

Arterielle Hypertonie bei Säuglingen mit operativ versorgter angeborener Zwerchfellhernie

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Clara Edith Engel

aus Stadtlohn

2026

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Florian Kipfmüller
2. Gutachterin: Prof. Dr. Brigitte Sabine Strizek

Tag der Mündlichen Prüfung: 19.03.2026

Aus der Klinik für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	4
1	Deutsche Zusammenfassung	5
1.1	Einleitung	5
1.2	Methoden	8
1.2.1	Studienkohorte	8
1.2.2	Variablen	8
1.2.3	Blutdruckmessung	9
1.2.4	Definition der arteriellen Hypertonie	10
1.2.5	Strategien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie	10
1.2.6	Postnatales Management bei CDH	10
1.2.7	Statistik	11
1.3	Ergebnisse	12
1.3.1	Studienkohorte	12
1.3.2	Arterielle Hypertonie- vs. keine arterielle Hypertonie-Gruppe	13
1.3.3	ECMO- vs. Nicht-ECMO-Patienten	17
1.3.4	Defektgröße	20
1.3.5	AKI und Kreatinin-Werte	21
1.3.6	Uni- und Multivariate Analyse	22
1.4	Diskussion	24
1.5	Zusammenfassung	28
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	29
2	Veröffentlichung	34
3	Erklärung zum Eigenanteil	34
4	Danksagung	34

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensine Converting Enzyme
AHA	American Heart Association
AKI	Akute Nierenerkrankung (<i>Acute kidney injury</i>)
ASD	Vorhofseptumdefekt/ Atriumseptumdefekt
BD	Blutdruck
BD _{dia}	Diastolischer Blutdruck
BD _{mittel}	Mittlerer arterieller Blutdruck
BD _{sys}	Systolischer Blutdruck
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie (<i>Bronchopulmonary Dysplasia</i>)
CDH	Kongenitale Zwerchfellhernie (<i>Congenital Diaphragmatic Hernia</i>)
CDHSG	Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group
CLD	Chronische Lungenerkrankung (<i>Chronic lung disease</i>)
ECMO	Extrakorporale Membran Oxygenierung (<i>Extracorporeal membrane oxygenation</i>)
FETO	Fetoskopische Tracheal-Ballonokklusion (<i>Fetoscopic endoluminal tracheal occlusion</i>)
o/e LHR	Observed to expected lung to head ratio
PaO ₂	Postduktaler Sauerstoffpartialdruck
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck (<i>Positive Endexpiratory Pressure</i>)
PFO	Persistierendes Foramen Ovale
PH	Pulmonale Hypertension
PIP	Maximaler Inspiratorischer Druck (<i>Peak Inspiratory Pressure</i>)
SA	Standartabweichung
VSD	Ventrikelseptumdefekt

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Die angeborene Zwerchfellhernie (engl. Congenital diaphragmatic hernia, CDH) ist eine komplexe angeborene Fehlbildung des Neugeborenen, charakterisiert durch einen Defekt im Zwerchfell (Engel u. a., 2024; Reed-McCullough und Jnah, 2021). In der Embryonalphase entwickelt sich das Zwerchfell aus dem Septum Transversum, Anteilen der Pleuroperitonealmembran und dem dorsalen Mesenterium. Anteile aller drei Strukturen verschmelzen und bilden die Zwerchfellanlage. Verschmilzt eine oder mehrere dieser Strukturen nicht vollständig mit den anderen, kann ein Defekt im Zwerchfell entstehen (Kosiński und Wielgoś, 2017). Durch diesen Defekt können sich in der Folge abdominelle Strukturen in den kindlichen Thorax verlegen und dort die fetale Lunge komprimieren (Engel u. a., 2024; Reed-McCullough und Jnah, 2021). Dies kann zu veränderten pulmonalen Gefäßstrukturen und pulmonaler Hypoplasie führen, wodurch es in über 90% der Fälle zu respiratorischer Insuffizienz innerhalb der ersten Lebensstunden kommt (Hollinger und Buchmiller, 2020, Snoek et al., 2016). Neugeborene mit einer CDH tragen aus diesen Gründen ein hohes Risiko eine pulmonale Hypertonie (PH) zu entwickeln (Snoek u. a., 2016). Des Weiteren können kardiale und muskuloskelettale sowie entwicklungsneurologische Beeinträchtigungen auftreten (Engel u. a., 2024; Hollinger und Buchmiller, 2020).

Die Inzidenz der CDH liegt bei 2,4 bis 4,1 pro 10.000 Geburten (Engel u. a., 2024; Reed-McCullough und Jnah, 2021), wobei durch die vermehrte Nutzung von Ultraschall in der pränatalen Diagnostik viele Fälle von CDH heute schon vorgeburtlich erkannt werden (Snoek u. a., 2016). Häufig tritt die CDH sporadisch, vermutlich im Zusammenhang mit de-novo-Mutationen und multifaktorieller Vererbung auf. Jedoch sind in einigen Fällen genetische Zusammenhänge beobachtet worden und es wird bei 10-30 % der Patient*innen ein Zusammenhang mit chromosomalen Defekten vermutet (Graham und Devine, 2005) (Gibbs u. a., 1997). Zu den chromosomalen Defekten, welche mit CDH in Verbindung gebracht werden, zählen Trisomie 18, Tetrasomie 12p (Pallister-Killian Syndrom),

das Fryns Syndrom sowie isolierte strukturelle Defekte (Kosiński und Wielgoś, 2017). Insgesamt ist die Ursache der CDH in über 70% der Fälle unbekannt (Kosiński und Wielgoś, 2017).

Die Mortalität der CDH wird aktuell zwischen 20 und 40 % beschrieben, wobei sich die Überlebensraten über die letzten Jahre kontinuierlich verbessert haben (Kipfmueller u. a., 2019; Migliazza u. a., 2007; Snoek u. a., 2018). Diese verbesserten Überlebensraten sind jedoch mit einer höheren Morbidität in den überlebenden Kindern assoziiert, da nun ein größerer Teil schwer kranker Kinder erfolgreich behandelt werden kann (Engel u. a., 2024; Hollinger und Buchmiller, 2020; Kipfmueller u. a., 2019; Reed-McCullough und Jnah, 2021).

Die linke Zwerchfellseite ist prozentual häufiger (70-90 % der Fälle) betroffen als die rechte Seite (Burgos u. a., 2017). Die Größe des Zwerchfeldefektes wird nach der CDHSG-Skala (CDH Study Group Staging System) in die Defektgrößen A bis D eingeteilt, wobei unter Bezugnahme auf die Größe des Defektes in Prozent der Fläche einer Seite des Zwerchfells sowie die Beteiligung der Thoraxwand und deren Ausdehnung A den kleinsten und D den größten Defekt beschreibt (Lally u. a., 2013).

Eine der häufigsten Komplikationen der CDH ist die pulmonale Hypertonie (Basurto u. a., 2022; Bhombal und Patel, 2022; Gupta und Harting, 2020). Ihre Entstehung bei CDH-Patient*innen wird anhand der Dual-Hit-Hypothese erklärt. Dabei stellen das veränderte pulmonale Parenchym und die veränderte Gefäßentwicklung den ersten „Hit“ und die verzögerte Entwicklung der Lungen auf Grund der Kompression durch die verlagerten Abdominalorgane den zweiten „Hit“ dar. Es wird jedoch angenommen, dass dies nicht die einzigen Einflussfaktoren sind, sondern die Pathogenese multifaktoriell ist (Gupta und Harting, 2020).

Auch die Entstehung der arteriellen Hypertonie bei Neugeborenen mit CDH ist vermutlich multifaktoriell bedingt. Zu den möglichen Faktoren gehören Veränderungen der pulmonalen Gefäßstruktur, eine verstärkte Proliferation der glatten Muskulatur sowie eine redu-

zierte Alveolenanzahl bei CDH-Patient*innen. Ein ähnliches Bild zeigt sich bei der bronchopulmonalen Dysplasie, welche ebenfalls mit PH und arterieller Hypertonie assoziiert ist (Laudy und Wladimiroff, 2000; Moschino u. a., 2021; Sehgal u. a., 2022; Zwiers u. a., 2014). Des Weiteren ist die CDH die häufigste Indikation für eine ECMO-Therapie (engl.: extrakorporeale membran oxygenation, dt.: Extrakorporale Membran Oxygenierung) bei respiratorischem Versagen bei Neugeborenen (Yu u. a., 2020), während eine ECMO-Therapie mit arterieller Hypertonie assoziiert ist (Rabinowitz u. a., 2021; Zwiers u. a., 2014). Auch einige der Medikamente, welche bei CDH-Patient*innen regelmäßig eingesetzt werden, zeigen eine arterielle Hypertonie als Nebenwirkung. Darunter finden sich Vasopressoren, inotrop wirkende Medikamente und Glucocorticoide (Halliday, 2017; Hong u. a., 2022; Ramaswamy u. a., 2021; Starr und Flynn, 2019). Als weiterer möglicher Faktor wird die AKI (engl.: akute kidney injury, dt.: Akute Nierenschädigung) in Betracht gezogen, welche eine erhöhte Inzidenz bei CDH-Patient*innen und die arterielle Hypertonie als Kurzzeitnebenwirkungen aufweist (Ryan u. a., 2020; Uber und Sutherland, 2020).

