

Aus dem Institut für Klinische Radiologie und Nuklearmedizin  
der Medizinischen Fakultät Mannheim  
(Direktor: Prof. Dr. med. Stefan Schönberg)

Korrelation der Lungenperfusion bei Kindern im Alter von zwei Jahren  
nach operativ versorgter kongenitaler Zwerchfellhernie mit der  
Entwicklung einer chronischen Lungenerkrankung

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades  
der  
Medizinischen Fakultät Mannheim  
der Ruprecht-Karls-Universität  
zu  
Heidelberg

vorgelegt von  
Aurelia Vollstedt  
aus Ulm  
2023

Dekan: Herr Prof. Dr. med. Sergij Goerd

Referent: Herr Prof. Dr. rer. nat. K. Wolfgang Neff

# INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	1
<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>2</b>
1.1 Epidemiologie der kongenitalen Zwerchfellhernie .....	2
1.2 Embryologie .....	4
1.2.1 Zwerchfell .....	4
1.2.2 Lunge.....	5
1.3 Pathogenese der kongenitalen Zwerchfellhernie.....	7
1.4 Klinik und Verlauf der kongenitalen Zwerchfellhernie .....	10
1.5 Diagnostik der kongenitalen Zwerchfellhernie .....	12
1.5.1 Ultraschall.....	12
1.5.2 Magnetresonanztomografie (MRT) .....	15
1.6 Therapie .....	18
1.6.1 Pränatal .....	18
1.6.2 Postnatal.....	21
1.7 Prognose .....	27
1.8 Chronische Lungenerkrankung (CLD) .....	30
1.9 Fragestellung der Studie .....	31
<b>2 MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>32</b>
2.1 Einschluss von ProbandInnen .....	32
2.2 Durchführung der MRT-Untersuchungen .....	33
2.3 Auswertung der MRT- Aufnahmen .....	34
2.4 Statistik.....	38
<b>3 ERGEBNISSE .....</b>	<b>39</b>
3.1 Überblick über das PatientInnenkollektiv .....	39
3.2 Untersuchung der Untergruppen .....	41
3.2.1 Lungenvolumen .....	41

3.2.2	Pulmonale Perfusion.....	43
3.2.3	Pulmonales Blutvolumen .....	45
3.2.4	Mean Transit Time.....	48
3.3	Korrelationen .....	50
3.4	Vergleich zwischen links- und rechtsseitiger Hernie.....	53
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>54</b>
4.1	PatientInnenkollektiv.....	54
4.2	Diskussion der Ergebnisse .....	56
4.2.1	Lungenvolumen .....	56
4.2.2	Pulmonale Perfusion.....	57
4.2.3	Pulmonales Blutvolumen und Mean Transit Time.....	58
4.2.4	Korrelation .....	59
4.3	Vergleich der MRT-Untersuchungen mit Szintigrafieuntersuchungen in älteren Studien .....	60
4.4	Vergleich der Ergebnisse aus der fetalen MRT-Bildgebung und der im Alter von zwei Jahren .....	63
4.5	Diskussion der Untersuchungsmethode .....	66
4.6	Limitationen der Studie.....	67
4.7	Ausblick.....	69
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>71</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>73</b>
<b>7</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>85</b>
<b>8</b>	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>87</b>

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

CDH	congenital diaphragmatic hernia, angeborene Zwerchfellhernie
CLD	chronic lung disease, chronische Lungenerkrankung
CPAP	continuous positive airway pressure, nicht invasive Beatmungsform mit dauerhaftem Überdruck
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation, extrakorporale Membranoxigenierung
FLV	fetales Lungenvolumen
HASTE	Half Fourier Acquisition Single Shot Turbo Spin Echo
LHR	lung to head ratio
MRT	Magnetresonanztomografie
TWIST	time-resolved angiographie with stochastic trajectories

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Epidemiologie der kongenitalen Zwerchfellhernie

Die Häufigkeit der kongenitalen Zwerchfellhernie (CDH, congenital diaphragmatic hernia) wird in der Literatur mit einem Fall pro 2500 bis 3500 Lebendgeborenen angegeben. Damit zählt sie zu den häufiger auftretenden Fehlbildungen (McHoney, 2014). Die zum Teil stark schwankenden Zahlen erklären sich dadurch, dass in den unterschiedlichen Quellen in die Inzidenz nicht nur Lebendgeborene, sondern teilweise auch Aborte, Totgeburten und Abbrüche miteingerechnet werden, sodass die tatsächliche Inzidenz schwer zu quantifizieren ist (Burgos and Frenckner, 2017).

Dass letztere einen wesentlichen Einfluss auf die Inzidenz haben, zeigten Colvin et al. in einer Studie aus dem Jahr 2005, die das Auftreten der CDH in Westaustralien beobachtete. Aus ihren Zahlen geht hervor, dass nur 61% der Kinder, bei denen eine CDH vorliegt, überhaupt lebend geboren werden (Colvin et al., 2005). Die häufigste Ursache für den intrauterinen Fruchttod war dabei mit 48% der Schwangerschaftsabbruch, nachdem pränatal die Diagnose einer CDH gestellt wurde. Somit ist die Beendigung der Schwangerschaft der Hauptgrund für die hohe pränatale Sterblichkeit. Von den Lebendgeborenen wiederum verstarben laut den Autoren 35 % der Kinder, bevor sie ein medizinisches Zentrum erreichten (Colvin et al., 2005). Dies erklärt den großen Unterschied in den Überlebenszahlen zwischen populationsbasierten Untersuchungen, die auch die pränatale Sterblichkeit erfassen und den Zahlen spezialisierter Zentren, die Überlebenszahlen von über 90 % erzielen und einen Rückgang der Sterblichkeit der betroffenen Kinder beobachten (Lewit and Jancelewicz, 2021).

Bezieht man also auch die pränatale Sterblichkeit der Kinder mit der Diagnose einer CDH in die Statistik mit ein, bleibt die Gesamtmortalität etwa stabil. Zwar werden die Behandlungsmöglichkeiten der mit CDH geborenen Kinder immer besser, die Pränataldiagnostik entwickelt sich parallel aber auch immer weiter. Immer mehr auch kleinere Defekte werden erkannt, was häufig zum Abbruch der Schwangerschaft führt. Durch die Fortschritte in der Diagnostik steigt also die pränatale Sterblichkeit der betroffenen Kinder, während das postnatale Sterblichkeitsrisiko sinkt.

Das zeigt aber auch, wie wichtig es für die Prognose der mit CDH geborenen Kinder ist, dass die Geburt in einem spezialisierten Zentrum stattfindet mit Möglichkeiten zur optimalen Versorgung (Harrison et al., 1978).

## 1.2 Embryologie

Die CDH ist auf eine fehlerhafte Entwicklung des Zwerchfells und im Folgenden der Lunge zurückzuführen. Ersteres bildet sich physiologischerweise in den ersten Wochen der Embryonalentwicklung. Kommt es hier zu Störungen, bleibt die Trennung zwischen Brust- und Bauchraum aus. Da der Druck im Thoraxraum durch die fehlende Lungenbelüftung niedriger ist als im Abdominalraum, kommt es zur Verlagerung von Abdominalorganen in den Thorax. In Folge dessen können sich die Lungen nicht normal ausbilden, was zu den späteren Symptomen und Langzeitfolgen führt.

An dieser Stelle soll zunächst auf den physiologischen Ablauf eingegangen werden, bevor die Mechanismen, die zur Ausprägung des Krankheitsbildes der CDH führen, erläutert werden.

### 1.2.1 Zwerchfell

Am Ende der 3. Woche der Embryonalentwicklung bildet sich das intraembryonale Zöлом, aus dem sich die verschiedenen Körperhöhlen entwickeln. Aus dem Mesoderm, das die Zölohmöhle auskleidet, entwickeln sich Pleura, Perikard und Peritoneum. Eine Mesodermplatte, das Septum transversum, trennt Brust- und Bauchhöhle voneinander, wobei diese zunächst durch die Perikardioperitonealkanäle verbunden bleiben. Dieses Septum transversum stellt einen von insgesamt vier Anteilen dar, die nach klassischer Lehrmeinung das spätere Zwerchfell bilden. Das Septum transversum entwickelt sich weiter zum Centrum tendineum des Zwerchfells. Weitere Anteile entwickeln sich aus dem Mesenterium des Ösophagus sowie aus den beiden Pleuroperitonealmembranen am kaudalen Pleurarand. In diese wandern wiederum Mesenchymanteile aus der Körperwand ein. Sie legen die muskulären Anteile des Zwerchfells an. Die einzelnen Anteile verschmelzen miteinander und bilden somit die Trennung von Brust- und Bauchhöhle. Entsprechend ihrer Herkunft sind die Teile unterschiedlich innerviert. Entwickelt sich das Septum transversum gegen Ende des ersten Monats auf Höhe der Zervikalnerven, verlagert es sich mit fortschreitendem Längenwachstum des Embryos nach kaudal, bis es sich im dritten Entwicklungsmonat auf Höhe der oberen Lendensegmente befindet. Dieser Teil des Zwerchfells wird vom Nervus phrenicus versorgt. Die Anteile, die sich aus der Körperwand entwickeln, werden von den Interkostalnerven dieser Segmente



versorgt. Somit zeigt sich eine unterschiedliche Herkunft der verschiedenen Zwerchfellanteile und deren nervalen Versorgung (Sadler, 2008).

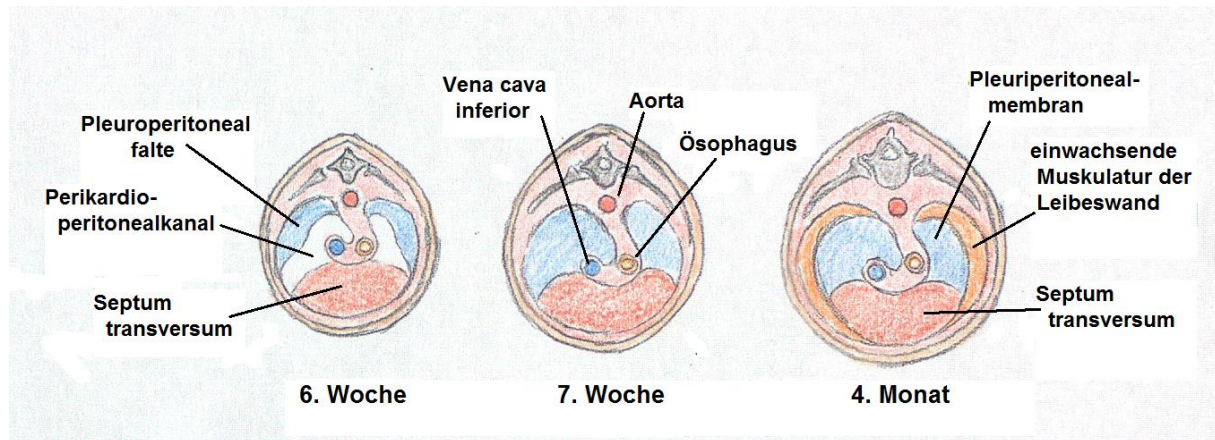


Abbildung 1: Skizze der Zwerchfellentwicklung aus den unterschiedlichen Anteilen

### 1.2.2 Lunge

Die Lungen entwickeln sich ab der vierten Embryonalwoche aus einer Aussackung der Vorderdarmwand. Durch die Expression von Transkriptionsfaktoren in der ventralen Darmwand bildet sich hier ein Divertikel, aus dem sich zunächst der Bronchialbaum bildet (pseudoglanduläre Phase) und ab der 16. Woche dann durch weitere Differenzierung der Endverzweigungen Bronchiolen und Alveolen (kanalikuläre Phase) entstehen.

Die Lungenanlage wächst nach kaudal und lateral in die Zölmhöhle ein und schiebt dabei das Mesoderm vor sich her, wodurch sich hieraus dann die viszerale Pleura bildet. Dabei schnürt sich der spätere Respirationstrakt vom dorsalen Anteil des Vorderdarms ab. Dort, wo die Verbindung bestehen bleibt, entwickelt sich die Anlage des Kehlkopfs. Der Vorderdarm entwickelt sich weiter zum Ösophagus.

Bis zum siebten Entwicklungsmonat zweigen sich die Bronchiolen immer weiter auf, zusätzlich sprossen Kapillaren ein. Das Entoderm, das den gesamten Respirationstrakt auskleidet, differenziert sich zu Alveolarzellen, die als Typ 1 Zellen die Blut-Luft-Schranke bilden beziehungsweise Surfactant produzieren (Typ 2 Zellen). Pränatal sind die Lungen mit salzhaltiger Flüssigkeit, Bronchialschleim und Surfactant gefüllt. Beim Durchtritt durch den Geburtskanal wird diese Flüssigkeit aus den Lungen gepresst. Bei der Geburt per Sectio fehlt dieser Vorgang, sodass so

geborene Kinder gegenüber vaginal geborenen Kindern häufiger Anpassungsstörungen zeigen. Die nach Geburt noch in der Lunge verbliebene Flüssigkeit wird resorbiert. Mit Einsetzen der Atmung setzt das Surfactant an der Grenzschicht zwischen Luft und Alveolarepithel die Oberflächenspannung herab, um so ein Kollabieren der Alveolen während der Expiration zu verhindern. Da Surfactant erst ab der 24. Schwangerschaftswoche gebildet wird, ist bei Frühgeburtlichkeit ein Surfactantmangel zu beobachten, der zu einer Erhöhung der Atemarbeit führt. Droht in der Zeit zwischen der 24. und der 34. Schwangerschaftswoche eine Frühgeburt, kann durch die Gabe von Kortikosteroiden die Bildung von Surfactant angeregt werden. Auch kann postpartal Surfactant bei einem beobachteten Mangel substituiert werden.

Die Entwicklung der Lunge ist bei Geburt noch nicht abgeschlossen. Ein Großteil der Alveolen wird erst in den ersten zehn Lebensjahren gebildet (Sadler, 2008).

### 1.3 Pathogenese der kongenitalen Zwerchfellhernie

In der Embryonalentwicklung greifen also die Entstehung von Körperhöhlen, Lunge und Zwerchfell ineinander und bedingen sich gegenseitig. Diese komplexen Vorgänge sind bei dem Krankheitsbild der CDH gestört. Dabei kommt es während der Ausbildung des Zwerchfells in der achten bis zehnten Embryonalwoche durch Hemmung der Ausbildung der Pleuroperitonealfalte beziehungsweise durch Defekte im Centrum tendineum zu einem unvollständigen Verschluss des Thoraxraumes gegenüber dem Abdominalraum. Die Lungen sind präpartal nicht belüftet, somit ist der Druck hier niedriger als im Bauchraum, wobei durch das Wachsen des Darmes der Druck mit Fortschreiten der Schwangerschaft weiter steigt. Infolge dessen werden Abdominalorgane, vor allem Darm, aber auch Milz, Magen und Leber, in den Thoraxraum verlagert. Das führt zu einer Kompression der Lungenanlage, was ihre physiologische Ausbildung hemmt. Zudem können auch das Herz und das Mediastinum zur nicht betroffenen Seite verdrängt werden. Diese Veränderungen können bereits in der Sonografie detektiert werden (Schweinitz and Ure, 2009).

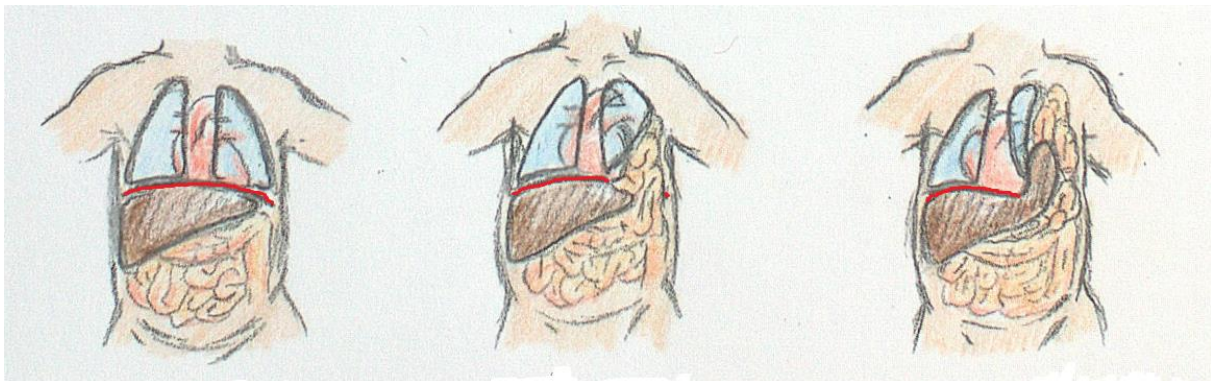


Abbildung 2: Skizze der Pathologie der CDH; 1: gesundes Kind, 2: Kind mit linksseitiger CDH und 3: Kind mit linksseitiger CDH und hernierter Leber

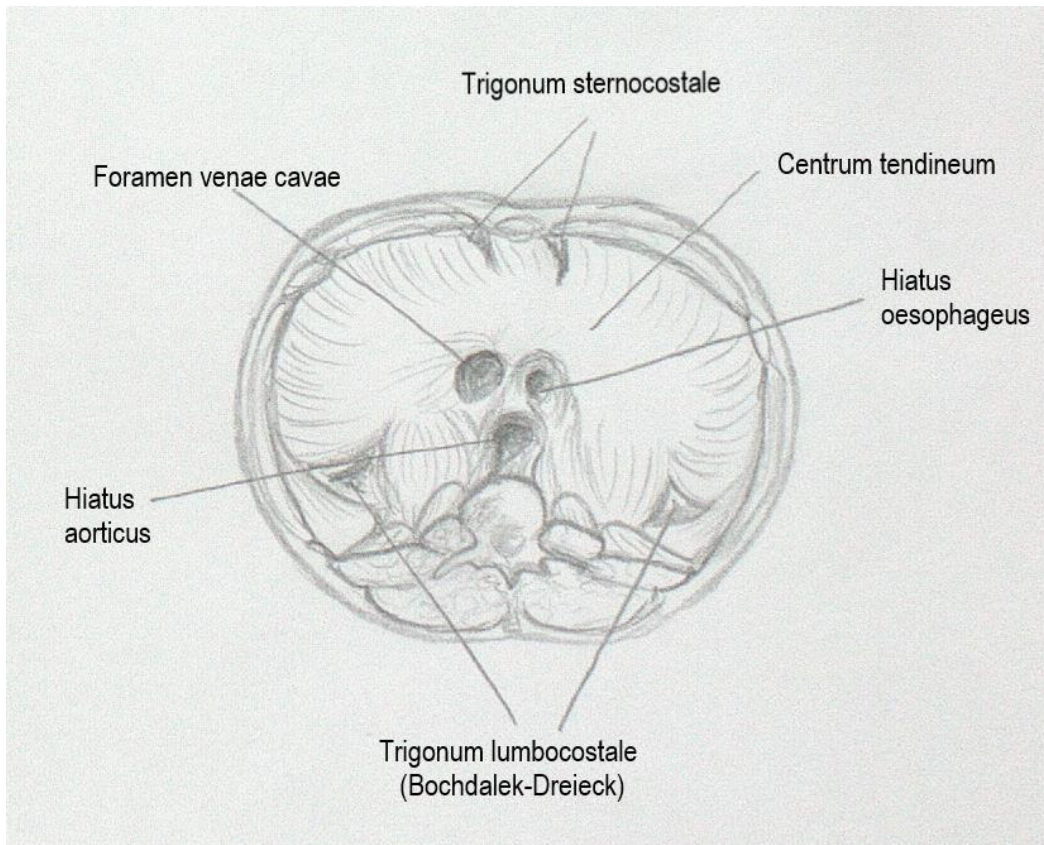
Es wird auch diskutiert, ob die physiologische Lungenentwicklung zusätzlich durch noch unbekannte Faktoren gestört ist und nicht nur in direktem Zusammenhang zur mechanischen Kompression steht. Die genauen Zusammenhänge sowie die Ursachen und Risikofaktoren für die fehlerhafte Ausbildung des Zwerchfells sind noch nicht abschließend geklärt (Losty, 2014). Immer wieder wird eine Mangel an Vitamin A als Ursache der Ausbildung einer CDH diskutiert, da bei erkrankten Kindern geringere Vitamin-A-Spiegel gemessen wurden als bei gesunden Kontrollen (Jeanty et al., 2014), (Chatterjee et al., 2020). Der mögliche Pathomechanismus konnte allerdings bisher nicht gezeigt werden.

Neben einer Verminderung des Lungenvolumens ist auch die qualitative Entwicklung des Lungengewebes gestört. Man beobachtet bei Vorliegen einer CDH strukturelle Auffälligkeiten gegenüber den Lungen gesunder Gleichaltriger. So zeigt sich bei Kindern mit Zwerchfelldefekt eine verminderte Aufgabelung der Bronchien sowie eine Verdickung der muskulären Kapillarwände. Zudem neigen die Gefäße der erkrankten Lungen zu Spasmen, was die Atemarbeit erhöht (Areechon and Reid, 1963).

