

# **Vergleich verschiedener Oxygenierungsindices hinsichtlich ihres Einflusses auf das Outcome von Neugeborenen mit kongenitaler Zwerchfellhernie**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Lennart Simon Hale**

aus Kleve

2025

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. Florian Kipfmüller
2. Gutachter: Prof. Dr. Julian Luetkens

Tag der mündlichen Prüfung: 23.05.2025

Aus der Klinik für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin

Für meine Eltern



## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	7
<b>1. Deutsche Zusammenfassung</b>	9
1.1 Einleitung	9
1.2 Material und Methoden	11
1.2.1 Studienkohorte	11
1.2.2 Therapie	11
1.2.3 Position Blutabnahme	11
1.2.4 Berechnung Indices	12
1.2.5 ECMO	13
1.2.6 Klinischer Parameter	13
1.2.7 Statistische Analyse	14
1.3 Ergebnisse	14
1.3.1 Studienpopulation	14
1.3.2 Oxygenation Saturation Index	16
1.3.3 OI, HI und PaO <sub>2</sub>	19
1.3.4 Korrelation unter den Indices	20
1.4 Diskussion	22
1.5 Zusammenfassung	27
1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	28
<b>2. Veröffentlichung</b>	31
<b>3. Erklärung zum Eigenanteil</b>	32

**4. Danksagung**

## Abkürzungsverzeichnis

ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrom
AUC	Area under the curve
AV	Arterio-venös
BGA	Blutgasanalyse
BOI-D1	Best OI on Day 1
CDH	Congenital Diaphragmatic Hernia (Angeborene Zwerchfellhernie)
ECMO	Extra Corporal Membran Oxygenation
FiO <sub>2</sub>	inspiratorische Sauerstofffraktion
HI	Horowitz Index
MAP	Mean Airway Pressure (mittlere Atemwegsdruck)
NPV	Negativer prädiktiver Wert
OI	Oxygenation Index
OSI	Oxygenation Saturation Index (Sauerstoffsättigungsindex)
PaO <sub>2</sub>	Partial pressure of arterial oxygenation (Sauerstoffpartialdruck)
PaCO <sub>2</sub>	Partial pressure of CO <sub>2</sub> (Kohlendioxidpartialdruck)
PHTN	Pulmonary Hypertension (Pulmonare Hypertonie)
ROC	Receiver operating characteristics
SaO <sub>2</sub>	Oxygen saturation of the blood (Sauerstoffpartialdruck des Hämoglobins)

SpO <sub>2</sub>	Oxygen saturation by Pulsoxymeter (Sauerstoffsättigung)
VV	veno-venös

# 1. Deutsche Zusammenfassung

## 1.1 Einleitung

Bei der kongenitalen Zwerchfellhernie (CDH) kommt es aufgrund eines Defekts des Zwerchfells während der Entwicklung des Fötus zu einer Kompression von Herz und Lunge durch Organe aus dem Bauchraum, die durch die Lücke im Zwerchfell nach oben wandern. Dies führt unter anderem zu einer Hypoplasie der Lunge mit pulmonaler Hypertonie (PHTN) (Gupta et al., 2019). Am Herz treten regelhaft funktionelle und morphologische Einschränkungen auf, z. B. eine linksventrikuläre Hypoplasie (Patel et al., 2019), die in Kombination mit den oben genannten pathophysiologischen Veränderungen eine lebensbedrohliche Situation darstellen können. Die Zwerchfellhernie gehört mit einer Häufigkeit von 1:2000 bis 1:4000 (McGivern et al., 2015) zu den seltenen Erkrankungen im Neugeborenenalter, erfordert aber dennoch eine aufwändige intensivmedizinische Betreuung. Aufgrund der Lungenhypoplasie und der Insuffizienz der eigenen Atmungskapazität benötigen Neugeborene mit CDH in der überwiegenden Anzahl der Fälle eine Atemunterstützung, um die Oxygenierung und Decarboxylierung zu gewährleisten. In besonders schweren Fällen kann eine Unterstützung durch eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) erforderlich sein.

Die Letalität der betroffenen Kinder liegt derzeit noch bei knapp 30 % (Steger et al., 2003) was deutlich macht, dass die Behandlung dieser Neonaten weiter verbessert werden muss. Wie eine optimale Therapie der Betroffenen aussehen könnte, ist derzeit ein viel diskutiertes Thema. Der Trend geht heute zu einer vergleichsweise moderaten und damit schonenden Beatmung, die bis zu einem gewissen Grad eine Hyperkapnie zulässt (Guidry et al., 2012 und Boloker et al., 2002). Erreicht wird dies mit mittleren Atemdrücken (MAP) im Bereich von 12-17 cmH<sub>2</sub>O (Garcia et al., 2012).

Für die intensivmedizinische Versorgung dieser Patienten ist es lebenswichtig, die Leistungsfähigkeit der Lunge zu bestimmen. Ein wichtiger Bestandteil der Bestimmung und Bewertung der Lungenfunktion ist die Verwendung verschiedener Oxygenierungsindizes. Ein Oxygenierungsindex beschreibt die Kapazität der Lunge, das

Blut in Abhängigkeit von der Sauerstoffkonzentration der Atemluft mit Sauerstoff anzureichern. Jeder dieser Indizes berücksichtigt unterschiedliche Parameter und bietet daher unterschiedliche Interpretationsmöglichkeiten für die weitere medizinische Behandlung. Der derzeit am häufigsten verwendete Index ist der Oxygenierungsindex (OI), der z. B. nach dem CDH Euro Consortium bei einem Wert von  $> 40$  als Indikator für eine ECMO-Therapie dient (Snoek et al., 2016).

Wie eingangs angedeutet, befindet sich die Behandlung der betroffenen Neugeborenen in einem stetigen Entwicklungsprozess mit der Suche nach der bestmöglichen Therapie und den bestmöglichen Indikatoren für die Einleitung, Fortführung oder Anpassung der medizinischen Behandlung. Diese Anpassungen haben einen direkten Einfluss auf verschiedenste messbare Parameter des Kindes, die wiederum in die Berechnung der verschiedenen Indizes einfließen und deren Aussagekraft erheblich verändern können. So wird im Falle des OI mit einer konservativen und schonenden Beatmung durch die Anpassung des MAP bereits eine relevante Variable in der Berechnung des OI entscheidend beeinflusst. Dies und die kürzlich publizierten Studien, den Sauerstoffsättigungsindex (OSI) als Alternative zum OI in den klinischen Alltag zu integrieren (Horn-Oudshoorn et al., 2021), werfen die Frage auf, ob der OI durch Indizes wie den OSI oder den Horowitz-Index (HI) in Bezug auf die Mortalitätsprognose und die Notwendigkeit einer ECMO-Therapie ersetzt werden kann. Der OSI benötigt keine invasiv gemessene Konzentration des Blutsauerstoffs und könnte damit als schnell zu berechnende Alternative, bereits unmittelbar nach der Geburt, etabliert werden und gibt dem behandelnden Arzt eine akute Zustandseinschätzung über das Neugeborene ohne auf Werte aus dem Labor warten zu müssen.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss und den prädiktiven Wert verschiedener Oxygenierungsindizes auf das Outcome von Neonaten mit CDH zu bestimmen. Darüber hinaus ist es die Absicht, die Indizes miteinander zu vergleichen, Korrelationen herzustellen und wenn möglich, Empfehlungen zu geben, neue Indizes als Standardmessungen zu etablieren und die Relevanz einzelner Parameter hervorzuheben.