Im Gegensatz zur PH ist die arterielle Hypertonie bei CDH-Patient*innen bisher nur wenig untersucht (Basurto u. a., 2022; Bhombal und Patel, 2022). Die Langzeitfolgen arterieller Hypertonie im Kindesalter sind jedoch zahlreich, darunter reduzierte kardiovaskuläre Funktion in Kindheit und Jugend, cerebrovaskuläre und renale Erkrankungen, hypertensive Retinopathie und die linksventrikuläre Myokardhypertrophie (Matossian, 2018; Santi u. a., 2015). Es wurde zudem ein Zusammenhang zwischen der arteriellen Hypertonie im Kindesalter und vermehrten kardiovaskulären Risikofaktoren im Erwachsenenalter gezeigt (Rademacher u. a., 2009).

Die vorliegende Studie setzt sich zum Ziel, die Inzidenz der arteriellen Hypertonie bei Neugeborenen mit CDH genauer einzugrenzen. Hierfür wird als Referenz die Inzidenz der arteriellen Hypertonie in der vorliegenden Kohorte zum Zeitpunkt der Entlassung untersucht, um die Hypothese, dass die Inzidenz der arteriellen Hypertonie in der Studienkohorte höher ist als die Inzidenz der arteriellen Hypertonie in der neonatalen Normalbevölkerung, zu beweisen. Des Weiteren wird der Einfluss in der Literatur bereits beschriebener

Risikofaktoren für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie im Neugeborenenalter sowie weiterer CDH-spezifischer Risikofaktoren auf den Blutdruck in der vorliegenden Kohorte untersucht (Engel u. a., 2024).

1.2 Methoden

1.2.1 Studienkohorte

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse klinischer Daten von 167 Säuglingen mit CDH, welche zwischen dem 01.01.2012 und dem 31.12.2021 auf der Neonatologischen Intensivstation der Universitätsklinik Bonn behandelt wurden (Engel u. a., 2024). Das Haupteinschlusskriterium war das Vorhandensein einer Zwerchfellhernie sowie deren operativer Verschluss. Ausgeschlossen wurden alle Patient*innen, welche innerhalb der ersten 60 Lebenstage verstarben, late-presenting CDH-Patient*innen (Diagnose >24 Lebenstunden), Patient*innen mit schweren kardialen Defekten sowie Patient*innen mit fehlenden klinischen Daten (Engel u. a., 2024). Als schwere Defekte wurden Defekte definiert, welche innerhalb der ersten 60 Lebenstage durch eine Operation oder eine Katheterintervention behandelt wurden. Kleinere kardiale Defekte wie ein Vorhofseptumdefekt (ASD), ein persistierendes Foramen Ovale (PFO) oder ein Ventrikelseptumdefekt (VSD) waren kein Ausschlusskriterium (Engel u. a., 2024).

1.2.2 Variablen

Zu den untersuchten Variablen zählen Defektgröße und -lokalisierung, observed-to-expected lung-to-head-ratio (o/e LHR), Operationszeitpunkt, Inzidenz und Ausmaß der PH und kardialen Dysfunktion, Inzidenz und Dauer von ECMO-Therapie, pränatale Diagnose, Dauer der invasiven Beatmung und des Sauerstoffbedarfs, FETO-Therapie (engl.: fetoscopic endoluminal tracheal occlusion) und die Ernährung bei Entlassung (Engel u. a., 2024). Dabei wurde die Defektgröße der CDH anhand der Klassifikation der Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group (CDHSG) in die Kategorien A-D eingeteilt (Lally u. a., 2013) und das Ausmaß PH wie folgt klassifiziert: <2/3 des systemischen Drucks (milde PH), 2/3 des systemischen Drucks (moderate PH), suprasystemischer Druck (schwere

PH) (Engel u. a., 2024). Ein über 28 Tage dauernder Sauerstoffbedarf wurde als chronische Lungenerkrankung (eng. chronic lung disease (CLD)) gewertet. Die kardiale Funktion wurde nach den aktuellen Leitlinien der American Society of Echocardiography eingeschätzt (Mertens u. a., 2011). Dabei wurde die kardiale Funktion als normal, rechtsventrikuläre Dysfunktion, linksventrikuläre Dysfunktion oder biventrikuläre Dysfunktion klassifiziert (Engel u. a., 2024). Es wurden zudem proBNP- (pg/ml) wie auch die minimalen Kreatinin-Werte >48h in der ersten Lebenswoche (Baseline-Kreatinin) sowie der maximale Kreatinin-Wert des gesamten Krankenhausaufenthaltes bestimmt. Mit Hilfe der Kreatinin-Werte (mg/dl) konnte dann das AKI-Stadium bestimmt werden (Engel u. a., 2024). Dies erfolgte anhand der RIFLE-Kriterien der Acute Dialysis Quality Initiative Workgroup, welche die AKI nach Anstieg der Kreatinin-Werte in Referenz zum Baseline-Kreatinin-Wert in folgende Stadien einteilen: „Risiko“ (Stadium 1, Anstieg gegenüber dem Baseline-Kreatinin $\geq 25\%$), „Schädigung“ (Stadium 2, Anstieg gegenüber dem Baseline-Kreatinin $\geq 50\%$), „Versagen“ (Stadium 3, Anstieg gegenüber dem Baseline-Kreatinin $\geq 75\%$)(Bellomo u. a., 2004).

1.2.3 Blutdruckmessung

Der Blutdruck (BD) der letzten sieben Tage und des letzten Tages vor Entlassung wurde für alle Patient*innen erfasst. Für Neugeborene, welche mit antihypertensiven Medikamenten behandelt wurden, wurde zudem der BD der letzten drei Tage vor Ansetzen der antihypertensiven Medikation, deren Dauer und das genutzte Präparat erfasst (Engel u. a., 2024). Hierzu wurden die gemessenen Werte jeweils für den systolischen, diastolischen und mittleren BD gemittelt. Alle BD-Werte, auf welche sich die vorliegende Studie und diese Zusammenfassung bezieht, sind Mittelwerte, welche aus mindestens sechs Werten gemittelt wurden(Engel u. a., 2024). Der BD wurde entweder oszillometrisch oder invasiv über einen arteriellen Zugang gemessen. Dabei wurde bei kontinuierlicher Messung ein Wert alle vier Stunden einbezogen und bei Kindern mit oszillometrischer Messung bis zu sechs Werte pro Tag (Engel u. a., 2024).

1.2.4 Definition der arteriellen Hypertonie

Die arterielle Hypertonie wurde nach der Leitlinie der European Society of Hypertension von 2016 als BD_{sys} (Systolischer Blutdruck), welcher die 95. Perzentile für Säuglinge gleichen Alters, gleicher Größe sowie gleichen Geschlechts erreicht oder überschreitet, definiert (Engel u. a., 2024). Zum Vergleich wurden hierfür die Daten der American Heart Association (AHA) herangezogen (National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents, 2004). BD-Werte zwischen der 90. und der 95. Perzentile wurden als hoch-normal gewertet (Dalla Pozza et al.; Engel et al., 2024; Flynn et al., 2017; Harer und Kent, 2019; Lurbe et al., 2016).

1.2.5 Strategien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie

In der vorliegenden Kohorte wurden Diuretika, β -Blocker, Kalzium-Kanal-Blocker und Angiotensin-converting-enzyme (ACE)-Blocker zur Behandlung der arteriellen Hypertonie eingesetzt (Engel u. a., 2024). Dabei wurden weitere Grund- und Begleiterkrankungen zur Therapieentscheidung in Betracht gezogen. Patient*innen mit kardialen Begleiterkrankungen wurden eher mit β -Blockern behandelt, um das kardiale Risiko zu senken (Engel u. a., 2024). Bei Verdacht auf Volumenüberschuss erfolgte die Behandlung mit Diuretika und bei Kindern ohne kardiale Erkrankungen mit Kalzium-Kanal-Blockern oder ACE-Hemmern. Während der antihypertensiven Therapie wurden alle Patienten überwacht, um eventuelle Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen (Engel u. a., 2024).

1.2.6 Postnatales Management bei CDH

Alle Patient*innen wurden postnatal nach den Leitlinien des CDH Euro Consortiums versorgt (Snoek u. a., 2016). Dies beinhaltet eine lungenschonende Beatmung mit einem maximalen PIP (engl. Peak Inspiratory pressure, dt: Maximaler Inspiratorischer Druck) von 24-26 mmHg, einem PEEP (eng. positive endexpiratory pressure, dt: Positiver endexpiratorischer Druck) von 2-4 mmHg und einer Atemfrequenz von 60-80 Atemzügen pro Minute (Engel u. a., 2024). Zu Beginn wurde mit 100% Sauerstoff in der Einatemluft beatmet,

welches bis zum Erreichen eines postduktalen Sauerstoffpartialdrucks (PaO_2) von 60-90 mmHg kontinuierlich reduziert wurde. Zur initialen Behandlung der PH wurden inhalative Stickstoffmonoxide genutzt (Engel u. a., 2024). Wenn nötig, wurden Fentanyl und Midazolam zur Sedierung der Patient*innen eingesetzt. Lag eine kardiale Dysfunktion vor, wurde diese, wenn erforderlich, mit Dobutamin oder Milrinon behandelt. Im Falle eines mittleren arteriellen Blutdrucks (mmHg) unterhalb des Gestationsalters in Wochen wurden Norepinephrin und Vasopressin zur BD-Steigerung eingesetzt (Engel u. a., 2024).

Im Falle einer ECMO-Indikation wurde diese mit dem Deltastream DP3 System (Xenios, Aachen, Deutschland) durchgeführt (Engel u. a., 2024; Stiller u. a., 2018). Die jeweilige Indikation wurde anhand der CDH Euro Consortium-Kriterien gestellt (Engel u. a., 2024; Snoek u. a., 2016). Bei Patient*innen, welche im Behandlungsverlauf eine ECMO-Therapie erhielten, wurde die operative Korrektur der CDH im Regelfall nach Entwöhnung von der ECMO durchgeführt (Engel u. a., 2024).