Diese Veränderungen führen letztendlich zu einem pulmonalen Hypertonus, welcher wiederum das Herz belastet. Übersteigt nach Einsetzen der Atmung der Widerstand im Lungenkreislauf die Herzleistung, muss der fetale Kreislauf über den Ductus arteriosus erhalten bleiben, um einen stabilen Kreislauf zu gewährleisten. Wenn dabei die Pumpkraft des rechten Herzens nicht ausreicht, die Lunge gegen den erhöhten Widerstand zu durchbluten, kommt der Lungenkreislauf zum Erliegen, das venöse Blut fließt an der Lunge vorbei über den Ductus arteriosus direkt in die Aorta. Das linke Herz sowie die gesamte Lungenstrombahn sind somit ausgeschaltet, es findet also auch kein Gasaustausch mehr statt. Die Sauerstoffversorgung der Organe wird insuffizient. Die gedrosselte Durchblutung der Lunge verursacht wiederum weitere Spasmen im Lungengefäßbett, was den Widerstand zusätzlich erhöht und so zu einem Circulus virtiosus führt. All diese Mechanismen bedingen schließlich ein Versagen des Kreislaufs und der Lungenfunktion (McHoney, 2014), (Chatterjee et al., 2020).

Zusätzlich werden bei Kindern mit CDH auch muskuloskelettale Veränderungen beobachtet wie Trichterbrust oder Skoliose. Ob diese Veränderungen ebenfalls durch die Störung der Embryogenese oder sekundär als Folge der Druckveränderungen in Thorax und Abdomen entstehen ist noch unklar (Peetsold et al., 2009).

Etwa 90% der Hernien sind linksseitig lokalisiert, die meisten im dorsalen Trigonum lumbocostale. Weitere Prädilektionsstellen sind ventrale parasternale Defekte oder Defekte im Centrum tendineum (Eppinger and Müller, 2016).



*Abbildung 3: Skizze des Zwerchfells in der Ansicht von kaudal: Physiologische Lücken*

Bei großen linksseitigen Defekten kann es durch die Kompression des Herzens durch hernierte Abdominalorgane zu einer Hypoplasie des linken Ventrikels kommen. Die daraus resultierende gestörte Pumpfunktion des linken Ventrikels kann zusammen mit dem pulmonalen Hypertonus den Zusammenbruch des kindlichen Kreislaufs beschleunigen (Stressig and Schaible, 2013).

Häufig liegt eine CDH nicht isoliert vor, sondern tritt im Rahmen von Syndromen auf. Hier ist jedoch meist nicht die Klinik der CDH führend oder limitierend für das Überleben. Bei Vorliegen einer CDH zeigen sich bei bis zu 10% der Kinder Chromosomenanomalien. Bisher konnte allerdings noch kein Gen detektiert werden, welches ursächlich für die Entwicklung einer CDH wäre (Wilkinson and Losty, 2014).

#### 1.4 Klinik und Verlauf der kongenitalen Zwerchfellhernie

Die Symptomatik des Neugeborenen ist abhängig von der Größe des Defektes. Können kleine Defekte anfangs asymptomatisch bleiben, können sich bei größeren Defekten die Symptome der CDH bereits in den ersten Lebensminuten mit Einsetzen der Atmung manifestieren. Wenn das Neugeborene beginnt, selbst zu atmen, können sich die Lungen nicht entfalten, da sie durch Abdominalorgane komprimiert werden, die durch den Zwerchfelldefekt in den Brustkorb herniert sind. Klinische Symptome sind die postpartal einsetzende Tachypnoe mit Einziehungen des Thorax, Tachykardie und Zyanose des Neugeborenen bis hin zur Schocksymptomatik. Die mechanische Kompression verstärkt sich noch weiter, wenn sich der Magen-Darm-Trakt mit Luft füllt, die das Neugeborene schluckt (Kosiński and Wielgoś, 2017).

Neben der mechanischen Verdrängung führen wohl auch eine verdickte Muskulatur der Kapillaren der Lungengefäße sowie Spasmen dieser veränderten Kapillaren zu einer verminderten Durchblutung und somit Funktionseinschränkung der Lunge. So können Kinder direkt nach der Geburt ein asymptomatisches oder symptomarmes Intervall von einigen Stunden zeigen, bis durch die erhöhte Atemarbeit und die durch den pulmonalen Hypertonus gesteigerte Pumpleistung des rechten Ventrikels eine Erschöpfung eintritt und sich ein akutes Atemnotsyndrom mit instabilen Kreislaufverhältnissen entwickelt. Kommen strukturelle Herzprobleme wie eine durch Kompression verursachte Hypoplasie des linken Ventrikels und eine damit einhergehende gestörte diastolische Funktion dazu, kann das Kreislaufmanagement der limitierende Faktor der neonatologischen Versorgung sein (Schwartz et al., 1994).

Die Komplikationen der unbehandelten Zwerchfellhernie sind hauptsächlich die respiratorische Insuffizienz und das Persistieren der fetalen Zirkulation. Auch nach operativer Korrektur sind die Lungeneinschränkungen führend, hierzu zählen beispielsweise chronische Lungenerkrankungen, Emphysembildung und pulmonale Hypertension. Aber auch ein erhöhtes Risiko für Hirnblutungen, Ileus und in der weiteren Entwicklung Gedeihstörungen werden beobachtet. Muratore et al. beschreiben in einer Studie mit 121 Kindern mit CDH ein Wachstum unterhalb der 25. Perzentile innerhalb des ersten Lebensjahres bei 56 Prozent der beobachteten Kinder (Muratore et al., 2001). Häufig kommt es nach Defektverschluss durch den erhöhten intraabdominellen Druck zu einem gastroösophagealen Reflux, was die

Gedehstörungen begünstigt und erneute Operationen notwendig machen kann (McHoney, 2014). Auch ein Wiederauftreten der Hernie kann zu Reoperationen führen. In Zusammenhang mit der CDH wird in vielen Fällen eine Malrotation des Magen-Darm-Traktes beobachtet, vermutlich durch die fehlerhafte intestinale Entwicklung, was das Risiko für das Auftreten eines Volvulus im Kindesalter erhöht (Peetsold et al., 2009). All das führt dazu, dass viele der betroffenen Kinder sich auch nach dem initialen Verschluss des Zwerchfeldefektes noch weiteren Operationen unterziehen müssen. Insbesondere bei großen Defekten sind immer wieder Klinikaufenthalte notwendig, sodass eine enge Anbindung und regelmäßige Kontrollen durch das betreuende Zentrum ratsam sind.

Im Verlauf neigen die betroffenen Kinder durch die Vorschädigung der Lunge verstärkt zu bronchiopulmonalen Infekten, die häufig eine antibiotische Therapie nötig machen. Eine Langzeitbetreuung im Rahmen von Studien wird angeraten, um Komplikationen durch engmaschige Kontrollen früh erkennen und behandeln zu können. Zudem soll so der Erkenntnisgewinn über die Langzeitentwicklung der betroffenen Kinder die Therapieregime für folgende PatientInnengenerationen verbessern.

Häufig wird die Symptomatik der CDH auch von den begleitenden Fehlbildungen beeinflusst. Die Häufigkeit solcher Fehlbildungen bei Kindern mit CDH wird mit bis zu 30%- 50 % angegeben (Pober, 2007). Dabei sind gastrointestinale und genitale Fehlbildungen führend, gefolgt von muskuloskelettalen und neuronalen Fehlbildungen. Auch chromosomale Defekte wurden beschrieben. Mitunter zeigt sich die CDH als Teil eines Syndroms, die Häufigkeit dieser Fälle wird mit 10%- 35 % aller Kinder mit CDH angegeben (Holder et al., 2007). Die Mortalität der Kinder, die neben der CDH weitere Fehlbildungen haben, ist deutlich höher als bei einem isolierten Zwerchfeldefekt. Eine weitere Ursache für die erhöhte Sterblichkeit dieser Kinder ist, dass hier noch häufiger Schwangerschaftsabbrüche durchgeführt werden als bei isolierter CDH (Colvin et al., 2005).

## 1.5 Diagnostik der kongenitalen Zwerchfellhernie

Ist die Diagnose bei Entbindung noch nicht bekannt, ist neben der oben beschriebenen Symptomatik auch ein kleines Abdomen bei normal großem Thorax auffällig. Durch die Verlagerung von Bauchorganen in den Brustkorb bleibt das Abdomen atroph. Bei der Auskultation des Thorax lassen sich über dem Defekt statt Atemgeräuschen Darmgeräusche nachweisen. Typisch ist auch eine Verschlechterung der Atemnotsymptomatik nach Maskenbeatmung, wenn hierdurch der Magendarmtrakt gefüllt wird und die Lunge weiter komprimiert wird. Daher sollte die Maskenbeatmung bei Vorliegen einer CDH vermieden werden.

Im besten Fall sollte die Diagnosestellung der CDH schon pränatal erfolgen, um postpartal eine optimale Betreuung des Neugeborenen zu ermöglichen. Eine gute intensivmedizinische Versorgung nach Geburt senkt die Mortalität der betroffenen Kinder signifikant, hier wurden auch in den letzten Jahren entscheidende Fortschritte erzielt (Snoek et al., 2016b). Insbesondere bei Vorliegen einer schweren Form der CDH ist nach Geburt eine rasche Versorgung notwendig, um das Überleben des Neugeborenen zu sichern. Die Entbindung sollte daher in einem Zentrum erfolgen, das neben einer Kinderchirurgie auch eine Neonatologie mit der Möglichkeit zur Durchführung einer ECMO-Therapie hat. Bei der Geburtsplanung kann eine vaginale Geburt angestrebt werden, soweit keine dringenden Kontraindikationen vorliegen (Hedrick, 2013). Das Vorliegen einer CDH beim Kind ist keine dringliche Indikation zur Durchführung einer Sectio caesaria.

### 1.5.1 Ultraschall

Die Ultraschalluntersuchung hat sich in der Pränataldiagnostik als Bildgebung der ersten Wahl etabliert, da sie einige Vorteile hat. Sie ist fast überall verfügbar, auch in den niedergelassenen Praxen, kostengünstig, kommt ohne Strahlenbelastung aus, was in der Schwangerschaft besonders wichtig ist, und erlaubt zudem eine Darstellung von Bewegungen und Durchblutung. Sie eignet sich während der Schwangerschaft zur Verlaufsbeobachtung und kann beliebig oft wiederholt werden, da keine Schädigung der Feten durch wiederholte Ultraschalluntersuchungen bekannt ist. Ein Nachteil der Sonografie kann sein, dass diese Methode untersucherabhängig ist und Befunde mitunter schwer zu reproduzieren sind.

Bei dieser Untersuchungsmethode werden Ultraschallwellen von einem Schallkopf in den Körper der PatientIn gesendet. Diese werden von den unterschiedlichen



Organen unterschiedlich reflektiert, absorbiert, gestreut oder gebrochen. Die reflektierten Strahlen werden durch den Schallkopf wieder registriert und aus diesen ein zweidimensionales Bild errechnet. Die Erzeugung der Ultraschallwellen erfolgt im Schallkopf durch die Anlage eines hochfrequenten Wechselfeldes an einen piezoelektrischen Kristall, der dadurch zu Schwingungen angeregt wird. Schallwellen werden ausgesendet, durch eine seitliche Isolation des Schallkopfes können die Schallwellen ausgerichtet werden. Durch eine Frontplatte am Schallkopf mit gewebeähnlichen Leitungseigenschaften sowie der Verwendung von Ultraschallgel wird eine Kopplung an die Haut der PatientIn und die Weiterleitung in tiefere Gewebeschichten ermöglicht. Neben der Sendefunktion erfüllt der Schallkopf auch die Funktion des Empfängers. Die reflektierten Schallwellen erzeugen umgekehrt im Kristall eine elektrische Spannung, die gemessen wird. Da die Ultraschallwellen nicht kontinuierlich ausgesendet werden, sondern als Impulse, kann aus der Zeit bis zur Registrierung des reflektierten Impulses eine Information über den Ort der Entstehung des Echos gezogen werden. Da die Energie der Schallwellen abnimmt, je mehr Gewebe durchdrungen wird, werden durch TCG-Verstärkung (TCG, time compensated gain) die Echos tiefergelegener Strukturen verstärkt, um so Gewebe abhängig von der Echogenität, und nicht von der Lage darstellen zu können. Die wichtigsten Phänomene, die die Signalintensität beeinflussen, sind Absorption, Reflexion und Brechung bzw. Streuung. Bei der Absorption geht Energie der Schallwellen verloren, wenn diese Materieteilchen in Schwingung versetzen und dadurch Wärme entsteht. Bei der Reflexion trifft die Schallwelle senkrecht auf eine Grenzfläche zweier Gewebe mit unterschiedlichen Leitungseigenschaften, an dieser Grenzfläche wird die Welle zurückgeworfen. Sie kann am Schallkopf registriert werden. Bei der Streuung trifft die Welle nicht senkrecht, sondern schräg auf diese Grenzfläche und wird dadurch abgelenkt. Dabei ist die Streuung stärker bei kleinen Wellenlängen. Die Auflösung ist abhängig von den ausgesendeten Signalen. Die Frequenz der Ultraschallimpulse bestimmt die Auflösung. Je höher die Frequenz, desto höher auch die Tiefen- oder axiale Auflösung, da die Zeit zwischen Aussenden und Registrieren der Impulse mindestens eine Impulsdauer betragen muss. Mit steigender Frequenz reduziert sich allerdings die Eindringtiefe, sodass je nach Fragestellung und Anforderung Frequenzen zwischen 2 und 13 MHz verwendet werden.

In der Diagnostik der CDH spielt die Ultraschalluntersuchung eine bedeutende Rolle, da oft der erste Verdacht auf das Vorliegen der Erkrankung in der Vorsorge gestellt wird (Garne et al., 2002). Neben dem Nachweis von Abdominalorganen im Thoraxraum können auch indirekte Anzeichen einer CDH im Ultraschall detektiert werden, wie zum Beispiel eine Verlagerung der Herzachse, ein Medialshift oder auch ein Polyhydramnion. Mittels Ultraschall kann die Diagnose einer CDH häufig schon mit großer Sicherheit gestellt werden. Auch eine Abschätzung der Prognose der Erkrankung ist mit der Ultraschalluntersuchung möglich. Ab der 32. Schwangerschaftswoche kann mit der lung-to-head-ratio (LHR) eine Abschätzung der Lungenschädigung vorgenommen werden, wobei das Verhältnis der Fläche der kontralateralen Lunge zum Kopfumfang gemessen wird (Hedrick et al., 2007). Um eine Vergleichbarkeit dieses Wertes zu erreichen, ist die Erfassung standardisiert. Die Fläche der kontralateralen Lunge wird dabei im transversalen Schnitt durch den kindlichen Thorax in Höhe des Vier-Kammer-Blicks gemessen (Benachi et al., 2014). Damit wird die Ebene bezeichnet, in der das kindliche Herz so abgebildet wird, dass alle vier Herzkammern erfasst werden. Vor der 32. Schwangerschaftswoche kann die LHR nicht sinnvoll angewendet werden, da das Wachstum des Lungenvolumens zwischen der 12. und 32. Schwangerschaftswoche das Wachstum des Kopfumfanges etwa um ein Vierfaches überschreitet. Da sich aber auch nach der 32. Schwangerschaftswoche die LHR mit dem Gestationsalter verändert, hat sich die observed/expected LHR (o/e LHR) durchgesetzt, bei der die ermittelte LHR ins Verhältnis zur LHR von gesunden Feten gleichen Gestationsalters gesetzt wird (Benachi et al., 2014). Verschiedene Studien zeigen, dass diese Messungen gut mit der Prognose der Kinder korrelieren. Bei einem Wert von  $<1$  besteht eine schlechte Prognose, bei einem Wert von  $>1,4$  eine gute Prognose (Eppinger and Müller, 2016). Auch in die Planung des Geburtsmodus kann die LHR miteinbezogen werden.

Das totale fetale Lungenvolumen kann sonografisch ebenfalls bestimmt werden, mittels Dopplersonografie kann die Vaskularisation des Lungengewebes abgebildet werden, was bei der Abschätzung der Prognose des Feten helfen kann (Cannie et al., 2008). Auch die Lage des Magens kann im Ultraschall gut bestimmt werden und zur Prognoseeinschätzung herangezogen werden, da ein in den Thorax hernierter Magen mit einem schweren Verlauf einhergeht (Alfaraj et al., 2011). Als weiterer Prognoseparameter wird in der Ultraschalldiagnostik die Lage der Leber verwendet. Ist neben dem Darm auch die Leber in den Thoraxraum herniert, spricht das für eine

deutliche Verschlechterung der Prognose (Hubbard et al., 1997). Kinder mit in den Thorax hernierter Leber benötigen nicht nur deutlich häufiger eine ECMO-Therapie, sondern weisen auch eine erhöhte Mortalität auf (Hedrick et al., 2007).

### 1.5.2 Magnetresonanztomografie (MRT)

Seit Anfang der 1980er Jahre wird die MRT-Bildgebung zu medizinischen Zwecken genutzt. Der große Vorteil dieses Verfahrens ist, dass es ohne Röntgenstrahlung auskommt und somit das Verfahren der Wahl bei Kindern und Jugendlichen darstellt, wenn hier eine Schnittbildgebung gefordert wird.

Die physikalischen Phänomene, die der MRT-Bildgebung zu Grunde liegen, sind hochkomplex. Erklärungsmuster sollen dem groben Verständnis dienen. Die Grundlage ist dabei die Messung des magnetischen Dipolmoments der Wasserstoffatome. Deren Kern ist geladen und verfügt über einen Drehimpuls um die eigene Achse, den sogenannten Spin. Durch die Bewegung der elektrischen Ladung entsteht ein Magnetfeld, das messbar ist.

Normalerweise haben die Spins der Wasserstoffatome keine geordnete Richtung, erst durch Anlegen eines externen Magnetfeldes mit großer Feldstärke richten sich die Achsen der Kerne parallel oder antiparallel zur Hauptmagnetachse aus. Neben der Drehung um die eigene Achse führen die Atomkerne nun auch eine Rotation um die Achse des Hauptmagnetfeldes aus, die sogenannte Präzisionsbewegung. Die Frequenz dieser Rotation wird als Larmorfrequenz bezeichnet und ist abhängig von der Feldstärke des externen Magnetfeldes (Kaufmann et al., 2011).

Nun wird in dieses externe Magnetfeld zusätzlich ein Hochfrequenzimpuls eingebracht. Hat dieser die gleiche Frequenz wie die Larmorfrequenz, wird das Phänomen der Resonanz ausgelöst. Einerseits werden die Protonen durch die Zuführung von Energie angeregt, das heißt aus dem energieärmeren parallelen Zustand in den energiereicheren antiparallelen Zustand versetzt, zum anderen wird der Spin der Protonen synchronisiert, das heißt, sie befinden sich in derselben Phase in der Rotation um die Hauptfeldachse (Kaufmann et al., 2011).

Für die Bilderzeugung wird nun der Gesamtvektor der Magnetisierung der Protonen gemessen. Die T1-Zeit, auch Längsrelaxationszeit, ist definiert als die Zeit, in der 63% der Protonen aus dem angeregten Zustand wieder in den parallelen Zustand zurückkehren. Sie wird bestimmt durch die Fähigkeit der Protonen, Energie an die Umgebung abzugeben, was von der Gewebestruktur abhängt, in die diese

eingebunden sind. Die T2-Zeit, auch Querrelaxationszeit, ist definiert als die Abnahme des Vektors der Quermagnetisierung. Der Hochfrequenzimpuls synchronisiert die Protonen, somit ist der Vektor hier am größten und nimmt mit zunehmender Dephasierung wieder ab. Dabei bleiben die Spins länger in Phase, je freier sie sich bewegen und je weniger sie sich gegenseitig stören, was von der Gewebestruktur abhängt. Somit sind T1- und T2- Zeit gewebetypische Konstanten, die als unterschiedliche Intensitäten abgebildet werden (Kaufmann et al., 2011).

Weitere wichtige Zeiten sind die Repetitionszeit TR, die die Zeit zwischen den Hochfrequenzimpulsen angibt, sowie die Echozeit TE, die die Zeit zwischen Impuls und Messung angibt. Sie beeinflussen Kontrast und Intensität des Bildes. Um nun noch eine Ortsinformation zu erhalten, wird durch eine weitere externe Spule ein Schichtselektionsgradient geschaltet, der dafür sorgt, dass nur in einer definierten Schicht im Magnetfeld der Hochfrequenzimpuls der Larmorfrequenz entspricht, also nur hier die Protonen angeregt werden können. Bei der Auslesung des Signals kommt dann eine ortsabhängige Phasenverschiebung hinzu. Die empfangenen Phasen- und Frequenzinformationen werden im sogenannten K-Raum aus einem zweidimensionalen Datensatz durch Fourier-Transformation in ein dreidimensionales Bild überführt.

