermittelt, um den primären Endpunkt vorherzusagen.

Tab. 6: AUC-Werte der Schweregrad-Indices
Es werden die AUC-Werte der Schweregrad-Indices zu den Zeitpunkten T1-T3 gezeigt.

Schweregrad-Indices	AUC	p-Wert
VIS zu T1	0,731	0,002
VVR-Score zu T1	0,675	0,017
OI zu T2	0,867	0,001
VIS zu T2	0,457	0,556
VVR-Score zu T2	0,639	0,058
OI zu T3	0,833	0,000
VIS zu T3	0,620	0,155
VVR-Score zu T3	0,730	0,002

Abkürzungen: OI (Oxygenierungsindex), VIS (Vasoactive-Inotropic Score), VVR-Score (Vasoactive-Ventilation-Renal Score)

Der OI wies insgesamt die höchste AUC zu T2 (0,867, p = 0,001) und T3 (0,833, p = 0,000) im Vergleich zu den anderen Schweregrad-Indizes auf. Der optimale Cut-off für die Vorhersage des primären Endpunktes lag zu T2 bei 5,9 (Sensitivität 95 %, Spezifität 67 %) und zu T3 bei 6,7 (Sensitivität 84 %, Spezifität 73 %).

Die höchste AUC für den VIS wurde zu T1 (0,731, p = 0,002) erreicht, mit einem optimalen Cut-off von 80 (Sensitivität 67 %, Spezifität 70 %).

Für den VVR-Score wurde die höchste AUC zu T3 (0,730, p = 0,002) mit einem optimalen Cut-off von 114 (Sensitivität 74 %, Spezifität 73 %) berechnet.

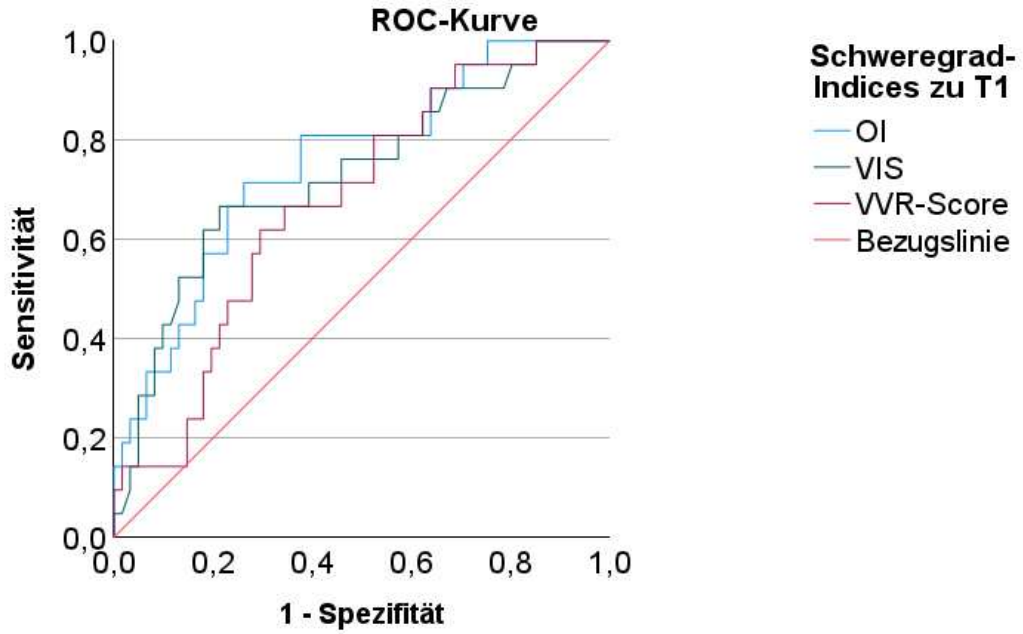

Abb. 2: ROC-Analyse der Schweregrad-Indices zum Zeitpunkt T1 (modifiziert nach Schroeder et al., 2024)
Abkürzungen: OI (Oxygenierungsindex), VIS (Vasoactive-Inotropic Score), VVR-Score (Vasoactive-Ventilation-Renal Score)

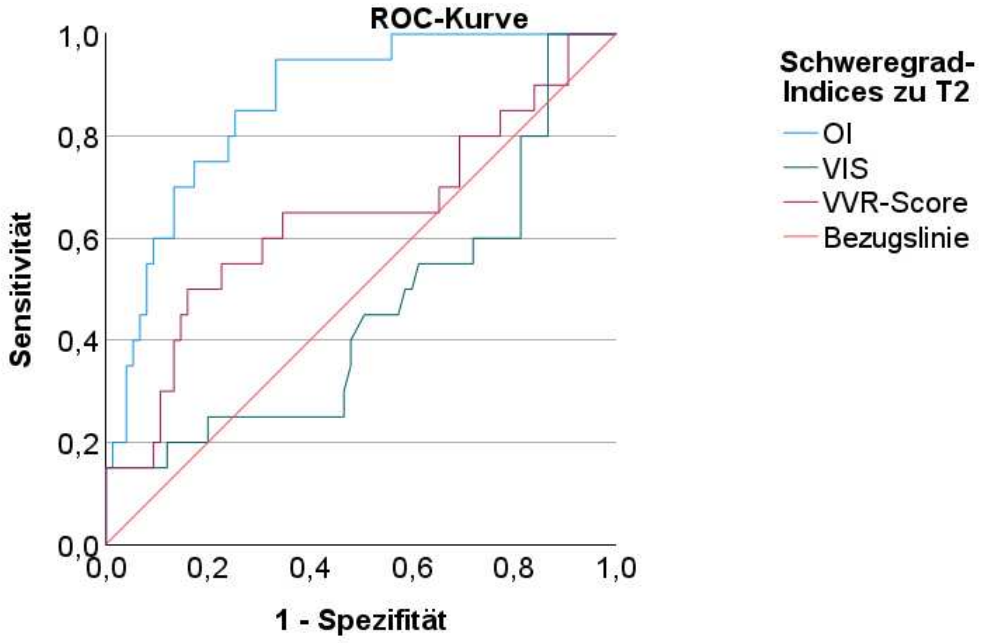

Abb. 3: ROC-Analyse der Schweregrad-Indices zum Zeitpunkt T2 (modifiziert nach Schroeder et al., 2024)
Abkürzungen: OI (Oxygenierungsindex), VIS (Vasoactive-Inotropic Score), VVR-Score (Vasoactive-Ventilation-Renal Score)

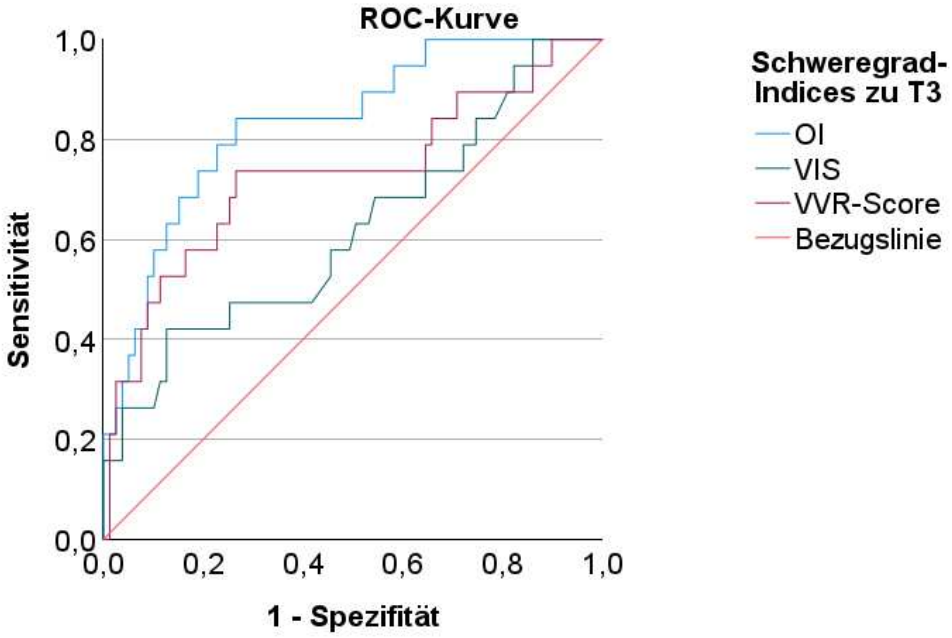

Abb. 4: ROC-Analyse der Schweregrad-Indices zum Zeitpunkt T3 (modifiziert nach Schroeder et al., 2024)
Abkürzungen: OI (Oxygenierungsindex), VIS (Vasoactive-Inotropic Score), VVR-Score (Vasoactive-Ventilation-Renal Score)

3.8 ROC-Analyse bei Non-ECMO-Neugeborenen

In der Untergruppe der Neugeborenen mit einer CDH, die keine ECMO benötigten (n = 60), erzielte der VVR-Score zu T3 den höchsten AUC-Wert von 0,942 (p = 0,000) für die Vorhersage des primären Endpunktes, mit einem optimalen Cut-off von 114 (Sensitivität 100 %, Spezifität 82 %). Der VIS erreichte eine AUC von 0,860 (p = 0,002), während der OI eine AUC von 0,819 (p = 0,001) aufwies.

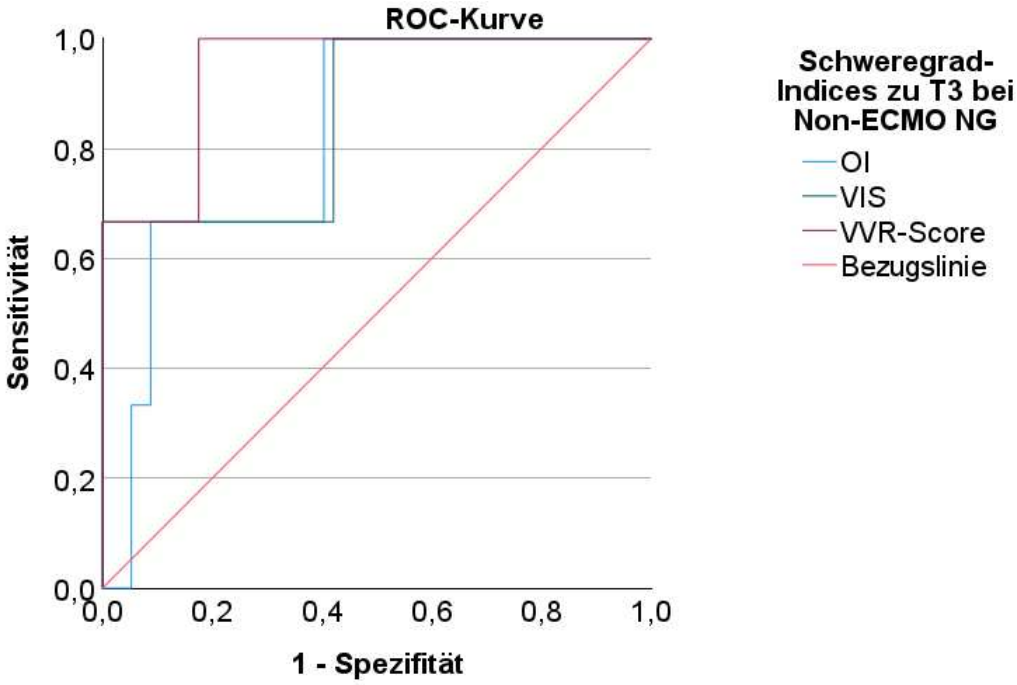

Abb. 5: ROC-Analyse der Schweregrad-Indices zu T3 bei Non-ECMO-NG (modifiziert nach Schroeder et al., 2024)
Abkürzungen: OI (Oxygenierungsindex), VIS (Vasoactive-Inotropic Score), VVR-Score (Vasoactive-Ventilation-Renal Score), NG (Neugeborene), ECMO (extrakorporale Membranoxygenierung).