1.2.7 Statistik

Alle in der vorliegenden Studie vorgestellten Analysen wurden mit dem Programm IBM SPSS statistics, Version 27 (IBM Corp., Armonk, NY) durchgeführt. Dabei wurden kontinuierliche Variablen als Mediane mit zugehörigem Interquartilenbereich und kategorielle Variablen als absolute Zahlen (n) und in Prozenten angegeben (Engel u. a., 2024). Zum Vergleich der Variablen wurde bei kontinuierlichen Variablen der Whitney-U-Test und bei kategoriellen Variablen der Pearson Chi^2 -Test und der exakte Test nach Fischer genutzt. Verglichen wurde jeweils zwischen Patient*innen mit und ohne Hypertonie oder mit und ohne ECMO-Therapie (Engel u. a., 2024). Einige Kovariaten, welche in vorherigen Studien mit einem schlechteren Outcome bei CDH-Patient*innen assoziiert waren, wurden in die univariate Analyse eingeschlossen (Engel u. a., 2024; Ferguson u. a., 2021; Gupta u. a., 2021; Lemloh u. a., 2023; Patel u. a., 2019). In einem weiteren Schritt wurden alle Kovariaten, welche in der univariaten Analyse signifikant mit der arteriellen Hypertonie assoziiert waren, in die multivariate Analyse eingeschlossen. Der Variance Inflation Faktor (VIF) sowie die Pearson-Korrelation wurden zur Testung der Multikollinearität genutzt und die Anpassungsgüte mit Hilfe des Hosmer-Lemeshov-Tests beurteilt (Engel u. a., 2024).

Zur Ermittlung der Vorhersagekraft der minimalen und maximalen Kreatinin-Werte für die arterielle Hypertonie zum Zeitpunkt der Entlassung wurde die Fläche unterhalb der Kurve (AUC) unter Zuhilfenahme der ROC-Analyse (Receiver Operating Characteristic) berechnet. Ebenfalls mittels ROC-Analyse wurde der optimale Cut-Off-Wert für den minimalen Kreatinin-Wert zur Vorhersage der arteriellen Hypertonie bestimmt (Engel u. a., 2024). Für alle Analysen wurden Ergebnisse mit einem P-Wert von $<0,05$ als signifikant eingeordnet (Engel u. a., 2024).

1.3. Ergebnisse

1.3.1 Studienkohorte

Im Zeitraum Mai 2012 bis Dezember 2021, welcher als Studienzeitraum festgelegt wurde, wurden auf der Neonatologischen Intensivstation des Universitätsklinikums Bonn insgesamt 241 Säuglinge mit einer CDH behandelt, von denen 167 in die vorliegende Studie eingeschlossen wurden (Engel u. a., 2024). Bei den 74 Säuglingen, welche aus der Studie ausgeschlossen wurden, lagen folgende Ausschlusskriterien vor: Mortalität innerhalb der ersten 60 Lebenstage ($n=53$), nicht vorhandene oder unvollständige Akte ($n=10$), late-presenting CDH ($n=5$) und angeborene Herzfehler ($n=6$) (Engel u. a., 2024). Das mittlere Gestationsalter in der Studienkohorte betrug 37,5 Wochen. 59,3% der Patient*innen ($n=99$) waren männlich und 9% ($n=15$) der Patient*innen verstarben nach dem 60. Lebenstag im Krankenhaus (Engel u. a., 2024). Der Blutdruck der Patient*innen wurde entweder oszillometrisch ($n=162$, 97,0%) oder kontinuierlich ($n=5$, 3,0%) gemessen. Hierbei wiesen 11,3% ($n=19$) der Säuglinge einen $BD_{\text{sys}} \geq 95.$ Perzentile sowie 29,3% ($n=49$) einen $BD_{\text{mittel}} \geq 95.$ Perzentile zum Zeitpunkt der Entlassung auf (Engel u. a., 2024). Jene Patient*innen, welche nach dem 60. Lebenstag verstarben, wurden noch einmal getrennt untersucht. Von diesen 15 Säuglingen hatte ein Säugling (6,7%) in den letzten 7 Tagen vor Versterben einen $BD_{\text{sys}} \geq 95.$ Perzentile (Engel u. a., 2024). Im Hinblick auf die antihypertensive Medikation zum Entlasszeitpunkt wurden nur die überlebenden Säuglinge untersucht ($n=152$). Von diesen erhielten 28,9% ($n=44$) bei Entlassung weiterhin antihypertensive Medikation (Engel u. a., 2024). Der Erhalt antihypertensiver Medikation über einen

Zeitraum von mindestens einer Woche während des stationären Aufenthaltes, wurde in der gesamten Kohorte untersucht. Hier erhielten 47,9% der Patient*innen (n=80) eine antihypertensive Medikation (Engel u. a., 2024). Bei 45,5% (n=20) der Patient*innen, welche bei Entlassung eine antihypertensive Medikation erhielten, war die Indikation für diese Behandlung eine Myokardhypertrophie oder eine Frequenzkontrolle (Engel u. a., 2024). Zu den Medikamenten, welche in der vorliegenden Kohorte als Antihypertensiva genutzt wurden, zählen β -Blocker (n=57), ACE-Hemmer (n=9), Diuretika (n=46), Kalzium-Kanal-Blocker (n=9) und α 1-Adrenorezeptor-Antagonisten (n=4); hierbei ist die Therapie mit mehreren Wirkstoffen einbezogen (Engel u. a., 2024).

1.3.2 Arterielle Hypertonie- vs. keine arterielle Hypertonie-Gruppe

Die Tabellen 1-3 zeigen eine Gegenüberstellung der Patient*innen mit und ohne arterielle Hypertonie sortiert nach demographischen Kriterien (Tabelle 1), Outcome-Parametern (Tabelle 2) und hämodynamischen Parametern (Tabelle 3) (Engel u. a., 2024). Unter den demographischen Kriterien war einzig das Vorliegen einer nicht-isolierten CDH signifikant mit einer arteriellen Hypertonie assoziiert ($p=0,034$). Bei Patient*innen mit einer arteriellen Hypertonie wurde die operative Korrektur an einem späteren Lebensstag durchgeführt ($p=0,005$) und ein geringer Anteil dieser Patient*innen wurde mit Muttermilch ernährt ($p=0,034$). Bezüglich Inzidenz und Dauer der ECMO Therapie sowie für die Inzidenz der PH und der kardialen Dysfunktion zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (Engel u. a., 2024).

Es wurden ebenfalls Säuglinge mit einem 7-Tage-BD_{mittel} \geq 95. Perzentile mit Säuglingen, deren 7-Tage-BD_{mittel} unter der 95. Perzentile lag, verglichen (Engel u. a., 2024). Hierbei zeigte sich bei einem 7-Tage-BP_{mittel} \geq 95. Perzentile eine höhere ECMO-Rate ($p=0,004$), eine längere Dauer der ECMO-Therapie ($p=0,050$), ein höherer Grad der PH ($p=0,015$) und ein späterer OP-Zeitpunkt ($p=0,024$) (Engel u. a., 2024). Eine chronische Lungenerkrankung, definiert als Sauerstoffbedarf $>$ 28 Tage, war ebenfalls in der 7-Tage-BD_{mittel}-Gruppe signifikant häufiger ($p=0,021$) (Engel u. a., 2024).

Tab. 1 Vergleich demographischer Kriterien von Patient*innen mit 7-Tage $BD_{sys} \geq 95$.Perzentile mit Patient*innen mit 7-Tage $BD_{sys} < 95$ PerzentileKonfidenzlevel 95% (in eckigen Klammern); fett gedruckte Werte stehen für $p < 0,05$

ASD: Ateriumseptumdefekt; CDH: engl. congenital diaphragmatic hernia, dt. Angeborene Zwerchfellhernie; LHR: engl. lung-to-head-ratio, dt. Lunge-Kopf-Verhältnis; PFO: persistierendes Foramen Ovale; VSD: Ventrikelseptumdefekt

Übernommen aus dem englischsprachigen Original von Engel et al., 2024.