## 1.2 Material und Methoden

### 1.2.1 Studienkohorte

Als Grundlage dient die retrospektive Analyse von Patientendaten aus der Datenbank der Klinik für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin der Universitätsklinik Bonn der letzten zehn Jahre. Es wurden nur Daten von Neugeborenen eingeschlossen, die von einer isolierten Zwerchfellhernie betroffen waren. Dies führte dazu, dass 138 Neonaten zu der Studie zugelassen werden konnten.

### 1.2.2 Therapie

Das im CDH Euro Consortium (Snoek et al., 2016) beschlossene Behandlungsschema wurde auch hier angewandt und folgt einem standardisierten Verfahren. Die Voraussetzungen eine ECMO-Therapie einzuleiten, folgen ebenfalls dem in diesem Consortium beschlossenen Beschluss und bestehen aus einer präduktalen Sauerstoffsättigung  $< 85\%$  oder einer postduktalen Sättigung  $> 70\%$ , einem konstant vorhandenem OI 40, einem erhöhtem  $\text{PaCO}_2 > 70$  mmHg mit einem  $\text{pH} < 7,15$ . Einem inspiratorischen Spitzendruck  $\geq 28$  cmH<sub>2</sub>O oder mittlerem Atemwegsdruck  $\geq 17$  cmH<sub>2</sub>O oder anhaltende systemische Hypotonie (mittlerer arterieller Druck  $< 40$  mmHg), die auf eine Flüssigkeits- und inotrope Therapie nicht anspricht.

### 1.2.3 Position Blutabnahme

Aufgrund des fetalen Kreislaufes spielt der Ort der Blutentnahme eine maßgebliche Rolle für die spätere Interpretation der Werte. Es wird zwischen prä- und postduktalem Kreislauf unterschieden. Eine wesentliche Rolle bei der Unterscheidung spielt der Ductus arteriosus, der je nach Zustand bzw. Zeitpunkt offen oder geschlossen ist und somit den Sauerstoffgehalt und die Konzentration der Blutwerte beeinflussen kann. Im präduktalen Kreislauf wird die noch nicht voll funktionsfähige Lunge des Feten teilweise umgangen und das Blut fließt vom rechten Herzen über den Duktus arteriosus direkt in die Aorta. Dies ist besonders wichtig, wenn man beabsichtigt, die eigentliche

Lungenfunktion zu untersuchen. Aus diesem Grund und um eine mögliche Verfälschung der Blutwerte zu vermeiden, wurden die Blutentnahmestellen in eine prä- und postduktale Gruppe unterteilt. Blutentnahmen aus dem rechten Arm wurden der präduktalen Gruppe zugeordnet. Alle anderen Stellen wurden der postduktalen Gruppe zugeordnet. Die häufigsten Blutentnahmestellen waren die Arteria radialis, die Arteria umbilicalis und die Arteria femoralis.

#### 1.2.4 Berechnung Indices

Die zugrunde liegenden Messwerte stammen aus einer Kombination von arteriellen Blutgasanalysen (BGA) und pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigungsmessungen. Die BGA wird durch eine invasive Blutentnahme gewonnen. Die Pulsoxymetrie wird mit einem nichtinvasiven Clip am Finger oder Ohr läppchen gemessen.

Der OI wird berechnet, indem der mittlere Atemwegsdruck (MAP) durch den eingeatmeten Sauerstoffanteil ( $\text{FiO}_2$ ) und den arteriellen Sauerstoffpartialdruck ( $\text{PaO}_2$ ) dividiert wird. Der OI gilt als Maß für die Oxygenierung und Ventilation, da er sowohl den  $\text{PaO}_2$  als auch den MAP berücksichtigt. Ein höherer OI weist auf eine schwerere respiratorische Insuffizienz hin.

$$\text{OI} = \text{MAP (cmH}_2\text{O)} \times \text{FiO}_2 \times 100 / \text{PaO}_2 \text{ (mmHg)}$$

Der OSI wird berechnet, indem der MAP mit  $\text{FiO}_2$  und 100 multipliziert und durch die Sauerstoffsättigung dividiert wird. Der OSI wird als reines Sauerstoffmaß betrachtet und berücksichtigt nicht den  $\text{PaO}_2$ . Ein höherer Wert weist auf eine schwerere respiratorische Insuffizienz und eine mögliche Lungenschädigung hin.

$$\text{OSI} = \text{MAP (cmH}_2\text{O)} \times \text{FiO}_2 \times 100 / \text{SpO}_2$$

Der Horowitz-Index wird berechnet, indem der arterielle Sauerstoffpartialdruck  $\text{PaO}_2$  durch den eingeatmeten Sauerstoffanteil  $\text{FiO}_2$  dividiert wird. Je höher der HI, desto gesünder die Lunge.

$$\text{HI} = \text{PaO}_2 \text{ (mmHg)} / \text{FiO}_2$$

### 1.2.5 ECMO

Die ECMO ist eine extrakorporale Herz- und Lungenunterstützung, die in der Medizin eingesetzt wird, um die Funktion von Herz und Lunge vorübergehend zu ersetzen oder zu unterstützen. Das Blut wird durch eine Membran geleitet, die Sauerstoff zuführt und Kohlendioxid entfernt. Das mit Sauerstoff angereicherte Blut wird dann zurück in den Körper gepumpt, um die lebenswichtigen Organe mit ausreichend Sauerstoff zu versorgen (White A, Fan E., 2016). Die Begriffe "veno-venös"(VV) und "arterio-venös"(AV) beziehen sich auf verschiedene Arten der ECMO. Bei der veno-venösen ECMO wird das Blut aus einer Vene des Patienten entnommen, mit Sauerstoff angereichert und von Kohlendioxid befreit und über eine andere Vene wieder in den Körper des Patienten zurückgeführt. Die VV-ECMO wird in der Regel zur Unterstützung der Lungenfunktion eingesetzt, insbesondere wenn die Lunge nicht ausreichend Sauerstoff aufnehmen oder Kohlendioxid abgeben kann. Die AV-ECMO kann sowohl die Lungenfunktion als auch die Herzfunktion unterstützen, da das mit Sauerstoff angereicherte Blut direkt in den arteriellen Kreislauf zurückgeführt wird. Mit dieser Form der ECMO kann sowohl die Sauerstoffversorgung der Lunge als auch die Herzleistung unterstützt werden (Bernhardt et al., 2022). Die Wahl des geeigneten Verfahrens und ob CDH betroffene Kinder von einer solchen ECMO-Therapie überhaupt profitieren ist ein viel diskutiertes Thema (Kays et al., 2017). Knapp über 40 % der berücksichtigten Neugeborenen benötigten während des Krankenhausaufenthalts eine ECMO-Therapie. Da die ECMO die Lungenfunktion übernimmt, erklärt dies, warum der ECMO-Anschluss ein Endpunkt der Datenerhebung war.