Weiterentwicklungen der MRT-Technik zielen vor allem auf eine Verkürzung der Aufnahmezeit ab, um die Belastung für den PatientInnen zu verringern, aber auch, um die Bildgebung weniger anfällig für Bewegungsartefakte zu machen. Bei sogenannten Inversion-Recovery-Sequenzen können durch zusätzliche Magnetimpulse selektiv Signale bestimmter Gewebe ausgeschaltet werden. Bei Gradienten-Echo-Sequenzen wird die Aufnahmezeit verkürzt, indem der Anregungsimpuls einen Flipwinkel von unter  $90^\circ$  hat. Die Auswahl der Sequenz ist sowohl abhängig vom zu untersuchenden Gewebe als auch von der Fragestellung der Diagnostik (Kaufmann et al., 2011).

Bei der T2-gewichteten HASTE- Sequenz (Half Fourier Acquisition Single Shot Turbo Spin Echo) wird die Messzeit stark verkürzt, um so das Problem von Bewegungsartefakten zu minimieren. Dies wird durch zwei Mechanismen erreicht. Unter der Annahme, der K-Raum sei annähernd symmetrisch, wird dieser nur zur Hälfte gefüllt, der Rest wird aus den vorliegenden Daten errechnet. Zum anderen bedient man sich hier der Technik der Fast-Spin-Echo-Sequenz (FSE), bei der man

bei jeder Anregung durch mehrere jeweils neu phasenkodierte Impulse Echos erhält (Kern et al., 2001), (Tyrell et al., 2001).

Zeigen sich im Ultraschall Hinweise auf eine CDH oder wurde die Diagnose schon gestellt, kann ergänzend eine MRT-Bildgebung erfolgen. Die Lage der Leber, die als wesentlicher Prognoseparameter beschrieben wird, kann hier sicherer als im Ultraschall bestimmt werden. Auch das Lungenvolumen kann hier genauer gemessen werden und die Untersucherabhängigkeit ist geringer als in der Sonografieuntersuchung (Benachi et al., 2014), (Zamora et al., 2014). Analog zur observed/expected LHR kann hier das observed/expected FLV (fetale Lungenvolumen) bestimmt werden, also das Verhältnis zwischen gemessenen fetalen Lungenvolumen zu dem mittleren Lungenvolumen von gesunden Feten in der jeweiligen Schwangerschaftswoche (Victoria et al., 2012), (Cannie et al., 2008).

Auch für die Verlaufsbeobachtung eignet sich die MRT-Bildgebung, da neu generierte Bilder mit bereits bestehenden Bildern untersucherunabhängig verglichen werden können. Da Kinder allerdings oft nicht in der Lage sind, für die Länge der Untersuchung still zu liegen, ist meist eine kurze Narkose nötig, um Bewegungsartefakte zu verhindern. Somit muss die Indikation für diese Art der Bildgebung im Kindesalter streng gestellt werden, obwohl sie ohne Strahlenbelastung auskommt, um die Kinder nicht unnötig den Risiken einer Narkose auszusetzen.

Durch technische Fortschritte kann die Untersuchungszeit immer weiter verkürzt werden, sodass vielleicht in der Zukunft diese Limitation wegfallen könnte. Dadurch wäre diese Untersuchungsmethode auf ein breiteres PatientInnenkollektiv anwendbar.

## 1.6 Therapie

Neben einer optimalen intensivmedizinischen Versorgung postpartal besteht die Therapie der CDH vor allem aus der operativen Sanierung des Defektes. Zusätzlich zu verbesserten Operationstechniken bis hin zu minimalinvasiven Techniken ist die in den letzten Jahren beobachtete Verbesserung der Prognose der mit CDH geborenen Kinder vor allem auf Fortschritte der Intensivversorgung zurückzuführen. Da aber heute durch die Verbesserung der Pränataldiagnostik viele Erkrankungen bereits in einem frühen Schwangerschaftsstadium detektiert werden, rückt zunehmend auch die pränatale Therapie der CDH in den Fokus.

### 1.6.1 Pränatal

Bisher existiert keine medikamentöse pränatale Therapiemöglichkeit bei Nachweis einer CDH. Die Anwendung von Retinoiden in der Schwangerschaft zur Erhöhung des Vitamin-A-Spiegels sind durch die Teratogenität dieser Medikamente limitiert und ist noch Gegenstand laufender Studien (Montedonico et al., 2008). Dagegen scheint der Phosphodiesterase-5-Inhibitor Sildenafil, der auch postpartal in der Therapie des pulmonalen Hypertonus angewandt wird, auch in der pränatalen Therapie der Mutter positive Effekte auf den Fetus zu haben (Kashyap et al., 2018).

Die Anwendung von Steroiden zur Induktion der fetalen Lungenreife nach Diagnosestellung einer CDH ist nur in den Fällen empfohlen, in denen eine Frühgeburt droht. Hierbei erhält die Mutter zweimalig eine intramuskuläre Injektion von Betamethason im Abstand von 24 Stunden (Gyamfi-Bannerman et al., 2016). Diese Lungenreifeinduktion scheint die respiratorische Morbidität des Kindes zu verringern. Bei am Termin geborenen Kindern mit CDH konnten diese positiven Effekte nicht nachgewiesen werden, sodass eine standardmäßige Gabe der Lungenreifeprophylaxe nach Diagnosestellung einer CDH nicht empfohlen wird (Gyamfi-Bannerman et al., 2016).

Im Rahmen von Studien können Interventionen nach der Diagnosestellung einer CDH bereits pränatal mittels fetaler intrauteriner Chirurgie durchgeführt werden. Die Indikation muss hier sehr streng gestellt werden, da bisher keine signifikante Verbesserung der Prognose durch eine pränatale Intervention gezeigt werden konnte. Eine Indikation für die fetale Chirurgie ist dann gegeben, wenn das Risiko für einen intrauterinen Fruchttod hoch ist und das Risiko des Eingriffes übersteigt oder aber die postpartale Prognose ohne die Intervention infaust ist (Hecher et al., 2018).

Ein weniger invasiver Ansatz der Therapie der Lungenhypoplasie bei Vorliegen einer CDH ist die intrauterine Okklusion der Trachea. Sie kann angewandt werden, wenn sich in der fetalen Bildgebung ein sehr geringes Lungenvolumen bei großem Zwerchfelldefekt zeigt.

Grundlage dieses Therapieansatzes war die Beobachtung, dass bei Feten, bei denen durch eine angeborene Fehlbildung der oberen Luftwege die Trachea eingeengt oder verschlossen war, die Lungen hyperplasierten (Jelin and Lee, 2009), (Marwan et al., 2017). In den Lungen sammelt sich Flüssigkeit, die nicht mehr über die großen Luftwege abfließen kann und dadurch einen Wachstumsreiz auf das Lungengewebe ausübt. Diesen beobachteten Effekt macht man sich zunutze, indem die fetale Trachea mittels Clip oder Ballon verschlossen wird und somit eine Hyperplasie der Lungen induziert wird. Der Eingriff erfolgt meist zu Beginn des dritten Trimenons, meist zwischen der 27. und 29. Schwangerschaftswoche (Deprest et al., 2011), (Harrison et al., 1990).

Der Eingriff wird unter Lokalanästhesie der Mutter durchgeführt, optional unter Sedierung der Mutter. Auch der Fetus wird analgesiert und erhält ein Muskelrelaxans. Nach mütterlicher Laparoskopie und Hysterotomie wird die fetale Trachea endoskopisch mittels Ballon oder nach Freilegen der Trachea mittels Clip verschlossen. Vor und nach dem Eingriff werden die fetalen Herztöne mittels Dopplersonografie überprüft. Ballon bzw. Clip können pränatal in einem zweiten Eingriff nach zwei bis drei Wochen oder nach Sectio vor Durchtrennen der Nabelschnur entfernt werden. Heutzutage findet in der Regel nur noch der minimalinvasive Eingriff mittels endoskopischer Ballonplatzierung in der fetalen Trachea (FETO, fetoskopische endoluminale Trachealokklusion) statt.

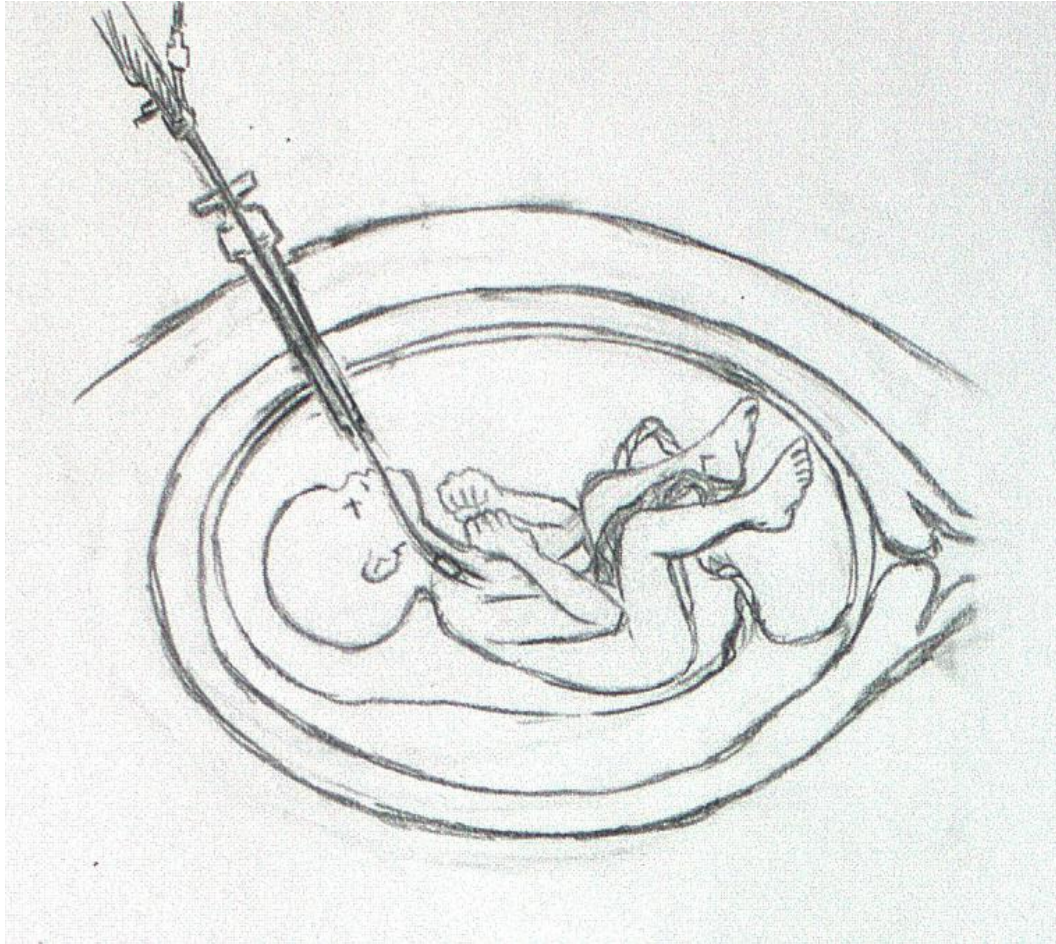


Abbildung 4: Skizze einer fetoskopischen endoluminalen Trachealokklusion (FETO) mittels Ballon

Insgesamt ist das Risiko für Frühgeburtlichkeit und vorzeitigen Blasensprung bei Kindern nach intrauteriner Fetalchirurgie deutlich erhöht, auch besteht die Gefahr für Verletzungen des Feten (Hecher et al., 2018). Kommt es nach dem Einsetzen des Ballons zu einer Frühgeburt, muss dieser notfallmäßig entfernt werden, was zusätzlich ein Risiko für das Neugeborene darstellt. Somit kann die Durchführung der Lungenreifeinduktion vor der fetalen intrauterinen Intervention sinnvoll sein (McGoldrick et al., 2020).

In Studien konnte eine Zunahme des Lungenvolumens nach diesem Prozedere gezeigt werden, allerdings war die Lungenfunktion trotzdem eingeschränkt. Das Lungengewebe hyperplasiert zwar, ist aber in Architektur und Funktion gegenüber gesundem Gewebe eingeschränkt. So zeigte sich ein geringerer Anteil an Surfactant produzierenden Typ II Pneumozyten bei Neugeborenen nach fetaler Trachealokklusion (Papadakis et al., 1998). Trotzdem scheint dieses Vorgehen bei strenger Indikationsstellung einen Überlebensvorteil zu bringen. Profitieren von der Therapie konnten Kinder mit einer LHR  $<1,4$  und einer in den Thorax dislozierten



Leber, also Kinder mit insgesamt schlechter Prognose (Grivell et al., 2015), (Al-Maary et al., 2016).

Um durch die Durchführung von fetaler Chirurgie eine Verbesserung der Prognose der von CDH betroffenen Kinder zu erzielen, ist es also vor allem wesentlich, diejenigen zu detektieren, die von dieser Intervention gegenüber einem rein postpartalen Prozedere profitieren. Das sind vor allem Kinder mit sehr ausgeprägtem Defekt und kleinen Lungenvolumina.

Durch das bessere Langzeitüberleben auch stärker betroffener Kinder wird sich noch zeigen, ob die fetale Trachealokklusion nicht nur die Mortalität, sondern auch die Morbidität der behandelten Kinder senken kann (Jelin and Lee, 2009).

### 1.6.2 Postnatal

Die bestmögliche intensivmedizinische Betreuung des Neugeborenen mit CDH ist ausschlaggebend für die Morbidität und Mortalität. Die Fortschritte auf diesem Gebiet haben entscheidend zu der Verbesserung der Prognose der Kinder mit CDH beigetragen, die in den letzten Jahren zu beobachten war (Grover et al., 2015).

Die Entbindung sollte möglichst nach Abschluss der Frühgeburtlichkeit, ideal nach Abschluss der 38. Schwangerschaftswoche, geplant werden (Puligandla et al., 2018), (Safavi et al., 2010). Bezüglich des Entbindungsmodus existieren keine klaren Empfehlungen. Eine elektive Sectio caesarea scheint einer Spontangeburt nicht überlegen zu sein in Hinblick auf die kindliche Prognose. Unumstritten ist dagegen die Empfehlung zu der Entbindung in einem spezialisierten Zentrum (Puligandla et al., 2018).

Eine operative Sanierung des Zwerchfelldefekts wird nach der aktuellen Studienlage wenn möglich erst nach Stabilisierung des Neugeborenen durchgeführt (Yunes et al., 2017), (Weber et al., 1998). Das Neugeborene wird früh intubiert, da eine Maskenbeatmung zu einer Überblähung des Magen-Darm-Traktes, Erhöhung des intraabdominellen Druckes und damit zu einer weiteren Komprimierung der Lunge führen kann. Lefebvre et al. zeigten in einer Studie an 40 Kindern, die mit CDH geboren wurden, den Vorteil einer Intubation bei erhaltenem fetoplazentarem Kreislauf. Dabei zeigten Kinder, die vor dem Abklemmen der Nabelschnur intubiert wurden, eine bessere postpartale Anpassung als die Kinder, die erst nach Abnabeln intubiert wurden (Lefebvre et al., 2017). Früh sollte außerdem eine offene

Magensonde zur Entlastung gelegt werden und das Kind auf die betroffene Seite gelagert werden (Deprest et al., 2009).

Bei der Beatmung nach dem Konzept der Gentle Ventilation mit niedrigen Spitzendrücken werden ein erhöhter pCO<sub>2</sub> und ein niedriger pH-Wert toleriert, da Einschränkungen in der Lungenfunktion nach neonataler Beatmung häufig auf Barotraumen der Kapillaren und Alveolen zurückgeführt werden (Danzer and Hedrick, 2014). Kann auf diese Weise keine ausreichende Stabilisierung des Kreislaufs und Sauerstoffversorgung der Organe erreicht werden, wird mit High-Frequency Oscillation beatmet (Colvin et al., 2005). Hierbei soll durch einen dauerhaften positiven Druck im Beatmungssystem ein Kollabieren der Atemwege verhindert werden, zudem führen die Druckschwankungen durch die Oszillation zu Turbulenzen im Luftfluss, was zu einer Verbesserung des Gasaustausches führen soll. Allerdings ist diese Form der Beatmung für das Lungengewebe traumatischer (Snoek et al., 2016a).

Da auch die iatrogene Schädigung der Lunge durch die nötige Beatmung zu der Einschränkung der Lungenfunktion der Kinder mit CDH beiträgt, wird auch eine Hyperkapnie toleriert, um Barotraumen der Lunge zu vermeiden.

Kann auch mit diesen Mitteln keine ausreichende Stabilisierung erreicht werden, sollte mit einer ECMO-Therapie (ECMO, extrakorporale Membranoxygenierung) begonnen werden. Dadurch kann die Sauerstoffversorgung des Organismus sichergestellt werden. Um neben der Lunge auch das Herz zu entlasten und damit die pulmonale Hypertension zu behandeln, wird bei Kindern mit CDH meist die venös-arterielle ECMO bevorzugt. Dabei wird eine Kanüle über die Vena jugularis interna in den rechten Vorhof gelegt, über die das venöse Blut dem Kreislauf entnommen und über eine Pumpe einem Membranoxygenator zugeführt wird. Hier erfolgt extrakorporal der Gasaustausch, wobei die Partialdrücke von Sauerstoff und Kohlendioxid im Blut gesteuert werden können, indem ihre Konzentrationen im vorbeiströmenden Gasgemisch kontrolliert werden. Ein Wärmeaustauscher bringt das arterialisierte Blut auf Körpertemperatur, bevor es über die arteriell liegende Kanüle wieder dem Blutkreislauf zugeführt wird. Diese wird über die Arteria carotis communis in die Aorta eingebracht. Hier liegt auch der Hauptnachteil der venös-arteriellen ECMO, da die Blutversorgung des Gehirns durch die Lage der arteriellen Kanüle eingeschränkt werden kann (Stewart et al., 2022).

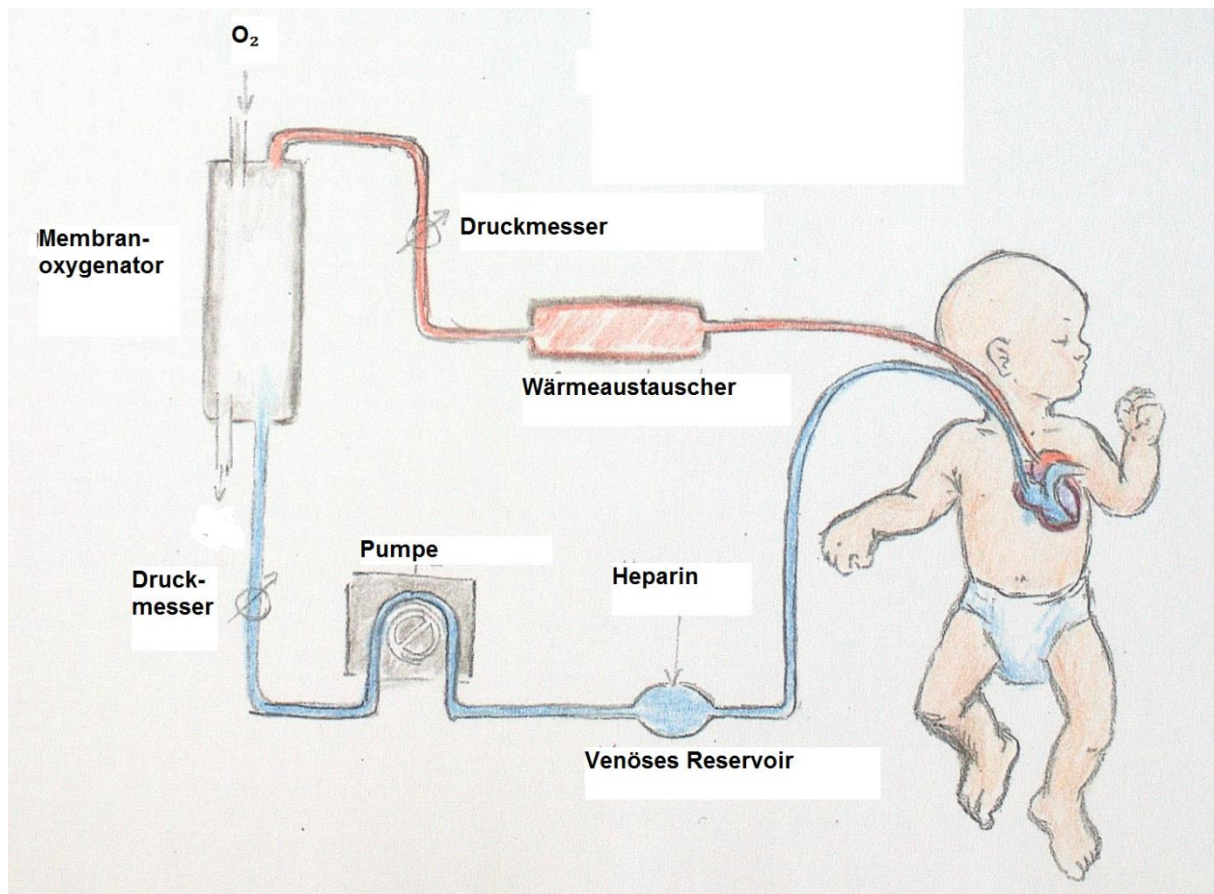


Abbildung 5: Skizze vom Aufbau einer venös-arteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung

Dieses Problem hat die venös-venöse ECMO nicht, da bei diesem Verfahren nur ein Doppellumenkatheter in den rechten Vorhof eingelegt wird. Hier wird das sauerstoffarme Blut entnommen und arterialisiert wieder dem Kreislauf zugeführt. Bei der venös-venösen ECMO wird also auch die Lungenfunktion ersetzt, das Herz muss aber weiterhin das gesamte Volumen durch den Lungenkreislauf transportieren. Daher wird diese Form der ECMO bei Kindern mit CDH eher seltener angewandt, um Veränderungen am Herzen zu verhindern, die durch die pulmonale Hypertension verursacht werden.