Variablen		Keine Hypertonie (7-Tage $BD_{sys} < 95$ Perz.) (n=148; 88,6%)	Hypertonie (7-Tage $BD_{sys} \geq 95$ Perz.) (n=19; 11,4%)	P-Wert
Demographische Kriterien				
Geschlecht, (mnl.)		84 (56,8%)	15 (79,9%)	0,064
Gestationsalter, (Wochen)		37,5 [37,1-37,9]	37,6 [36,8-38,5]	0,803
Geburtsgewicht, (kg)		3,0 [2,9-3,1]	3,1 [2,8-3,4]	0,929
Im Haus geboren		130 (87,8%)	17 (89,5%)	0,836
Pränatal bekannte CDH		130 (87,8%)	18 (94,7%)	0,373
Linkseitige CDH		130 (87,8%)	15 (78,9%)	0,281
Liver-up CDH		72 (48,6%)	12 (63,2%)	0,234
LHR, (%)		42,6 [40,3-45,0]	43,0 [35,6-50,3]	0,181
Isolierte CDH		138 (93,2%)	15 (78,9%)	0,034
FETO		17 (11,5%)	4 (21,1%)	0,236
Defekt- größe	A	14 (9,5%)	2 (10,5%)	0,261
	B	54 (36,5%)	3 (15,8%)	
	C	54 (36,5%)	8 (42,1%)	
	D	26 (17,6%)	6 (31,6%)	
Kleinere kardi- ale Fehlbildun- gen	ASD/ PFO	35 (23,6%)	7 (36,8%)	0,212
	VSD	4 (2,7%)	1 (5,3%)	0,538

Variablen		Keine Hypertonie (7-Tage $BD_{sys} < 95$ Perz.) (n=148; 88,6%)	Hypertonie (7-Tage $BD_{sys} \geq 95$ Perz.) (n=19; 11,4%)	P-Wert
Outcome				
PH-Medikation bei Entlassung *		85 (63,4%)	14 (77,8%)	0,230
Antihypertensive Medikation bei Entlassung *		37 (27,6%)	7 (38,9%)	0,322
Antihypertensive Medikation im Therapieverlauf		77 (52,0%)	12 (63,2%)	0,360
ECMO		50 (33,8%)	8 (42,1%)	0,473
Wiederholte ECMO		5 (3,4%)	0 (0,0%)	0,416
ECMO-Dauer, (Tage)		2,9 [1,8-4,1]	4,5 [0,5-8,6]	0,155
Alter bei ECMO-Start, (Stunden)		10,1 [5,3-15,0]	6,4 [1,8-11,0]	0,246
Alter bei OP, (Tage)		5,3 [4,8-5,8]	8,5 [4,4-12,5]	0,005
Beatmungsdauer, (Tage)		15,2 [11,6-18,8]	19,7 [12,5-27,0]	0,434
O ₂ -Gabe, (Tage)		29,2 [23,6-34,9]	63,7 [24,7-102,9]	0,503
CLD (O ₂ >28 Tage), (%)		57 (38,5%)	9 (47,4%)	0,457
Entlassung mit O ₂		32 (21,6%)	5 (26,3%)	0,643
AKI	0	5 (26,3%)	13 (8,8%)	0,133
	1	3 (15,8%)	23 (15,5%)	
	2	4 (21,1%)	36 (24,3%)	
	3	7 (36,8%)	76 (51,4%)	
Liegedauer, (Tage)		54,1 [47,4-60,8]	94,1 [59,1-129,2]	0,529
Mortalität hospitalisiert > 60 Tage		14 (9,5%)	1 (5,3%)	0,547
Nahrung	Muttermilch	92 (62,2%)	7 (36,8%)	0,034
	Formula-Nahrung	51 (34,5%)	9 (47,4%)	0,270

Tab. 2 Vergleich der Outcome-Kriterien von Patient*innen mit 7-Tage $BD_{sys} \geq 95$.

Perzentile mit Patient*innen mit 7-Tage $BD_{sys} < 95$ Perzentile

*nur Überlebende

Konfidenzlevel 95% (in eckigen Klammern); fett gedruckte Werte stehen für $p < 0,05$

PH: Pulmonale Hypertonie; CDH: engl. congenital diaphragmatic hernia, dt. Angeborene

Zwerchfellhernie; CLD: eng. Chronic lung disease, dt. Chronische Lungenerkrankung;

ECMO: Extracorporale Membran Oxygenierung

Übernommen aus dem englischsprachigen Original von Engel et al., 2024.

Tab. 3 Vergleich der hämodynamischer Kriterien von Patient*innen mit 7-Tage $BD_{sys} \geq 95$.

Perzentile mit Patient*innen mit 7-Tage $BD_{sys} < 95$ Perzentile

Konfidenzlevel 95% (in eckigen Klammern); fett gedruckte Werte stehen für $p < 0,05$

PH: Pulmonale Hypertonie

Übernommen aus dem englischsprachigen Original von Engel et al., 2024.

Variablen	Keine Hypertonie (7-Tage $BD_{sys} < 95$ Perz) (n=148; 88,6%)	Hypertonie (7-Tage $BD_{sys} \geq 95$ Perz.) (n=19; 11,4%)	P-Wert
Pulmonale Hypertonie (PH)			
Keine PH	15 (10,1%)	3 (15,8%)	0,309
Milde PH	44 (29,7%)	2 (10,5%)	
Moderate PH	57 (38,5%)	10 (52,6%)	
Schwere PH	32 (21,6%)	4 (21,1%)	
Kardiale Dysfunktion			
Keine kardiale Dysfunktion	58 (39,2%)	5 (26,3%)	0,276
Rechtsventrikuläre kardiale Dysfunktion	45 (30,4%)	8 (42,1%)	0,302
Linksventrikuläre kardiale Dysfunktion	4 (2,7%)	0 (0,0%)	0,468
Biventrikuläre kardiale Dysfunktion	41 (27,7%)	6 (31,6%)	0,724
Kardiale Biomarker			
proBNP (pg/ml)	10807 [4368-17246]	11477 [9048-13905]	0,435

1.3.3 ECMO- vs. Nicht-ECMO-Patienten

In Tabelle 4 werden Patient*innen mit und ohne ECMO-Therapie gegenübergestellt. Hier zeigte sich ein höherer Anteil an Säuglingen mit einem $BD_{sys} \geq 90.$ Perzentile ($p=0,029$) sowie einem $BD_{mittel} \geq 95.$ Perzentile ($p=0,004$) in der ECMO-Gruppe (Engel u. a., 2024). Abbildung 1a zeigt in der ECMO-Gruppe insgesamt signifikant höhere BD_{sys} , BD_{mittel} und BD_{dia} (Engel u. a., 2024).

ECMO-Patient*innen erhielten sowohl zum Zeitpunkt der Entlassung als auch während des stationären Aufenthaltes signifikant häufiger antihypertensive Medikation ($p<0,001$, $p<0,001$) (Engel u. a., 2024). Auch der Erhalt herzwirksamer Medikation war in dieser Gruppe häufiger ($p=0,021$) und es zeigten sich insgesamt eine schwerwiegendere Ausprägung der CDH (Engel u. a., 2024). Dies spiegelt sich in einer höheren Defektgröße ($p<0,001$), einem höheren PH-Schweregrad ($p<0,001$), einer häufiger auftretenden kardialen Dysfunktion ($p<0,001$) sowie einer höheren FETO-Rate ($p<0,001$) wider (Engel u. a., 2024) . Auch die Inzidenz einer Liver-up-Konstellation lag in der ECMO Gruppe höher ($p<0,001$) (Engel u. a., 2024).

Variablen		Nicht-ECMO-Patienten (n=109; 65,3%)	ECMO-Patienten (n=58; 34,7%)	P-Wert
Nahrung	Muttermilch	77 (70,6%)	22 (37,9%)	< 0,001
	Formulanahrung	36 (33,0%)	24 (41,4%)	0,284
Arterielle Hypertonie (7-Tage-Mittelwert)				
BD _{sys} ≥ 90 Perzentile		15 (13,8%)	16 (27,6%)	0,029
BD _{sys} ≥ 95 Perzentile		11 (10,1%)	8 (13,8%)	0,473
BD _{sys} ≥ 99 Perzentile		5 (4,6%)	4 (6,9%)	0,529
BD _{mittel} ≥ 90 Perzentile		50 (45,9%)	35 (60,3%)	0,075
BD _{mittel} ≥ 95 Perzentile		24 (22,0%)	25 (43,1%)	0,004
BD _{mittel} ≥ 99 Perzentile		7 (6,4%)	9 (15,5%)	0,057
Outcome				
PH-Medikation bei Entlassung *		57 (53,3%)	42 (93,3%)	< 0,001
Antihypertensive Medikation bei Entlassung *		16 (15,0%)	28 (62,2%)	< 0,001
Antihypertensive Medikation im Therapieverlauf		42 (38,5%)	47 (81,0%)	< 0,001
Alter bei OP, (Tage)		4,1 [3,8-4,5]	8,6 [7,1-10,0]	< 0,001
Beatmungsdauer, Tage		9,0 [7,9-10,2]	29,9 [20,9-38,9]	0,430
O ₂ -Gabe, Tage		19,0 [14,9-23,2]	67,2 [49,9-84,4]	0,394
CLD (O ₂ >28 Tage), (%)		21 (19,3%)	45 (77,6%)	< 0,001
Entlassung mit O ₂		10 (9,2%)	27 (46,6%)	< 0,001
Liegedauer		40,0 [34,2-45,7]	93,8 [79,8-107,8]	0,420
Mortalität hospitalisiert > 60 Tage		2 (1,8%)	13 (22,4%)	< 0,001
Nahrung	Muttermilch	77 (70,6%)	22 (37,9%)	< 0,001

	Formula-Nahrung	36 (33,0%)	24 (41,4%)	0,284
--	-----------------	------------	------------	-------

Tab. 4 Vergleich der arteriellen Hypertonie und Outcome-Parameter bei Patient*innen mit und ohne ECMO-Therapie

* nur Überlebende

**nur Überlebende, Muttermilch und Formula-Nahrung inbegriffen, andere Nahrungen nicht inbegriffen

Konfidenzlevel 95% (in eckigen Klammern); fett gedruckte Werte stehen für $p < 0,05$

BD: Blutdruck; CLD: eng. Chronic lung disease, dt. Chronische Lungenerkrankung;

ECMO: Extracorporale Membran Oxygenierung; BD_{mittel} : mittlerer arterieller Blutdruck;

PH: Pulmonale Hypertonie; Bd_{sys} : systolischer arterieller Blutdruck

Übernommen aus dem englischsprachigen Original von Engel et al., 2024.