### 1.2.6 Klinische Parameter

Die für die Berechnung der Indizes relevanten Parameter  $\text{PaO}_2$ , MAP,  $\text{FiO}_2$ , prä- und postduktales  $\text{SpO}_2$  wurden stündlich während der ersten 24 Stunden nach der Geburt oder bis zum Zeitpunkt des Todes, falls dieser innerhalb des ersten Lebenstages eintrat, erhoben.

### 1.2.7 Statistische Analyse

Für die Datenerhebung wurde Excel verwendet. Die statistische Auswertung der erhobenen Parameter erfolgte mit dem Programm SPSS (Version 29 IBM Corp. Armonk, NY, USA). Weitere statistische Werkzeuge zur Interpretation waren Sensitivität und Spezifität sowie receiver operating characteristic (ROC) - Analysen mit dem Ziel, einen vielversprechenden Cut-off-Wert zu identifizieren. Die Spearman-Korrelation wurde verwendet, um Zusammenhänge und Ähnlichkeiten zwischen den Indizes und dem PaO<sub>2</sub> aufzuzeigen. P-Werte < 0,05 wurden als statistisch signifikant angesehen.

## 1.3 Ergebnisse

### 1.3.1 Studienpopulation

Von den 138 in die Studie eingeschlossenen Neugeborenen hatten 120 (87 %) eine linksseitige CDH. Bei 81 von Ihnen wurde diese operiert und erfolgreich verschlossen. 56 der Kinder mussten an die ECMO angeschlossen werden und 32 der Kinder sind verstorben. Vier betroffene Kinder starben innerhalb ihrer ersten 24 Stunden nach Geburt und/oder konnten nicht an die ECMO angeschlossen werden. 82 Neonaten wurden der postduktalen und 44 der präduktalen Gruppe zugeordnet. Bei 12 Patienten konnte keine Dokumentation über den Ort der Blutentnahme gefunden werden. Eine Übersicht der demographischen Daten ist in Tabelle 1 zusammengestellt.

**Tab. 1:** Grundeigenschaften der insgesamt eingeschlossenen CDH-Kinder

<b>Gundeigenschaften der Neugeborenen</b>	
Gesamtzahl	n=138
männlich, n	86 (62.3 %)
Gestationsalter, w	37.9 [35.6-38.6]
Geburtsgewicht, kg	2.8 [2.4-3.3]
Linksseitige CDH, n	120 (87.0 %)
Liver-up CDH, n	75 (54.4 %)
FETO, n	29 (21.0 %)
Tag der Operation, Lebenstage	6 [4-8]
Patch-, n	81 (63.3 %)
<i>Höchster MAP, cm H<sub>2</sub>O</i>	14 [12-16]
ECMO, n	56 (40.6 %)
Früher Tod, n	4 (2.9 %)
Tod, n	32 (23.2 %)
Alter bei ECMO Start, Stunden	9.8 [6.4-20.4]
Dauer ECMO, Tage	8.6 [5.2-18.7]

Dargestellt entweder als Gesamtzahl (n) oder Median mit Interquartilsbereich.

Abkürzungen: CDH: Kongenitale Zwerchfellhernie; ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung; FETO: Fötaler endoluminaler Trachealverschluss; LHR: Verhältnis von Lunge zu Kopf. Modifiziert nach Hale et al., 2024.

### 1.3.2 Oxygenation Saturation Index

Der OSI wurde für alle 138 Neonaten in den Stunden 1, 2, 3, 4, 6, 12 und 24 nach der Geburt berechnet. Ziel war es, potentielle Cut-off-Werte zu identifizieren, die hinsichtlich Sensitivität und Spezifität überzeugen und einen generellen Überblick über die Prognosefähigkeit des Indexes geben können. Hierbei wurde zusätzlich zwischen prä- und postduktal differenziert.

Das vielversprechendste Ergebnis bei den präduktalen Werten konnte für die sensitive Vorhersage der Notwendigkeit einer ECMO-Therapie erzielt werden, d.h. Kinder, die eine ECMO benötigen, werden korrekt als solche erkannt. Ebenso können alle Ergebnisse als signifikant angesehen werden, da mit Ausnahme der ersten Lebensstunde ( $p < 0.025$ ) alle anderen Werte einen P-Wert unter 0.001 erreichen. In der ersten Lebensstunde konnten nur 39 Neugeborene eingeschlossen werden, mit denen aber bei einem Cut-off von 11,5 bis 12 eine Sensitivität von knapp 80 % nachgewiesen werden konnte. Erstaunlicherweise wurden die statistischen Daten mit zunehmender Lebensstunde und Patientenzahl noch besser und erreichten in der 12. und 24. Lebensstunde eine Sensitivität von 96,7 % bei einem negativen prädiktiven Wert (NPV) von 96 %. Der Cut-off-Wert wurde auf 10 festgelegt. Bei der ROC-Analyse lagen die area under the curve (AUC) - Werte im Bereich von 0.722 bis 0.952.

Im Bereich der Mortalität sind die Daten der ersten Stunde hervorzuheben, da hier eine Mortalität bei einem Cut-off von 16,5 mit einer Sensitivität von 100 % erreicht werden konnte. Der NPV beträgt ebenfalls 100 %. Im Laufe des Tages sinken die Cut-off-Werte ebenso wie die Sensitivität und Spezifität. Bei OSI-Werten zwischen 12 und 13 in Stunden zwei bis 24 liegen Sensitivität und Spezifität zwischen 73 % und 84 %. Die Ergebnisse werden durch den NPV bestätigt, der in keiner Stunde unter 90 % fällt und somit die Kinder identifiziert, die tatsächlich überleben werden. Für die Mortalität liegt die AUC zwischen 0.844 und 0.954.

Die postduktalen OSI-Werte der Neonaten wurde ebenfalls in den Stunden 1, 2, 3, 4, 6, 12 und 24 nach der Geburt ermittelt. Ziel war es auch hier, Cut-off-Werte mit hoher

Sensitivität und Spezifität zu identifizieren, die die Vorhersage einer notwendigen ECMO-Therapie oder der Mortalität ermöglichen.

Bereits in der ersten Lebensstunde konnte bei einem Cut-off von 12 eine Sensitivität von 100 % erreicht werden, wobei die Spezifität in dieser frühen Phase jedoch bei lediglich 42,9 % lag. Mit zunehmender Lebenszeit verbesserten sich sowohl Sensitivität als auch Spezifität deutlich. In der 12. und 24. Lebensstunde war ein OSI-Cut-off von 12,1 optimal, wobei eine Sensitivität von 88,1 % und eine Spezifität von 93,5 % erzielt wurden. Dies spiegelt sich auch in einem sehr hohen negativen prädiktiven Wert (NPV) von über 91 % wider, was bedeutet, dass nahezu alle Patienten mit niedrigeren OSI-Werten keinen ECMO-Bedarf hatten.