3.9 Kaplan-Meier-Kurven

Die Kaplan-Meier-Kurven demonstrieren die Überlebenswahrscheinlichkeit für den OI zu T2, wenn der Cut-off-Wert von 5,9 erreicht bzw. nicht erreicht wird. Zudem wird die Überlebenswahrscheinlichkeit für den VVR-Score zu T3 dargestellt, wenn der Cut-off-Wert von 114 erreicht bzw. nicht erreicht wird.

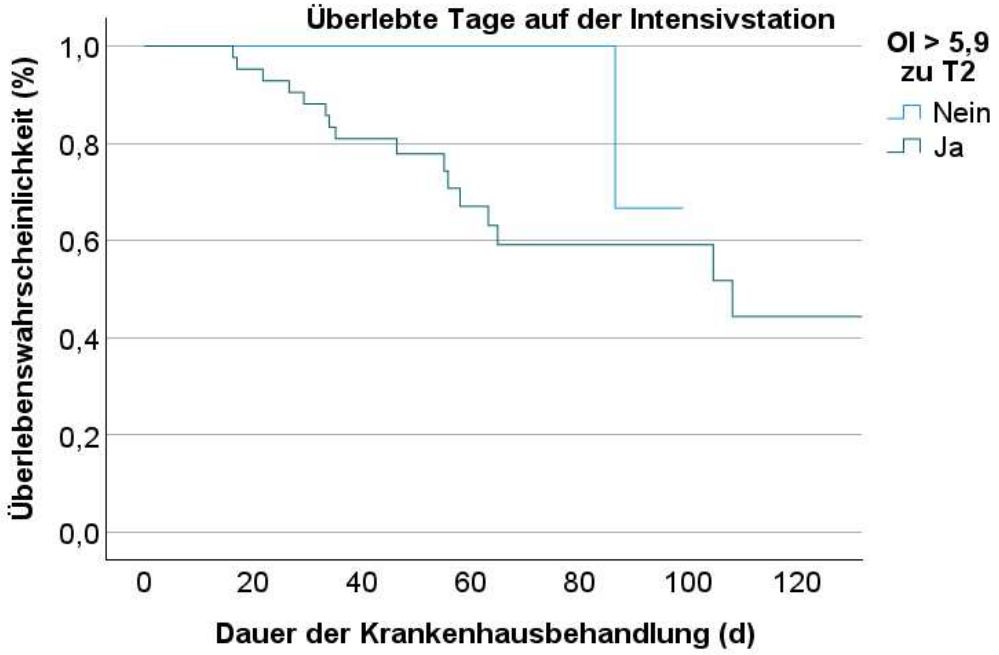

Abb. 6: Kaplan-Meier-Kurve für den OI zu T2 bei einem Cut-off von 5,9
(modifiziert nach Schroeder et al., 2024)
Abkürzungen: OI (Oxygenierungsindex)

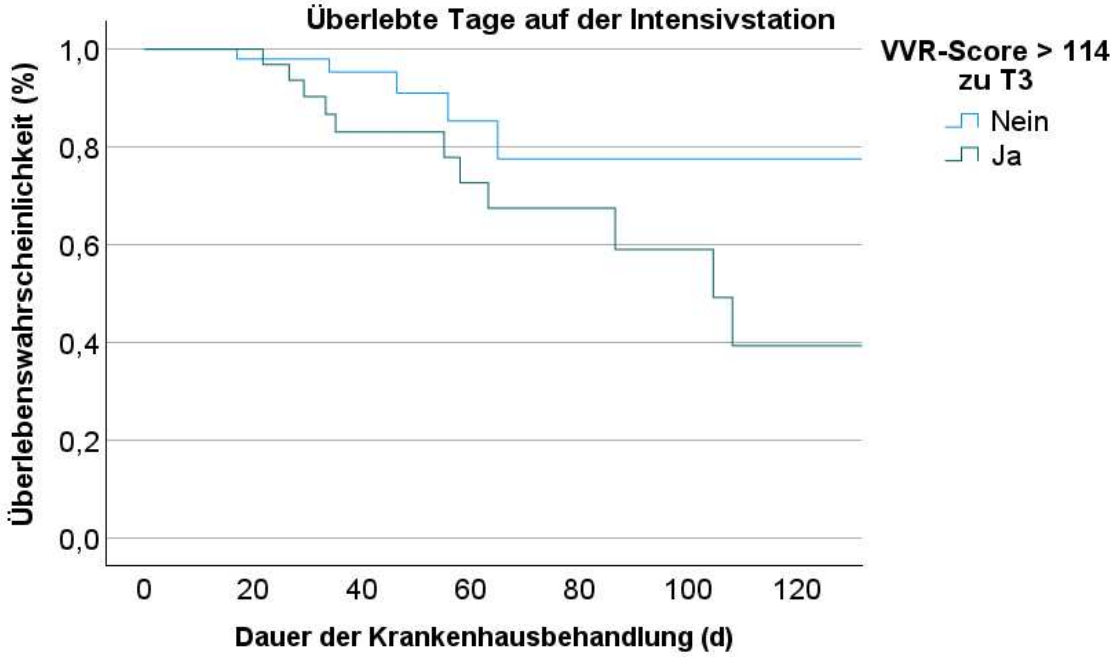

Abb. 7: Kaplan-Meier-Kurve für den VVR-Score zu T3 bei einem Cut-off von 114
(modifiziert nach Schroeder et al., 2024)
Abkürzungen: VVR-Score (Vasoactive-Ventilation-Renal Score)

4. Diskussion

4.1 Scores zur Risikostratifizierung

Mithilfe pränataler Kriterien zur Risikostratifizierung und postpartaler Schweregrad-Scores wird das Outcome von Neugeborenen mit einer CDH abgeschätzt, um Neugeborene mit einer schlechten Prognose zu identifizieren, Therapien gezielt einzusetzen und betroffene Eltern zu beraten.

Pränatale Kriterien wie die Assoziation mit weiteren Fehlbildungen (Wright et al., 2011), Ultraschallkriterien wie das Vorhandensein einer Leberhernierung (Mullassery et al., 2010), die thorakale Lage des Magens (Basta et al., 2016), das gemessene Verhältnis von Lunge zu Kopf (Jani et al., 2007) sowie das im MRT bestimmte Lungenvolumen (Jani et al., 2008) und der im MRT gemessene Anteil einer Leberhernierung (Cannie et al., 2008) dienen der Risikoabschätzung.

Verschiedene postpartale Schweregrad-Scores werden zur Vorhersage der Mortalität bei Neugeborenen mit einer CDH verwendet. Das Geburtsgewicht und der 5-Minuten-APGAR waren in einer Studie der CDH Study Group signifikante, unabhängige Prädiktoren für das Überleben bei Neugeborenen mit einer CDH. Anhand eines Modells aus diesen beiden Variablen konnten die Patienten in Gruppen mit einem hohen, mittleren und niedrigen Sterberisiko eingeteilt werden (Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group, 2001).

Schultz et al. (2007) berechneten mithilfe von Daten aus arteriellen Blutgasanalysen bei Neugeborenen mit einer CDH die Wilford Hall/Santa Rosa-Formel (WHSR = höchstes pO_2 – höchstes pCO_2 in den ersten 24 Lebensstunden). Die Autoren stellten die Hypothese auf, dass eine pulmonale Hypertonie zu einem beeinträchtigten Gasaustausch führt, wodurch das maximale pO_2 niedriger als das maximale pCO_2 wird. Eine ROC-Analyse ergab eine AUC von 0,87 zur Vorhersage des Überlebens bei einem mit der WHSR-Formel berechneten Wert von größer oder gleich null. Hoffman et al. (2011) werteten den niedrigsten pCO_2 vor Beginn einer ECMO-Therapie aus, ein $pCO_2 < 50$ war mit einer Überlebensrate von 56 %, ein $pCO_2 > 70$ mit einer Mortalität von 100 % assoziiert.

Der SNAP-Score (Score for Neonatal Acute Physiology) wurde von Richardson et al. (1993) entwickelt, mithilfe von 34 Vitalzeichenparametern und Labortestergebnissen wurde ein Score ermittelt, mit dem die Mortalität und Morbidität von Neugeborenen abgeschätzt werden konnte. Der Score wurde zu einem SNAP-II vereinfacht, der lediglich sechs Parameter in den ersten zwölf Stunden nach Aufnahme des Neugeborenen erfasste (mittlerer arterieller Blutdruck, niedrigste Körpertemperatur, pO_2/FiO_2, multiple Krampfanfälle, Urinausscheidung, niedrigster Serum-pH). Zu diesem Score wurden drei weitere perinatale Variablen hinzugefügt (Geburtsgewicht, 5-Minuten-APGAR < 7 und small for gestational age, SGA) und somit der SNAPPE II (Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension) bestimmt (Richardson et al., 2001). Mithilfe des SNAP-II wurde bei Neugeborenen mit einer CDH die Mortalität sowie die Notwendigkeit einer ECMO-Therapie vorausgesagt (Coleman et al., 2013; Kipfmueller et al., 2019; Skarsgard et al., 2005; Snoek et al. 2016c). Eine retrospektive Studie zeigte niedrigere Werte des SNAPPE II bei überlebenden Neugeborenen im Vergleich zu verstorbenen Neugeborenen mit einer CDH (Chiu et al., 2016).

Brindle et al. (2014) konzipierten ein Vorhersagemodell, welches die Variablen niedriges Geburtsgewicht, fehlender oder niedriger 5-Minuten-APGAR, kardiale und chromosomale Anomalien sowie pulmonale Hypertonie umfasste. Aufgrund dessen erfolgte eine Einteilung in eine Gruppe von Neugeborenen mit hohem Sterberisiko (ca. 50 %), mittlerem Sterberisiko (ca. 20 %) und niedrigem Sterberisiko (< 10 %). Ein weiteres Vorhersagemodell ist der CCDH-Score (Chinese Congenital Diaphragmatic Hernia Score). Die Faktoren pulmonale Hypertonie, ein niedriger 5-Minuten-APGAR (< 7), chromosomale und kardiale Anomalien, die o/e LHR sowie die prozentuale Leberhernierung wurden in die Analyse aufgenommen. Jedem Faktor wurde eine Gewichtung zugeordnet, aus allen Prädiktoren wurde eine Summe ermittelt. Je höher die Summe der Prädiktoren war, desto höher war die Überlebenswahrscheinlichkeit. Für dieses Modell zeigte sich in einer ROC-Analyse eine AUC von 0,942 (Ding und Wu, 2023).

4.2 Oxygenierungsindex und pulmonale Hypertonie

Die pulmonale Hypertonie trägt wesentlich zur Mortalität von Neugeborenen mit einer CDH bei. In einer Studie von Ferguson et al. (2021) wurde anhand von Herzechokardiographien, die innerhalb der ersten 48 Stunden nach Geburt durchgeführt wurden, das Ausmaß einer PH bei Neugeborenen mit einer CDH bestimmt. Eine PH trat bei 86,5 % der Neugeborenen mit einer CDH auf, 13,9 % zeigten eine leichte, 44,4 % eine moderate und 33,2 % eine schwere PH. Eine moderate und eine schwere PH waren mit einer erhöhten Mortalität und einem erhöhten Sauerstoffbedarf nach 30 Tagen verbunden. Eine schwere PH war mit einer erhöhten ECMO-Inzidenz assoziiert. Pränatal ermittelbare Variablen wie die o/e LHR und die Leberhernierung sowie die Eignung für eine FETO bieten nur eine mäßige Vorhersage der PH (Basurto et al., 2022). Der OI spiegelt postpartal die Lungenfunktion wider und zeigt den Schweregrad der PH bei CDH-Kindern auf. Der beste Oxygenierungsindex des ersten Lebenstages (BOI) wurde in Studien zur Vorhersage des Überlebens, zur Planung der Operation (Mann et al., 2012; Tan et al., 2019) und zur Indikationsstellung einer ECMO-Therapie bei Neugeborenen mit Atemversagen verwendet (Snoek et al., 2016a).