1.3.4 Defektgröße

Abbildung 1b zeigt die Verteilung des BD_{sys} , BD_{mittel} und BD_{dia} in den Defektgrößen A/B und C/D. Hier zeigt sich in bei einem größeren Defekt (C/D) ein signifikant höherer BD_{sys} und BD_{mittel} ($p=0,046$, $p=0,049$) (Engel u. a., 2024).

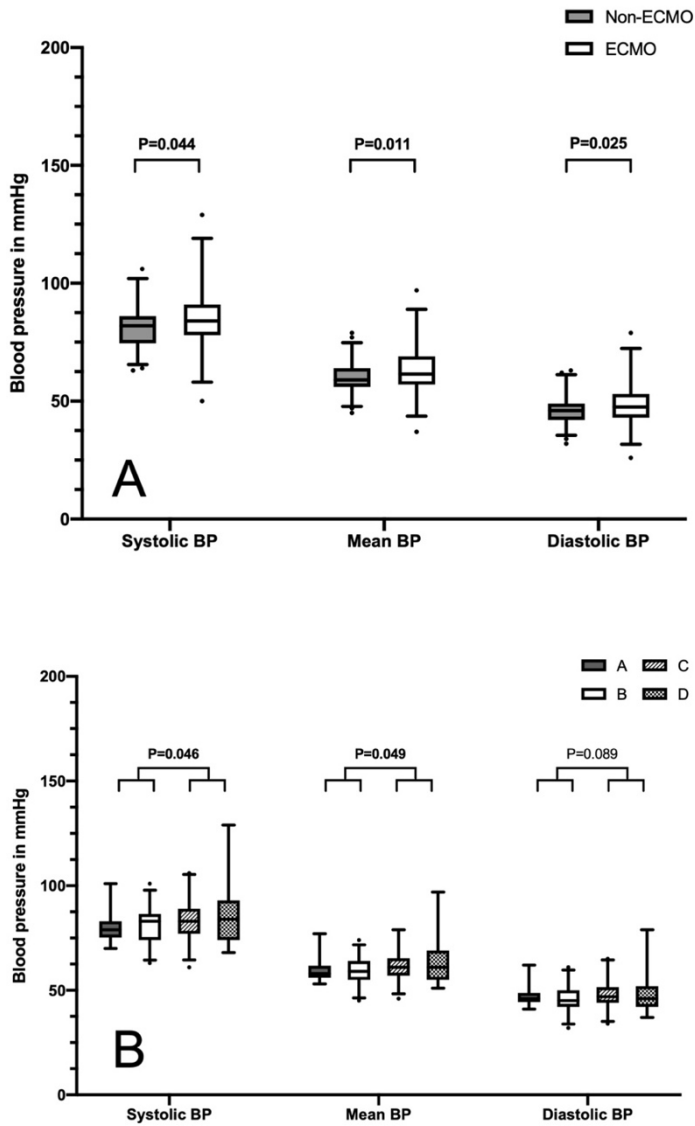


Abb.1 Box-Plot Vergleich von systolischem, mittlerem und diastolischem Blutdruck in ECMO- und Nicht-ECMO-Patient*innen (A) and nach Defektgröße (B) Konfidenzlevel 95%; fett gedruckte Werte stehen für $p < 0,05$ Whisker repräsentieren das 95%-Konfidenzintervall, BP: engl. blood pressure, dt. Blutdruck; ECMO: Extrakorporale Membran Oxygenierung Übernommen aus dem englischsprachigen Original von Engel et al., 2024.

1.5 AKI und Kreatinin-Werte

Zur Einschätzung der AKI-Stadien wurden die RIFLE-Kriterien der Acute Dialysis Quality Initiative Workgroup genutzt (Bellomo u. a., 2004). Hiernach zeigte sich bei 15,6% (n=26) der Patient*innen eine AKI im Stadium 1, bei 24,0% (n=40) der Patient*innen eine AKI im Stadium 2 und bei 49,7% (n=83) eine AKI im Stadium 3. Bei 10,8% (n=10) der Patient*innen zeigte sich kein laborchemischer Hinweis auf eine AKI (Engel u. a., 2024). Die Inzidenz und der Grad der AKI waren statistisch nicht mit arterieller Hypertonie assoziiert ($p=0,133$) (Engel u. a., 2024). Bei Säuglingen mit arterieller Hypertonie waren jedoch die minimalen Kreatininwerte in der ersten Lebenswoche und maximalen Kreatinin-Werte des gesamten Aufenthaltes insgesamt höher als bei Säuglingen ohne arterielle Hypertonie (Abb. 2) (Engel u. a., 2024). Unter Zuhilfenahme der ROC-Analyse errechnete sich eine Sensitivität von 63,2% und eine Spezifität von 71,6% für einen minimalen Kreatinin-Wert von $>0,5$ mg/dl zur Vorhersage der arteriellen Hypertonie mit einem positiven Vorhersagewert von 22,2% und einem negativen Vorhersagewert von 93,8% (Engel u. a., 2024). Für einen maximalen Kreatinin-Wert von $>0,79$ mg/dl wurde eine Sensitivität von 52,6% und eine Spezifität von 69,6% bei einem positiven prädiktiven Wert von 18,2% und einem negativen prädiktiven Wert von 92,0% zur Vorhersage der arteriellen Hypertonie berechnet (Engel u. a., 2024). Die Fläche unter der Kurve (AUC), welche ebenfalls mittels ROC-Analyse berechnet wurde, für den minimalen und maximalen Kreatinin-Wert, ebenfalls bezogen auf die Vorhersage der arteriellen Hypertonie, lag bei 0,716 (95% CI: 0,587-0,846; $p=0,001$) und 0,645 (95% CI: 0,506-0,783) (Engel u. a., 2024).

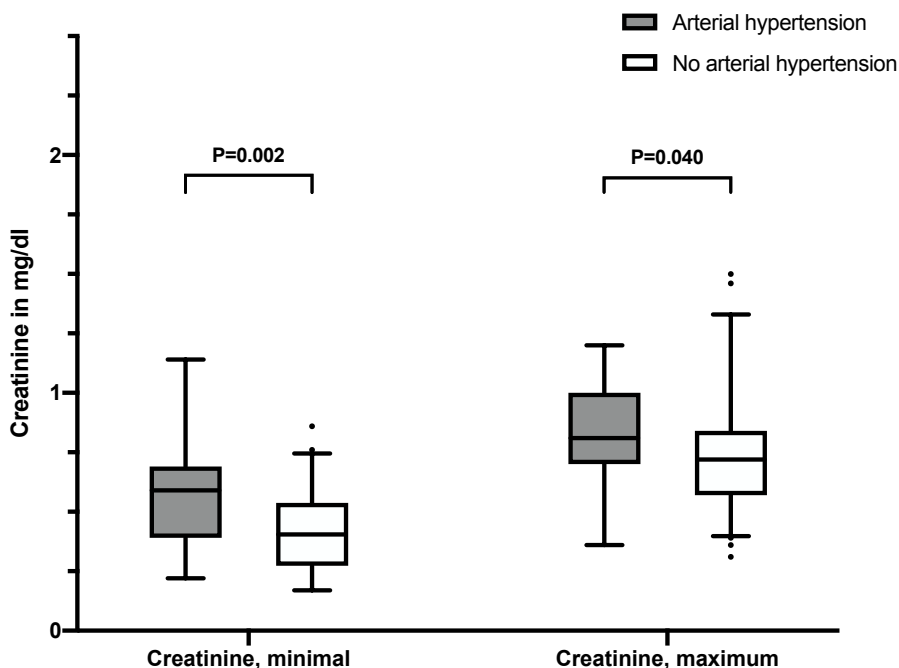


Abb. 2 Box-Plots Vergleich von minimalem und maximalem Kreatinin im Bezug zu arterieller

Hypertonie

Konfidenzlevel 95%; fett gedruckte Werte stehen für $p < 0,05$

Übernommen aus dem englischsprachigen Original von Engel et al., 2024.

1.3.6 Uni- und Multivariate Analyse

In die univariate Analyse wurden solche Parameter eingeschlossen, welche in vorherigen Studien mit einem schlechteren Outcome bei CDH-Patient*innen assoziiert waren (Engel u. a., 2024; Ferguson u. a., 2021; Gupta u. a., 2021; Lemloh u. a., 2023; Patel u. a., 2019). Von diesen waren die nicht-isolierte CDH, Ernährung mit Formula-Nahrung sowie der minimale Kreatinin-Wert mit der arteriellen Hypertonie assoziiert (Engel u. a., 2024). Diese Parameter wurden in die multivariate Analyse eingeschlossen, in welcher nur der minimale Kreatinin-Wert unabhängig mit der arteriellen Hypertonie assoziiert war ($p=0,002$) (Engel u. a., 2024), (Tabelle 3). Die Anpassungsgüte, welche mit Hilfe des Hosmer-Lemeshow-Tests beurteilt wurde, zeigte ein gutes Modell ($\text{Chi}^2(8)=8,14$, $p=0,631$) (Engel u. a., 2024).

Tab. 5 Uni- und multivariate Analyse der baseline demographischen Kriterien für die Inzidenz der arteriellen Hypertonie
 SA: Standardabweichung; o/e LHR: engl. observed to expected Lung-to-head-ratio, dt. beobachtetes zu erwartetem Lungen-
 Kopf-Verhältnis; PH: Pulmonale Hypertonie; Konfidenzlevel 95%; fett gedruckte Werte stehen für $p < 0,05$
 Übernommen aus dem englischsprachigen Original von Engel et al., 2024.