Die Punktion der kindlichen Gefäße ist mit Risiken wie Perforationen und Gefäßwandeinrissen verbunden, insbesondere bei Frühgeburtlichkeit, auch die Gefahr von Gas- und Koagelombolien mit Hirn- oder Lungeninfarkten ist gegeben. Eine weitere gefürchtete Komplikation der ECMO sind Blutungen, vor allem intrakraniell, da das Blut voll heparinisiert werden muss. Trotzdem hat sich die ECMO-Therapie in der Behandlung der CDH etabliert, allerdings sind die Kriterien der Indikationsstellung noch Gegenstand von Diskussionen (Finer et al., 1998). Es existieren bisher noch keine eindeutigen Prädiktoren dafür, welche Kinder von der

ECMO-Therapie profitieren und welche nicht. Auch über die optimale Länge der Therapie herrscht keine einheitliche Meinung.

Da die pulmonale Hypertension entscheidend zu der Langzeitmorbidity beiträgt, ist ihre Therapie ebenfalls Gegenstand der Forschung. Inhalatives NO kann bei pulmonaler Hypertension angewandt werden, weitere Medikamente sind Sildenafil und Milrinon, zwei Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (Kinsella et al., 2005). Allerdings scheint der Effekt der medikamentösen Therapie bei Kindern mit CDH geringer zu sein als bei PatientInnen mit einer pulmonalen Hypertension anderer Genese (Danzer and Hedrick, 2014), (Barrington et al., 2017), (Novotny, 2020). Die Ursache für dieses schlechtere Ansprechen auf die medikamentöse Therapie ist nicht bekannt.

Gelingt es, das Neugeborene zu stabilisieren, erfolgt die operative Sanierung des Defektes, meist 24 bis 48 Stunden nach Geburt. Auch unter der laufenden ECMO-Therapie kann die operative Versorgung durchgeführt werden. Dao et al. zeigten, dass Kinder, die frühzeitig unter ECMO-Therapie einen operativen Verschluss des Zwerchfelldefekts erhielten, einen besseren klinischen Verlauf zeigten, als Kinder, die erst nach Abschluss der ECMO-Therapie operiert wurden (Dao et al., 2021).

Verschiedene Zugangswege sind möglich. Am häufigsten durchgeführt wird die Laparotomie. Der Abdominalraum wird eröffnet und die verlagerten Organe vorsichtig aus dem Thoraxraum reponiert. Der Vorteil dieses abdominalen Zugangs ist die gute Übersicht über den Situs sowie die Möglichkeit, Begleitfehlbildungen wie Malrotationen im selben Eingriff beheben zu können. Auch können bei diesem offenen Verfahren Lappenplastiken zur Zwerchfellrekonstruktion verwendet werden, zum Beispiel der Musculus obliquus internus beim Oberbauchlängsschnitt. Der Vorteil der genannten Schnitfführung ist die Schonung der Bauchmuskulatur. Weitere Möglichkeiten für einen offenen Zugang ist der Subkostalschnitt oder der obere Transversalschnitt (Schweinitz and Ure, 2009).

Eine weitere Möglichkeit ist die Thorakotomie, beispielsweise bei rechtsseitigen Hernien mit thorakal gelegener Leber, da die Reposition über diesen Zugangsweg hier einfacher ist. Diese Technik kann aber nur bei kardiopulmonal stabilen Kindern angewandt werden. Auch ist hier in der Regel keine Patcheinlage möglich und die Rezidivrate ist höher als bei dem offenen abdominalen Vorgehen, weshalb dieses Vorgehen weniger verbreitet ist.

Auch der laparoskopische oder thorakoskopische Zugang wird zunehmend angewandt, eine Versorgung von Begleitfehlbildungen sowie die genaue Inspektion der Bauchorgane ist hier allerdings gegebenenfalls nicht möglich (Zani et al., 2014).

Ein klarer Vorteil bezüglich der Morbidität und Mortalität konnte weder für den offenen noch für den laparoskopischen oder thorakoskopischen Zugang gezeigt werden (Lansdale et al., 2010). Allerdings scheinen die laparoskopischen und thorakoskopischen Operationen eine höhere Rezidiv-Rate aufzuweisen. Allerdings sind diese Operationsverfahren noch relativ jung, sodass hier auch die Erfahrung der OperateureIn eine Rolle spielen könnte (Tsao et al., 2011).

Kleine Defekte können mit einer direkten Naht versorgt werden, hier werden die Ränder des Defektes angefrischt und mit Einzelknopfnähten mit nicht resorbierbarem Nahtmaterial adaptiert. Bei größeren Defekten werden mobilisierte Muskellappen wie der Musculus obliquus internus oder der Musculus transversus verwendet oder ein nicht resorbierbarer Kunststoffpatch eingesetzt. Der Nachteil dieser Patches ist die Unfähigkeit, das spätere Wachstum des Kindes mitzumachen, sodass eventuell Reoperationen nötig werden können. Mit kuppelförmigen Patches soll dieses Problem minimiert werden, auch ist hier der postoperative intraabdominelle Druck geringer als bei flachen Patches (Suply et al., 2020). Nach Reposition der Bauchorgane ist der Druck im Bauchraum immer erhöht, allerdings sollte er so gering wie möglich gehalten werden, da er zu Komplikationen wie Nahtinsuffizienz oder Minderdurchblutung von Abdominalorganen führen kann. Aus diesem Grund wird die Indikation zur Patcheinlage gegenüber dem direkten Verschluss großzügig gestellt.

Kommt es nach dem operativen Verschluss der Hernie zu einem Rezidiv, so tritt das in der Regel in den ersten zwei Lebensjahren auf mit einer Häufung um den zwölften bis vierzehnten Monat nach Rekonstruktion. Da der Patch das Wachstum des Kindes nicht mitmacht, kann es zum Ausreißen der Nähte kommen, wenn die lateralen Zwerchfellränder das fehlende Wachstum nicht ausgleichen können. In einer weiteren Operation kann in diesen Fällen ein zusätzlicher Patch eingebracht werden.

Postoperativ wird eine Saugdrainage an der betroffenen Seite für ein bis zwei Tage angelegt. Abgesehen von der Zunahme an laparoskopisch durchgeführten Operationen konnten in den letzten Jahren wenige Veränderungen in der chirurgischen Therapie der CDH beobachtet werden, was darauf zurückgeführt wird, dass die Morbidität der betroffenen Kinder weniger von dem Zwerchfelldefekt selbst

bestimmt wird als von der Hypoplasie und Funktionseinschränkung der Lunge (Zani et al., 2014).

## 1.7 Prognose

Trotz großer Fortschritte in chirurgischer Therapie und intensivmedizinischer Versorgung geht man von einer Letalität von 10-30% der betroffenen Neugeborenen aus, wobei viele Statistiken sich auf die Daten großer Zentren stützen (Madenci et al., 2013). Kinder, die außerhalb solcher Zentren auf die Welt kommen oder auf dem Weg in die Klinik versterben, fließen in viele Statistiken nicht mit ein. Somit beschreiben solche Zahlen die Letalität bei optimaler Therapie. So beschreiben einige Autoren sogar eine Letalität bis 70% der Grundgesamtheit der betroffenen Kinder, rechnet man neben denen, die vor Erreichen eines Zentrums versterben, auch Abbrüche, Aborte und Totgeburten mit ein (Colvin et al., 2005).

Für eine schlechte Prognose sprechen das Vorliegen eines großen bzw. beidseitigen Defektes, eine kleine kontralaterale Lunge, eine in den Thorax hernierte Leber und eine geringe LHR. Auch der Zeitpunkt in der Schwangerschaft, in dem die Diagnose einer fetalen CDH gestellt wird, kann eine Einschätzung der Prognose erlauben. So geht eine schon früh in der Schwangerschaft, vor allem vor der 25. Schwangerschaftswoche diagnostizierte CDH, mit einer schlechten Prognose einher, da vor allem große Defekte schon in so einem frühen Stadium der Schwangerschaft nachgewiesen werden. Wird die CDH als Teil eines Syndroms diagnostiziert, spricht das für eine deutlich schlechtere Prognose. Dabei sind hier in der Regel nicht die CDH, sondern eher andere Begleitfehlbildungen, vor allem kardiale Fehlbildungen, limitierend für die Prognose (Schaible et al., 2012).

Nach operativem Defektverschluss überleben über 90% der Kinder (Colvin et al., 2005). Allerdings ist bei diesen Kindern eine erhöhte Morbidität festzustellen. Bei den Lungenerkrankungen sind beispielsweise der pulmonale Hypertonus, Asthma bronchiale, Tachypnoe und eine erhöhte Infektanfälligkeit zu nennen, aber auch die Entwicklung einer chronischen Lungenerkrankung (CLD, chronic lung disease) (Arena et al., 2005), (Muratore et al., 2001a). Die Betroffenen benötigen zudem häufig eine dauerhafte Inhalationstherapie (Van Ginderdeuren et al., 2017).

Als eine der häufigsten Beschwerden nach operativer Therapie der CDH ist die Refluxerkrankung zu nennen, oft verursacht durch den postoperativ hohen Druck im Abdomen durch Rückverlagerung der Bauchorgane. Diese kann auch erneute Operationen nötig machen. Insgesamt kommt es bei Vorliegen einer CDH vermehrt

zu Malnutrition, sodass Gewichtszunahme und Längenwachstum der betroffenen Kinder beobachtet werden sollten, um Einschränkungen in Entwicklung und Wachstum früh erkennen und therapieren zu können (Muratore et al., 2001b).

Van Ginderdeuren et al. untersuchten die Morbidität von einjährigen Kindern, die mit CDH geboren wurden. Danach waren die gastrointestinalen Probleme häufiger als die respiratorischen Probleme Grund für erneute Krankenhausaufenthalte und Entwicklungsstörungen (Van Ginderdeuren et al., 2017).

Auch Einschränkungen der neurokognitiven Entwicklung im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen werden beschrieben (Peetsold et al., 2009). So zeigten sich bei Kindern mit CDH motorische und sprachliche Entwicklungsverzögerungen sowie vermehrt Lern- und Konzentrationsschwierigkeiten im Schulalter (Fekkes et al., 2000), (Tracy and Chen, 2014). Bei einem Vergleich zwischen einer Gruppe Erwachsener nach postpartalem Verschluss einer CDH mit einer Kontrollgruppe gesunder Erwachsener mit vergleichbarem soziokulturellen Hintergrund zeigte sich in Bezug auf den erreichten Schulabschluss ein signifikanter Unterschied. Hierbei erreichten die von einer CDH Betroffenen einen niedrigeren Schulabschluss als ihre gesunden Kontrollen (Koivusalo et al., 2005). Ob diese Ergebnisse auf eine strukturelle Schädigung des Gehirns durch Sauerstoffunterversorgung in der Neonatalperiode zurückzuführen sind oder auch psychische Faktoren ursächlich sind, ist Gegenstand der Forschung. So werden auch kognitive Veränderungen als Reaktion auf den psychischen Stress diskutiert, der durch intensivmedizinische Therapie in den ersten Lebensstagen und die häufig auch wiederholten Klinikaufenthalte hervorgerufen wird. Zu den neuronalen Folgeschäden der CDH ist auch die Einschränkung der Hörfähigkeit zu zählen. Insbesondere nach längerer intensivmedizinischer Behandlung und ECMO weisen bis zu einem Drittel der Betroffenen eine Schwerhörigkeit auf. Dies scheint neben dem negativen Effekt der Hypoxie auf die Hörorgane auch auf das Verwenden von ototoxischen Medikamenten im Rahmen des Intensivaufenthaltes zurückzugehen (Nobuhara et al., 1996).

Häufig werden zudem Thoraxdeformitäten, insbesondere die Ausbildung einer Trichterbrust beschrieben. Dies kann zum einen mit dem verminderten intrathorakalen Druck durch das verminderte Lungenvolumen als auch durch eine Störung in der Embryonalentwicklung, die sowohl das Zwerchfell als auch die



knöchernen Strukturen des Thorax beeinflusst, erklärt werden. Ebenfalls gehäuft beobachtet wird das Auftreten einer Skoliose (Nobuhara et al., 1996). Da hier eine Kollateration zwischen dem Schweregrad der Skoliose und der CDH besteht, könnte die Deformation der Wirbelsäule durch die erhöhte Spannung der Muskulatur nach operativem Defektverschluss verursacht oder zumindest begünstigt werden.

Die große Kohorte der Kinder, die nach operativem Verschluss einer CDH über längere Zeit untersucht werden, erreicht erst jetzt ein Alter, in dem Faktoren wie Einschränkung der Lebensqualität durch die Erkrankung erfasst werden können (Lund et al., 1994). Daher existieren bisher wenige Studien über die Lebensqualität von Betroffenen, bei Untersuchungen mit kleinen Fallzahlen konnte diesbezüglich aber kein Unterschied zu gesunden Gleichaltrigen festgestellt werden (Tracy and Chen, 2014). Wichtig ist für diese Kinder eine strukturierte Nachsorge, um die Langzeitfolgen der CDH früh zu detektieren und optimal zu therapieren. Auch die Eltern und Familien der betroffenen Kinder profitieren von diesen Nachsorgeprogrammen, die in spezialisierten Zentren stattfinden sollten (Badillo and Gingalewski, 2014).

## 1.8 Chronische Lungenerkrankung (CLD)

Fehlen begleitende Fehlbildungen, sind die Einschränkung der Lungenfunktion sowie die Ausprägung der Hypoplasie der Lunge ausschlaggebend für die Prognose (Eppinger and Müller, 2016). Bei den Neugeborenen ist eine Erfassung der Lungenfunktion jedoch schwierig, da die Messverfahren in der Regel eine Mitarbeit der PatientInnen erfordern. Um eine Vergleichbarkeit und Objektivierung der Lungenschädigung zu erhalten, muss also auf klinisch beobachtbare Parameter zurückgegriffen werden.

2001 definierten Jobe et al. die chronische Lungenerkrankung bei Kindern mit CDH nach klinischen Kriterien (Jobe and Bancalari, 2001). Das Vorliegen einer CLD ist hier abhängig vom zusätzlichen Sauerstoffbedarf zu definierten Zeitpunkten. Wird 28 Tage nach Geburt noch Sauerstoff benötigt, wird eine CLD diagnostiziert, ist Raumluft ausreichend, liegt keine CLD vor. Der Sauerstoffbedarf nach weiteren 28 Tagen definiert den Schweregrad: Wird am 56. Lebenstag bei Raumluft eine ausreichende Sauerstoffsättigung erreicht, spricht man von einer milden CLD, von einer moderaten CLD bei einem zusätzlichen Sauerstoffbedarf von bis zu einer  $FiO_2$  von maximal 0,29. Liegt der Sauerstoffbedarf höher oder ist eine Unterstützung mittels CPAP oder eine Beatmung nötig, wird eine schwere CLD diagnostiziert.

Der Vorteil dieser Definition ist die Anwendbarkeit auf Neugeborene, deren Lungenfunktion nicht durch Tests abgebildet werden kann. Allerdings spiegelt dieses Diagnoseverfahren nur die Lungenentwicklung in den ersten zwei Lebensmonaten ab. Der weitere Krankheitsverlauf bleibt hier unberücksichtigt.

## 1.9 Fragestellung der Studie

Ob und inwieweit die Diagnose einer CLD, die wie oben beschrieben nach den ersten zwei Lebensmonaten gestellt wird, sich in der Entwicklung der Lunge widerspiegelt, soll in der vorliegenden Studie gezeigt werden. Die Entwicklung der Lunge wurde hier mittels MRT-Bildgebung zwei Jahre nach Verschluss der CDH beurteilt. Die Verwendung der MRT in der Nachsorge der CDH liefert Aussagen über Morphologie und Durchblutung der Lunge, ohne die jungen PatientInnen einer Strahlenbelastung auszusetzen. Ob dieses Verfahren geeignet ist, Aussagen über das Ausmaß der vorliegenden Lungenschädigung zu treffen und welche der gemessenen Parameter am geeignetsten zur Verlaufsbeurteilung sind, soll hier untersucht werden. Indem Gruppen nach Schweregrad der CLD gebildet wurden und diese auf Unterschiede in den Lungenparametern überprüft wurden, sollte zudem die Trennschärfe der oben erläuterten Einteilung evaluiert werden. Somit kann auch diskutiert werden, inwieweit die oben definierte Einteilung in den ersten Lebensmonaten bereits eine Abschätzung über die weitere Entwicklung der Lunge beziehungsweise deren Funktionseinschränkungen erlaubt. Die quantitative Bestimmung der Lungendurchblutung, insbesondere die Bestimmung der Lungenperfusion, stellt dabei ein Surrogat der Lungenfunktion dar, da bei Kleinkindern im Alter von zwei Jahren noch keine klassischen Lungenfunktionsuntersuchungen möglich sind.

## 2 MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 Einschluss von ProbandInnen

In die Studie eingeschlossen wurden 100 Kinder, die zwischen 2010 und 2013 mit einer CDH geboren wurden. Die Kinder erhielten postpartal einen operativen Verschluss des Defektes in der kinderchirurgischen Klinik des Uniklinikums Mannheim. Nicht unterschieden wurde zwischen einem direkten Verschluss des Defektes und der Einlage eines Patches. Kinder mit assoziierten Fehlbildungen oder Syndromen wurden aus der Betrachtung ausgeschlossen.

Die Kinder sind im Rahmen des strukturierten Nachsorgeprogrammes an die Kinderchirurgische Klinik und die Klinik für Neonatologie des Universitätsklinikums Mannheim angebunden, die ein Zentrum zur Behandlung von Kindern mit CDH sind. Im Rahmen dieses Nachsorgeprogrammes erhielten die Kinder im Alter von zwei Jahren eine MRT-Untersuchung.

Die Eltern wurden über die Risiken und Nebenwirkungen der Untersuchung sowie über die Verwendung der Daten zu Forschungszwecken aufgeklärt. Ihre Einwilligung zur Durchführung dieser Studie wurde eingeholt.

Eine Genehmigung durch die Ethikkommission liegt vor.

## 2.2 Durchführung der MRT-Untersuchungen

Da die Kinder im Alter von zwei Jahren noch nicht in der Lage waren, für die Dauer der Untersuchung still zu liegen, wurde die MRT-Untersuchung in Sedierung mittels Propofol durchgeführt, die Spontanatmung blieb während der Untersuchung erhalten. Eine AnästhesistIn stellte für den gesamten Untersuchungszeitraum die Überwachung der PatientInnen und deren Vitalparameter sicher und übernahm auch die Betreuung der PatientInnen vor und nach der Untersuchung.

Es wurde ein 3 Tesla MRT System (Magnetom TimTrio, Siemens Healthcare Sector, Erlangen, Germany) für die Aufnahmen verwendet. Die Perfusionsmessung wurde kontrastmittelgestützt durchgeführt. Das verwendete Kontrastmittel (Dotarem, Guerbet) wurde in einer Dosierung von 0,05 mmol pro Kilogramm Körpergewicht und in einer 1/1 Verdünnung mit Natriumchloridlösung verabreicht, gefolgt von einem Bolus von 10 ml Natriumchloridlösung. Die morphologischen Lungenaufnahmen erfolgten achsengerecht mit einer HASTE-Sequenz und einer T1-gewichteten Sequenz, die Durchblutung der Lunge wurde mit der Kontrastmittelgabe in einer dynamischen TWIST-Sequenz (time-resolved angiography with stochastic trajectories) dargestellt. Die zeitliche Auflösung betrug 1,5 s bei einer isotropen räumlichen Auflösung von  $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ . Pro 1,5 s Zeitauflösungspunkt wurden 56 Schichten generiert.