In einer retrospektiven Studie eines tertiären Behandlungszentrums von Sinha et al. (2009) stellte sich der beste Oxygenierungsindex des ersten Lebenstages (BOI-d1) als bester Prädiktor für das Überleben bei Neugeborenen mit einer CDH heraus. Die Neugeborenen der Studie wurden in zwei Gruppen aufgeteilt, 35 Neugeborene wurden zwischen 1994 und 2002, 51 Neugeborene wurden zwischen 2002 und 2007 geboren. In der zweiten Gruppe wurde bei Neugeborenen mit einer schlechten Prognose (LHR < 1 und Leberhernierung) eine FETO durchgeführt, insgesamt wurden 31 Neugeborene aus dieser Gruppe erfolgreich mit einer FETO behandelt. Um das Überleben vorherzusagen, wurden pränatale und perinatale Variablen getestet. Die univariate Analyse zeigte, dass die Leberposition, das Geburtsgewicht, die LHR und der BOI-d1 (Cut-off von 11) signifikante prognostische Prädiktoren für das Überleben waren. Allerdings behielt nur der BOI-d1 bei der logistischen Regressionsanalyse seine Signifikanz. Zudem zeigte sich eine signifikante inverse Korrelation zwischen den BOI-d1 und der LHR. Es gab keinen Unterschied im medianen BOI-d1 zwischen der FETO-Gruppe und den Neugeborenen, die exspektativ behandelt wurden.

In einer weiteren retrospektiven Studie wurde bei 81 CDH-Patienten der Oxygenierungsindex (OI) über die ersten 12 Lebensstunden gemittelt. Ein mittlerer OI ≤ 26 war mit einer Überlebensrate von ≥ 50 % verbunden. Kein Patient überlebte, wenn der mittlere OI in den ersten 12 Stunden des Lebens > 51 betrug. Eine Verschiebung der Operation um durchschnittlich sechs Tage verbesserte die Überlebenswahrscheinlichkeit aller Patienten mit einem OI-Wert von ≤ 51 vor der Operation (Mann et al., 2012).

In einer retrospektiven Multicenter-Studie wurden Daten aus vier Zentren ausgewertet, in die 235 Neugeborene mit einer CDH eingeschlossen wurden. Zwei Zentren verfügten über die Möglichkeit einer ECMO, ein Zentrum behandelte Neugeborene mit schlechter Prognose (LHR < 1 und Leberhernierung) mit einer FETO. Pränatale und perinatale Variablen wie die LHR, das Gestationsalter, die Defektseite, die Leberposition, der beste Oxygenierungsindex des ersten Lebenstages (BOI-d1) sowie die Notwendigkeit einer Patch-Reparatur des Zwerchfells wurden evaluiert. In der univariaten Analyse waren das Fehlen einer Leberhernierung, eine LHR > 1 und die primäre Reparatur des Defektes signifikant mit einer höheren 28-Tage-Überlebensrate verbunden. Der BOI-d1 zeigte bei der Vorhersage des Überlebens im Vergleich zu den anderen prä- und perinatalen Variablen die beste Prädiktion. Die AUC für die Vorhersage des Gesamtüberlebens für den BOI-d1 lag bei 0,88 (Cut-off von 11), die AUC für die Vorhersage der 28-Tage-Mortalität bei 0,91 (Cut-off von 11). Der BOI-d1 war bei Neugeborenen, die keine FETO benötigten, signifikant niedriger als bei Neugeborenen, bei denen eine FETO durchgeführt wurde. Bei Neugeborenen, die einen primären Verschluss im Vergleich zu einer Patch-Reparatur erhielten, zeigte sich ein signifikant niedrigerer der BOI-d. Eine inverse Korrelation wurde zwischen der ersten gemessenen LHR und dem BOI-d1 festgestellt. In dem Zentrum, das Neugeborene mit einer FETO behandelte, zeigte sich ein signifikant niedrigeres Gestationsalter bei der Geburt sowie eine höhere Rate an Patch-Reparaturen und insgesamt das schlechteste Outcome aller Zentren. Die Autoren wiesen darauf hin, dass Neugeborene mit großen Zwerchfelldefekten typischerweise die Überweisungsgruppe für fetale Interventionen bilden und entsprechenden Zentren zugewiesen werden. In dem Zentrum, in dem eine FETO durchgeführt wurde, war der BOI-d1 in beiden Gruppen (FETO und non-FETO) ähnlich und vergleichbar mit den anderen Zentren, obwohl die FETO-Kandidaten nach der Geburt eine niedrigere LHR und ein jüngeres

Gestationsalter aufwiesen. Daraus kann geschlussfolgert werde, dass die FETO die Lungenfunktion verbessert (Ruttenstock et al., 2015).

Bruns et al. (2018) zeigten in einer Studie mit 50 Neugeborenen mit isolierter, linksseitiger CDH, dass der innerhalb der ersten 48 Lebensstunden gemessene höchste OI (HiOI) mit einer signifikant höheren Mortalität nach sechs Lebensmonaten, einer längeren Krankenhausverweildauer, einer längeren Beatmungsdauer sowie einer häufigeren Beatmungsunterstützung bei der Entlassung assoziiert war. Bei der Vorhersage der Mortalität nach sechs Monaten wurde eine AUC von 0,89 ermittelt (Cut-off des mittleren HiOI ≥ 35). Der HiOI wurde mit pränatalen Prädiktoren wie der LHR, der o/e LHR, dem im MRT bestimmten Lungenvolumen (o/e TFLV) und der ebenfalls im MRT bestimmten prozentualen Leberhernierung (%LH) verglichen. Er wies bei der Vorhersage der Mortalität nach sechs Monaten die höchste AUC auf. Zudem zeigte der HiOI die stärkste Korrelation mit der Dauer des Krankenhausaufenthaltes, mit den Beatmungstagen und mit der respiratorischen Unterstützung bei der Entlassung. Beim Vergleich der statistischen Signifikanz war der HiOI ein signifikant besserer Prädiktor für die Vorhersage der Dauer des Krankenhausaufenthaltes als die im MRT bestimmten Prädiktoren (o/e TFLV und %LH). Die Autoren vermuteten, dass die Überlegenheit des OI darauf zurückzuführen ist, dass dieser die Lungenfunktion und den Gasaustausch besser abbilden kann als die präpartale, quantitative Bewertung der Lungengröße und -anatomie.

Tan et al. (2019) untersuchten in einer retrospektiven Studie anhand von Daten von 68 Neugeborenen mit einer CDH den Zusammenhang zwischen dem besten Oxygenierungsindex des ersten Lebenstages (BOI-d1) sowie dem mittleren OI des ersten Lebenstages (MOI-d1) und der Mortalität nach 30 Lebenstagen. Die Neugeborenen wurden in zwei Gruppen aufgeteilt, Nicht-Überlebende wiesen einen höheren medianen BOId1 und MOId1 als Überlebende auf. Die ROC-Analyse ergab eine hohe Vorhersagekraft sowohl des BOI-d1 (AUC = 0,95, Cut-off von 6) als auch des MOI-d1 (AUC = 0,97, Cut-off von 17) für die 30-Tage-Mortalität haben. Zudem wurden serielle OI-Messungen in den ersten 48 Stunden nach Geburt (mittlere OI des ersten und zweiten Lebenstages, MOI-d1 und MOI-d2) mit einem sechs Stunden vor der Operation gemessenen PreOp-OI verglichen, um zu prüfen, ob eine Korrelation mit dem Beatmungs-bedarf, dem optimalen Zeitpunkt der Operation und der Dauer des Krankenhaus-

aufenthaltes vorliegt. Bei den operierten Neugeborenen zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation des BOI-d1, MOI-d1 und MOI-d2 mit dem Alter zum Zeitpunkt der Operation. Die Korrelationen von BOI-d1, MOI-d1 und MOI-d2 mit der Dauer der Beatmung und der Dauer des Krankenhausaufenthaltes waren entweder schwach oder nicht statistisch signifikant. Der PreOp-OI zeigte eine signifikante Korrelation mit dem Alter zum Zeitpunkt der Operation, der Beatmungsdauer sowie der Krankenhausaufenthaltsdauer. Dies deutet darauf hin, dass zumindest in den ersten beiden Lebenstagen der kardiorespiratorische Status noch zu labil ist, um den optimalen Zeitpunkt der Operation vorherzusagen. Ein PreOp-OI von ≤ 3 war mit einem früheren Zeitpunkt der Operation, einer kürzeren Beatmungsdauer sowie einer kürzeren Krankenhausaufenthaltsdauer verbunden, während ein PreOp-OI ≥ 3 mit einer höheren Rate an Patch-Reparaturen korrelierte.

4.3 Vasoactive-Inotropic Score und kardiale Dysfunktion

Neben der pulmonalen Dysfunktion ist die kardiale Dysfunktion ein wesentlicher Prädiktor für die Mortalität und für die ECMO-Inzidenz von Neugeborenen mit einer CDH. Bei Neugeborenen mit CDH tritt eine kardiale Dysfunktion in 39 % der Fälle auf (Patel et al., 2019). Patel et al. (2019) untersuchten in einer Multicenter-Studie echokardio-graphische Daten von 1173 Neugeborenen mit einer CDH und unterteilten diese in vier Gruppen (normale Herzfunktion, rechtsventrikuläre Dysfunktion, linksventrikuläre Dysfunktion und biventrikuläre Dysfunktion). In der Gruppe der normalen Herzfunktion zeigte sich eine Überlebensrate von 80 %, in der Gruppe der rechtsventrikulären Dysfunktion von 74 %, in der Gruppe der linksventrikulären Dysfunktion von 57 % und in der Gruppe der biventrikulären Dysfunktion von 51 %. In der univariaten Analyse waren das Geburtsgewicht, kardiale sowie andere Anomalien, große Defekte der Größe C und D, ein über dem systolischen Blutdruck liegender Pulmonalarteriendruck, eine Leberhernierung, eine Patch-Reparatur sowie ventrikuläre Funktionsstörungen mit dem Tod assoziiert. Nach multivariater Analyse blieben die linksventrikuläre und biventrikuläre Dysfunktion, ein Geburtsgewicht unter 3 kg, Defekte der Größe C und D sowie eine Leberhernierung mit dem Tod assoziiert. Zudem war in der multivariaten Analyse der ECMO-Einsatz signifikant

mit allen Gruppen der kardialen Dysfunktion, Defekten der Größe C und D sowie mit einer Leberhernierung assoziiert. 24 % der Neugeborenen mit normaler kardialer Funktion und 64 % der Neugeborenen mit biventrikulären Dysfunktion benötigten eine ECMO. In den Gruppen mit einer kardialen Dysfunktion waren die Krankenhausaufenthaltsdauer sowie die Beatmungsdauer signifikant länger.