Im Hinblick auf die Mortalität zeigten die postduktalen OSI-Werte eine gute Vorhersagekraft, insbesondere in den ersten Lebensstunden. Ein Cut-off von 21,0 in der ersten Stunde erreichte eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 95,8 %. Mit zunehmender Zeit sanken die optimalen Cut-off-Werte, ebenso wie Sensitivität und Spezifität. In den Stunden 12 und 24 lag der optimale Cut-off-Wert bei 13,0, was mit einer Sensitivität von 80,2 % und einer Spezifität von 71,9 % einherging. Besonders hervorzuheben ist jedoch der hohe NPV, der zu jeder Stunde über 90 % lag. Dies unterstreicht die Zuverlässigkeit des OSI zur Identifikation von Kindern, die mit hoher Wahrscheinlichkeit überleben werden.

**Tab. 2:** Prognostischer Wert OSI für die klinischen Endpunkte ECMO und Mortalität

Resultat	Stunde	AUC	Inkludierte Anzahl Neonaten (n)	p-Wert	Cut-off	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
ECMO	OSI 1	0.722 [0.528-0.916]	39	0.025	11.5	81.8 %	46.4 %	37.5 %	86.7 %
	OSI 1-2	0.814 [0.734-0.894]	104	<0.001	12.0	79.6 %	63.6 %	66.1 %	77.8 %
	OSI 1-3	0.837 [0.769-0.905]	121	<0.001	12.0	80.4 %	69.2 %	69.2 %	80.4 %
	OSI 1-4	0.841 [0.775-0.906]	131	<0.001	11.5	88.1 %	66.7 %	68.4 %	87.3 %
	OSI 1-6	0.882 [0.828-0.936]	138	<0.001	11.5	85.0 %	73.7 %	71.8 %	86.2 %
	OSI 1-12	0.934 [0.895-0.973]	138	<0.001	10.0	96.7 %	66.2 %	69.4 %	96.2 %
	OSI 1-24	0.952 [0.921-0.984]	138	<0.001	10.0	96.7 %	77.9 %	77.6 %	96.8 %
Mortalität	OSI 1	0.954 [0.887-1.021]	39	<0.001	16.5	100.0 %	91.7 %	50.0 %	100.0 %
	OSI 1-2	0.844 [0.761-0.928]	104	<0.001	13.0	79.2 %	75.0 %	48.7 %	92.3 %
	OSI 1-3	0.839 [0.764-0.915]	121	<0.001	13.0	75.3 %	75.0 %	47.7 %	90.9 %
	OSI 1-4	0.849 [0.778-0.920]	131	<0.001	12.5	74.3 %	73.3 %	45.8 %	90.4 %
	OSI 1-6	0.845 [0.774-0.916]	138	<0.001	12.5	76.0 %	75.0 %	49.0 %	90.8 %
	OSI 1-12	0.862 [0.797-0.926]	138	<0.001	12.0	73.6 %	84.4 %	49.0 %	94.0 %
	OSI 1-24	0.862 [0.798-0.926]	138	<0.001	12.5	77.4 %	75.0 %	50.0 %	91.1 %

Abkürzungen: OSI: Sauerstoffsättigungsindex; AUC: Fläche unter der Kurve, PPV: Positiv prädiktiver Wert, NPV: Negativ prädiktiver Wert. Modifiziert nach Hale et al., 2024.

### 1.3.3 OI, HI und PaO<sub>2</sub>

Für die Untersuchung der Mortalitätsprognose wurden hierzu 82 Neonaten untersucht, die der postduktalen Gruppe zugeordnet wurden. Ausschlaggebend sind hier die höchsten HI- und PaO<sub>2</sub>-Werte und die niedrigsten OI- und OSI-Werte. Wie in der stündlichen Einzelauswertung konnte auch hier der niedrigste OSI-Wert von 10 zusammen mit dem NPV mit einer Sensitivität von 80 % und einem NPV von 93,8 % besonders überzeugen. Bei einem OI von 18 konnte eine Spezifität von 90,9 % und ein NPV von 94 % erreicht werden. Bei den höchsten Werten von PaO<sub>2</sub> und HI von 70 wurden für beide identische Werte erzielt. Besonders hervorzuheben ist die Spezifität von 89,4 % bei einem immer noch guten NPV von 72 %.

**Tab. 3:** Prädiktiver Wert verschiedener Oxygenierungsindizes für die Mortalität.

Mortalität	AUC	Inkludierte Anzahl an Neonaten (n)		p-Wert	Cut-off	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
Niedrigster OI	0.835 [0.708-0.961]	82		<0.001	18.0	75.0 %	90.9 %	66.7 %	93.8 %
Niedrigster OSI	0.827 [0.728-0.927]	82		<0.001	10.0	80.0 %	71.2 %	38.7 %	94.0 %
Höchster HI	0.810 [0.659-0.961]	82		<0.001	70.0	61.1 %	89.4 %	68.8 %	72.0 %
Höchster PaO <sub>2</sub>	0.814 [0.664-0.965]	82		<0.001	70.0	61.1 %	89.4 %	68.8 %	72.0 %

Zu Vergleichszwecken wurden nur postduktale Werte berücksichtigt.

Abkürzungen: OI: Oxygenierungsindex, HI: Horowitz-Index, PaO<sub>2</sub>: Partialdruck der arteriellen Oxygenierung, OSI: Oxygenierungssättigungsindex, AUC: Fläche unter der Kurve; PPV: positiver prädiktiver Wert, NPV: negativer prädiktiver Wert. Modifiziert nach Hale et al., 2024.

### 1.3.4 Korrelationen unter den Indices

In einem letzten Schritt wurde die Korrelation zwischen OSI, OI, PaO<sub>2</sub> und HI analysiert. Die Korrelationen sind jeweils als signifikant einzustufen und erreichen einen P-Wert von < 0,001. Die größte Korrelation konnte zwischen dem höchsten OI und dem niedrigsten PaO<sub>2</sub> und HI nachgewiesen werden. Die Werte in allen drei Gruppen (gemischt, post-, präduktal) lagen in einem Bereich von 0.922 bis 0.974. Dieser Zusammenhang wurde in der Tabelle 4 weiter veranschaulicht, indem der OI mit dem HI bzw. dem PaO<sub>2</sub> korreliert wurde. Da zur Berechnung des HI ein FiO<sub>2</sub> benötigt wird und dieser in fast allen Fällen 1.0 liegt bzw. 100 % beträgt, kann PaO<sub>2</sub> mit dem HI gleichgesetzt werden. Abhängig von den gewählten MAPs kann auch hier eine Korrelation nachgewiesen werden. Ebenfalls eine deutliche Korrelation zeigten der höchste OSI-Wert und der höchste HI-Wert. Dieser lag je nach untersuchter Gruppe zwischen 0.824 und 0.892. Die vermeintlich schlechteste Korrelation haben OSI und PaO<sub>2</sub> bzw. HI, hier liegt die Spearman-Korrelation zwischen 0.665 und 0.741.