Variabel	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	Odds ratio (95% CI)	P-Wert	Odds ratio (95% CI)	P-Wert
Geschlecht, mnl.	2,86 (0,91-9,02)	0,074		
Pränatale Diagnose	0,40 (0,05-3,19)	0,388		
Gestationsalter, Tage, mittel (SA)	1,01 (0,97-1,04)	0,791		
Geburtsgewicht, g, mittel (SA)	1,00 (1,00-1,00)	0,395		
Nicht-isolierte CDH	3,68 (1,03-13,18)	0,045	3,03 (0,77-11,86)	0,122
o/e LHR, %, mittel (SA)	1,002 (0,971-1,04)	0,915		
Liver-up	1,81 (0,68-4,85)	0,239		
Hochrisiko Defekt (C/D)	2,38 (0,82-6,95)	0,113		
Biventrikuläre Dysfunktion	1,21 (0,43-3,38)	0,724		
PH >2/3 systemischer BD	1,86 (0,64-5,43)	0,258		
ECMO	1,43 (0,54-3,77)	0,475		
Chronische Lungenerkrankung (O ₂ > 28 Tage)	1,28 (0,49-3,35)	0,610		
Formula-Nahrung	2,82 (1,05-7,57)	0,040	2,55 (0,89-7,35)	0,082
Kreatinin, minimal (mg/dl)	8,55 (1,19-61,34)	0,033	8,9 (1,41-56,27)	0,020
Kreatinine, maximal (mg/dl)	2,52 (0,57-11,08)	0,221		

1.4. Diskussion

In der vorliegenden Kohorte von 167 Neugeborenen mit CDH lag die Inzidenz der Arteriellen Hypertonie bei 11,3% und damit deutlich höher als die für das Neugeborenenalter in der Literatur beschriebene Inzidenz der arteriellen Hypertonie ($BD_{sys} \geq 95.$ Perzentile) von 0,2 bis 3% ;(Adelman, 1978; Dionne u. a., 2012; Singh u. a., 1992; Skalina u. a., 1986; Starr und Flynn, 2019; Watkinson, 2002;Engel u. a., 2024).

Ein Zusammenhang zwischen einer ECMO-Therapie und erhöhten systemischen Blutdruckwerten wird durch mehrere Studien vorbeschrieben (Rabinowitz u. a., 2021; Zwiers u. a., 2014). Abbildung 2 stellt den BD_{sys} , BD_{mittel} und BD_{dia} jeweils für die ECMO- und die Nicht-ECMO-Gruppe da, hier zeigen sich für alle drei Kategorien insgesamt höhere Werte in der Gruppe von Neugeborenen, welche eine ECMO-Therapie erhielten(Engel u. a., 2024).

ECMO-Therapie, Volumenüberladung, Nierenschädigung und die Behandlung mit Kortikosteroiden gelten als Einflussfaktoren für einen erhöhten BD (Heggen u. a., 2004; Rabinowitz u. a., 2021). Die Behandlung mit Kortikosteroiden wirkt, vermutlich über einen erhöhten Gefäßwiderstand, ein erhöhtes intravasculäres Volumen sowie positiv inotrope Effekte der Kortikosteroide steigernd auf den BD (Rabinowitz u. a., 2021). Im Zusammenhang mit einer ECMO-Therapie kommt es häufig zu einer Volumenüberladung und einer systemischen Stressreaktion (Alobaidi und Lequier, 2017; Anderson u. a., 1992; Rabinowitz u. a., 2021; Selewski u. a., 2012). Das hierdurch vermehrte intravasculäre Volumen führt direkt zu einem erhöhten BD, während die Stressreaktion zu einer erhöhten Herzleistung und, über eine Katecholamin Ausschüttung, zu einer Vasokonstriktion führt und somit BD-steigernd wirkt (Rabinowitz u. a., 2021). Beide Mechanismen sollten theoretisch nur zu einer vorübergehenden arteriellen Hypertonie führen, da sie mit Beendigung der ECMO-Therapie keinen Einfluss mehr ausüben. In der vorliegenden Kohorte bestand jedoch die arterielle Hypertonie bis zum Zeitpunkt der Entlassung (Engel u. a., 2024).

In Studien wurden sowohl ein Zusammenhang von AKI und arterieller Hypertonie als auch von ECMO-Therapie und AKI bei CDH-Patient*innen untersucht (Liberio u. a., 2021; Ryan u. a., 2020; Zwiers u. a., 2014; Zwiers u. a., 2013). Zwiers et al. berichteten 2013 eine AKI-Inzidenz von 64% unter ECMO-Therapie (Zwiers u. a., 2013). In einer Studie von Ryan et al. wurde dieser Zusammenhang speziell unter CDH-Patient*innen untersucht,

wobei sich eine AKI-Inzidenz von 37% zeigte (Ryan u. a., 2020). Unter anderem werden eine reduzierte Nierendurchblutung und eine daraus resultierende Nierenfunktion als Faktoren zur Förderung der AKI unter ECMO-Therapie vermutet (Rabinowitz u. a., 2021). Eine weitere Studie von Liberio et al. identifizierte ECMO-Therapie, Diuretikagabe und eine zweizeitige abdominelle Verschlussoperation als Risikofaktoren für AKI bei Säuglingen mit CDH (Liberio u. a., 2021). In Folge abdominellen Verschlussoperation im Rahmen der operativen CDH-Korrektur kann ein erhöhter abdomineller Druck entstehen, welcher über eine reduzierte Nierendurchblutung die Nierenfunktion schädigen und so das Risiko für eine AKI erhöhen könnte (Engel u. a., 2024; Liberio u. a., 2021).

In der vorliegenden Studie zeigten sich einige Ergebnisse, welche die These einer möglichen Relation von Nierenschädigung und reduzierter Nierenfunktion mit der arteriellen Hypertonie bei Säuglingen mit CDH unterstützen. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit weiterer Studien zur Untersuchung der Auswirkungen der Nierenfunktion im Kurz- und Langzeitverlauf der CDH (Engel u. a., 2024). So konnte zwar keine direkte Assoziation zwischen AKI und der arteriellen Hypertonie gezeigt werden, jedoch waren die minimalen und maximalen Kreatinin-Werte bei Säuglingen mit arterieller Hypertonie signifikant höher als bei Säuglingen ohne arterielle Hypertonie (Engel u. a., 2024). In der uni- und multivariaten Analyse zeigte sich ein Zusammenhang der minimalen Kreatinin-Werte innerhalb der ersten Lebenswoche mit der arteriellen Hypertonie (Engel u. a., 2024).

Wie in Abbildung 2 zu sehen, war in der vorliegenden Studie die Größe des Zwerchfeldefektes mit einem erhöhten BD_{sys} und BD_{mean} assoziiert (Engel u. a., 2024). Diese Assoziation lässt sich möglicherweise durch eine erhöhte generelle Morbidität von Säuglingen mit größeren Zwerchfeldefekten erklären (Engel u. a., 2024). So war 2016 in einer Studie von Putnam et al. die Größe des Defektes der stärkste Prädiktor für die generelle Morbidität, die Länge des stationären Aufenthaltes und die Beatmungsdauer (Putnam u. a., 2016). Weiterhin zeigten Ryan et al. 2020 einen Zusammenhang zwischen der Defektgröße und AKI (Ryan u. a., 2020). In der vorliegenden Kohorte waren größere Defekte in der ECMO-Gruppe signifikant häufiger ($p < 0,001$) (Engel u. a., 2024). Somit könnten beide Faktoren, AKI und die Größe des Zwerchfeldefekte, möglicherweise die Entstehung einer arteriellen Hypertonie beeinflussen (Engel u. a., 2024).

El-Khuffash et al. zeigten in einer aktuellen Studie eine signifikant bessere biventrikuläre Herzfunktion und eine verbesserte pulmonalarterielle Akzelerationszeit bei Frühgeborenen, welche mit Muttermilch ernährt wurden (El-Khuffash u. a., 2021). Diese Ergebnisse hypothetisieren einen möglichen protektiven Effekt von Muttermilch auf die Herzfunktion und die pulmonale Hypertonie. Auch in der vorliegenden Studie zeigten sich signifikant geringere systolische BD-Werte bei Säuglingen, welche mit Muttermilch ernährt wurden, gegenüber Säuglingen, welche mit Formula-Nahrung ernährt wurden ($p=0,034$) (Engel u. a., 2024). Zahlreiche Studien zeigen Zusammenhänge von Muttermilch-Ernährung mit einer verbesserten pulmonalen Entwicklung, besserer kardiovaskulärer Gesundheit und geringerem BD (El-Khuffash u. a., 2020; Ogbuanu u. a., 2009; Singhal u. a., 2001). Dennoch ist nicht auszuschließen, dass der durch die vorliegenden Ergebnisse suggerierte protektive Effekt von Muttermilch auf den BD durch eine Verzerrung auf Grund vorteilhafterer CDH-Kriterien von Säuglingen, welche mit Muttermilch ernährt wurden, zustande kommt. Diese Verzerrung entsteht möglicherweise durch erleichtertes Stillen bei kürzerem und weniger schwerwiegendem Krankheitsverlauf (Engel u. a., 2024). Diese Vermutung wird durch die in der nicht-ECMO-Gruppe signifikant höhere Anzahl von Säuglingen untermauert, welche Muttermilch erhielten ($p<0,001$) (Engel u. a., 2024).