In einer Studie von Pugnaloni et al. (2023) wurde die Assoziation einer frühen ventrikulären Disproportion mit dem Outcome von 190 Neugeborenen mit einer CDH evaluiert. Die ventrikuläre Disproportion wurde durch eine Ratio des rechtsventrikulären Durchmessers zum linksventrikulären Durchmesser des Herzens ($RV_D/LV_{D)}$ definiert. Die Mortalität lag bei einer $RV_D/LV_D \geq 1{,}1$ bei 47 % und bei einer $RV_D/LV_D < 1{,}1$ bei 13%. Eine $RV_D/LV_D \geq 1{,}1$ war mit einem geringeren Gestationsalter, mit schlechteren CDH Charakterisitika (o/e LHR, Leberhernierung, Defektgröße), mit dem Schweregrad der pulmonalen Hypertonie und mit dem Auftreten einer biventrikulären Dysfunktion assoziiert. Bei einem $RV_D/LV_D \geq 1{,}1$ zeigte sich eine höhere ECMO-Inzidenz.

Inotrope und vasopressiv wirkende Medikamente werden eingesetzt, um die kardiale Dysfunktion zu behandeln und den mittleren arteriellen Blutdruck zu stabilisieren. Mithilfe des Vasoactive-Inotropic Scores kann der Grad der medikamentösen Unterstützung des Herzkreislaufsystems bestimmt werden (Liu et al., 2023).

Gaies et al. (2010) untersuchten in einer retrospektiven Studie Daten von 174 Säuglingen, bei denen nach der Geburt bis zum sechsten Lebensmonat ein herzchirurgischer Eingriff mit einem kardiopulmonalen Bypass durchgeführt wurde und die anschließend auf der Intensivstation behandelt wurden. Der Inotropic Score und der Vasoactive-Inotropic Score (IS/VIS) wurde innerhalb der ersten 48 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation sowohl als Mittelwert als auch als Maximalwert bestimmt. Der maximal innerhalb der ersten 48 Stunden bestimmte VIS zeigte die größte AUC mit 0,83 zur Vorhersage eines schlechten Outcomes (Tod, Herzstillstand, mechanische Kreislaufunterstützung, Nierenersatztherapie und neurologische Schäden). Ein VISmax von 20 bis 24 in den ersten 24 Stunden nach der Operation oder ein VISmax von 15 bis 19 in den darauffolgenden 24 Stunden war mit einem höheren Risiko eines schlechten Outcomes verbunden. Darüber hinaus zeigte sich in der Gruppe des hohen VISmax eine verlängerte

Zeit bis zur Extubation, ein längerer Krankenhausaufenthalt, sowie eine verlängerte Dauer bis zur negativen Flüssigkeitsbilanzierung.

In einer prospektiven Studie mit 70 Neugeborenen, die im Alter von bis zu drei Monaten eine Herzoperation erhielten, wurde der Inotropic Score und der Vasoactive-Inotropic Score (IS/VIS) nach 24, 48 und 72 Stunden postoperativ ermittelt. Zudem wurde der maximale IS/VIS innerhalb der ersten 48 Stunden nach der Operation kalkuliert (VIS48max). Der nach 48 Stunden ermittelte VIS (VIS48) zeigte die größte AUC von 0,93 für eine verlängerte Beatmungsdauer. Ein hoher VIS48 (Cut-off von 10,5) war signifikant mit kurzfristigen Ergebnissen wie der Intubationsdauer sowie der Intensivstations- und Krankenhausaufenthaltsdauer assoziiert. Dabei übertraf der VIS48 den VIS48max. Davidson et al. (2012) vermuteten, dass der VISmax kurzfristige Funktionsstörungen widerspiegelt, während der VIS48 die Schwere der Krankheit abbildet.

Studien bei Frühgeborenen wiesen ebenfalls auf einen Zusammenhang zwischen dem maximalen Vasoactive-Inotropic Score (VISmax) und einer erhöhten Mortalität hin. Kharrat et al. (2022) untersuchten in einer Studie den VISmax der ersten 48 Lebensstunden bei 192 Neugeborenen, die vor der 35. SSW geboren wurden. Ein VISmax ≥ 20 in den ersten 48 Stunden nach Behandlungsbeginn war ein unabhängiger Risikofaktor für den Tod oder für neu auftretende, schwere Neuroinfarkte. Aziz et al. (2021) fanden in einer Studie mit 436 Frühgeborenen (Geburt vor der 29. SSW, Geburtsgewicht < 1000 g) heraus, dass der VISmax signifikant mit der Mortalität korrelierte. Bei einem VISmax > 20 lag die Mortalität bei 87 %, bei einem VISmax > 30 bei 100 %. Zudem bestand ein inverser Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter, dem Geburtsgewicht und dem VISmax.

Zwei Studien befassten sich mit dem Vasoactive-Inotropic Score (VIS) bei Neugeborenen mit einer CDH. Gopal et al. (2023) evaluierten den Inotropic Score und der Vasoactive-Inotropic Score (IS/VIS) in einer retrospektiven Studie mit 57 Neugeborenen mit einer CDH zu unterschiedlichen Zeitpunkten (6, 12, 24 und 48 Stunden postpartal, am Tag der Operation, sowie 24 und 48 Stunden nach der Operation). Ein erhöhter IS/VIS in der sechsten Lebensstunde (6 hours of life, 6-HOL) war mit einer erhöhten Mortalität und ECMO-Inzidenz verbunden (Cut-off für die Vorhersage der ECMO ≥ 7,5, AUC = 0,601).

Zudem wurde die Korrelation zwischen dem IS/VIS und echokardiographischen Markern der postpartalen, der postoperativen und der am 28. postoperativen Tag durchgeführten Echokardiographie untersucht. Die zu unterschiedlichen Zeitpunkten ermittelten IS/VIS-Werte korrelierten mit verschiedenen echokardiographischen Markern der pulmonalen Hypertonie und der ventrikulären Funktion. Erhöhte IS/VIS-Werte in der sechsten Lebensstunde (6-HOL) waren mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für einen bidirektionalen Shunt auf Vorhofebene in der ersten postpartalen Echokardiographie verbunden. Höhere IS/VIS-Werte in der 12. und 24. Lebensstunde (12- und 24-HOL) sowie höhere VIS-Werte in der 48. Lebensstunde (48-HOL) waren mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine Verkrümmung des interventrikulären Septums verbunden. Es bestand eine inverse Beziehung zwischen IS/VIS bei 6-HOL, 12-HOL und 24-HOL und einer Abflachung des Septums, wobei höhere Werte mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit einer Abflachung des Septums verbunden waren. Bei einer Abflachung des Septums bleibt die interventrikuläre Interaktion erhalten, bei einer Verkrümmung des Septums ist die linksventrikuläre Vorlast und die myokardiale Kontraktilität verringert. Dies führt zu einem verringerten Schlagvolumen und Herzzeitvolumen, so dass eine zusätzliche inotrope Unterstützung erforderlich ist und höhere IS/VIS-Werte erreicht werden. Ein erhöhter IS/VIS am Tag der Operation war mit einer verminderten LV-Funktion in der ersten postpartalen und ersten postoperativen Echokardiographie verbunden. Darüber hinaus zeigte sich, dass eine Zunahme von IS/VIS mit einer Zunahme der LV-Funktion in der 28-Tage-Echokardiographie korrelierte. Eine persistierende kardiale Fehlanpassung führt zu einem erhöhten Bedarf an inotropen und vasopressiv wirkenden Medikamenten während der Operation. Durch die Operation werden das Mediastinum und das Herz in die anatomisch korrekte Position verschoben, der venöse Rückfluss verbessert sich und die Vorlast wird optimiert. Die LV-Funktion erholt sich, was zu der verbesserten Funktion beiträgt, die in der 28-Tage-Echokardiographie ersichtlich war.

Liu et al. (2023) werteten in einer retrospektiven Studie Daten von 75 Neugeborenen mit einer CDH aus. Der mittlere und maximale Vasoactive-Inotropic Score wurden sowohl innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme als auch innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ ermittelt. Dabei stellte sich der maximal innerhalb der ersten 24

Lebensstunden gemessene VIS (hosVIS(24max)) als unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität heraus (mit einem Cut-off von 17 zur Vorhersage der Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes und einer AUC von 0,925). Neben dem hosVIS(24max) waren auch eine Leberhernierung und der postoperative Spitzenlaktatwert unabhängige Risikofaktoren für die Mortalität.

4.4 Vasoactive-Ventilation-Renal Score

Miletic et al. (2015) bestimmten den Vasoactive-Inotropic Score (VIS) und den Vasoactive-Ventilation-Renal Score (VVR-Score) bei 222 Neugeborenen bis zum ersten Lebensjahr nach einer Herzoperation mit einem kardiopulmonalen Bypass zu unterschiedlichen Zeitpunkten: bei Aufnahme auf die Intensivstation, als maximalen Score innerhalb von 48 Stunden sowie nach 48 Stunden postoperativ. Neugeborene mit einem intrakardialen Shunt oder singulärem Ventrikel wurden aus der Studie ausgeschlossen, um zu verhindern, dass ein Shunt die Beurteilung der Lungenfunktion mittels arterieller Blutgasanalyse beeinflusst. Zusätzlich wurden Patienten ausgeschlossen, die innerhalb der ersten 48 Stunden nach der Operation eine ECMO erhielten. Die Autoren nahmen an, dass unter einer ECMO-Therapie die zugrunde liegende Schwere der Erkrankung durch den Bedarf an inotropen und vasopressiv wirkenden Medikamenten und durch die Intensivität der Beatmung nicht ausreichend wiedergegeben werden kann. Zu allen drei Zeitpunkten übertraf der VVR-Score den VIS bei der Vorhersage der Outcome-Parameter (Dauer der Beatmung, Dauer der Behandlung mit inotropen/vasopressiv wirkenden Medikamenten, Dauer einer Thoraxdrainage, Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus). Der 48-Stunden-VVR-Score erzielte die höchsten AUC-Werte für alle Outcome-Parameter mit der insgesamt höchsten AUC (AUC = 0,935) für die Vorhersage einer verlängerten Beatmungsdauer. Ein hoher VVR-Score nach 48 Stunden mit einem Cut-off von 22,5 korrelierte signifikant mit einer längeren Beatmungsdauer, einer erhöhten Gabe von inotropen und vasopressiv wirkenden Medikamenten, einer verlängert einliegenden Thoraxdrainage sowie einer längeren Intensivstations- und Krankenhaus-aufenthaltsdauer. Ein hoher VIS nach 48 Stunden mit einem Cut-off von 9,5 war ebenfalls

mit einer verlängerten Beatmungsdauer assoziiert, allerdings in geringerem Maße als der VVR-Score nach 48 Stunden.

In einer prospektiven Studie von Miletic et al. (2016) wurden 92 Kinder unter 18 Jahren mit kongenitalen Herzfehlern untersucht, bei denen ein kardiochirurgischer Eingriffen mit einem kardiopulmonalen Bypass durchgeführt wurde. In dieser Studie wurden Mischläsionen und singuläre Ventrikel-Anatomien mit einbezogen, um den Vasoactive-Ventilation-Renal Score (VVR-Score) bei einer heterogeneren Krankheitsgruppe zu testen. Patienten, die innerhalb der ersten 48 Stunden eine ECMO erhielten, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Der VVR-Score und der VIS wurden bei Aufnahme, als Maximalwert und 48 Stunden nach der Aufnahme bestimmt. Die Studie konnte die Ergebnisse von Miletic et al. (2015) auch bei einer heterogenen Krankheitsgruppe reproduzieren: Der VVR-Score war dem VIS zu allen Zeitpunkten hinsichtlich einer verlängerten Beatmungsdauer sowie einer verlängerten Intensivstations- und Krankenhausaufenthaltsdauer überlegen. Beim Vergleich der drei gemessenen VVR-Scores wies der 48-Stunden-VVR-Score die höchsten AUC-Werte für alle Outcome-Parameter auf, mit dem insgesamt höchsten AUC-Wert für den VVR-Score nach 48 Stunden im Hinblick auf eine verlängerte Beatmungsdauer (AUC = 0,980). Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem hohen VVR-Scores nach 48 Stunden (Cut-off von 13) und der Beatmungsdauer sowie der Intensivstationsaufenthaltsdauer. Ein hoher VIS (Cut-off von 6) war ebenfalls signifikant mit einer verlängerten Beatmungsdauer assoziiert, jedoch in geringerem Maße als der VVR-Score. Durch die Verwendung der Messung nach 48 Stunden anstatt der Spitzenmessung wird verhindert, dass vorübergehenden kardiovaskulären, renalen oder respiratorischen Funktionsstörungen zu viel Bedeutung beigemessen wird. Der Schwerpunkt liegt damit stärker auf der zugrundeliegenden Schwere der Erkrankung. Messungen direkt nach der Aufnahme auf die Intensivstation zeigten ebenfalls ein schlechteres Ergebnis, da sie durch dynamische Prozesse nach Beendigung der Operation und durch den Transport auf die Intensivstation beeinflusst werden können.