**Tab. 4:** Spearman-Rangkorrelationskoeffizient zwischen den Oxygenierungsindizes für die drei verschiedenen Kohorten: prä- und postduktal und gemischt prä- und postduktal.

Prä- and postduktaler Zugang (n=138)	Höchster OSI-prä	Höchster OSI-post	Höchster OI	Niedrigster PaO <sub>2</sub>	Niedrigster Horowitz
Höchster OSI-prä		0.941 (p<0.001)	0.829 (p<0.001)	-0.665 (p<0.001)	-0.708 (p<0.001)
Höchster OSI-post	0.941 (p<0.001)		0.832 (p<0.001)	-0.685 (p<0.001)	-0.727 (p<0.001)
Höchster t OI	0.892 (p<0.001)	0.832 (p<0.001)		-0.931 (p<0.001)	-0.963 (p<0.001)
Niedrigster PaO <sub>2</sub>	-0.665 (p<0.001)	-0.685 (p<0.001)	-0.931 (p<0.001)		0.969 (p<0.001)
Niedrigster Horowitz	-0.708 (p<0.001)	-0.727 (p<0.001)	-0.963 (p<0.001)	0.969 (p<0.001)	

Präduktal Zugang (n=44)	Höchster OSI-prä	Höchster OSI-post	Höchster OI	Niedrigster PaO <sub>2</sub>	Niedrigster Horowitz
Höchster OSI-prä		0.946 (p<0.001)	0.824 (p<0.001)	-0.671 (p<0.001)	-0.722 (p<0.001)
Höchster OSI-post	0.946 (p<0.001)		0.835 (p<0.001)	-0.707 (p<0.001)	-0.741 (p<0.001)
Höchster OI	0.824 (p<0.001)	0.835 (p<0.001)		-0.922 (p<0.001)	-0.964 (p<0.001)
Niedrigster PaO <sub>2</sub>	-0.671 (p<0.001)	-0.707 (p<0.001)	-0.922 (p<0.001)		0.963 (p<0.001)
Niedrigster Horowitz	-0.722 (p<0.001)	-0.741 (p<0.001)	-0.964 (p<0.001)	0.963 (p<0.001)	

Postduktaler Zugang (n=82)	Höchster OSI-prä	Höchster OSI-post	Höchster OI	Niedrigster PaO <sub>2</sub>	Niedrigster Horowitz
Höchster OSI-prä		0.952 (p<0.001)	0.841 (p<0.001)	-0.708 (p<0.001)	-0.738 (p<0.001)
Höchster OSI-post	0.952 (p<0.001)		0.822 (p<0.001)	-0.683 (p<0.001)	-0.728 (p<0.001)
Höchster OI	0.841 (p<0.001)	0.822 (p<0.001)		-0.945 (p<0.001)	-0.967 (p<0.001)
Niedrigster PaO <sub>2</sub>	-0.708 (p<0.001)	-0.683 (p<0.001)	-0.945 (p<0.001)		0.974 (p<0.001)
Niedrigster Horowitz	-0.738 (p<0.001)	-0.728 (p<0.001)	-0.967 (p<0.001)	0.974 (p<0.001)	

Die höchsten und niedrigsten Werte wurden in den ersten 24 Stunden des Lebens erzielt. Abkürzungen: OSI: Sauerstoffsättigungsindex, OI: Oxygenierungsindex, PaO<sub>2</sub>: Partialdruck der arteriellen Oxygenierung, Horowitz: Horowitz-Index. Modifiziert nach Hale et al., 2024.

## 1.4 Diskussion

Die Notwendigkeit eines zuverlässigen Indexes zur Vorhersage einer ECMO-Therapie bei Neugeborenen mit CDH, wird durch die Tatsache unterstrichen, dass 30 - 40 % der betroffenen Kinder während ihres Krankenhausaufenthaltes mit einer ECMO behandelt werden. Auch wenn die ECMO-Therapie, auf Grund fehlender randomisierter-kontrollierter Studien, bis heute teilweise kontrovers diskutiert wird und Studien wie die von Turek et al. aus dem Jahr 2017 berichten, dass das Überleben von Kindern mit CDH unter ECMO-Therapie im zeitlichen Verlauf eher zurückgegangen ist, gibt es Studien, die für einen Überlebensvorteil durch die ECMO-Therapie sprechen (Schaible et al., 2010). Insbesondere wenn Kinder frühzeitig an Zentren überwiesen werden, die sich mit der ECMO-Therapie auskennen, scheint das Überleben der betroffenen Kinder davon zu profitieren (Schaible et al., 2010).

Die am weitesten verbreiteten Kriterien zur Einleitung einer ECMO Therapie bei Neugeborenen mit CDH sind in den Behandlungs-Empfehlungen des CDH Euro Konsortiums publiziert (Snoek et al., 2015). Dabei spielt der OI als etablierter und verlässlicher Wert eine wichtige Rolle, der als Prognosefaktor für die Mortalität verwendet werden kann. Hilfreich zur Abschätzung des Mortalitätsrisikos ist beispielsweise der "Best OI on day 1 (BOI-D1)", der in Studien mit Werten um 40 und 82 am ersten Lebenstag eine signifikante Vorhersagekraft bezüglich der Mortalität bis Tag 28 besitzt (Sinha et al., 2009 und Ruttenstock et al., 2015). Zusätzlich ist ein hoher OI mit einer hohen Sterblichkeit assoziiert und prognostiziert mit jeder Erhöhung um eine ganze Zahl einen Anstieg der Mortalität um fünf Prozent. Ebenso ist ein hoher OI mit einem längeren Krankenaufenthalt und einer intensivierten Beatmung assoziiert (Bruns et al., 2018).

Die hier zugrundeliegende Studie verfolgt einen umgekehrten Ansatz und beschreibt in Tabelle 3 die niedrigsten („best“) in den ersten 24 Stunden gemessenen OI und berücksichtigt damit nicht die schlechteste Oxygenierungssituation, sondern prognostiziert das Überleben des Neugeborenen basierend auf der potentiell besten Lungenkapazität. Der festgelegte Cut-off Wert von 18 zeigt eine hohe Spezifität von 90 % und ein hohes NPV von 93,8 % und identifiziert relativ akkurat die Neugeborenen, die überleben werden.

Neuere Studien aus den Jahren 2022 und 2023 untersuchten den OSI als alternativen Index in der klinischen Entscheidungsfindung bei Neugeborenen mit CDH (Horn-Oudshoorn et al., 2022 und 2023). Im Hinblick auf die potenzielle Einleitung einer ECMO konnte der OSI in stündlichen Bestimmungen überzeugen. Dabei wurde ein signifikanter Unterschied zwischen prä- und postduktalen OSI-Werten festgestellt. Postduktale Werte wiesen tendenziell höhere Cut-off-Werte auf, was durch die stärkere Beimischung von sauerstoffarmem Blut aus dem systemisch-venösen Kreislaufbereich (Rechts-Links-Shunting über den Ductus arteriosus) erklärbar ist. Gleichzeitig erwiesen sich die postduktalen Werte als präziser bei der Identifikation von Patienten, die keine ECMO-Therapie benötigten, was die klinische Entscheidungsfindung weiter unterstützt. Die in der vorgelegten Studie präsentierten Ergebnisse, mit einer mit zunehmenden Lebensalter ansteigenden Sensitivität und ein NPV von nahezu 100 % bestätigen die Ergebnisse von Hale et al. 2024. Die frühzeitige Etablierung und regelmäßige Bestimmung des OSI basierend auf gemessenen Werte könnte eine frühzeitige Verlegung in ein spezialisiertes Zentrum, sowie die rechtzeitige Planung einer ECMO-Therapie ermöglichen, wodurch die Überlebenschancen von Neonaten mit CDH signifikant gesteigert werden könnten.