### 2.3 Auswertung der MRT- Aufnahmen

Zur Auswertung der MRT-Aufnahmen wurde das Programm OsiriX verwendet. Dabei wurde eine semiautomatische Methode mittels eines hausintern entwickelten und validierten Plugins „UMMPerfusion“ verwendet. Um den pulmonalen Blutfluss quantifizieren zu können, wurde als Referenzwert die Signalintensität in der Arteria pulmonalis im Moment des Anflutens des Kontrastmittelbolus gewählt (Zollner et al., 2012), (Wild et al., 2012). Da man von einem linearen Zusammenhang zwischen Signalintensität und Kontrastmittelkonzentration ausgeht, solange die Konzentration 5 mmol/l nicht überschreitet, konnten somit aus den gewonnenen Datensätzen neben der pulmonalen Perfusion auch das pulmonale Blutvolumen und die Mean Transit Time errechnet werden. Die Perfusion zeigt sich als Änderung der Signalintensität. Diese ist abhängig von der Kontrastmittelkonzentration. Die Mean Transit Time ist der Quotient aus pulmonalem Blutvolumen und der Perfusion (Zollner et al., 2012).

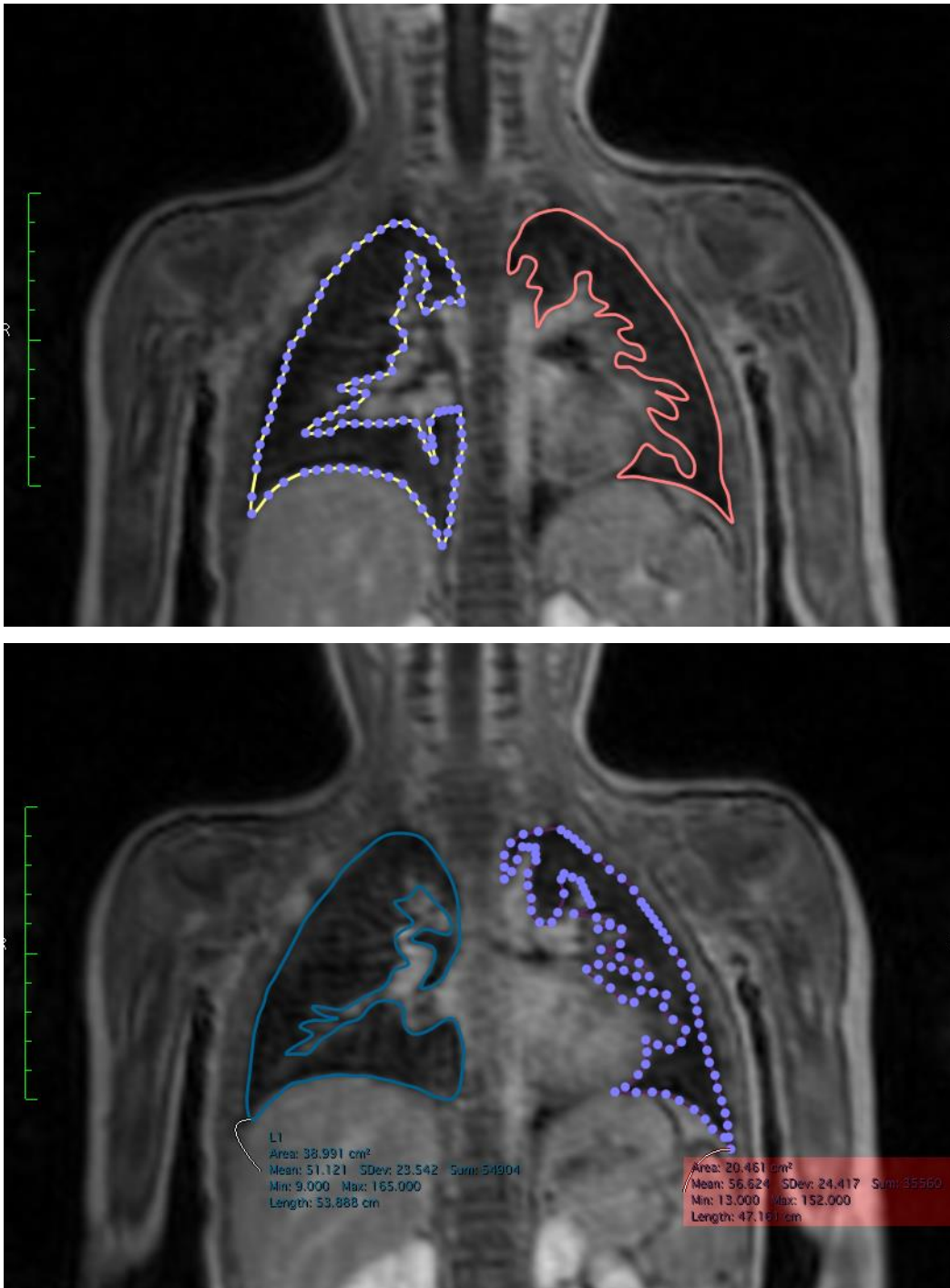


Abbildung 6: TWIST- Aufnahmen mit manuell eingefügten ROIs

Um das Volumen des Lungengewebes zu erfassen, wurde TWIST-Sequenz verwendet, eine kontrastmittelgestützte 4D-Angiografie. Diese Sequenz zeichnet sich durch eine gute örtliche und zeitliche Auflösung aus. Hier wurden die Lungen in der coronaren Ebene Schicht für Schicht manuell umfahren, wobei größere Gefäße sowie Luftwege ausgespart wurden.

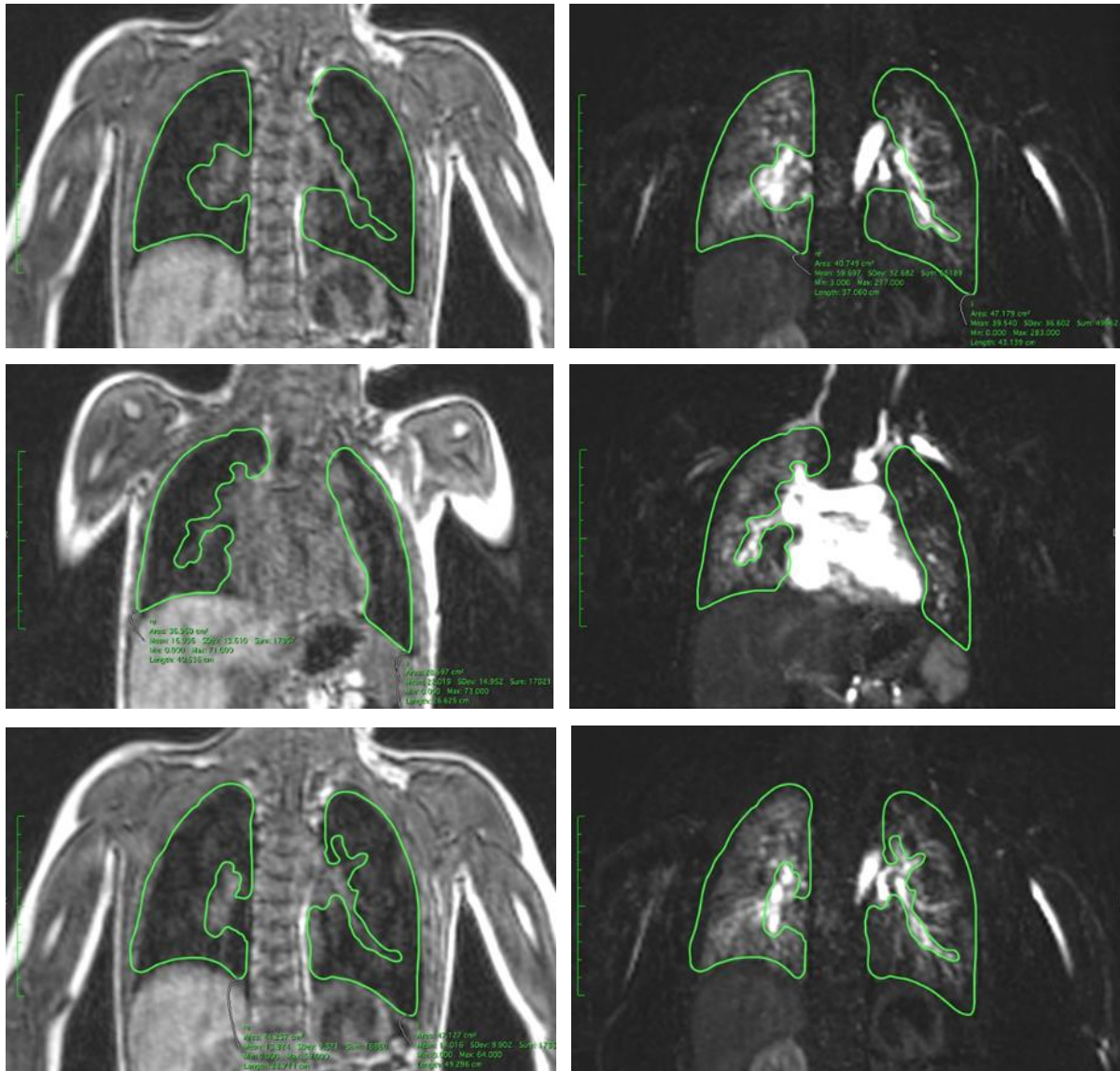


Abbildung 7: Von der TWIST-Map auf die Perfusions-Map übertragene ROIs

Anschließend wurden die in der TWIST-Sequenz eingezeichneten Regions of Interest (ROIs) in die Perfusions-Maps übertragen.



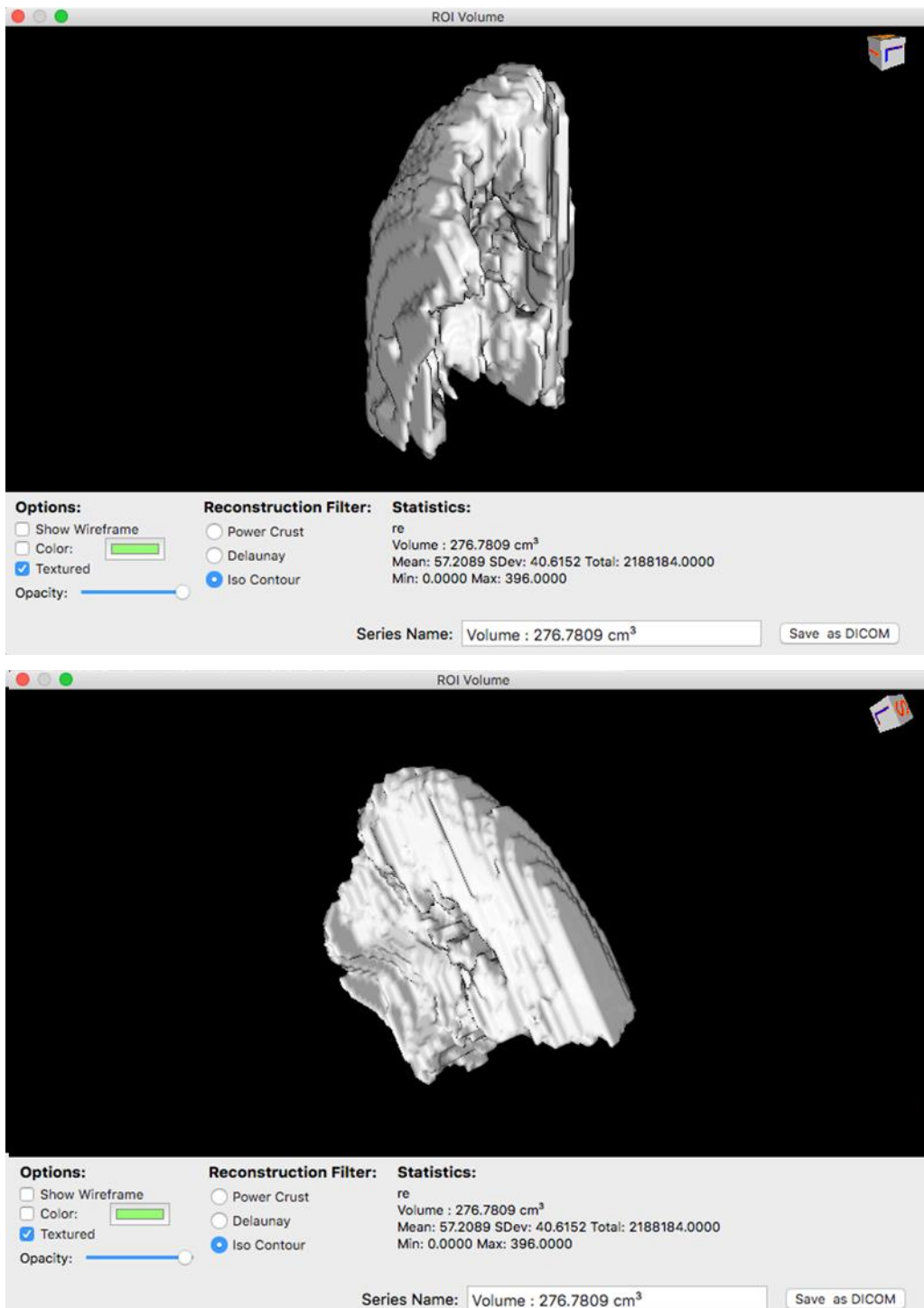


Abbildung 8: Aus den ROIs errechnetes 3D-Modell der kindlichen Lunge

Mit Hilfe des „UMMPerfusion“-Plugins wurden Mittelwerte der Perfusion für das gesamte Volumen des Lungengewebes berechnet.

Aus den Perfusionsdaten erfolgte dann die Berechnung der übrigen Parameter. Außerdem wurde aus diesen ROIs ein 3D-Modell des Lungengewebes erstellt.

## 2.4 Statistik

Für die Datensammlung wurde das Programm Microsoft Excel® 2016 für Windows 7 verwendet. Den neu erhobenen Daten aus der MRT-Bildgebung wurden die Daten über den Grad der CLD gegenübergestellt, die in den ersten Lebensmonaten erhoben wurden. Diese wurden mit deren freundlicher Genehmigung den Datenbanken der Neonatologie des Universitätsklinikums Mannheim entnommen. Anhand der Diagnose einer CLD bzw. deren Schweregrades wurden PatientInnenuntergruppen gebildet. Es wurden Mittelwerte für das Lungenvolumen, die Lungenperfusion, das pulmonale Blutvolumen und die Mean Transit Time für das gesamte PatientInnenkollektiv sowie für die Untergruppen gebildet und verglichen.

Mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 24 wurden T-Tests und Korrelationsanalysen durchgeführt sowie Grafiken erstellt. Die Daten wurden mittels Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung geprüft. Bei normalverteilten Werten in der untersuchten Kohorte wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet, wobei ein Signifikanzniveau von  $\alpha < 0,05$  festgelegt wurde.

Die Skizzen wurden nach Darstellungen in Lehrbüchern und Publikationen von Hand gezeichnet.

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Überblick über das PatientInnenkollektiv

Von den insgesamt 100 Kindern mussten sieben Kinder ausgeschlossen werden, da bei ihnen keine Informationen über den postpartalen Krankheitsverlauf sowie über die Entwicklung oder den Grad einer CLD vorlagen. Ebenso mussten zwei Kinder ausgeschlossen werden, da sie zum Zeitpunkt der Kontroll-MRT-Untersuchung deutlich älter als zwei Jahre waren. Aus diesen Gründen flossen die Daten von 91 Kindern in die Untersuchung mit ein.

Davon benötigten 48 Kinder bereits am 28. Lebenstag keinen zusätzlichen Sauerstoff und hatten somit per Definition keine CLD. In dieser Gruppe war der Zwerchfelldefekt bei 45 Kindern linksseitig und bei drei Kindern rechtsseitig lokalisiert. Bei den übrigen 43 Kindern wurde bei 27 Kindern eine milde, bei sechs Kindern eine moderate und bei zehn Kindern eine schwere CLD diagnostiziert (Abb. 9).

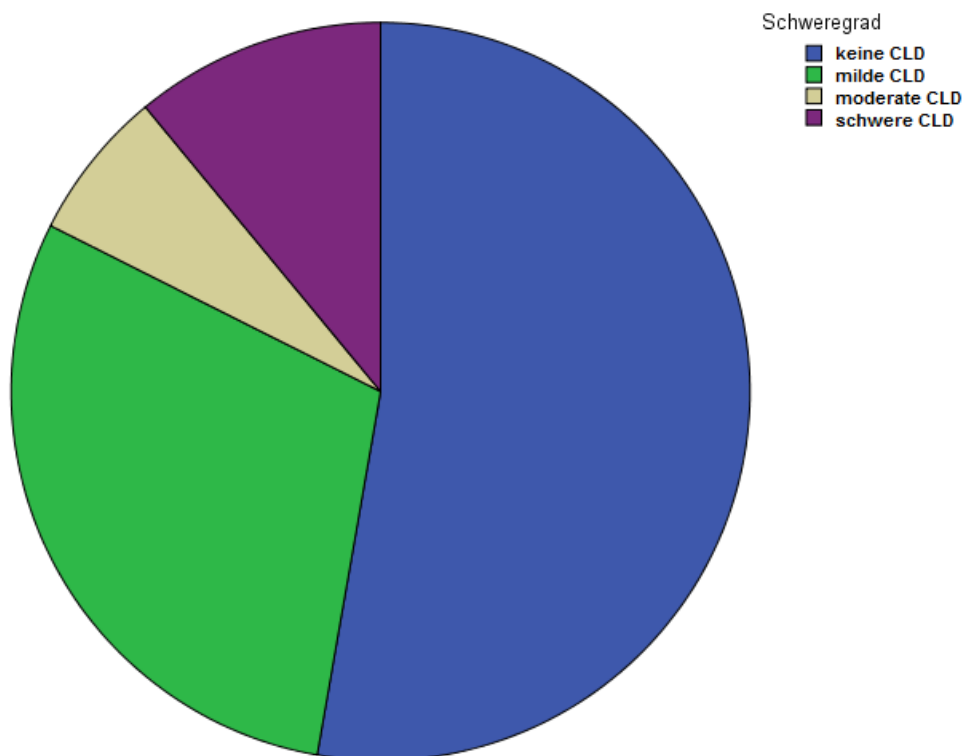


Abbildung 9: Verteilung der Schweregrade der CLD im untersuchten PatientInnenkollektiv

In der Gruppe der Kinder mit milder CLD war der Defekt bei 23 Kindern linksseitig und bei vier Kindern rechtsseitig lokalisiert, bei den Kindern mit moderater CLD bei vier Kindern linksseitig und bei zwei Kindern rechtsseitig. In der Gruppe der Kinder mit schwerer CLD war nur bei neun Kindern der Defekt linksseitig bei einem Kind rechtsseitig lokalisiert. Wegen der kleinen Fallzahlen in den Gruppen mit moderaten und schweren Fällen wurden diese zu einer Gruppe mit 16 Kindern zusammengenommen. Auch zeigte sich in keinem der untersuchten Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen.

## 3.2 Untersuchung der Untergruppen

### 3.2.1 Lungenvolumen

Das durchschnittliche Lungenvolumen der Kinder bei der Untersuchung im Alter von zwei Jahren wurde für das vorliegende PatientInnenkollektiv mit 393,2 ml bei einer Standardabweichung von 83,6 ml bestimmt. Dabei wurde das Volumen der betroffenen Lunge mit dem der kontralateralen Lunge addiert, um eine annähernde Vergleichbarkeit der links- und rechtsseitig lokalisierten Defekte zu erhalten.

Bei den Kindern ohne CLD ergab sich ein durchschnittliches Lungenvolumen von  $398,5 \pm 79,8$  ml, bei den Kindern mit CLD ein Mittelwert von  $389,6 \pm 85,0$  ml. Dabei ergaben sich bei milder CLD ein Volumen von  $411,0 \pm 85,6$  ml, bei den Kindern mit moderater und schwerer CLD ein Volumen von  $353,5 \pm 83,9$  ml. Allerdings zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Volumina der Kinder mit und ohne CLD-Diagnose ( $p=0,137$ ) und auch die Volumina der Untergruppen mit unterschiedlichen Schweregraden der CLD zeigten keinen signifikanten Unterschied ( $p= 0,194$ ).