Scherer et al. (2016). ermittelten in einer prospektiven Studie den Vasoactive-Inotropic Score (VIS) und den Vasoactive-Ventilation-Renal Score (VVR-Score) und das Serum-laktat 6,12, 24 und 48 Stunden nach einem kardiochirurgischen Eingriff. In die Studie

wurden 164 Patienten eingeschlossen, darunter auch Patienten über 18 Jahren und ohne einen kardiopulmonalen Bypass während der Operation. Ausgeschlossen wurden alle Patienten, die innerhalb der ersten 48 postoperativen Stunden eine ECMO erhielten. Der VVR-Score zeigte zu allen Zeitpunkten eine größere AUC als der VIS oder das Serumlaktat zur Vorhersage der Krankenhausaufenthaltsdauer. Die größte AUC zeigte der VVR-Score nach zwölf Stunden postoperativ mit einer AUC von 0,93 zur Vorhersage der Krankenhausaufenthaltsdauer (Cut-off von 25).

Cashen et al. (2018) berechneten in einer Multicenter-Studie aus den Daten von 275 Neugeborenen, bei denen innerhalb der ersten 30 Lebenstage ein herzchirurgischer Eingriff durchgeführt wurde, den Vasoactive-Ventilation-Renal Score (VVR-Score). Ausgeschlossen wurden Neugeborenen mit weniger als 2,5 kg Körpergewicht und einer Ligatur des Ductus ateriosus sowie Neugeborene, die während der Operation an eine ECMO angeschlossen wurden. Der VVR-Score, der VI, der VIS und das Serumlaktat wurden bei Aufnahme sowie 6 und 12 Stunden postoperativ bestimmt. Zudem wurde ein maximaler Score innerhalb dieses Zeitraumes ermittelt, dazu wurde der höchste der Wert der drei Messungen herangezogen. Ein maximaler VVR-Score konnte für alle Neugeborenen berechnet werden, es wurden somit keine Neugeborenen ausgeschlossen, die innerhalb von 12 Stunden extubiert wurden. Der maximale VVR-Score war ein zuverlässiger Prädiktor für eine verlängerte Beatmungsdauer. Bei einem maximalen VVR-Score ≥ 35 war die Wahrscheinlichkeit einer verlängerten Beatmungsdauer dreimal so hoch wie in der übrigen Kohorte. Patienten mit einem maximalen VVR-Score ≥ 35 hatten einen signifikant längeren Aufenthalt auf der Intensivstation und im Krankenhaus und zeigten eine höhere Mortalität. Der VVR-Score war dem VI und dem VIS sowie dem Serumlaktat bei der Vorhersage der Beatmungsdauer zu allen Zeitpunkten überlegen, die AUC für den maximalen VVR-Score im Hinblick auf die Vorhersage einer verlängerte Beatmungsdauer lag bei 0,82.

Shukla et al. (2021) analysierten den Zusammenhang zwischen dem Vasoactive-Inotropic Score (VIS) und dem Vasoactive-Ventilation-Renal Score (VVR-Score) zum Zeitpunkt des Beginns einer ECMO-Therapie und der Mortalität sowie dem funktionellen Outcome bei 421 Patienten unter 18 Jahren, die einem kardiochirurgischem Eingriff unterzogen wurden. Die Indikation der ECMO-Therapie war der wichtigste Prädiktor für die Mortalität,

bei einer respiratorischen Indikation lag diese bei 35,2 %, bei einer kardialen Indikation bei 54,1 %. Ein erhöhter VIS > 80 war mit einer erhöhten Sterblichkeit bei Patienten verbunden, die aufgrund einer respiratorischen Indikation eine ECMO erhielten. Bei einem VIS < 80 lag die Mortalität bei 32,9 %, bei einem VIS ≥ 80 bei 71,4 %. Bei einem VVR-Score < 205 lag die Mortalität bei 44,4 %, bei einem VVR-Score ≥ 205 bei 100 %. Bei Patienten mit einer primären respiratorischen Diagnose war ein VVR-Score von > 50 mit einer höheren Mortalität von 45,5 % verbunden, im Vergleich zu Patienten mit einem VVR-Wert ≤ 50, bei denen die Mortalität bei 20,8 % lag. Der VVR-Score zeigte keine Assoziation mit dem funktionellen Outcome in dieser Studie.

4.5 Diskussion der aktuellen Studienergebnisse

Unsere Studie bestätigt die Ergebnisse früherer Studien, in denen sich die Schweregrad-Scores als geeignete Prädiktoren für die Mortalität herausgestellt hatten. Nach multivariater Regressionsanalyse zeigte sich, dass der OI zu T2 und T3, der VIS zu T1 und der VVR-Score zu T1 und T3 unabhängig mit der Mortalität assoziiert waren.

In unserer Studie wies der Oxygenierungsindex in der perioperativen Phase die höchsten AUC-Werte und damit die besten Ergebnisse für die Vorhersage des primären Endpunktes auf. Frühere Studien konzentrierten sich überwiegend auf den OI, der in den ersten 48 Lebensstunden nach der Geburt ermittelt wurde. Aufgrund der ECMO-Inzidenz von 40 % zu T1 war in unserer Studie eine verlässliche Bestimmung des OI zu diesem Zeitpunkt nicht möglich, weshalb dieser erst in der perioperativen Phase berechnet werden konnte. Nur wenige Studien nahmen den OI in der perioperativen Phase in ihre Betrachtung auf. Tan et al. (2019) zeigten, dass ein präoperativer OI von ≤ 3 einen optimalen Cut-off für den besten Zeitpunkt der Operation darstellt, wobei diese in den meisten Fällen zwischen dem 4. und 6. Lebenstag nach Stabilisierung des Neugeborenen durchgeführt wurde. In einer Studie von Cox et al. (2022) war ein präoperativer OI von ≤ 9,4 prädiktiv für das Überleben (AUC = 0,95). Eine verzögerte Reparatur über diesen Schwellenwert hinaus führte zu einer längeren Beatmungsdauer und Krankenhausaufenthaltsdauer. In unserer Studie zeigte sich zu T2 ein mittlerer OI von 10 (1/129) und

zu T3 von 9 (2/138), ein medianer OI zu T2 von 5,5 (3,3/10,9) und zu T3 von 5,5 (3,9/9,5). Die Operation der Neugeborenen fand im Mittel nach 5,2 Lebenstagen (0,5/15,5) statt.

Der Vasoactive-Inotropic Score war nur zu T1 signifikant mit der Mortalität während des Krankenhausaufenthalts assoziiert. Andere Studien bestätigten diesen Zusammenhang, jedoch fiel die AUC von 0,731 in unserer Studie im Vergleich zu der Studie von Liu et al. (2023) mit 0,925 deutlich niedriger aus. Der Cut-off-Wert für den VIS in unserer Studie lag zu T1 bei < 80, was deutlich höher war als Cut-off-Wert von < 17 in der Studie von Liu et al. (2023). Neugeborene in unserer Studie erhielten deutlich höhere Dosierungen von inotropen und vasopressiv wirkenden Medikamenten, insbesondere Noradrenalin und Vasopressin. Der Unterschied in den Cut-off-Werten lässt sich demnach durch die verschiedenen Behandlungsstandards der einzelnen Zentren für inotrope und vasopressiv wirkende Medikamente erklären. Es ist daher unklar, inwiefern der VIS als objektiver Index zur Risikostratifizierung zur Vorhersage der Mortalität bei Neugeborenen mit einer CDH geeignet ist. In unserer Studie wurde der VIS zu einem späteren Zeitpunkt bewertet, die erste Messung erfolgte 48 bis 72 Stunden nach der Geburt. Im Gegensatz dazu wurde die erste Bestimmung in anderen Studien bereits nach 6 bzw. 24 Stunden vorgenommen. Dieser Unterschied ist darauf zurückzuführen, dass für die zeitgleiche Berechnung des VVR-Scores mehrere Kreatininwerte vorliegen mussten.

Der Vasoactive-Ventilation-Renal Score wurde in dieser Studie erstmalig zur Risiko-stratifizierung bei Neugeborenen mit einer CDH angewandt. Der VVR-Score zeigte sowohl zu T1 als auch zu T3 eine unabhängige Assoziation mit der Mortalität während des Krankenhausaufenthalts. In der Untergruppe der Neugeborenen mit einer CDH, die keine ECMO-Therapie benötigten, übertraf der VVR-Score zu T3 mit einer AUC von 0,942 sowohl den OI als auch den VIS bei der Vorhersage des primären Endpunktes. Der VVR-Score berücksichtigt im Vergleich zu den anderen Scores mehrere Organsysteme (pulmonale, renale und kardiale Funktionen), die die Mortalität beeinflussen können. Im Vergleich zu anderen Studien wurden der VIS und der VVR-Score auch bei Neugeborenen während einer ECMO-Therapie bestimmt. Frühere Studien schlossen Patienten aus, die zum Zeitpunkt der Erhebung eine ECMO-Therapie erhielten, da angenommen wurde, dass der Bedarf an inotropen und vasopressiv wirkenden

Medikamenten sowie der Beatmungsbedarf während der ECMO-Therapie nicht den Schweregrad der zugrunde liegenden Erkrankung widerspiegeln (Miletic et al., 2015). In dieser Studie zeigten sich im Vergleich zu anderen Studien ebenfalls deutlich höhere Cut-off-Werte für den VVR-Score, was durch die Verwendung hoher Dosierungen inotroper und vasopressiv wirkender Medikamente erklärt werden kann.

Die vorliegende Studie weist zudem auf den Einfluss der Defektgröße auf die Mortalität bei Neugeborenen mit einer CDH hin. Neugeborene mit großen Defekten (Defektgröße C und D) wiesen eine höhere Sterblichkeitsrate auf. Der OI, VIS und VVR-Score waren zu allen Zeitpunkten in der Gruppe mit großen Defekten signifikant höher. In einer Studie der CDH Study Group (2007) war die Defektgröße der wichtigste Faktor, der das Outcome beeinflusste. Neugeborene mit einem nahezu fehlenden Zwerchfell wiesen eine Überlebensrate von 57 % auf im Vergleich zu Neugeborenen mit einer primären Reparatur des Zwerchfells, bei der die Überlebensrate 95 % betrug. Brindle et al. (2011) zeigten, dass sich bei operierten Patienten die Patch-Reparatur als signifikant unabhängiger Prädiktor für die Mortalität herausstellte. Die Patch-Reparatur war mit sekundären Ergebnisgrößen wie der Aufenthaltsdauer, den Beatmungstagen und dem Sauerstoff-bedarf bei der Entlassung assoziiert. In einer weiteren Studie der CDH Study Group (2013) wurden 1350 Neugeborene mit einer CDH anhand der Defektgröße in Gruppe A bis D eingeteilt, die Defektgröße korrelierte mit der Mortalitätsrate (Mortalitätsrate von 0,6 % in Gruppe A, 5,3 % in Gruppe B, 22,6 % in Gruppe C und 45,6 % in Gruppe D). Neben der Mortalitätsrate korrelierte die Defektgröße mit einer Leberhernierung, assoziierte Fehlbildungen zeigten sich signifikant häufiger bei großen Defekten. Das Gestationsalter und das Geburtsgewicht waren invers mit der Defektgröße assoziiert. Patel et al. (2019) wiesen auf den Einfluss der Defektgröße auf die kardiale Dysfunktion hin. Eine ventrikuläre Dysfunktion in einem oder beiden Ventrikeln bezogen auf die Defektgröße trat in 24 % der Fälle der Defektgröße A, in 27 % der Fälle der Defekt-größe B, in 43 % der Fälle der Defektgröße C und in 52 % der Fälle der Defektgröße D auf.