Die Unterscheidung beim  $\text{PaO}_2$  zwischen prä- und postduktalen Werten ist wichtig, da aufgrund der Verbindung zwischen Lungen- und Körperkreislauf im Rahmen eines vorliegenden Rechts-Links-Shunts Unterschiede in der Sättigungsmessung vorliegen können. Liegt ein solcher Shunt vor, sind die Sauerstoffsättigung, der pH-Wert des Blutes und der postduktale  $\text{PaO}_2$  in der Regel niedriger, als die präduktalen Werte. Aufgrund dieser intraindividuellen Unterschiede der Messwerte wurde die vorliegende Kohorte in drei Gruppen eingeteilt und die Analyse der Tagesmaxima auf die postduktale Gruppe beschränkt, da diese Untergruppe mit 82 Neonaten das größte Kollektiv darstellt. Die potenziellen Unterschiede zwischen prä- und postduktalen  $\text{PaO}_2$ -Werten sollte auch hier in weiteren Studien untersucht werden. Ein postduktaler  $\text{PaO}_2$ -Grenzwert von 70mmHg ergab eine Spezifität von 89,4 %, was auch in diesem Fall ein signifikantes Ergebnis darstellt. Betrachtet man die Berechnung der einzelnen Indizes, so ist der  $\text{PaO}_2$  für die Berechnung des OI und des HI notwendig und erklärt somit die sehr hohe Korrelation in allen drei Gruppen, definiert als prä-, postduktal und gemischte Kohorte. Folglich kann, basierend auf den vorgelegten Ergebnissen, auch der  $\text{PaO}_2$

isoliert für eine erste Einschätzung des Krankheitszustandes eines Neugeborenen mit CDH verwendet werden.

Ein weiterer untersuchter Index, der den  $\text{PaO}_2$  als Berechnungsgrundlage verwendet, ist der Horowitz-Index. Dieser Quotient wird seit langem zur Beurteilung des "Acute Respiratory Distress Syndrome" (ARDS) bei Erwachsenen und älteren pädiatrischen Patienten verwendet, einer Erkrankung, die eine akute Lungenschädigung darstellt und je nach Schwere der Hypoxämie in verschiedene Grade eingeteilt wird (Bernard et al., 1994). Der HI wird ebenfalls zum Monitoring der Beatmung verwendet. Auch beim ARDS hat sich gezeigt, dass eine schonende Beatmung, mögliche Folgeschäden an der Lunge verhindern kann und mit einer niedrigeren Mortalität assoziiert ist (Fan et al., 2018). All diese Aspekte sind, wenn auch mit Einschränkungen, auf Kinder mit CDH übertragbar und anwendbar. Insbesondere in der hier diskutierten Thematik der Lungenfunktion und der Sauerstoffversorgung des Blutes. Diese Überlegung kann durch die signifikanten Korrelationen zu den anderen Indizes und zum  $\text{PaO}_2$  unterstützt werden. Besonders hervorzuheben ist hier die Korrelation zum OI, der in den letzten Jahrzehnten als der am häufigsten verwendete Index zur Beurteilung des Krankheitsschweregrades von Neugeborenen mit CDH herangezogen wird. Hinsichtlich der Mortalitätsprognose konnte ein in den ersten 24 Lebensstunden gemessener HI  $>70$  mit einer Spezifität von 89,4 % das Überleben des Neugeborenen vorhersagen. Diese Ergebnisse zeigen, dass der HI ein alternativer Index zur Prognoseeinschätzung bei Neugeborenen mit CDH sein könnte.

Ein wiederkehrender und zentraler Aspekt in der Therapie der CDH ist die Beatmung und Ventilation, welche bereits mehrfach thematisiert wurde. Der aktuell therapeutische Ansatz fokussiert sich zunehmend auf eine lungenschonende Beatmung, die eine moderate Hyperkapnie toleriert, um die bereits fragile, hypoplastische Lunge nicht zusätzlich zu schädigen. Besonders hervorzuheben ist dabei die Reduktion des MAPs, da diese einen direkten Einfluss auf OI und HI ausüben kann. Theoretisch kann ein höherer MAP zu einer verbesserten Alveolaröffnung und somit zu besseren  $\text{PaO}_2$ -Werten führen. Ein zu hoher MAP birgt die Gefahr, dass alveolären Kapillaren komprimiert werden, wodurch der pulmonale Gefäßwiderstand erhöht und nachfolgend eine Reduktion der Beatmungsintensität erforderlich macht (Johng et al., 2023). Daher

ist es essenziell, die Beatmungsparameter systematisch in die Analyse und Interpretation der gemessenen Daten und Indizes einzubeziehen.

Nach der ausführlichen Diskussion der ECMO-Prognose soll abschließend der OSI und dessen prognostische Bedeutung für Mortalitätsprädiktion hervorgehoben werden. Ein bisher weniger behandelter Aspekt, der die Stärke des OSI unterstreicht, ist dessen hohe diagnostische Genauigkeit in der ersten Stunde post partum. Bei einem Cut-off von 16,5 zeigte der OSI eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 91,7 %, was eine hohe statistische Signifikanz aufweist und für den klinischen von Bedeutung ist. Allerdings ist der hoch gewählte Cut-off kritisch zu bewerten, da er möglicherweise durch die individuelle Ausgangssituation des Neugeborenen und dessen spezifische Anpassungsreaktion an die extrauterine Umgebung beeinflusst wird. Eine adäquate und individualisierte Therapie kann in den folgenden Lebensstunden dazu beitragen, dass sich die gemessenen Werte den Normwerten annähern (Horn-Oudshoorn et al., 2020).