Zum Zeitpunkt der Entlassung wurden, in der vorliegenden Kohorte, 44 (28,9%) Patient*innen mit antihypertensiver Medikation behandelt, darunter lag bei 7 (15,9%) Patient*innen weiterhin eine arterielle Hypertonie vor (Engel u. a., 2024). Diese Ergebnisse deuten auf ein erhöhtes Risiko einer insuffizienten Therapie der arteriellen Hypertonie bei diesen Patient*innen und die Notwendigkeit der Verbesserung antihypertensiver Therapiemethoden sowie Screeningverfahren bei CDH-Patient*innen hin (Engel u. a., 2024).

Obwohl die arterielle Hypertonie eine relevante Komorbidität der CDH zu sein scheint, ist die Studienlage hierzu gering und eher auf die pulmonale Hypertonie fokussiert (Bhombal und Patel, 2022; De Bie u. a., 2022; Gupta und Harting, 2020; Lakshminrusimha u. a., 2016). Trotz möglicher Transienz kann die arterielle Hypertonie bis ins Kindes- und Jugendalter persistieren (Dionne u. a., 2012) und sollte, wie auch andere systemische Ef-

efekte der CDH, aufgrund zahlreicher Langzeitfolgen weiter untersucht werden. Zur Prävention von Langzeitkomplikationen sollten regelmäßige BD-Messungen in CDH-Follow-Up-Programmen implementiert werden (Engel u. a., 2024).

Bei der Therapie der arteriellen Hypertonie sollten Zielwerte unter der 95. Perzentile und wenn möglich unter der 90. Perzentile angestrebt werden (Dalla Pozza u. a., Flynn u. a., 2017; Harer und Kent, 2019; Lurbe u. a., 2016). Dabei sollte zunächst eine niedrigdosierte Monotherapie erfolgen. Zu den hierzu geeigneten Substanzen gehören ACE-Inhibitoren, β -Blocker, Angiotensin II Rezeptorblocker, Calciumkanalblocker und Diuretika (Dalla Pozza u. a., Flynn u. a., 2017; Lurbe u. a., 2016). β -Blocker gelten aktuell nicht als Erstlinientherapeutika bei Kindern, können aber je nach Komorbidität, zum Beispiel auf Grund ihrer kardioprotektiven Effekte, in Erwägung gezogen werden (Chrysant und Chrysant, 2022; Dalla Pozza u. a., Flynn u. a., 2017).

ACE-Inhibitoren werden als Erstlinientherapie bei Kindern mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko empfohlen. Hierzu gehören Kinder mit fortgeschrittenem Nierenversagen, Diabetes Mellitus oder angeboren Herzfehlern (Dalla Pozza u. a., Lurbe u. a., 2016). Wenn durch eine Monotherapie die BD-Zielwerte nicht erreicht werden können, können ACE-Inhibitoren mit niedrig dosierten β -Blockern kombiniert werden. Im Falle einer Volumenüberladung wird der zusätzliche Einsatz eines Diuretikums empfohlen (Dalla Pozza u. a., Lurbe u. a., 2016).

Die Bedeutung einer kardioprotektiven Therapie und der regelmäßigen Evaluation der Herzfunktion bei CDH-Patient*innen wird durch die oft eingeschränkte kardiopulmonale Gesundheit dieser Patient*innen, welche oft in bis ins Jugend- und Erwachsenenalter fortbesteht, verdeutlicht (Engel u. a., 2024). In einer Studie von Kraemer et al. wurde die kardiopulmonale Gesundheit unter erwachsenen CDH-Überlebenden untersucht. Hier zeigte sich unter den Patient*innen, welche mit einer ECMO-Therapie behandelt wurden ein, gegenüber den Nicht-ECMO-Patient*innen, reduziertes Lungenvolumen, eine pulmonale Obstruktion sowie eine reduzierte körperliche Belastbarkeit (Kraemer u. a., 2023).

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse, bei der die BD-Werte nicht unter Studienbedingungen gemessen wurden, sondern nach standardisierten Pflegeleitlinien während des stationären Aufenthaltes. Des Weiteren wurden nur über sieben Tage gemittelte Werte in die Analysen eingeschlossen und ein Anteil der Patient*innen erhielt zum Zeitpunkt der Blutdruckmessungen eine antihypertensive Medikation. Dies ist mit dem Risiko verbunden, die Inzidenz der arteriellen Hypertonie in der Kohorte aufgrund einer Anzahl gut eingestellter arterieller Hypertonien zu unterschätzen. Die multivariate Analyse wurde nur hinsichtlich des BD_{sys} durchgeführt, nicht für den ebenfalls in der Studie behandelten BD_{mean} , welcher jedoch in mehreren Analysen erhöhte Werte zeigte. Als Cutt-Off zur Definition der arteriellen Hypertonie wurde die 95. Perzentile genutzt. Möglicherweise könnten jedoch auch niedrigere Cutt-Off-Werte sinnvoll sein. Das Single-Center-Design der vorliegenden Studie birgt das Risiko einer institutionsspezifischen, behandlungsassoziierten Ergebnisverzerrung. Durch den langen Studienzeitraum von 10 Jahren besteht zudem das Risiko einer Verzerrung der Daten durch verbesserte Behandlungsmöglichkeiten, sowohl für die CDH als auch die arterielle Hypertonie.

1.5. Zusammenfassung

Die vorliegende Studie zeigt eine moderat erhöhte Inzidenz der arteriellen Hypertonie bei Säuglingen mit CDH nach operativer Korrektur zum Zeitpunkt der Entlassung (Engel u. a., 2024). Ein komplizierterer Krankheitsverlauf, zum Beispiel durch eine ECMO-Therapie, einen großen Zwerchfelldefekt oder ein hohes PH-Stadium, wurde als Risikofaktor für die arterielle Hypertonie identifiziert (Engel u. a., 2024). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie verdeutlichen, dass regelmäßige BD-Messungen und eine daran angepasste antihypertensive Medikation Teil der stationären Therapie bei CDH-Patient*innen sein sollten. Des Weiteren sollten die Langzeitfolgen der arteriellen Hypertonie bei CDH-Patient*innen weitergehend untersucht werden.

1.6. Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Adelman RD. Neonatal hypertension. *Pediatr Clin North Am.* 1978; 25: 99–110

Alobaidi R, Lequier L. Fluid Overload and Extracorporeal Membrane Oxygenation: Is Renal Replacement Therapy a Buoy or an Anchor? *Pediatr Crit Care Med.* 2017; 18: 1181–1182

Anderson HL, Coran AG, Drongowski RA, Ha HJ, Bartlett RH. Extracellular fluid and total body water changes in neonates undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg.* 1992; 27: 1003–1007; discussion 1007-8

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

Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004; 8: R204-12

Bhombal S, Patel N. Diagnosis & management of pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2022; 27: 101383

De Bie FR, Avitabile CM, Joyeux L, Hedrick HL, Russo FM, Basurto D, Deprest J, Rintoul NE. Neonatal and fetal therapy of congenital diaphragmatic hernia-related pulmonary hypertension. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2022; 107: 458–466

Burgos CM, Frenckner B, Luco M, Harting MT, Lally PA, Lally KP, Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Right versus left congenital diaphragmatic hernia - What's the difference? *J Pediatr Surg.* 2017; 12:S0022-3468(17)30649-8

Chrysant SG, Chrysant GS. Antihypertensive and cardioprotective effects of three generations of beta-adrenergic blockers: an historical perspective. *Hosp Pract (1995).* 2022; 50: 196–202

Dalla Pozza R, Oberhoffer-Fritz R, Wühl E, Bönner G, Kaestner M, Hager A, Herzfehler A. Arterielle Hypertonie Leitlinie Deutschland [Internet]. Verfügbar unter: www.dgpk.org

Dionne JM, Abitbol CL, Flynn JT. Hypertension in infancy: diagnosis, management and outcome. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27: 17–32

El-Khuffash A, Jain A, Lewandowski AJ, Levy PT. Preventing disease in the 21st century: early breast milk exposure and later cardiovascular health in premature infants. *Pediatr Res.* 2020; 87: 385–390

El-Khuffash A, Lewandowski AJ, Jain A, Hamvas A, Singh GK, Levy PT. Cardiac Performance in the First Year of Age among Preterm Infants Fed Maternal Breast Milk. *JAMA Netw Open*. American Medical Association, 2021; 4(8):e2121206

Engel C, Leyens J, Bo B, Hale L, Lagos Kalhoff H, Lemloh L, Mueller A, Kipfmüller F. Arterial hypertension in infants with congenital diaphragmatic hernia following surgical repair. *Eur J Pediatr*. 2024; 183(7): 2831-2842

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

Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents [Internet]. *Pediatrics*. 2017; 140(3):e20171904

Gibbs DL, Rice HE, Farrell JA, Adzick NS, Harrison MR. Familial diaphragmatic agenesis: an autosomal-recessive syndrome with a poor prognosis. *J Pediatr Surg*. 1997; 32: 366–368

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

Gupta VS, Harting MT. Congenital diaphragmatic hernia-associated pulmonary hypertension. *Semin Perinatol*. W.B. Saunders, 2020; 44(1):151167

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

Halliday HL. Update on Postnatal Steroids. *Neonatology*. 2017; 111: 415–422

Harer MW, Kent AL. Neonatal hypertension: an educational review. *Pediatric Nephrology*. Springer Verlag, 2019: 1009–1018

Heggen JA, Fortenberry JD, Tanner AJ, Reid CA, Mizzell DW, Pettignano R. Systemic hypertension associated with venovenous extracorporeal membrane oxygenation for pediatric respiratory failure. *J Pediatr Surg*. 2004; 39: 1626–1631

Hollinger LE, Buchmiller TL. Long term follow-up in congenital diaphragmatic hernia. *Semin Perinatol*. W.B. Saunders, 2020; 44(1):151171