4.6 Limitierung der Studie und Ausblicke für die Zukunft

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse. Bei retrospektiven Studien kann es zu methodischen Verzerrungen kommen, die die tatsächlichen Zusammenhänge über- oder unterschätzen. Die Studie umfasst die Daten eines einzigen Zentrums und konzentriert sich damit auf die Behandlungsrichtlinien dieser Abteilung. Die institutionellen Richtlinien im Zusammenhang mit der Verwendung und Dosierung inotrop und vasopressiv wirkender Medikamente können sich auf den VIS und VVR-Score auswirken. Um die Ergebnisse weiter zu untersuchen, könnten diese Scores in einer multizentrischen oder registerbasierten Studie analysiert werden.

Der VVR-Score konnte erst 48 bis 72 Stunden nach der Geburt berechnet werden, da für die Erhebung zwei Kreatininwerte erforderlich waren. Da die ECMO-Therapie in den meisten Fällen innerhalb der ersten 24 Lebensstunden begonnen wurde, konnten keine Korrelationsanalysen zwischen den Schweregrad-Scores und dem Parameter ECMO-Unterstützung durchgeführt werden. Eine Modifikation des renalen Scores könnte die Erhebung des VIS und des VVR-Scores zu einem früheren Zeitpunkt und damit eine Auswertung der Scores für die Vorhersage des ECMO-Bedarfs ermöglichen.

Ein Scoring-System hilft, den Schweregrad einer CDH zu quantifizieren und unterstützt so die Entscheidungsfindung für diagnostische und therapeutische Optionen. Darüber hinaus dient es der Beurteilung der Prognose und einer Abschätzung des postoperativen Verlaufs, was für die Beratung der betroffenen Familien von großer Bedeutung ist. Mithilfe von Scoring-Indizes, die den Schweregrad der Erkrankung widerspiegeln, können Leitlinien für die Patientenversorgung entwickelt werden. Außerdem sind für Vergleiche zwischen den Behandlungszentren Messgrößen für die Qualität der Versorgung erforderlich. Der OI, VIS und VVR-Score sind einfach zu berechnen und könnten zudem zur Quantifizierung der täglichen Krankheitslast beitragen.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Studie ist eine retrospektive Analyse der Daten aller Neugeborenen mit einer CDH, die im Zeitraum vom 01.01.2019 bis zum 31.12.2022 in der Klinik für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin der Universitätsklinik Bonn behandelt wurden. Von insgesamt 108 Neugeborenen erfüllten 100 Neugeborene die Einschlusskriterien. In die Studie wurden alle Neugeborenen aufgenommen, bei denen eine CDH (rechtsseitig, linksseitig oder bilateral) diagnostiziert wurde. Ausgeschlossen wurden Neugeborene, die innerhalb der ersten 72 Stunden nach der Geburt verstarben (vor einer chirurgischen Intervention), die palliativ behandelt wurden oder bei denen keine Daten für die Berechnung des Oxygenierungsindex, des Vasoactive-Inotropic Score oder des Vasoactive-Ventilation-Renal Score vorlagen.

In dieser Studie wurde der Vasoactive-Ventilation-Renal Score zur Vorhersage des Outcomes bei Neugeborenen mit einer CDH bewertet und mit dem Oxygenierungsindex sowie dem Vasoactive-Inotropic Score verglichen. Diese Scores wurden zu folgenden Zeitpunkten berechnet: 48 bis 72 Stunden nach der Geburt (T1), unmittelbar vor der Operation (T2) und nach der Operation (T3). Als primärer Endpunkt der Studie wurde das Versterben während des Krankenhausaufenthaltes festgelegt. Die Patienten der Studie wurden in zwei Gruppen aufgeteilt. Gruppe A (79 %) umfasste die Neugeborenen, die bis zum Ende des Krankenhausaufenthaltes überlebten, während Gruppe B (21 %) die Neugeborenen beinhaltete, die während des Krankenhausaufenthaltes verstarben.

In der univariaten Analyse wurden die Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen aufgezeigt, Neugeborene der Gruppe B wiesen ein signifikant geringeres Gestationsalter bei der Geburt auf, sie benötigten häufiger eine Patch-Reparatur und wurden länger beatmet als Neugeborene der Gruppe A. Für den Oxygenierungsindex wurden zu den Zeitpunkten T2 und T3, den Vasoactive-Inotropic Score zu T1 sowie den Vasoactive-Ventilation-Renal Score zu T1 und T3 in der Gruppe B signifikant höhere Werte festgestellt als bei Neugeborenen der Gruppe A. Nach der Durchführung einer binären logistischen Regressionsanalyse und der Anpassung der p-Werte für den OI, VIS und VVR-Score unter Berücksichtigung der Variablen Gestationsalter, Beatmungsdauer und der Notwendigkeit einer Patch-Reparatur zeigte sich, dass der Oxygenierungsindex zu T2

und T3, der Vasoactive-Inotropic Score zu T1 und der Vasoactive-Ventilation-Renal Score zu T1 und T3 signifikant mit der Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes assoziiert war. Die Beatmungsdauer war nach multipler Regressionsanalyse zu allen drei Zeitpunkten T1 bis T3 signifikant mit dem primären Endpunkt assoziiert, das Gestationsalter und die Notwendigkeit einer Patch-Reparatur waren nach multipler Regressionsanalyse zu allen drei Zeitpunkten T1 bis T3 nicht signifikant mit dem primären Endpunkt verbunden.

Die Analyse der ROC-Kurven identifizierte den Oxygenierungsindex als besten Prädiktor für die Vorhersage des primären Endpunktes in der perioperativen Phase, da er zu den Zeitpunkten T2 und T3 die höchsten AUC-Werte im Vergleich zu den anderen Scores erzielte. In der Untergruppe der Neugeborenen mit einer CDH, die keine ECMO benötigten, wies jedoch der Vasoactive-Ventilation-Renal Score zu T3 den höchsten AUC-Wert für die Vorhersage des Versterbens während des Krankenhausaufenthaltes auf und war damit in dieser Untergruppe am besten zur Risikostratifizierung geeignet.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Patientenkollektiv 27

Abbildung 2: ROC-Analyse der Schweregrad-Indices zum Zeitpunkt T1 35

Abbildung 3: ROC-Analyse der Schweregrad-Indices zum Zeitpunkt T2 36

Abbildung 4: ROC-Analyse der Schweregrad-Indices zum Zeitpunkt T3 36

Abbildung 5: ROC-Analyse der Schweregrad-Indices zu T3 bei NON-ECMO-NG 37

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve des OI zu T2 bei einem Cut-off von 5,9 38

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve des VVR-Scores zu T3 bei einem Cut-off von 114 38

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Epidemiologische Daten 28

Tabelle 2: Schweregrad-Indices 29

Tabelle 3: Outcome- und Behandlungsdaten 30

Tabelle 4: Subgruppenanalyse der verstorbenen NG hinsichtlich der Todesursache 32

Tabelle 5: Schweregradindices nach Einteilung in Defektgröße 33

Tabelle 6: AUC-Werte der Schweregrad-Indices 34

8. Literaturverzeichnis

Azarow K, Messineo A, Pearl R, Filler R, Barker G, Bohn D. Congenital diaphragmatic hernia--a tale of two cities: the Toronto experience. J Pediatr Surg 1997; 32: 395-400

Aziz KB, Lavilla OC, Wynn JL, Lure AC, Gipson D, de la Cruz D. Maximum vasoactive-inotropic score and mortality in extremely premature, extremely low birth weight infants. J Perinatol 2021; 41: 2337-2344

Basta AM, Lusk LA, Keller RL, Filly RA. Fetal Stomach Position Predicts Neonatal Outcomes in Isolated Left-Sided Congenital Diaphragmatic Hernia. Fetal Diagn Ther 2016; 39: 248-255

Basurto D, Russo FM, Papastefanou I, Bredaki E, Allegaert K, Pertierra A, Debeer A, De Catte L, Lewi L, Devlieger R, De Coppi P, Gratacos E, Gomez O, Deprest J. Pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia: Antenatal prediction and impact on neonatal mortality. Prenat Diagn 2022; 42: 1303-1311

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 LW, Tibboel D, Steegers-Theunissen RP. Role of nutrition, lifestyle factors, and genes in the pathogenesis of congenital diaphragmatic hernia: human and animal studies. Nutr Rev 2009; 67: 719-730

Beurskens LW, Schrijver LH, Tibboel D, Wildhagen MF, Knapen MF, Lindemans J, de Vries J, Steegers-Theunissen RP. Dietary vitamin A intake below the recommended daily intake during pregnancy and the risk of congenital diaphragmatic hernia in the offspring. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2013; 97: 60-66

Bouchghoul H, Dumery G, Russo FM, Cordier AG, Le Sache N, Debeer A, Decaluwe H, Fouquet V, Senat MV, Deprest J, Benachi A. Optimal gestational age at delivery in isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia. Ultrasound Obstet Gynecol 2021; 57: 968-973

Breaux CW Jr, Rouse TM, Cain WS, Georgeson KE. Improvement in survival of patients with congenital diaphragmatic hernia utilizing a strategy of delayed repair after medical and/or extracorporeal membrane oxygenation stabilization. J Pediatr Surg 1991; 26: 333-336

Brindle ME, Brar M, Skarsgard ED, Canadian Pediatric Surgery Network. Patch repair is an independent predictor of morbidity and mortality in congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Surg Int 2011; 27: 969-974

Brindle ME, Cook EF, Tibboel D, Lally PA, Lally KP, Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. A clinical prediction rule for the severity of congenital diaphragmatic hernias in newborns. Pediatrics 2014; 134: 413-419

Bruns AS, Lau PE, Dhillon GS, Hagan J, Kailin JA, Mallory GB, Lohmann P, Olutoye OO, Ruano R, Fernandes CJ. Predictive value of oxygenation index for outcomes in left-sided congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 2018; 53: 1675-1680

Cannie M, Jani J, Chaffiotte C, Vaast P, Deruelle P, Houfflin-Debarge V, Dymarkowski S, Deprest J. Quantification of intrathoracic liver herniation by magnetic resonance imaging and prediction of postnatal survival in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. Ultrasound Obstet Gynecol 2008; 32: 627-632

Casaccia G, Crescenzi F, Dotta A, Capolupo I, Braguglia A, Danhaive O, Pasquini L, Bevilacqua M, Bagolan P, Corchia C, Orzalesi M. Birth weight and McGoon Index predict mortality in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 2006; 41: 25-28

Cashen K, Costello JM, Grimaldi LM, Narayana Gowda KM, Moser EAS, Piggott KD, Wilhelm M, Mastropietro CW. Multicenter Validation of the Vasoactive-Ventilation-Renal Score as a Predictor of Prolonged Mechanical Ventilation After Neonatal Cardiac Surgery. Pediatr Crit Care Med 2018; 19: 1015-1023