Die in der Studie zu jedem Zeitpunkt gemessenen signifikanten Werte und die definierten Cut-off-Werte bestätigen den prognostischen Nutzen des OSI für die klinischen Endpunkte ECMO-Indikation und Mortalität. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass ein prä-/postduktaler SpO<sub>2</sub>-Unterschied von  $\geq 8\%$  mit einem signifikant erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden war (32,5 % vs. 10,5 %,  $p = 0,004$ ). Dies betont die Bedeutung der simultanen Messung prä- und postduktale Werte für eine präzise klinische Risikoeinschätzung. Ähnliche Cut-off-Werte, wie beispielsweise  $> 13$  in der sechsten Stunde post partum, wurden in der Studie von Gopal et al. (Gopal et al., 2023) definiert und erwiesen sich ebenfalls als signifikant für die Vorhersage von Mortalität und der Notwendigkeit einer ECMO-Therapie. In der gleichen Studie konnte zudem eine Korrelation zwischen OI und OSI nachgewiesen werden. Auch die vorliegende Studie zeigt eine starke Korrelation zwischen beiden Parametern, was die prognostische Relevanz des OSI weiter untermauert und dessen Vergleichbarkeit mit dem OI bestätigt. In Bezug auf die grundsätzliche Frage, ob der OSI als Alternative zum OI etabliert werden kann, erscheint die Schlussfolgerung auf Basis der vorhandenen Daten und deren Interpretation gerechtfertigt. Die Kombination prä- und postduktaler OSI-Werte bietet eine wertvolle Erweiterung der Risikostratifizierung: Präduktale Werte sind besonders für die frühzeitige Identifikation von Hochrisikopatienten geeignet, während

postduktale Werte aufgrund ihrer höheren Spezifität zusätzliche Sicherheit bieten um Patienten ohne ECMO-Bedarf zu identifizieren. Die simultane Auswertung beider Messorte erlaubt somit ein umfassenderes klinisches Monitoring und eine optimierte Therapieplanung. Ein entscheidender Vorteil des OSI liegt in der nichtinvasiven und schnellen Messung, die ohne Blutentnahme und Laboranalyse auskommt. Darüber hinaus ermöglicht der OSI eine zeitnahe Beurteilung des Neugeborenen, selbst in Situationen, in denen die Anlage eines arteriellen Zugangs nicht möglich ist. Auch in infrastrukturell schwächer ausgestatteten Krankenhäusern kann der OSI dazu beitragen, die Notwendigkeit einer Verlegung in ein spezialisiertes Zentrum zu beurteilen und somit den Anspruch an eine individualisierte Therapie zu erfüllen.

Kritisch anzumerken ist die Abhängigkeit des OSI von den pulsoxymetrisch ermittelten  $SpO_2$ -Werten. Eine aktuelle Studie von Aoki et al. (Aoki et al., 2023) weist auf eine mögliche Verzerrung dieser Messwerte bei pigmentierter Haut hin, wobei systematisch zu hohe  $SpO_2$ -Werte gemessen wurden, während die Kontrollmessungen signifikant niedrigere  $SaO_2$ -Werte zeigten. Dies könnte dazu führen, dass kritisch kranken Kindern aufgrund falsch positiver hoher Werte die notwendige Behandlung vorenthalten würde. Darüber hinaus können pathologische Faktoren wie Durchblutungsstörungen, Anämie oder fortschreitende sauerstoffrefraktäre Oxygenierungsstörungen (z. B. Methämoglobinämie) die Pulsoxymetriemessung beeinflussen (Gerstmann et al., 2003 und Wackernagel et al., 2020). Weitere Forschung auf diesem Gebiet ist dringend erforderlich.

Abschließend ist die Größe und Zusammensetzung des Patientenkollektivs, das der untersuchten Studie zugrunde liegt, besonders hervorzuheben. Vergleichbare Studien, wie die von Horn-Oudshoorn, basieren häufig auf Kohorten von weniger als 50 Patienten. Die bereits zitierte Studie von Gopal et al. konnte auf Daten aus einem Pool von 180 Patienten zurückgreifen und erzielte vergleichbare Ergebnisse wie die vorgelegte Studie.

## 1.5 Zusammenfassung

Die kongenitale Zwerchfellhernie (CDH) ist eine komplexe neonatale Erkrankung, bei der die pulmonale Hypoplasie und die pulmonale Hypertonie zu einer erheblichen respiratorischen Beeinträchtigung führen können. Die intensivmedizinische Behandlung erfordert häufig eine frühzeitige Beurteilung des Lungenzustandes, um therapeutische Maßnahmen wie die Einleitung einer ECMO-Therapie zu planen.

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, den prognostischen Wert verschiedener Oxygenierungsindizes - insbesondere des Oxygenation Saturation Index, des Oxygenation Index und des Horowitz Index - im Hinblick auf die Mortalität und die Notwendigkeit einer ECMO-Therapie bei Neugeborenen mit CDH zu untersuchen. Die zentrale Hypothese war, dass der nicht-invasiv messbare OSI eine vergleichbare prognostische Aussagekraft wie die etablierten, invasiv zu erhebenden Indizes besitzt und somit eine praktikable Alternative im klinischen Alltag darstellen kann.

In die Analyse wurden 138 Neugeborene mit isolierter CDH eingeschlossen. Es zeigten sich signifikante Korrelationen zwischen den untersuchten Indizes. Insbesondere der OSI überzeugte durch eine hohe Sensitivität und einen hohen negativen prädiktiven Wert in der Vorhersage sowohl der Mortalität als auch der Notwendigkeit einer ECMO. Es konnten differenzierte Cut-off-Werte für prä- und postduktale Messpunkte ermittelt werden. So zeigte ein OSI-Wert  $\geq 16,5$  in der ersten Lebensstunde eine Sensitivität und Spezifität von jeweils über 90 % für die Erkennung eines erhöhten Mortalitätsrisikos.

Die Studie zeigt, dass der OSI als valider Parameter zur frühzeitigen Abschätzung des Krankheitsverlaufs bei CDH-Neugeborenen eingesetzt werden kann - insbesondere dann, wenn eine invasive Blutgasanalyse nicht unmittelbar möglich ist. Aufgrund seiner einfachen Anwendbarkeit und schnellen Verfügbarkeit leistet der OSI einen wertvollen Beitrag zur initialen Risikostratifizierung.

Ein Ausblick auf zukünftige Forschungsarbeiten umfasst die Validierung der ermittelten Cut-off-Werte in prospektiven Multicenter-Studien.

## 1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Aoki KC, Barrant M, Gai MJ, Handal M, Xu V, Mayrovitz HN. Impacts of Skin Color and Hypoxemia on Noninvasive Assessment of Peripheral Blood Oxygen Saturation: A Scoping Review. *Cureus* 2023; 15(9): e46078.

Bernhardt AM, Schrage B, Schroeder I, Trummer G, Westermann D, Reichenspurner H. Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Dtsch Arztebl Int* 2022; 119(13): 235-244.

Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(3 Pt 1): 818-824.

Boloker J, Bateman DA, Wung JT, Stolar CJ. Congenital diaphragmatic hernia in 120 infants treated consecutively with permissive hypercapnea/spontaneous respiration/elective repair. *J Pediatr Surg* 2002; 37(3): 357-366.

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(9): 1675-1680.

Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute Respiratory Distress Syndrome: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA* 2018; 319(7): 698-710.

Garcia A, Stolar CJ. Congenital diaphragmatic hernia and protective ventilation strategies in pediatric surgery. *Surg Clin North Am* 2012; 92(3): 659-668.

Gerstmann D, Berg R, Haskell R, Brower C, Wood K, Yoder B, Greenway L, Lassen G, Ogden R, Stoddard R, Minton S. Operational evaluation of pulse oximetry in NICU patients with arterial access. *J Perinatol* 2003; 23(5): 378-383.