Hong L, Davies M, Whitfield K. Noradrenaline use for neonatal circulatory support. *J Paediatr Child Health*. 2022; 58: 2084–2090
Kipfmüller 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

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

Kraemer US, Kamphuis LS, Ciet P, Visser L, Tibboel D, Bartelds B, Cochijs-den Otter SCM, de Blaauw I, van Rosmalen J, Gischler SJ, Schnater JM, IJsselstijn H. Cardiopulmonary Morbidity in Adults Born With Congenital Diaphragmatic Hernia. *Pediatrics*. 2023; 152(4):e2023062341

Lakshminrusimha S, Mathew B, Leach CL. Pharmacologic strategies in neonatal pulmonary hypertension other than nitric oxide. *Semin Perinatol*. 2016; 40: 160–173

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

Laudy JA, Wladimiroff JW. The fetal lung. 2: Pulmonary hypoplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000; 16: 482–494

Lemloh L, Bo B, Ploeger H, Dolscheid-Pommerich R, Mueller A, Kipfmueller F. Hemolysis during Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation in Neonates with Congenital Diaphragmatic Hernia: A Prospective Observational Study. *Journal of Pediatrics*. Elsevier Inc., 2023; 263: 113713

Liberio BM, Brinton JT, Gist KM, Soranno DE, Kirkley MJ, Gien J. Risk factors for acute kidney injury in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *J Perinatol*. 2021; 41:1901–1909

Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, Invitti C, Litwin M, Mancia G, Pall D, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Sinha M, Stabouli S, Webb NJ, Wühl E, Zanchetti A. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. Lippincott Williams and Wilkins, 2016: 1887–1920

Matossian D. Pediatric Hypertension. *Pediatr Ann*. 2018; 47: e499–e503

Mertens L, Seri I, Marek J, Arlettaz R, Barker P, McNamara P, Moon-Grady AJ, Coon PD, Noori S, Simpson J, Lai WW, Writing Group of the American Society of Echocardiography, European Association of Echocardiography, Association for European Pediatric Cardiologists. Targeted Neonatal Echocardiography in the Neonatal Intensive Care Unit: practice guidelines and recommendations for training. Writing Group of the American Society of Echocardiography (ASE) in collaboration with the European Association of Echocardiography (EAE) and the Association for European Pediatric Cardiologists (AEPC). *J Am Soc Echocardiogr*. 2011; 24: 1057–1078

Migliazza L, Bellan C, Alberti D, Auriemma A, Burgio G, Locatelli G, Colombo A. Retrospective study of 111 cases of congenital diaphragmatic hernia treated with early high-

frequency oscillatory ventilation and presurgical stabilization. *J Pediatr Surg.* 2007; 42: 1526–1532

Moschino L, Bonadies L, Baraldi E. Lung growth and pulmonary function after prematurity and bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2021; 56: 3499–3508

National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004; 114: 555–576

Ogbuanu IU, Karmaus W, Arshad SH, Kurukulaaratchy RJ, Ewart S. Effect of breastfeeding duration on lung function at age 10 years: a prospective birth cohort study. *Thorax.* 2009; 64: 62–66

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.* American Thoracic Society, 2019; 200: 1522–1530

Putnam LR, Harting MT, Tsao K, Morini F, Yoder BA, Luco M, Lally PA, Lally KP, Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Congenital Diaphragmatic Hernia Defect Size and Infant Morbidity at Discharge. *Pediatrics.* 2016; 138(5):e20162043

Rabinowitz EJ, McGregor K, O'Connor NR, Neumayr TM, Said AS. Systemic Hypertension in Pediatric Veno-Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation. *ASAIO J.* 2021; 67: 681–687

Rademacher ER, Jacobs DR, Moran A, Steinberger J, Prineas RJ, Sinaiko A. Relation of blood pressure and body mass index during childhood to cardiovascular risk factor levels in young adults. *J Hypertens.* 2009; 27: 1766–1774

Ramaswamy VV, Bandyopadhyay T, Nanda D, Bandiya P, Ahmed J, Garg A, Roehr CC, Nangia S. Assessment of Postnatal Corticosteroids for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Neonates. *JAMA Pediatr.* 2021; 175: e206826

Reed-McCullough S, Jnah AJ. Congenital Diaphragmatic Hernia: Core Review and Novel Updates. *Neonatal Netw.* 2021; 40: 305–312

Ryan A, Gilhooley M, Patel N, Reynolds BC. Prevalence of Acute Kidney Injury in Neonates with Congenital Diaphragmatic Hernia. *Neonatology.* 2020; 117: 88–94

Santi M, Simonetti BG, Leoni-Foglia CFP, Bianchetti MG, Simonetti GD. Arterial hypertension in children. *Curr Opin Cardiol.* 2015; 30: 403–410

Sehgal A, Elsayed K, Nugent M, Varma S. Sequelae associated with systemic hypertension in infants with severe bronchopulmonary dysplasia. *Journal of Perinatology.* Springer Nature, 2022; 42: 775–780

Selewski DT, Cornell TT, Blatt NB, Han YY, Mottes T, Kommareddi M, Gaies MG, Annich GM, Kershaw DB, Shanley TP, Heung M. Fluid overload and fluid removal in pediatric patients on extracorporeal membrane oxygenation requiring continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med*. 2012; 40: 2694–2699

Singh HP, Hurley RM, Myers TF. Neonatal hypertension. Incidence and risk factors. *Am J Hypertens*. 1992; 5: 51–55

Singhal A, Cole TJ, Lucas A. Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: two cohorts after randomised trials. *Lancet*. 2001; 357: 413–419

Skalina ME, Kliegman RM, Fanaroff AA. Epidemiology and management of severe symptomatic neonatal hypertension. *Am J Perinatol*. 1986; 3: 235–239

Snoek KG, Greenough A, van Rosmalen J, Capolupo I, Schaible T, Ali K, Wijnen RM, Tibboel D. Congenital Diaphragmatic Hernia: 10-Year Evaluation of Survival, Extracorporeal Membrane Oxygenation, and Foetoscopic Endotracheal Occlusion in Four High-Volume Centres. *Neonatology*. 2018; 113: 63–68

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

Starr MC, Flynn JT. Neonatal hypertension: cases, causes, and clinical approach. *Pediatric Nephrology*. Springer Verlag, 2019: 787–799

Stiller B, Houmes RJ, Ruffer A, Kumpf M, Müller A, Kipfmüller F, Köditz H, Herber Jonat S, Schmoor C, Benk C, Tibboel D, Fleck T. Multicenter Experience With Mechanical Circulatory Support Using a New Diagonal Pump in 233 Children. *Artif Organs*. 2018; 42: 377–385

Uber AM, Sutherland SM. Acute kidney injury in hospitalized children: consequences and outcomes. *Pediatric Nephrology*. 2020; 35: 213–220

Watkinson M. Hypertension in the newborn baby. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002; 86: F78-81

Yu PT, Jen HC, Rice-Townsend S, Guner YS. The role of ECMO in the management of congenital diaphragmatic hernia. *Semin Perinatol*. 2020; 44(1): 151166

Zwiers AJM, Ijsselstijn H, Van Rosmalen J, Gischler SJ, De Wildt SN, Tibboel D, Cransberg K. CKD and hypertension during long-term follow-up in children and adolescents previously treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. American Society of Nephrology, 2014; 9: 2070–2078

Zwiers AJM, de Wildt SN, Hop WCJ, Dorresteyn EM, Gischler SJ, Tibboel D, Cransberg K. Acute kidney injury is a frequent complication in critically ill neonates receiving extracorporeal membrane oxygenation: a 14-year cohort study. *Crit Care*. 2013; 17: R151

2. Veröffentlichung

Dieser Publikationsdissertation liegt die folgende, unabhängig begutachtete Veröffentlichung zugrunde:

Clara Engel, Judith Leyens, Bartolomeo Bo, Lennart Hale, Hannah Lagos Kalhoff, Lotte Lemloh, Andreas Mueller, and Florian Kipfmueller

Arterial hypertension in infants with congenital diaphragmatic hernia following surgical repair. *European journal of pediatrics* 2024; 183(7), 2831-2842.

<https://doi.org/10.1007/s00431-024-05509-3>

3. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin unter Betreuung von Prof. Dr. med. Florian Kipfmüller durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Florian Kipfmüller.

Das zur Auswertung verwendete Datenmaterial wurde von mir eigenständig generiert. Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig nach Anleitung durch Prof. Dr. med. Florian Kipfmüller.

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

4. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit nutzen, mich bei allen Personen zu bedanken, die mich bei der Erstellung meiner Dissertation begleitet und unterstützt haben.

Hierbei gilt mein besonderer Dank meinem Doktorvater, Dr. Florian Kipfmüller. Ich möchte mich für die hervorragende Betreuung, Beratung und Unterstützung bedanken, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Er hatte immer ein offenes Ohr für Fragen, hat sich viel Zeit genommen und mich mit Begeisterung unterstützt, was mich immer ermutigt und motiviert hat.

Weiterhin bedanke mich bei allen Ko-Autoren des Papers "Arterial hypertension in infants with congenital diaphragmatic hernia following surgical repair", die mich tatkräftig unterstützt haben. Hier möchte ich besonders Dr. Judith Leyens danken, die sich viel Zeit genommen und mich gut beraten hat.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich von Herzen für Ihre liebevolle Unterstützung und Motivation, sowohl während der Erstellung dieser Arbeit als auch während des gesamten Studiums.