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

Cilley RE, Zgleszewski SE, Krummel TM, Chinoy MR. Nitrofen dose-dependent gestational day-specific murine lung hypoplasia and left-sided diaphragmatic hernia. Am J Physiol 1997; 272: 362-371

Coleman AJ, Brozanski B, Mahmood B, Wearden PD, Potoka D, Kuch BA. First 24-h SNAP-II score and highest PaCO2 predict the need for ECMO in congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 2013; 48: 2214-2218

Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Estimating disease severity of congenital diaphragmatic hernia in the first 5 minutes of life. J Pediatr Surg 2001;36: 141-145

Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group, Lally KP, Lally PA, Lasky RE, Tibboel D, Jaksic T, Wilson JM, Frenckner B, Van Meurs KP, Bohn DJ, Davis CF, Hirschl RB. Defect size determines survival in infants with congenital diaphragmatic hernia. Pediatrics 2007; 120: 651-657

Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group, Morini F, Valfrè L, Capolupo I, Lally KP, Lally PA, Bagolan P. Congenital diaphragmatic hernia: defect size correlates with developmental defect. J Pediatr Surg 2013; 48: 1177-1182

Cox KJ, Yang MJ, Fenton SJ, Russell KW, Yost CC, Yoder BA. Operative repair in congenital diaphragmatic hernia: How long do we really need to wait? J Pediatr Surg 2022; 57: 17-23

Dao DT, Burgos CM, Harting MT, Lally KP, Lally PA, Nguyen H-AT, Wilson JM, Buchmiller TL. Surgical Repair of Congenital Diaphragmatic Hernia After Extracorporeal Membrane Oxygenation Cannulation: Early Repair Improves Survival. Ann Surg 2021; 274: 186-194

Davidson J, Tong S, Hancock H, Hauck A, da Cruz E, Kaufman J. Prospective validation of the vasoactive-inotropic score and correlation to short-term outcomes in neonates and infants after cardiothoracic surgery. Intensive Care Med 2012; 38: 1184-1190

Delaplain PT, Harting MT, Jancelewicz T, Zhang L, Yu PT, Di Nardo M, Chen Y, Stein JE, Ford HR, Nguyen DV, Guner Y. Potential survival benefit with repair of congenital diaphragmatic hernia (CDH) after extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in select patients: Study by ELSO CDH Interest Group. J Pediatr Surg 2019; 54: 1132-1137

Deprest J, Gratacos E, Nicolaides KH, FETO task group. Fetoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe congenital diaphragmatic hernia: evolution of a technique and preliminary results. Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 24: 121-126

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

DiFiore JW, Fauza DO, Slavin R, Peters CA, Fackler JC, Wilson JM. Experimental fetal tracheal ligation reverses the structural and physiological effects of pulmonary hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 1994; 29: 248-256

Ding W, Wu H. A novel congenital diaphragmatic hernia prediction model for Chinese subjects: A multicenter cohort investigation. Heliyon 2023; 9: 17275

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

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 JA. 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

Flake AW, Crombleholme TM, Johnson MP, Howell LJ, Adzick NS. Treatment of severe congenital diaphragmatic hernia by fetal tracheal occlusion: clinical experience with fifteen cases. Am J Obstet Gynecol 2000; 183: 1059-1066

Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, Napoli ML, Gajarski RJ, Ohye RG, Charpie JR, Hirsch JC. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. Pediatr Crit Care Med 2010; 11: 234-238

Gallot D, Boda C, Ughetto S, Perthus I, Robert-Gnansia E, Francannet C, Laurichesse-Delmas H, Jani J, Coste K, Deprest J, Labbe A, Sapin V, Lemery D. Prenatal detection and outcome of congenital diaphragmatic hernia: a French registry-based study. Ultrasound Obstet Gynecol 2007; 29: 276-283

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

Geggel RL, Murphy JD, Langleben D, Crone RK, Vacanti JP, Reid LM. Congenital diaphragmatic hernia: Arterial structural changes and persistent pulmonary hypertension after surgical repair. J Pediatr 1985; 107: 457-464

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

Gopal HS, Toy CL, Hanna M, Furtun BY, Hagan JL, Nassr AA, Fernandes CJ, Keswani S, Gowda SH. Inotropic score and vasoactive inotropic score as predictors of outcomes in congenital diaphragmatic hernia: A single center retrospective study. Front Pediatr 2023; 11: 1101546

Graham G, Devine PC. Antenatal Diagnosis of Congenital Diaphragmatic Hernia. Semin in Perinatol 2005; 29: 69-76

Grethel EJ, Cortes RA, Wagner AJ, Clifton MS, Lee H, Farmer DL, Harrison MR, Keller RL, Nobuhara KK. Prosthetic patches for congenital diaphragmatic hernia repair: Surgisis vs Gore-Tex. J Pediatr Surg 2006; 41: 29-33

Grushka JR, Laberge J-M, Puligandla P, Skarsgard ED, Canadian Pediatric Surgery Network. Effect of hospital case volume on outcome in congenital diaphragmatic hernia: the experience of the Canadian Pediatric Surgery Network. J Pediatr Surg 2009; 44: 873-876

Guner YS, Khemani RG, Qureshi FG, Wee CP, Austin MT, Dorey F, Rycus PT, Ford HR, Friedlich P, Stein JE. Outcome analysis of neonates with congenital diaphragmatic hernia treated with venovenous vs venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. J Pediatr Surg 2009; 44: 1691-1701

Guner YS, Hammond JD, Keene S, Gray B. The role of ECLS in the management of congenital diaphragmatic hernia. Semin Pediatr Surg 2024; 33: 151440

Harrison MR, Adzick NS, Flake AW, VanderWall KJ, Bealer JF, Howell LJ, Farrell JA, Filly RA, Rosen MA, Sola A, Goldberg JD. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero VIII: Response of the hypoplastic lung to tracheal occlusion. J Pediatr Surg 1996; 31: 1339-1348

Harrison MR, Albanese CT, Hawgood SB, Farmer DL, Farrell JA, Sandberg PL, Filly RA. Fetoscopic temporary tracheal occlusion by means of detachable balloon for congenital diaphragmatic hernia. Am J Obstet Gynecol 2001; 185: 730-733

Harrison MR, Bressack MA, Churg AM, de Lorimier AA. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. II. Simulated correction permits fetal lung growth with survival at birth. Surgery 1980; 88: 260-268

Harrison MR, Keller RL, Hawgood SB, Kitterman JA, Sandberg PL, Farmer DL, Lee H, Filly RA, Farrell JA, Albanese CT. A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia. N Engl J Med 2003; 349: 1916-1924

Harrison MR, Mychaliska GB, Albanese CT, Jennings RW, Farrell JA, Hawgood S, Sandberg P, Levine AH, Lobo E, Filly RA. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero IX: fetuses with poor prognosis (liver herniation and low lung-to-head ratio) can be saved by fetoscopic temporary tracheal occlusion. J Pediatr Surg 1998; 33: 1017-1022

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 2007; 197: 1-4

Hedrick MH, Estes JM, Sullivan KM, Bealer JF, Kitterman JA, Flake AW, Adzick NS, Harrison MR. Plug the lung until it grows (PLUG): a new method to treat congenital diaphragmatic hernia in utero. J Pediatr Surg 1994; 29: 612-617

Heerema AE, Rabban JT, Sydorak RM, Harrison MR, Jones KD. Lung pathology in patients with congenital diaphragmatic hernia treated with fetal surgical intervention, including tracheal occlusion. Pediatr Dev Pathol 2003; 6: 536-546

Hoffman SB, Massaro AN, Gingalewski C, Short BL. Survival in congenital diaphragmatic hernia: use of predictive equations in the ECMO population. Neonatology 2011; 99: 258-265

Hutcheon JA, Butler B, Lisonkova S, Marquette GP, Mayer C, Skoll A, Joseph KS. Timing of delivery for pregnancies with congenital diaphragmatic hernia. BJOG 2010; 117: 1658-1662

Iritani I. Experimental study on embryogenesis of congenital diaphragmatic hernia. Anat Embryol 1984; 169: 133-139

Jancelewicz T, Langham MR Jr, Brindle ME, Stiles ZE, Lally PA, Dong L, Wan JY, Guner YS, Harting MT. Survival Benefit Associated With the Use of Extracorporeal Life Support for Neonates With Congenital Diaphragmatic Hernia. Ann Surg 2022; 275: 256-263

Jani J, Nicolaides 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, Antenatal-CDH-Registry Group. Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. Ultrasound Obstet Gynecol 2007; 30: 67-71

Jani J, Cannie M, Sonigo P, Robert Y, Moreno O, Benachi A, Vaast P, Gratacos E, Nicolaides KH, Deprest J. Value of prenatal magnetic resonance imaging in the prediction of postnatal outcome in fetuses with diaphragmatic hernia. Ultrasound Obstet Gynecol 2008; 32: 793-799

Jani JC, Benachi A, Nicolaides KH, Allegaert K, Gratacós E, Mazkereth R, Matis J, Tibboel D, van Heijst A, Storme L, Rousseau V, Greenough A, Deprest JA, Antenatal-CDH-

Registry group. Prenatal prediction of neonatal morbidity in survivors with congenital diaphragmatic hernia: a multicenter study. Ultrasound Obstet Gynecol 2009 a; 33: 64-69

Jani JC, Nicolaides KH, Gratacós E, Valencia CM, Doné E, Martinez J-M, Gucciardo L, Cruz R, Deprest JA. Severe diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion. Ultrasound Obstet Gynecol 2009 b; 34: 304-310

Kammoun M, Souche E, Brady P, Ding J, Cosemans N, Gratacos E, Devriendt K, Eixarch E, Deprest J, Vermeesch JR. Genetic profile of isolated congenital diaphragmatic hernia revealed by targeted next-generation sequencing. Prenat Diagn 2018; 38: 654-663

Kanai M, Kitano Y, Allmen D von, Davies P, Adzick NS, Flake AW. Fetal tracheal occlusion in the rat model of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia: tracheal occlusion reverses the arterial structural abnormality. J Pediatr Surg 2001; 36: 839-845

Kays DW, Islam S, Richards DS, Larson SD, Perkins JM, Talbert JL. Extracorporeal life support in patients with congenital diaphragmatic hernia: how long should we treat? J Am Coll Surg 2014; 218: 808-817

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

Kharrat A, Ripstein G, Baczynski M, Zhu F, Ye XY, Joye S, Jain A. Validity of the vasoactive-inotropic score in preterm neonates receiving cardioactive therapies. Early Hum Dev 2022; 173: 105657

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, Pediatric Pulmonary Hypertension Network. The Left Ventricle in Congenital Diaphragmatic Hernia: Implications for the Management of Pulmonary Hypertension. J Pediatr 2018; 197: 17-22

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

Kluth D, Kangah R, Reich P, Tenbrinck R, Tibboel D, Lambrecht W. Nitrofen-induced diaphragmatic hernias in rats: an animal model. J Pediatr Surg 1990; 25: 850-854

Lally KP, Lasky RE, Lally PA, Bagolan P, Davis CF, Frenckner BP, Hirschl RM, Langham MR, Buchmiller TL, Usui N, Tibboel D, Wilson JM, Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Standardized reporting for congenital diaphragmatic hernia--an international consensus. J Pediatr Surg 2013; 48: 2408-2415