Gien J, Kinsella JP. Differences in preductal and postductal arterial blood gas measurements in infants with severe congenital diaphragmatic hernia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016; 101(4): F314-F318.

Guidry CA, Hranjec T, Rodgers BM, Kane B, McGahren ED. Permissive hypercapnia in the management of congenital diaphragmatic hernia: our institutional experience. *J Am Coll Surg* 2012; 214(4): 640-645, 647.e1; discussion 646-647.

Gupta VS, Harting MT. Congenital diaphragmatic hernia-associated pulmonary hypertension. *Semin Perinatol* 2020; 44(1): 151-167.

Hari Gopal S, Martinek KF, Holmes A, Hagan JL, Fernandes CJ. Oxygen saturation index: an adjunct for oxygenation index in congenital diaphragmatic hernia. *J Perinatol* 2023; 43(12): 1593-1598.

Horn-Oudshoorn EJJ, Knol R, Te Pas AB, Hooper SB, Cochijs-den Otter SCM, Wijnen RMH, Schaible T, Reiss IKM, DeKoninck PLJ. Perinatal stabilisation of infants born with congenital diaphragmatic hernia: a review of current concepts. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2020; 105(4): 449-454.

Horn-Oudshoorn EJJ, Vermeulen MJ, Knol R, Te Pas AB, Cochijs-den Otter SCM, Schnater JM, Reiss IKM, DeKoninck PLJ. The Oxygen Saturation Index as Early Predictor of Outcomes in Congenital Diaphragmatic Hernia. *Neonatology* 2023; 120(1): 63-70.

Horn-Oudshoorn EJJ, Vermeulen MJ, Crossley KJ, Cochijs-den Otter SCM, Schnater JM, Reiss IKM, DeKoninck PLJ. Oxygen Saturation Index in Neonates with a Congenital Diaphragmatic Hernia: A Retrospective Cohort Study. *Neonatology* 2022; 119(1): 111-118.

Johng S, Fraga MV, Patel N, Kipfmueller F, Bhattacharya A, Bhombal S. Unique Cardiopulmonary Interactions in Congenital Diaphragmatic Hernia: Physiology and Therapeutic Implications. *Neoreviews* 2023; 24(11): e720-e732.

Kays DW. ECMO in CDH: Is there a role? *Semin Pediatr Surg* 2017; 26(3): 166-170.

McGivern MR, Best KE, Rankin J, Wellesley D, Greenlees R, Addor MC, et al. Epidemiology of congenital diaphragmatic hernia in Europe: a register-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100: F137-F144.

Patel N, Massolo AC, Kipfmueller F. Congenital diaphragmatic hernia-associated cardiac dysfunction. *Semin Perinatol* 2020; 44(1): 151-168.

Ruttenstock E, Wright N, Barrena S, Krickhahn A, Castellani C, Desai AP, et al. 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(1): 3-8.

Schaible T, Hermle D, Loersch F, Demirakca S, Reinshagen K, Varnholt V. A 20-year experience on neonatal extracorporeal membrane oxygenation in a referral center. *Intensive Care Med* 2010; 36(7): 1229-1234.

Sinha CK, Islam S, Patel S, Nicolaidis K, Greenough A, Davenport M. Congenital diaphragmatic hernia: prognostic indices in the fetal endoluminal tracheal occlusion era. *J Pediatr Surg* 2009; 44(2): 312-316.

Snoek KG, Reiss IK, Greenough A, Capolupo I, Urlesberger B, Wessel L, et al.; CDH EURO Consortium. Standardized postnatal management of infants with congenital diaphragmatic hernia in Europe: the CDH EURO Consortium Consensus - 2015 update. *Neonatology* 2016; 110(1): 66-74.

Stege G, Fenton A, Jaffray B. Nihilism in the 1990s: the true mortality of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 2003; 112(3 Pt 1): 532-535.

Turek JW, Nellis JR, Sherwood BG, Kotagal M, Meshner AL, Thiagarajan RR, et al. Shifting risks and conflicting outcomes—ECMO for neonates with congenital diaphragmatic hernia in the modern era. *J Pediatr* 2017; 190: 163-168.e4.

Wackernagel D, Blennow M, Hellström A. Accuracy of pulse oximetry in preterm and term infants is insufficient to determine arterial oxygen saturation and tension. *Acta Paediatr* 2020; 109(11): 2251-2257.

White A, Fan E. What is ECMO? *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(6): P9-P10.

## 2. Veröffentlichung

Dieser Publikationsdissertation liegt die folgende, unabhängig begutachtete Veröffentlichung zugrunde:

Hale L, Leyens J, Bo B, Engel C, Berg C, Schroeder L, Mueller A, Kipfmueller F. Implementation of the Oxygen Saturation Index as a Predictor of Outcome in Prenatally Diagnosed CDH Neonates in the First 24 Hours of Life. *Pediatr Pulmonol* 2025; 60(1): e27447.

<https://doi.org/10.1002/ppul.27447>

### **3. Erklärung zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde in der Klinik für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin unter Betreuung von PD Dr. Florian Kipfmüller durchgeführt.

Die Konzeption der Arbeit erfolgte in Zusammenarbeit mit meinem Doktorvater PD Dr. Florian Kipfmüller.

Das zur Auswertung verwendete Datenmaterial wurde eigenständig generiert und zusammengestellt.

Die statistische Auswertung und Interpretation erfolgte, nach Anleitung durch meinen Doktorvater, durch mich.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

## 4. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen herzlich danken, die mich auf dem Weg zur Fertigstellung meiner Dissertation begleitet und unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. Florian Kipfmüller, der mich nicht nur hervorragend betreut hat, sondern mir auch die Möglichkeit gab, meine Arbeit zu veröffentlichen. Seine Unterstützung ermöglichte mir, an weiteren Publikationen mitzuwirken und wertvolle Erfahrungen auf Kongressen zu sammeln. Seine Begeisterung für das Thema und die wissenschaftliche Arbeit war für mich eine echte Inspiration und hat mich in meiner Entwicklung sehr bereichert.

Ein weiterer Dank gebührt den Co-Autoren des zugrundeliegenden Papers "Implementation of the oxygen saturation index as a predictor of outcome in prenatally diagnosed CDH neonates in the first 24 hours of life" und allen beteiligten Kolleginnen und Kollegen, die mir mit ihrer fachlichen Unterstützung stets zur Seite standen.

Für ihren beständigen Rückhalt und ihre Ermutigung in dieser Zeit danke ich meiner Familie und meinen Freunden. Ein ganz besonderer Dank geht an meine Freundin Jules, die mir über das komplette Studium hinweg zur Seite stand – egal, wie weit wir manchmal voneinander entfernt waren.

Mein tiefster Dank gilt meinen Eltern, Martyn und Ingrid. Durch eure unermüdliche Unterstützung und Euer Vertrauen in mich habt Ihr mir den Weg zum Medizinstudium und dieser Arbeit geebnet. Diese Dissertation widme ich Euch in großer Dankbarkeit für alles, was Ihr für mich getan und mir ermöglicht habt.