	Lungenvolumen gesamt in ml	Lungenvolumen ipsilateral in ml	Lungenvolumen kontralateral in ml
keine CLD	$396,5 \pm 79,8$	$180,2 \pm 43,8$	$216,4 \pm 49,6$
milde CLD	$411,0 \pm 85,6$	$185,2 \pm 51,5$	$225,8 \pm 49,3$
moderate und schwere CLD	$353,5 \pm 83,9$	$146,3 \pm 52,3$	$207,3 \pm 48,8$

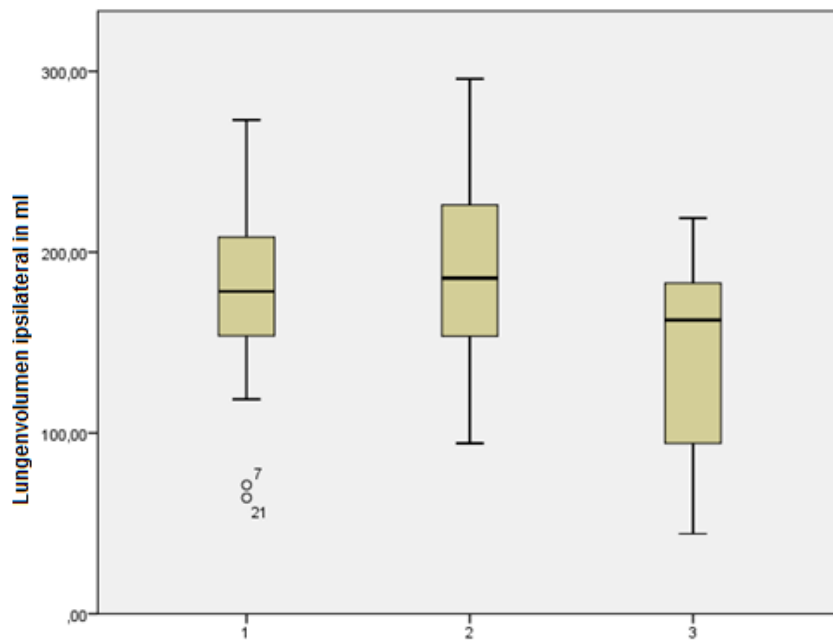


Abbildung 10: mittleres Volumen der ipsilateralen Lunge, aufgeteilt nach 1: keine CLD, 2: milde CLD und 3: moderate oder schwere CLD

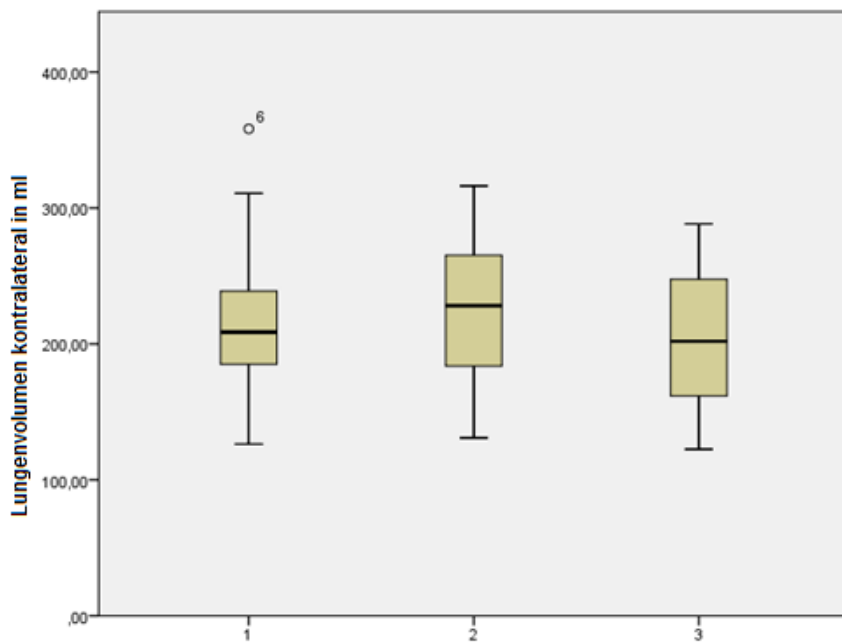


Abbildung 11: mittleres Volumen der kontralateralen Lunge, aufgeteilt nach 1: keine CLD, 2: milde CLD und 3: moderate oder schwere CLD

### 3.2.2 Pulmonale Perfusion

Die pulmonale Perfusion wird gemessen als das Blutvolumen, das in einer Minute ein Lungenvolumen von 100 ml durchströmt. Die durchschnittliche gemessene Perfusion des Lungengewebes gemittelt über beide Lungen betrug für das vorliegende PatientInnenkollektiv  $77,6 \pm 25,1$  ml/100ml/min mit  $66,0 \pm 22,6$  ml/100ml/min im ipsilateralen und  $89,1 \pm 28,7$  ml/100ml/min im kontralateralen Lungenflügel.

Bei der weiteren Betrachtung der Untergruppen wurde sowohl ein Mittelwert gebildet aus den Werten des betroffenen und des kontralateralen Lungenflügels sowie beide Seiten getrennt betrachtet. Bei den Kindern ohne CLD ergab sich ein Mittelwert von  $86,0 \pm 27,9$  ml/100ml/min bei  $76,0 \pm 26,3$  ml/100ml/min ipsilateral und  $95,9 \pm 29,4$  ml/100ml/min kontralateral. Bei den Kindern mit CLD wurde ein Mittelwert von  $68,2 \pm 23,2$  ml/100ml/min gemessen bei  $54,9 \pm 18,4$  ml/100ml/min ipsilateral und  $81,4 \pm 27,9$  ml/100ml/min kontralateral.

In den Untergruppen zeigte sich bei milder CLD ein Mittelwert von  $68,5 \pm 21,3$  ml/100ml/min bei  $55,8 \pm 16,8$  ml/100ml/min ipsilateral und  $81,2 \pm 25,8$  ml/100ml/min kontralateral, bei moderater und schwerer CLD ein Mittelwert in der Perfusion von  $67,6$  ml/100ml/min bei  $53,4 \pm 21,1$  ml/100ml/min ipsilateral und  $81,4 \pm 31,4$  ml/100ml/min kontralateral.

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Kindern mit und ohne CLD-Diagnose ( $p=0,001$ ), allerdings war der Unterschied zwischen den Untergruppen nach Schweregrad der CLD nicht signifikant. Auch bei getrennter Betrachtung beider Lungenflügel war der Unterschied zwischen den Kindern mit und ohne CLD sowohl bei der ipsilateralen Lunge ( $p=0,002$ ) als auch bei der kontralateralen Lunge ( $p=0,017$ ) signifikant.

Die Perfusion im ipsilateralen Lungenflügel war signifikant geringer als im kontralateralen Lungenflügel, auch in allen drei Untergruppen war ein signifikanter Unterschied nachweisbar ( $p < 0,001$  in allen Untergruppen). Auch war die Perfusion in dem betroffenen Lungenflügel geringer, unabhängig davon, auf welcher Seite die Hernie lokalisiert war. In der Gruppe der Kinder mit linksseitig lokalisierter Hernie betrug die Perfusion im Durchschnitt  $76,1 \pm 25,2$  ml/100ml/min, in der Gruppe der Kinder mit Hernie auf der rechten Seite  $89,49 \pm 21,1$  ml/100ml/min.

	Perfusion gemittelt in ml/100ml/min	Perfusion ipsilateral in ml/100ml/min	Perfusion kontralateral in ml/100ml/min
keine CLD	86,0 ± 27,9	76,0 ± 26,3	95,9 ± 29,4
milde CLD	68,5 ± 21,3	55,8 ± 16,8	81,2 ± 25,8
moderate und schwere CLD	67,6 ± 26,3	53,4 ± 21,1	81,8 ± 31,4

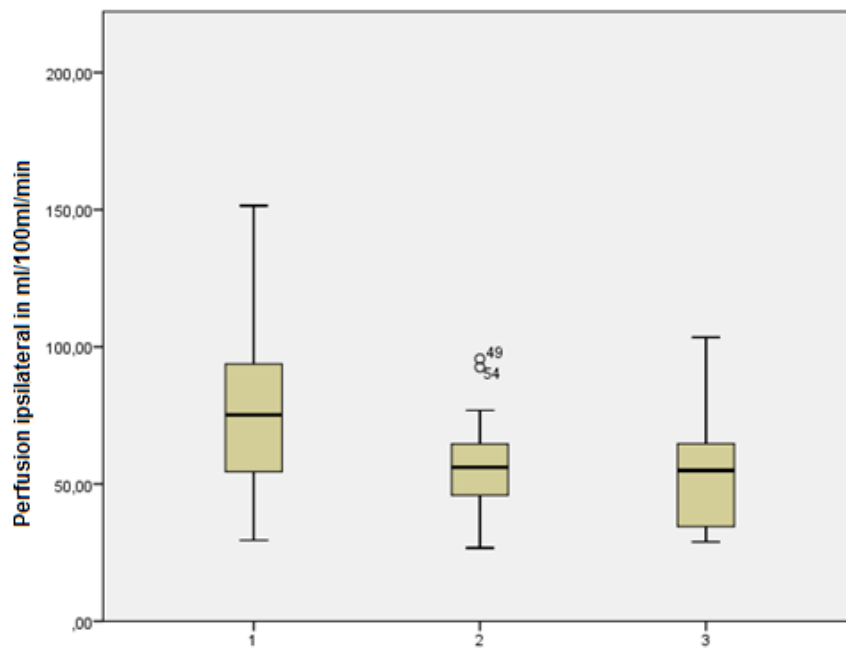


Abbildung 12: mittlere Perfusion der ipsilateralen Lunge, aufgeteilt nach 1: keine CLD, 2: milde CLD und 3: moderate oder schwere CLD



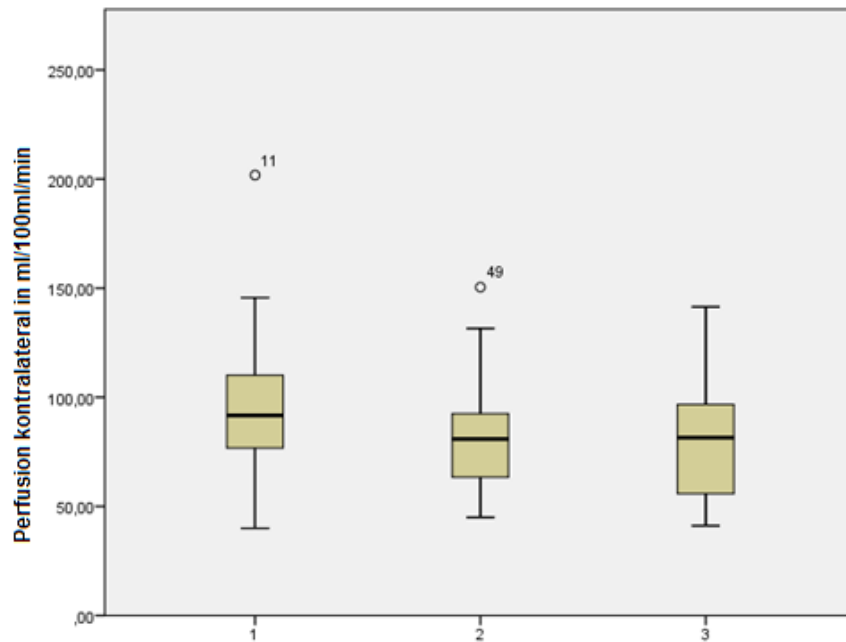


Abbildung 13: mittlere Perfusion der kontralateralen Lunge, aufgeteilt nach 1: keine CLD, 2: milde CLD und 3: moderate oder schwere CLD

### 3.2.3 Pulmonales Blutvolumen

Das pulmonale Blutvolumen wurde pro 100 ml des beobachteten Lungengewebes gemessen. Der Mittelwert des gemessenen pulmonalen Blutvolumens betrug im untersuchten PatientInnenkollektiv  $8,0 \text{ ml/100ml}$  bei einer Standardabweichung von  $2,8 \text{ ml/100ml}$ . Dabei betrug das Volumen in der ipsilateralen Seite  $6,8 \pm 2,5 \text{ ml/100ml}$  gegenüber  $9,2 \pm 3,2 \text{ ml/100ml}$  in der kontralateralen Seite. Bei Kindern ohne CLD waren es im Mittel  $8,6 \pm 2,5 \text{ ml/100ml}$  bei  $7,7 \pm 2,5 \text{ ml/100ml}$  ipsi- und  $9,5 \pm 2,4 \text{ ml/100ml}$  kontralateral, bei Kindern mit CLD  $7,4 \pm 3,3 \text{ ml/100ml}$  bei ipsilateral  $5,9 \pm 2,5 \text{ ml/100ml}$  und kontralateral  $8,8 \pm 4,0 \text{ ml/100ml}$ . In den Untergruppen fanden sich Mittelwerte von  $7,6 \pm 2,3 \text{ ml/100ml}$  bei milder CLD bei  $5,3 \pm 1,6 \text{ ml/100ml}$  ipsi- und  $8,4 \pm 3,0 \text{ ml/100ml}$  kontralateral, bei Kindern mit moderater und schwerer CLD  $8,2 \pm 4,9 \text{ ml/100ml}$  bei  $6,8 \pm 4,1 \text{ ml/100ml}$  ipsi- und  $9,6 \pm 5,6 \text{ ml/100ml}$  kontralateral. Hier war das durchschnittliche pulmonale Blutvolumen der Kinder mit CLD signifikant geringer ( $p=0,015$ ) als das der Kinder ohne CLD, auch war das Blutvolumen der betroffenen Seite signifikant geringer als das der kontralateralen Lunge ( $p=0,005$ ). Dies zeigte sich für alle beobachteten Untergruppen. Dagegen war kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit unterschiedlichen Schweregraden der CLD nachweisbar ( $p=0,137$ ).

	Pulmonales Blutvolumen gemittelt in ml/100ml	Pulmonales Blutvolumen ipsilateral in ml/100ml	Pulmonales Blutvolumen kontralateral in ml/100ml
keine CLD	8,6 ± 2,5	7,7 ± 2,5	9,5 ± 2,4
milde CLD	7,6 ± 2,3	5,3 ± 1,6	8,4 ± 3,0
moderate und schwere CLD	8,2 ± 4,9	6,8 ± 4,1	9,6 ± 5,6

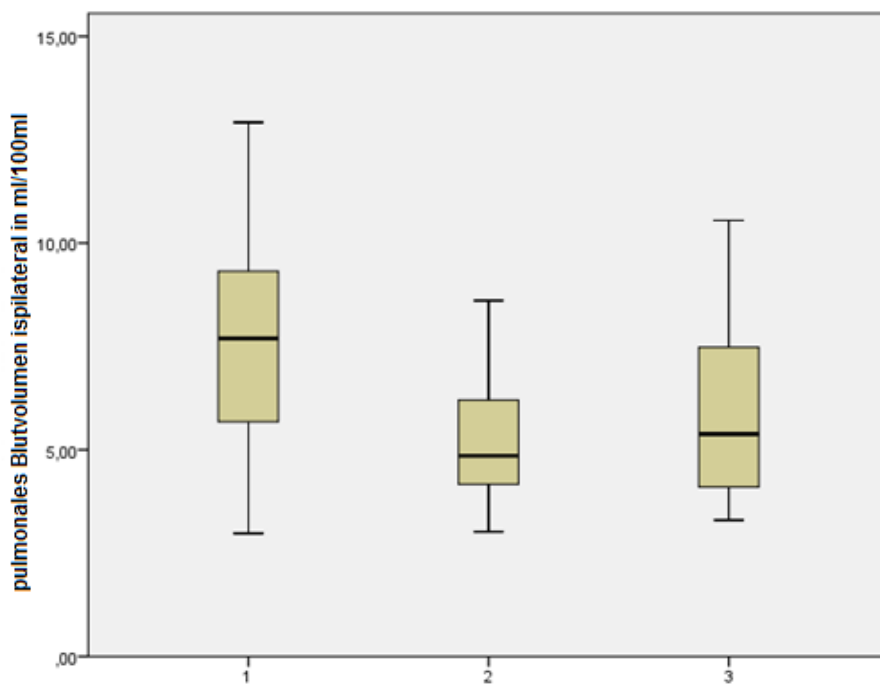


Abbildung 14: pulmonales Blutvolumen der ipsilateralen Lunge, aufgeteilt nach 1: keine CLD, 2: milde CLD und 3: moderate oder schwere CLD

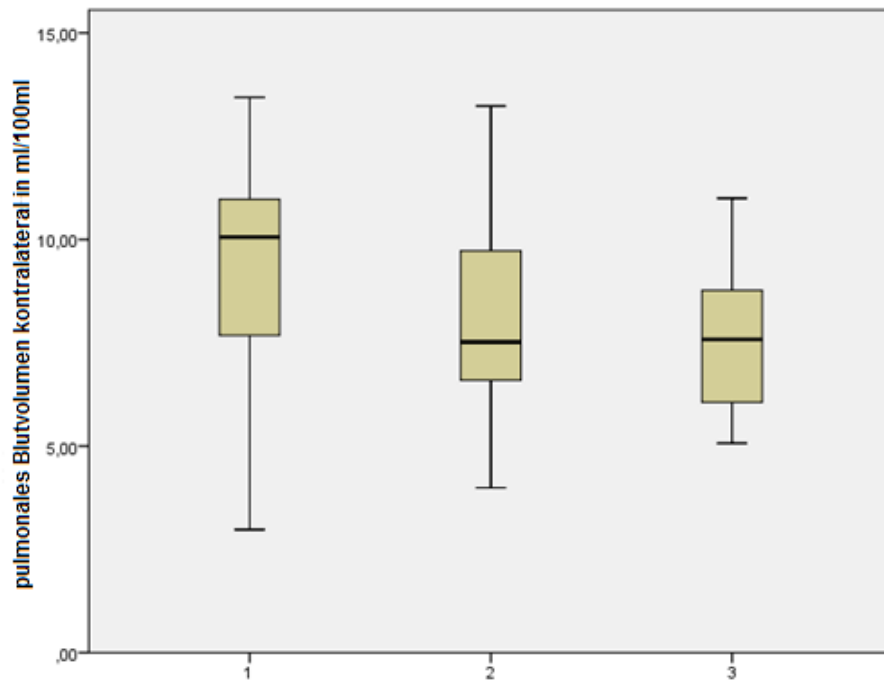


Abbildung 15: pulmonales Blutvolumen der kontralateralen Lunge, aufgeteilt nach 1: keine CLD, 2: milde CLD und 3: moderate oder schwere CLD

### 3.2.4 Mean Transit Time

Die Mean Transit Time errechnet sich als Quotient aus dem pulmonalen Plasmavolumen und der pulmonalen Perfusion und wird in Sekunden angegeben. Damit gibt sie die Zeit an, die sich ein Erythrozyt durchschnittlich im beobachteten Gewebe aufhält.

Die durchschnittliche MTT betrug im vorliegenden PatientInnenkollektiv 7,2 s. Auch hier wurde ein Mittelwert aus beiden Lungen gebildet. Die Standardabweichung betrug 1,8 s. Dabei betrug sie bei Kindern ohne CLD  $7,1 \pm 1,8$  s bei  $7,2 \pm 1,8$  s ipsi- und  $7,0 \pm 1,6$  s kontralateral, bei Kindern mit milder CLD im Mittel  $7,2 \pm 2,3$  s bei  $7,1 \pm 2,2$  s ipsi- und  $7,3 \pm 2,3$  s kontralateral und bei Kindern mit moderater und schwerer CLD  $9,3 \pm 2,2$  s bei  $7,6 \pm 1,4$  s ipsi- und  $14,7 \pm 2,9$  s kontralateral. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Untergruppen war nicht feststellbar ( $p=0,467$ ), auch der Unterschied zwischen betroffener und kontralateraler Lunge war nicht signifikant ( $p=0,966$ ).