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: 390-398

Lee TC, Lim FY, Keswani SG, Frischer JS, Haberman B, Kingma PS, Habli M, Jaekle RK, Sharp G, Kline-Fath B, Rubio EI, Calvo M, Guimaraes C, Crombleholme TM. Late gestation fetal magnetic resonance imaging–derived total lung volume predicts postnatal survival and need for extracorporeal membrane oxygenation support in isolated congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 2011; 46: 1165-1171

Leyens J, Schroeder L, Geipel A, Berg C, Bo B, Lemloh L, Patel N, Mueller A, Kipfmueller F. Dynamics of pulmonary hypertension severity in the first 48 h in neonates with prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. Front Pediatr 2023; 11: 1164473

Liu C, Li J, Wei Y, Wang Y, Zhang H, Ma L. Preliminary study on the predictive value of the vasoactive-inotropic score for the prognosis of neonatal congenital diaphragmatic hernia. BMC Surg 2023; 23: 69

Mann PC, Morriss FH, JR, Klein JM. Prediction of survival in infants with congenital diaphragmatic hernia based on stomach position, surgical timing, and oxygenation index. Am J Perinatol 2012; 29: 383-390

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, Latos-Bielenska A, O'Mahony M, Braz P, McDonnell B, Mullaney C, Nelen V, Queisser-Luft A, Randrianaivo H, Rissmann A, Rounding C, Sipek A, Thompson R, Tucker D, Wertelecki W, Martos C. Epidemiology of congenital diaphragmatic hernia in Europe: a register-based study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2015; 100: 137-144

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

Miletic KG, Delius RE, Walters HL 3rd, Mastropietro CW. Prospective Validation of a Novel Vasoactive-Ventilation-Renal Score as a Predictor of Outcomes After Pediatric Cardiac Surgery. Ann Thorac Surg 2016; 101: 1558-1563

Miletic KG, Spiering TJ, Delius RE, Walters HL 3rd, Mastropietro CW. Use of a novel vasoactive-ventilation-renal score to predict outcomes after paediatric cardiac surgery. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2015; 20: 289-295

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

Morini F, Goldman A, Pierro A. Extracorporeal membrane oxygenation in infants with congenital diaphragmatic hernia: a systematic review of the evidence. Eur J Pediatr Surg 2006; 16: 385-391

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

Nasr A, Langer JC, Canadian Pediatric Surgery Network. Influence of location of delivery on outcome in neonates with congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 2011; 46: 814-816

O'Toole SJ, Irish MS, Holm BA, Glick PL. Pulmonary Vascular Abnormalities in Congenital Diaphragmatic Hernia. Clin Perinatol 1996; 23: 781-794

Oluyomi-Obi T, Kuret V, Puligandla P, Lodha A, Lee-Robertson H, Lee K, Somerset D, Johnson J, Ryan G. Antenatal predictors of outcome in prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia (CDH). J Pediatr Surg 2017; 52: 881-888

De Paepe ME, Papadakis K, Johnson BD, Luks FI. Fate of the type II pneumocyte following tracheal occlusion in utero: a time-course study in fetal sheep. Virchows Arch 1998; 432: 7-16

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, Kraemer US, Kipfmueller F. The heart in congenital diaphragmatic hernia: Knowns, unknowns, and future priorities. Front Pediatr 2022; 10: 890422

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

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

Pugnaloni F, Bo B, Hale L, Capolupo I, Dotta A, Bagolan P, Schroeder L, Berg C, Geipel A, Mueller A, Patel N, Kipfmueller F. Early Postnatal Ventricular Disproportion Predicts Outcome in Congenital Diaphragmatic Hernia. Am J Respir Crit Care Med 2023; 208: 325-328

Reiss I, Schaible T, van den Hout L, Capolupo I, Allegaert K, van Heijst A, Gorett Silva M, Greenough A, Tibboel D, CDH EURO Consortium. Standardized postnatal management of infants with congenital diaphragmatic hernia in Europe: the CDH EURO Consortium consensus. Neonatology 2010; 98: 354-364

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

Richardson DK, Gray JE, McCormick MC, Workman K, Goldmann DA. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care. Pediatrics 1993; 91: 617-623

Robinson PD, Fitzgerald DA. Congenital diaphragmatic hernia. Paediatr Respir Rev 2007; 8: 323-334

Ruano R, Lazar DA, Cass DL, Zamora IJ, Lee TC, Cassady CI, Mehollin-Ray A, Welty S, Fernandes CJ, Haeri S, Belfort MA, Olutoye OO. Fetal lung volume and quantification of liver herniation by magnetic resonance imaging in isolated congenital diaphragmatic hernia. Ultrasound Obstet Gynecol 2014; 43: 662-669

Ruttenstock E, Wright N, Barrena S, Krickhahn A, Castellani C, Desai AP, Rintala R, Tovar J, Till H, Zani A, Saxena A, Davenport M. Best oxygenation index on day 1: a reliable marker for outcome and survival in infants with congenital diaphragmatic hernia. Eur J Pediatr Surg 2015; 25: 3-8

Safavi A, Lin Y, Skarsgard ED, Canadian Pediatric Surgery Network. Perinatal management of congenital diaphragmatic hernia: when and how should babies be delivered? Results from the Canadian Pediatric Surgery Network. J Pediatr Surg 2010; 45: 2334-2339

Schaible T, Kohl T, Reinshagen K, Brade J, Neff KW, Stressig R, Büsing KA. Right- versus left-sided congenital diaphragmatic hernia: postnatal outcome at a specialized tertiary care center. Pediatr Crit Care Med 2012; 13: 66-71

Scherer B, Moser EA, Brown JW, Rodefeld MD, Turrentine MW, Mastropietro CW. Vasoactive-ventilation-renal score reliably predicts hospital length of stay after surgery for congenital heart disease. J Thorac Cardiovasc Surg 2016; 152: 1423-1429

Schmidt AF, Rojas-Moscoso JA, Gonçalves FLL, Gallindo RM, Mónica FZ, Antunes E, Figueira RL, Sbragia L. Increased contractility and impaired relaxation of the left pulmonary artery in a rabbit model of congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Surg Int 2013; 29: 489-494

Schroeder L, Pommer K, Geipel A, Strizek B, Heydweiller A, Kipfmueller F, Mueller A. A comparative analysis of the Vasoactive-Inotropic Score, the Vasoactive-Ventilation-Renal Score, and the Oxygenation Index as outcome predictors in infants with a congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Pulmonol 2024; 59: 574-583

Schultz CM, DiGeronimo RJ, Yoder BA, Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Congenital diaphragmatic hernia: a simplified postnatal predictor of outcome. J Pediatr Surg 2007; 42: 510-516

Seetharamaiah R, Younger JG, Bartlett RH, Hirschl RB, Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Factors associated with survival in infants with congenital diaphragmatic hernia requiring extracorporeal membrane oxygenation: a report from the Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. J Pediatr Surg 2009; 44: 1315-1321

Shinkai T, Shima H, Solari V, Puri P. Expression of vasoactive mediators during mechanical ventilation in nitrofen-induced diaphragmatic hernia in rats. Pediatr Surg Int 2005; 21: 143-147

Shukla I, Hanson SJ, Yan K, Zhang J. Vasoactive-Inotropic Score and Vasoactive-Ventilation-Renal Score as Outcome Predictors for Children on Extracorporeal Membrane Oxygenation. Front Pediatr 2021; 9: 769932

Siebert JR, Haas JE, Beckwith JB. Left ventricular hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 1984; 19: 567-571

Sinha CK, Islam S, Patel S, Nicolaides K, Greenough A, Davenport M. Congenital diaphragmatic hernia: prognostic indices in the fetal endoluminal tracheal occlusion era. J Pediatr Surg 2009; 44: 312-316

Skari H, Bjornland K, Haugen G, Egeland T, Emblem R. Congenital diaphragmatic hernia: a meta-analysis of mortality factors. J Pediatr Surg 2000; 35: 1187-1197

Skarsgard ED, MacNab YC, Qiu Z, Little R, Lee SK. SNAP-II predicts mortality among infants with congenital diaphragmatic hernia. J Perinatol 2005; 25: 315-319

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

Snoek KG, Capolupo I, van Rosmalen J, Hout, Hout Lde J, Vijfhuize S, Greenough A, Wijnen RM, Tibboel D, Reiss IKM, Congenital Diaphragmatic Hernia EURO Consortium. Conventional Mechanical Ventilation Versus High-frequency Oscillatory Ventilation for Congenital Diaphragmatic Hernia: A Randomized Clinical Trial (The VICI-trial). Ann Surg 2016 b; 263: 867-874

Snoek KG, Capolupo I, Morini F, van Rosmalen J, Greenough A, van Heijst A, Reiss IKM, IJsselstijn H, Tibboel D, Congenital Diaphragmatic Hernia EURO Consortium. Score for Neonatal Acute Physiology-II Predicts Outcome in Congenital Diaphragmatic Hernia Patients. Pediatr Crit Care Med 2016 c; 17: 540–546

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

Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Associated malformations in cases with congenital diaphragmatic hernia. Genet Couns 2008; 19: 331-339

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

Tan Y-W, 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

Tenbrinck R, Tibboel D, Gaillard JL, Kluth D, Bos AP, Lachmann B, Molenaar JC. Experimentally induced congenital diaphragmatic hernia in rats. J Pediatr Surg 1990; 25: 426-429

Thébaud B, Tibboel D, Rambaud C, Mercier JC, Bourbon JR, Dinh-Xuan AT, Archer SL. Vitamin A decreases the incidence and severity of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia in rats. Am J Physiol 1999; 277: 423-429

Thiagarajan RR, Barbaro RP, Rycus PT, Mcmullan DM, Conrad SA, Fortenberry JD, Paden ML, ELSO member centers. Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016. ASAIO J 2017; 63: 60–67

Torfs CP, Curry CJ, Bateson TF, Honoré LH. A population-based study of congenital diaphragmatic hernia. Teratology 1992; 46: 555-565

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

Turek JW, Nellis JR, Sherwood BG, Kotagal M, Mesher AL, Thiagarajan RR, Patel SS, Avansino JR, Rycus PT, Mcmullan DM, Brogan TV. Shifting Risks and Conflicting Outcomes-ECMO for Neonates with Congenital Diaphragmatic Hernia in the Modern Era. J Pediatr 2017; 190: 163-168

Wilson JM, Lund DP, Lillehei CW, Vacanti JP. Congenital diaphragmatic hernia--a tale of two cities: the Boston experience. J Pediatr Surg 1997; 32: 401-405

Wright JCE, Budd JLS, Field DJ, Draper ES. Epidemiology and outcome of congenital diaphragmatic hernia: a 9-year experience. Paediatr Perinat Epidemiol 2011; 25: 144-149

Wung JT, James LS, Kilchevsky E, James E. Management of infants with severe respiratory failure and persistence of the fetal circulation, without hyperventilation. Pediatrics 1985; 76: 488-494

Zaiss I, Kehl S, Link K, Neff W, Schaible T, Sütterlin M, Siemer J. Associated malformations in congenital diaphragmatic hernia. Am J Perinatol 2011; 28: 211-218

Zalla JM, Stoddard GJ, Yoder BA. Improved mortality rate for congenital diaphragmatic hernia in the modern era of management: 15 year experience in a single institution. J Pediatr Surg 2015; 50: 524-527

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich beim Erstellen dieser Arbeit unterstützt haben.

Zunächst gilt ein großer Dank Herrn Professor Dr. med. Andreas Müller für die Vergabe des Themas und für die wissenschaftliche Betreuung dieser Studie.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Lukas Schröder für die hervorragende Betreuung der Arbeit bedanken. Die vielen Ratschläge sowie die konstruktive Durchsicht der Arbeit wusste ich sehr zu schätzen.

Abschließend danke ich ganz besonders meiner Familie und meinen Freunden für die Unterstützung in der gesamten Zeit.