	Mean Transit Time gemittelt in s	Mean Transit Time ipsilateral in s	Mean Transit Time kontralateral in s
keine CLD	$7,1 \pm 1,8$	$7,2 \pm 1,8$	$7,0 \pm 1,6$
milde CLD	$7,2 \pm 2,3$	$7,1 \pm 2,2$	$7,3 \pm 2,3$
moderate und schwere CLD	$9,3 \pm 2,2$	$7,6 \pm 1,4$	$14,7 \pm 2,9$

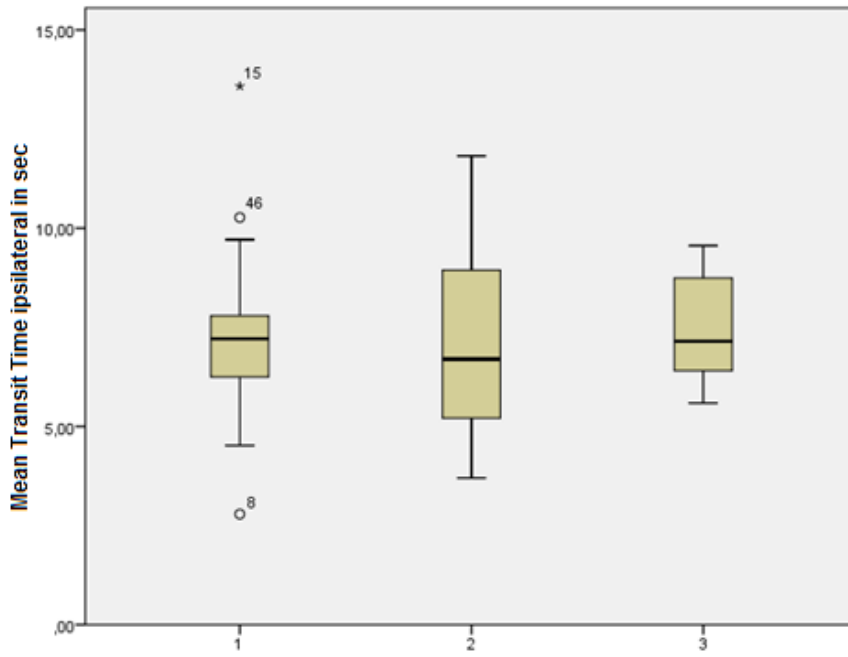


Abbildung 16: Mean Transit Time der ipsilateralen Lunge, aufgeteilt nach 1: keine CLD, 2: milde CLD und 3: moderate oder schwere CLD

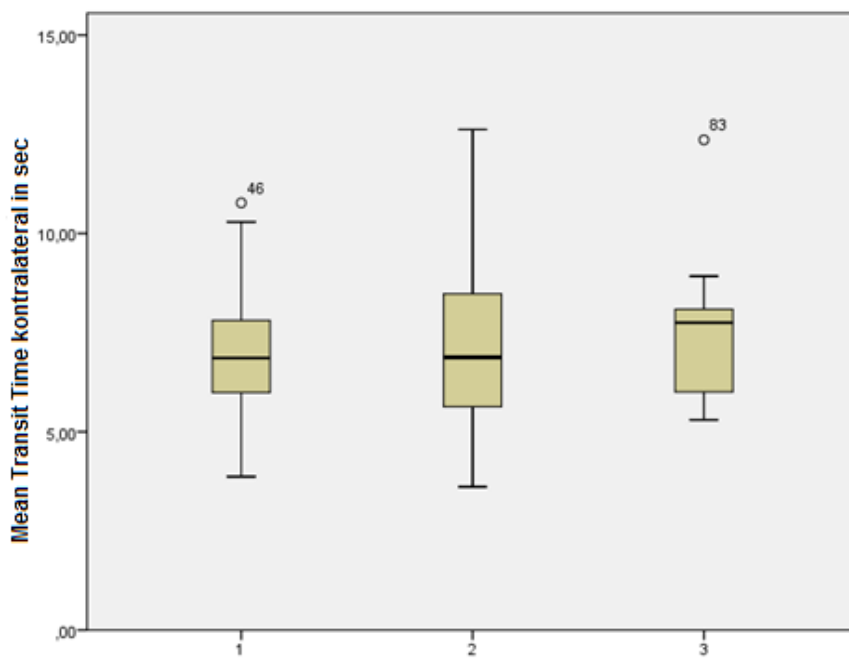


Abbildung 17: Mean Transit Time der kontralateralen Lunge, aufgeteilt nach 1: keine CLD, 2: milde CLD und 3: moderate oder schwere CLD

### 3.3 Korrelationen

Die untersuchten Werte von Gesamtvolumen der Lungen und der Mittelwerte von Perfusion, Mean Transit Time und pulmonalem Blutvolumen wurden auf Korrelation untereinander und mit dem Schweregrad der CLD untersucht. Dabei zeigte sich eine Korrelation mit dem Schweregrad der CLD nur für die Perfusion (Korrelation nach Pearson -0,325 bei  $p=0,002$ ). Außerdem korrelierte die Mean Transit Time mit dem Lungenvolumen (Korrelation nach Pearson -0,308 bei  $p=0,005$ ) und mit der Perfusion (Korrelation nach Pearson -0,356 bei  $p=0,001$ ) und das pulmonale Blutvolumen mit der Perfusion (Korrelation nach Pearson -0,641 bei  $p<0,001$ ) und mit der Mean Transit Time (Korrelation nach Pearson 0,313 bei  $p=0,005$ ).

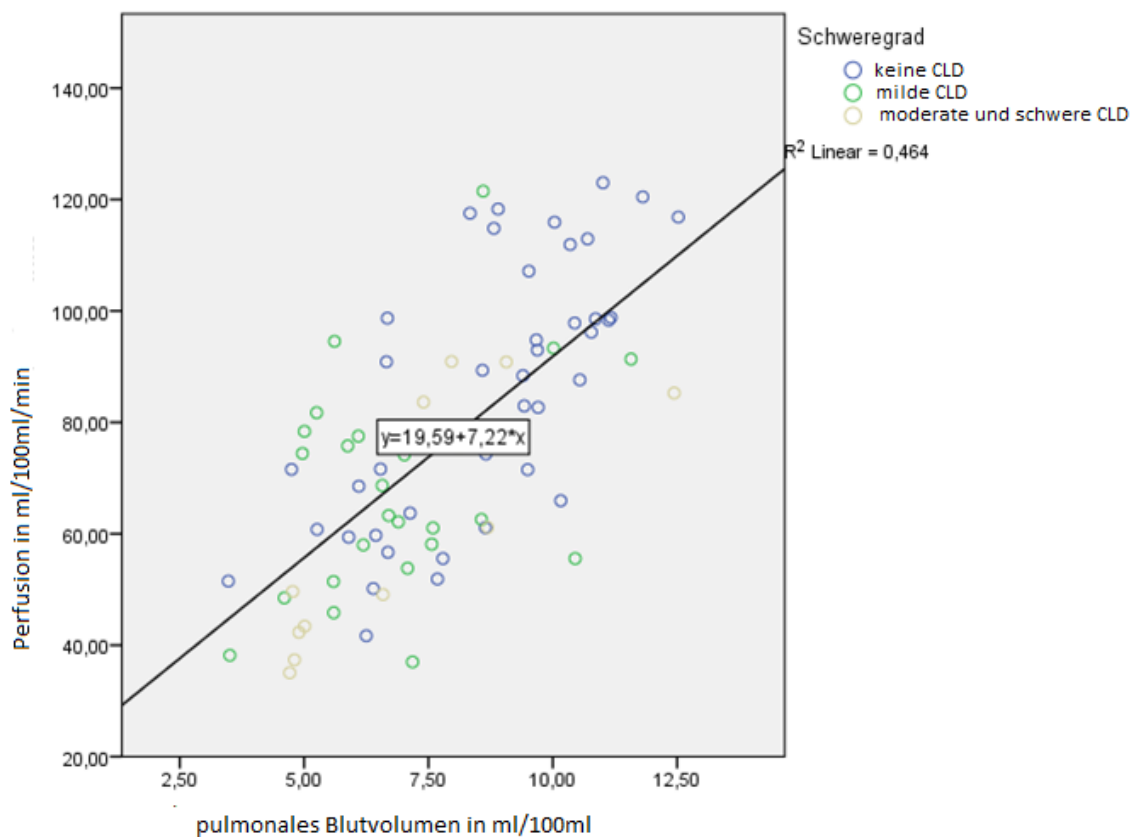


Abbildung 18: Korrelation zwischen Blutvolumen und Perfusion

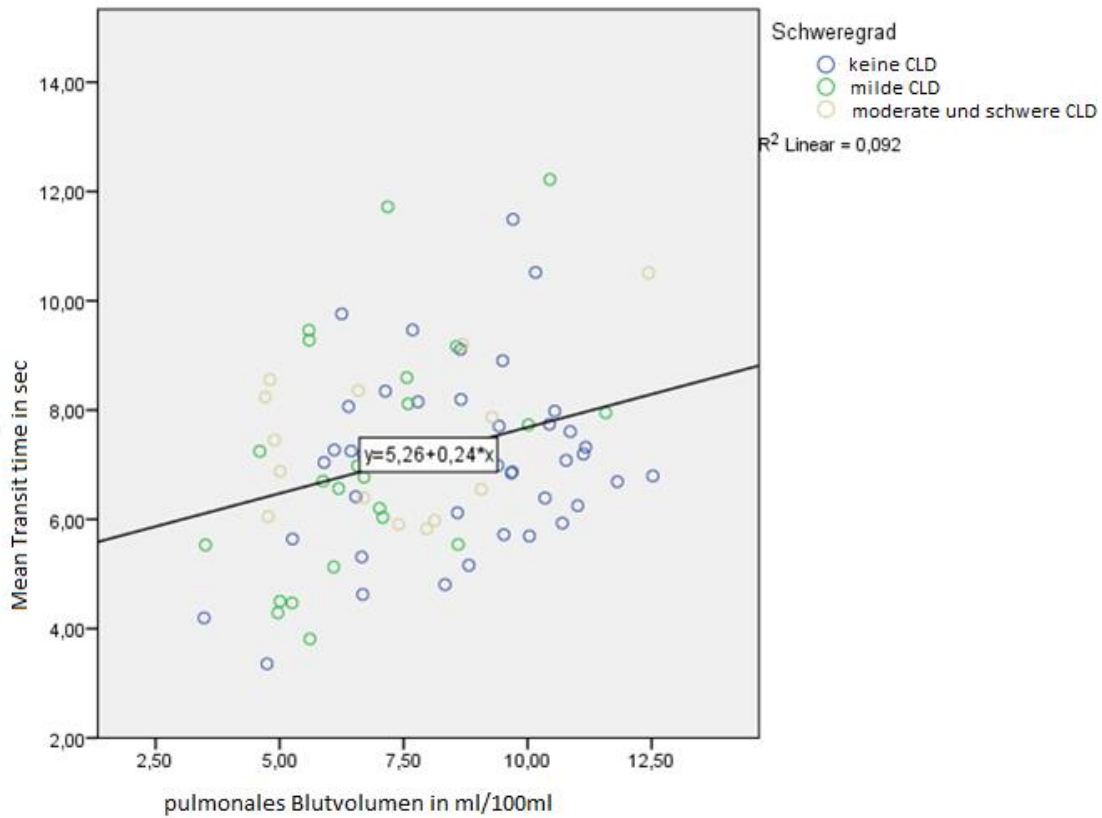


Abbildung 19: Korrelation zwischen Blutvolumen und Mean Transit Time

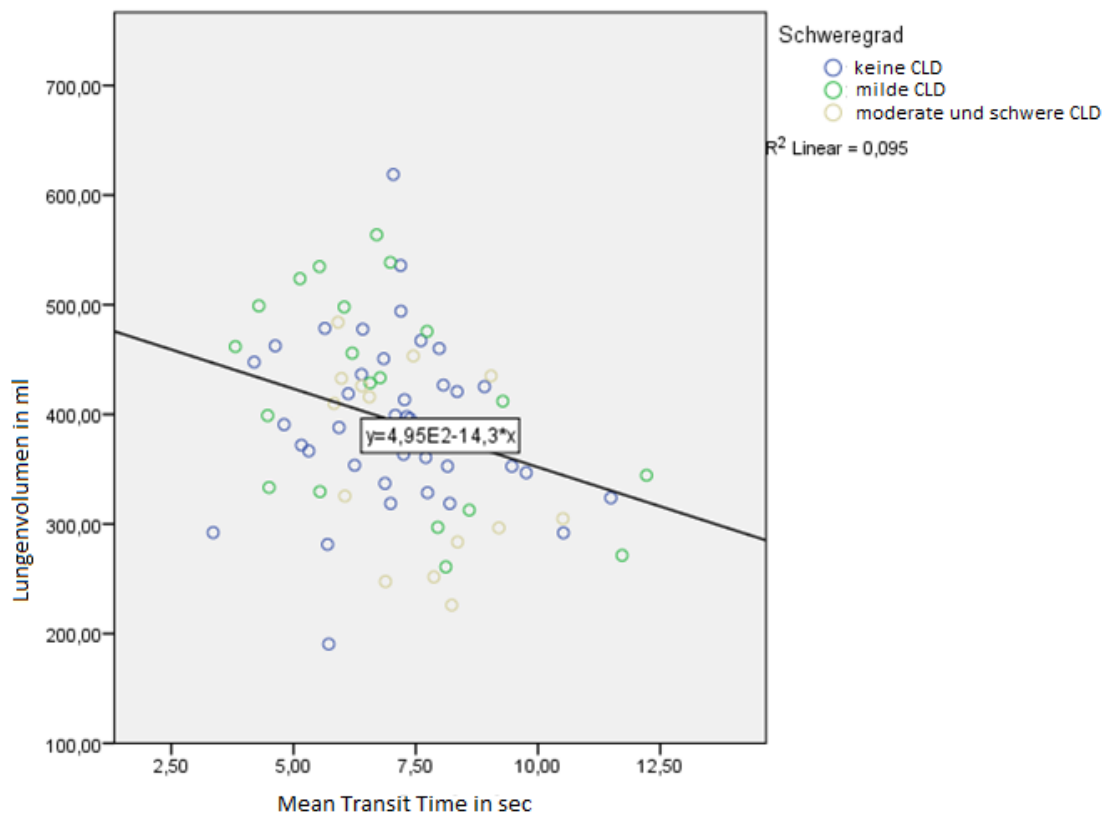


Abbildung 20: Korrelation zwischen Mean Transit Time und Lungenvolumen

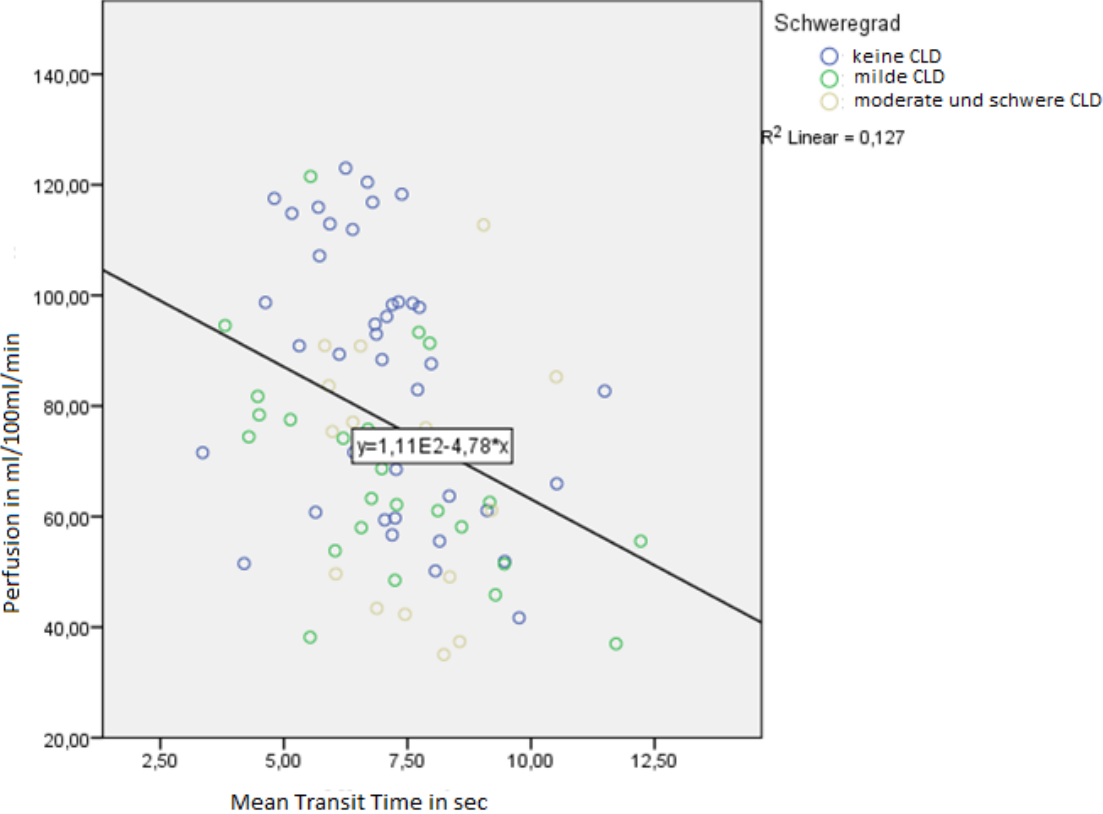


Abbildung 21: Korrelation zwischen Mean Transit Time und Perfusion



### 3.4 Vergleich zwischen links- und rechtsseitiger Hernie

Bei der Unterteilung des PatientInnenkollektivs nach der Lokalisation der Hernie ergaben sich beim Volumen mit  $397,0 \pm 83,1$  ml bei linksseitiger zu  $363,1 \pm 86,4$  ml bei rechtsseitiger Hernie, bei der Perfusion mit  $76,1 \pm 25,2$  ml/100ml/min zu  $89,5 \pm 21,1$  ml/100ml/min und bei der Mean Transit Time mit  $7,2 \pm 1,8$  sec zu  $7,2 \pm 1,5$  sec keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Beim pulmonalen Blutvolumen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten mit  $7,7 \pm 2,3$  ml/100ml bei links- zu  $10,3 \pm 4,5$  ml/100ml bei rechtsseitigen Hernien bei  $p=0,005$ . Eine Korrelation zwischen dem Schweregrad der CLD und der Seite der Hernie ließ sich ebenfalls nicht feststellen. Allerdings war die Gruppe mit rechtsseitig lokalisiertem Defekt mit nur zehn Kindern sehr klein.

## 4 DISKUSSION

### 4.1 PatientInnenkollektiv

Verglichen mit populationsbasierten Untersuchungen war das Kollektiv mit 91 PatientInnen relativ klein. Das war zum einen der Tatsache geschuldet, dass die CDH zwar zu den häufigeren angeborenen Fehlbildungen zählt, aber trotzdem insgesamt eine seltene Erkrankung ist.

Da Kinder mit assoziierten Fehlbildungen und Syndromen ausgeschlossen waren, diese aber auch häufiger einen höheren Grad der CLD aufwiesen, war in dem untersuchten PatientInnenkollektiv auch der Anteil der Kinder ohne CLD mit 48 Kindern oder nur mit milder CLD mit 27 Kindern deutlich größer als der Anteil der Kinder mit moderater oder schwerer CLD, die bei insgesamt 16 Kindern diagnostiziert wurde. So waren diese Untergruppen mit sechs Kindern in der Gruppe mit moderater und zehn Kindern in der Gruppe mit schwerer CLD klein. Um eine bessere Übertragbarkeit der Werte auf die Gesamtheit der Betroffenen generieren zu können, wurden diese Gruppen in der statistischen Auswertung zusammengefasst und als eine Untergruppe behandelt. Auch ließen sich signifikante Unterschiede zwischen diesen beiden am schwersten von der CLD betroffenen Gruppen für keinen der untersuchten Parameter nachweisen.

Die Zahl der Datensätze war auch dadurch limitiert, dass in der Studie nur Daten aus dem Nachsorgeprogramm der Kinderklinik des Universitätsklinikums Mannheim verwendet wurden. Zudem ist die hier verwendete MRT-Untersuchung für diese Fragestellung auch ein neues und erstmalig angewendetes Verfahren. Dadurch war die Rekrutierung der PatientInnen für diese Studie sowohl örtlich auf das Einzugsgebiet des Universitätsklinikums Mannheim als auch zeitlich auf die letzten Jahre begrenzt.

Gleichzeitig hatte dieses Studiendesign den Vorteil, dass die Durchführung der Datenerhebung sehr homogen war. Das für die Bildgebung verwendete MRT-System und die Auswertungsprogramme waren bei allen untersuchten Kindern identisch. Auch die Vergabe der CLD-Diagnose erfolgte in derselben Klinik, der Neonatologie des Universitätsklinikums Mannheim, dadurch waren sogar die behandelnden Ärztinnen und Ärzte, insbesondere von chefärztlicher Seite, in allen Fällen identisch. Das alles macht die Datensätze sehr homogen und untereinander gut vergleichbar.

Aktuell werden durch das Nachsorgeprogramm weitere Datensätze laufend akquiriert, sodass eine Wiederholung der hier erstmalig durchgeführten Auswertungen zu einem späteren Zeitpunkt mit einem größeren Kollektiv interessant sein könnte und auch eventuell eine schärfere Abgrenzung der Untergruppen erlaubt.

Allerdings betrachten viele der in dieser Arbeit erwähnten Veröffentlichungen ebenfalls kleine Gruppen an PatientInnen aufgrund der oben erklärten geringen absoluten Fallzahlen. Vor diesem Hintergrund ist das hier betrachtete PatientInnenkollektiv mit 91 Kindern für eine sinnvolle statistische Untersuchung ausreichend. Die gewonnenen Erkenntnisse der Auswertung der Daten decken sich mit den Ergebnissen anderer Studien, sodass eine Übertragbarkeit auch auf ein größeres Kollektiv an PatientInnen mit CDH gegeben ist.

## 4.2 Diskussion der Ergebnisse

### 4.2.1 Lungenvolumen

Die gemessenen Lungenvolumina der Kinder im Alter von zwei Jahren unterschieden sich nicht in den einzelnen Untergruppen. Mit  $398,50 \pm 79,8$  ml bei den Kindern mit CLD- Diagnose und  $389,6 \pm 85,0$  ml bei den Kindern ohne diese Diagnose war der Unterschied nicht signifikant ( $p=0,137$ ), auch die Volumina der Kinder mit milder CLD mit  $411,0 \pm 85,6$  ml und der Kinder mit schwerer CLD mit  $353,5 \pm 83,9$  ml unterschieden sich nicht signifikant, weder untereinander noch im Vergleich zu den Volumina der Kinder ohne CLD. Das Ergebnis passt zu der Beobachtung, dass die Lunge in den ersten Lebensjahren zu einem Aufholwachstum fähig ist, da auch bei gesunden Kindern die Lungenentwicklung bei Geburt noch nicht vollständig abgeschlossen ist. Die in der Fetalperiode noch deutlich hypoplastische Lunge ist in der Lage, den Raum auszufüllen, der durch die postpartale operative Korrektur der CDH im Thorax gewonnen wird. Dies wird vor allem durch eine Vergrößerung der bereits vorhandenen Alveolen erreicht, nicht durch deren quantitative Zunahme (Hayward et al., 2007), (Kitagawa et al., 1971). Somit ist im Verlauf die alleinige Messung des Lungenvolumens nicht ausreichend, um eine Einschränkung der Lungenfunktion bei Kindern nach operativer Korrektur einer Zwerchfellhernie zu detektieren. Hier würde eine vorliegende Lungenfunktionseinschränkung gegebenenfalls nicht erfasst, da diese weniger durch ein verringertes Volumen als durch eine verminderte Funktionalität des Lungengewebes hervorgerufen wird.

Interessant wäre der Vergleich der hier gemessenen Lungenvolumina mit den Volumina von zweijährigen Kindern ohne pulmonale Vorerkrankung. Allerdings ist es schwierig, gesunde Kontrollen zu untersuchen, da für die MRT-Bildgebung von Zweijährigen eine Sedierung für die Untersuchung nötig ist, was ohne rechtfertigende Indikation nicht durchführbar ist. Ein ausreichend großes Kollektiv zweijähriger Kinder, die aus einem anderen Grund eine MRT-Bildgebung des Thorax erhalten hätten, lag ebenfalls nicht vor, da in diesem Alter selten eine Schnittbildgebung des Thorax erforderlich ist. Es konnten also nur Kinder nach operativ versorgter CDH untereinander verglichen werden, es fehlten ausreichend Datensätze über die physiologische Lungenentwicklung bei lungengesunden Kontrollen im beobachteten Alter.

#### 4.2.2 Pulmonale Perfusion

Anders als die Lungenvolumina zeigte die pulmonale Perfusion signifikante Unterschiede in den verschiedenen Gruppen. Bei Kindern mit CLD-Diagnose waren die Perfusionswerte der Lunge mit  $68,2 \pm 23,2$  ml/100ml/min signifikant geringer ( $p=0,001$ ) als bei Kindern, die diese Diagnose nicht erhalten hatten, deren Perfusion im Mittel  $86,0 \pm 27,9$  ml/100ml/min betrug. Somit scheint sich eine Schädigung der Lunge durch eine kongenitale Zwerchfellhernie bei Kindern im Alter von zwei Jahren in der MRT-Bildgebung vor allem durch eine Verringerung der pulmonalen Perfusion zu zeigen. Zwar glichen sich die Lungenvolumina der Kinder mit einem höheren Schweregrad der CLD den Volumina der weniger schwer Betroffenen an, während es weiterhin signifikante Unterschiede in der Perfusion gab. Die Defizite der Lungen der betroffenen Kinder war also vor allem qualitativer, weniger quantitativer Natur.

Auch war die Perfusion in allen Untergruppen im ipsilateralen Lungenflügel mit  $66,0 \pm 22,6$  ml/100ml/min signifikant geringer als im kontralateralen Lungenflügel mit  $89,1 \pm 28,7$  ml/100ml/min ( $p<0,001$  in allen Untergruppen). Dies stützt die Hypothese, dass bei dem Aufholwachstum der Lungen nach operativem Verschluss das Kapillarwachstum gegenüber dem Lungenwachstum zurückbleibt. Das Wachstum erfolgt vor allem durch eine Vergrößerung der vorhandenen Alveolen, während deren Anzahl relativ konstant bleibt (Hayward et al., 2007). Das so entstandene Lungengewebe ist sowohl strukturell verändert mit insgesamt weniger Alveolen, die dafür größer sind als bei gesundem Gewebe, als auch geringer durchblutet. Es kommt somit zu einem Ungleichgewicht zwischen Ventilation und Perfusion und damit zu einer Einschränkung der Lungenfunktion durch einen verminderten Gasaustausch (Okuyama et al., 2006).

Dies alles weist darauf hin, dass die Lungenfunktion mithilfe der Perfusionsmessung in der MRT gut objektivierbar ist. Das ist deshalb relevant, da es nicht möglich ist, eine Lungenfunktionsprüfung mittels Spirometrie bei zweijährigen Kindern durchzuführen, da hierfür die Mitarbeit des Untersuchten erforderlich ist. Hierzu sind die Kinder in diesem Alter nicht in der Lage. Somit ergibt sich durch die MRT-Perfusionsbildgebung ein gutes Mittel, die Spirometrie bei diesen PatientInnen zu ersetzen, um früh insbesondere Kinder zu detektieren, die an einer hochgradigen Einschränkung der Lungenfunktion leiden und gegebenenfalls eine Therapie einleiten zu können. Die Lungenperfusion erlaubt eine Abschätzung der Lungenfunktion.

#### 4.2.3 Pulmonales Blutvolumen und Mean Transit Time

Die Beurteilung des pulmonalen Blutvolumens zeigt ähnliche Ergebnisse wie die Perfusion, auch hier zeigten sich signifikant geringere Werte für das mittlere pulmonale Blutvolumen bei den Kindern mit CLD-Diagnose mit  $7,4 \pm 3,3$  ml/100ml gegenüber den Kindern ohne CLD mit  $8,6 \pm 2,5$  ml/100ml ( $p=0,015$ ), auch waren die Werte für den ipsilateralen Lungenflügel mit  $6,9 \pm 2,5$  ml/100ml signifikant geringer als für die kontralaterale Seite mit  $9,2 \pm 3,2$  ml/100ml ( $p=0,005$ ).

Dagegen zeigten sich für die Mean Transit Time keine signifikanten Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Gruppen und auch der betroffene und der kontralaterale Lungenflügel unterschieden sich mit  $7,2 \pm 1,8$  s ipsilateral zu  $8,4 \pm 2,0$  kontralateral für diesen Parameter nicht signifikant.

Die Verringerung der Perfusion im stärker betroffenen Lungengewebe ist also vor allem zurückzuführen auf ein geringeres Blutvolumen, das die Lungen durchströmt, nicht auf eine Verlängerung der Durchblutungszeit. Bei der oben beschriebenen mangelhaften Ausbildung der Kapillaren beim Aufholwachstum der betroffenen Lungen scheint also neben dem funktionellen Defizit der Kapillaren auch ein schlechteres Verhältnis der Kapillaren zu dem zu versorgenden Lungengewebe ins Gewicht zu fallen. Somit wäre das Ventilations-Perfusions-Verhältnis der Lunge der betroffenen Kinder neben einem quantitativen auch durch einen qualitativen Mangel der neu gebildeten Kapillaren gestört.

Beals et al. untersuchten die Lungen von 21 Kindern, die an oder mit einer CDH verstorben waren. Auch hier wurde ein mit dem Lebensalter zunehmendes Angleichen des Lungenvolumens an das Volumen gleichalter Kontrollen und eine Zunahme an Alveolen beobachtet. Dagegen waren die Lungengefäße weiter und wiesen eine dünnere Muskelschicht der Gefäßwand auf. Durch diese Veränderungen wird der pulmonale Hypertonus reduziert. Die Anzahl an Aufzweigungen sowohl der Bronchien als auch der Pulmonalarterien waren vermindert (Beals et al., 1992).

#### 4.2.4 Korrelation

Die untersuchten Parameter wurden auf Korrelation untereinander untersucht. Da sich die Mean Transit Time aus pulmonaler Perfusion und dem pulmonalen Blutvolumen berechnet, zeigten sich hier Korrelationen. Auch korrelierte die Mean Transit Time negativ mit dem Lungenvolumen, was durch den Euler-Liljestrand-Mechanismus erklärt werden kann. Dieser beschreibt die reflektorische Vasokonstriktion der Lungenkapillaren in schlecht ventilierten Regionen des Lungengewebes. Dadurch kommt es zu einer Umverteilung des Blutes in die gut ventilierten Regionen, um den Gasaustausch aufrecht zu erhalten. Allerdings erhöht sich dadurch der pulmonale Strömungswiderstand, was die Belastung für das rechte Herz erhöht.

Beim Vorliegen einer CDH ist weniger funktionales Lungengewebe als bei Gesunden vorhanden. Um trotzdem das Blut ausreichend zu oxygenieren und um eine ausreichende Sauerstoffversorgung der Organe zu gewährleisten, wird der Blutfluss gedrosselt. Dadurch wird die Zeit für den Gasaustausch verlängert. Somit wird die Atemarbeit ökonomisiert, die Rechtsherzbelastung ist dadurch aber erhöht.

Eine weitere Korrelation zeigte sich für die Perfusion mit dem Schweregrad der CLD. Ob ein Kind mit CDH in der Neonatalperiode die Diagnose einer CLD erhält, scheint also eine Aussage über die weitere Entwicklung der Lunge zu erlauben. Es kann angenommen werden, dass sich bei Kindern, die die Diagnose einer CLD erhalten, die Lungenschädigung zwei Jahre nach operativer Korrektur der CDH vor allem in einer gegenüber gesundem Lungengewebe verringerten Perfusion zeigt.

Für die unterschiedlichen Schweregrade der CLD konnten zumindest bei den zweijährigen Kindern keine signifikanten Unterschiede in den verschiedenen untersuchten Parametern gefunden werden, sodass fraglich ist, ob eine so feine Unterteilung tatsächlich das Ausmaß der Lungenschädigung abbildet und sich in der weiteren Entwicklung niederschlägt. Eine erneute Untersuchung der Kinder im fortgeschrittenen Alter, eventuell ergänzt um eine Spirometrie, kann hier weitere Informationen liefern. Hier könnten die Messungen der Bildgebung um klinische Symptome ergänzt werden, da diese im fortgeschrittenen Alter der Kinder besser erfragt werden können.

#### 4.3 Vergleich der MRT-Untersuchungen mit Szintigrafieuntersuchungen in älteren Studien

Die Ergebnisse der hier durchgeführten Studie zeigen, dass sich im Alter von zwei Jahren die Lungenvolumina der schwerer betroffenen Kinder den Volumina der weniger schwer betroffenen angleichen, während es weiterhin signifikante Unterschiede in der Perfusion und dem Blutvolumen gibt.

Auch sind die Perfusion und Blutvolumen in der ipsilateralen Lunge signifikant geringer als in der kontralateralen.

Zu diesen Ergebnissen kamen bereits ältere nuklearmedizinische Studien (Bjorkman et al., 2011), (Hayward et al., 2007), (Okuyama et al., 2006), (Jeandot et al., 1989), auch hier wurden Langzeitschäden der Lunge vor allem als eine Verminderung der Perfusion beschrieben. Allerdings wurde hier zur Erfassung von Ventilation und Perfusion eine Szintigrafie der Lunge durchgeführt. Da aufgrund der hohen Strahlenbelastung diese Untersuchung nur bei wenigen Kindern durchgeführt wurden, bezogen sich diese Studien meist nur auf eine geringe Anzahl besonders schwer erkrankter Kinder. Die Fallzahlen bewegten sich in den vorliegenden Studien zwischen zwölf Kindern bei Bjorkman et al. und 46 Kindern bei Hayward et al. (Bjorkman et al., 2011), (Hayward et al., 2007). Auch konnten Daten von gesunden Kontrollen oder Kindern ohne Entwicklung einer CLD aufgrund der Strahlenbelastung nicht erhoben werden, stattdessen wurde in den genannten Studien die kontralaterale Lunge als Kontrolle verwendet (Bjorkman et al., 2011). Nun zeigten sich in der MRT-Bildgebung allerdings bei Kindern mit CLD gegenüber den Kindern ohne CLD- Diagnose nicht nur für die ipsilaterale, sondern auch für die kontralaterale Seite signifikant geringere Perfusionswerte. Man muss also davon ausgehen, dass durch das Vorliegen einer CDH nicht nur die betroffene Seite, sondern auch die kontralaterale Lunge und damit die gesamte Lunge verändert und in ihrer Funktion eingeschränkt ist. Dieses Ergebnis stützt Theorien, die die Lungenveränderungen nicht nur auf die mechanische Kompression, sondern auf eine insgesamt gestörte Embryonalentwicklung zurückzuführen. Aus diesem Grund kann die kontralaterale Seite wohl auch nur bedingt als gesunde Kontrolle angesehen werden. Die Verwendung eines Quotienten aus der Perfusion der ipsilateralen und der kontralateralen Lunge zur Einschätzung der Schwere der Lungenfunktions-einschränkung, wie bei Bjorkman et al. beschrieben (Bjorkman et al., 2011), würde also bei ipsi- als auch kontralateral erniedrigten Perfusionswerten höhere Werte



ergeben und damit die Perfusion überschätzen, da die Perfusion der kontralateralen Seite nicht der einer gesunden Lunge entspricht.

Durch den Ersatz der Szintigrafie durch eine strahlungsbelastungsfreie MRT-Untersuchung konnten in der vorliegenden Studie die Indikation zur Bildgebung großzügiger gestellt und auch weniger schwer betroffene Kinder eingeschlossen werden und so die Ergebnisse auf ein größeres PatientInnenkollektiv erweitert werden. Zwar war durch die verlängerte Untersuchungszeit eine Sedierung nötig, weshalb die Indikation für eine Schnittbildgebung in diesem Alter in jedem Fall streng gestellt werden muss, die Gefahr von Langzeitfolgen durch die Strahlenbelastung einer Szintigrafieuntersuchung entfielen beim vorliegenden Studiendesign jedoch völlig.

In den oben erwähnten Arbeiten postulierten die AutorInnen die Wichtigkeit der Perfusionsmessung, um eine frühere Erkennung und somit bessere Betreuung derjenigen PatientInnen zu ermöglichen, die ein hohes Risiko für eine pulmonale Langzeitmorbidity haben. Neben der Entwicklung einer pulmonalen Hypertension wird auf eine verringerte funktionale Reserve der Lunge hingewiesen, da ein Großteil der Lungenfunktion von nur einer, der kontralateralen Lunge, getragen wird (Bjorkman et al., 2011). Infekte oder andere Stressoren können bei bereits verminderter Lungenfunktion zu einer Ateminsuffizienz führen, sodass hier früher eine Therapie notwendig werden kann.

Mit der Etablierung der MRT-Untersuchung in Nachsorgeprotokollen kann nun diese Früherkennung auch ohne Strahlenbelastung gewährleistet werden. Somit können alle Kinder nach CDH-Verschluss diese Bildgebung erhalten und die Untersuchung im Verlauf auch wiederholt werden, sollte dies nötig werden.

Während sich zwischen Kindern mit und ohne Vorliegen einer CLD signifikante Unterschiede in der Bildgebung zeigten, ließen sich für keinen der untersuchten Parameter signifikante Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Schweregraden der CLD zeigen. Somit kann diese Einteilung wohl auch nur bedingt als Prädiktor für die Lungenentwicklung herangezogen werden und scheint nicht ausreichend, Kinder zu detektieren, die im Verlauf eine Lungenfunktionseinschränkung oder besonders schwere Verläufe entwickeln. Mit einer MRT-Untersuchung, die als Teil eines strukturierten Nachsorgeprogramms standardmäßig auch ohne das Vorliegen klinischer Symptome durchgeführt würde, würden diese Kinder dagegen anhand der

Perfusionsmessung auffällig werden und könnten gegebenenfalls eine weitere Diagnostik und Therapie erhalten.

Die Daten dieser Arbeit zeigen, dass beim Vorliegen der CLD-Diagnose ein erhöhtes Risiko für eine verminderte Perfusion des Lungengewebes und damit für eine verminderte Lungenfunktion besteht. Bei diesen Kindern sollte also gezielt auf das Auftreten von Symptomen einer Lungenfunktionseinschränkung geachtet werden und die Kinder gegebenenfalls früh physiotherapeutisch unterstützt werden.

Diskutiert wird, in welchem Ausmaß die postnatale Intensivtherapie in der Entwicklung von Einschränkungen der Lungenfunktion eine Rolle spielt. Die Frage, ob sich die Lungen der Kinder, die in den ersten Lebenstagen eine Beatmung benötigen, schlechter entwickeln, da diese Kinder an einer schwereren Form der CDH mit größerer Lungenschädigung leiden, oder ob die Beatmung selbst zu einer Einschränkung der Lungenentwicklung führt, konnte bisher nicht abschließend geklärt werden. Durch Verbesserung der Intensivtherapie mit neuen, lungenprotektiven Beatmungsregimen versucht man, die iatrogene Schädigung der kindlichen Lunge soweit wie möglich zu reduzieren.

#### 4.4 Vergleich der Ergebnisse aus der fetalen MRT-Bildgebung und der im Alter von zwei Jahren

Auch in der Fetalperiode spielt die MRT-Bildgebung in der Diagnostik der CDH eine immer größere Rolle. Wird in der Ultraschalluntersuchung der Verdacht auf das Vorliegen einer CDH oder eine andere kindliche Fehlbildung gestellt, kann die Diagnose mit einer fetalen MRT-Bildgebung gesichert werden. Nicht nur für die Planung des Geburtsmodus und der postnatalen Versorgung der Neugeborenen sind die Ergebnisse dieser Untersuchung relevant. Bei Vorliegen einer CDH konnten Parameter in der fetalen Bildgebung identifiziert werden, die für eine schlechtere Prognose sprechen, wie die intrathorakale Lage von Magen oder Leber oder eine verringerte LHR (Victoria et al., 2013). Bei letzterer wird, analog zu der feingeweblichen Ultraschalluntersuchung, die Lungenfläche im Verhältnis zum Kopfumfang gesetzt, wobei ein verringerter Wert für eine schlechtere Prognose spricht.

Endpunkte vieler älterer Studien waren das Überleben der Kinder oder die Notwendigkeit von Beatmung oder einer ECMO-Therapie (Madenci et al., 2013). Da die Überlebensrate der Kinder, die in spezialisierten Zentren behandelt werden, mittlerweile aber sehr gut ist, rückt die Risikoabschätzung für die Langzeitmorbidity in den Fokus. So lassen sich erste Rückschlüsse auf die spätere Entwicklung der Kinder bereits aus der fetalen Bildgebung ziehen (Debus et al., 2013). Hagelstein et al. evaluierten die prognostische Wertigkeit solcher Untersuchungen (Hagelstein et al., 2016). Es wurde vor allem das Lungenvolumen und dessen Verhältnis zum für das Gestationsalter erwarteten Lungenvolumen herangezogen, um die Schwere der CDH zu bestimmen. Neben anderen Endpunkten wurde auch das Vorliegen einer CLD nach den ersten Lebensmonaten untersucht. Hier zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer CLD und einem verringerten Lungenvolumen in der fetalen MRT-Untersuchung, sowohl für die ipsilaterale als auch für die kontralaterale Lunge (Hagelstein et al., 2016). Dieser Zusammenhang zwischen dem fetalen Lungenvolumen und dem Vorliegen einer CLD war bei den zweijährigen Kindern nicht mehr nachweisbar, was wieder dafür spricht, dass die betroffenen Lungen die Fähigkeit für ein gewisses Aufholwachstum haben. Somit

scheint die Lunge in der Lage zu sein, ein Volumendefizit, das sich in der Fetalperiode zeigt, innerhalb der ersten Lebensjahre auszugleichen. Allerdings zeigen die vorliegenden Daten, dass diese ehemals hypoplastischen Lungen später in ihrer Perfusion und somit auch in ihrer Funktion zum Gasaustausch eingeschränkt sind.

Die Tatsache, dass sich zwischen der Gruppe der Kinder mit und der Gruppe der Kinder ohne CLD Diagnose nach zwei Jahren in der Lungenperfusion signifikante Unterschiede zeigten, spricht für die Hypothese, dass, wird die Diagnose CLD in der Neonatalperiode vergeben, später auch eine Lungenschädigung nachzuweisen ist. Diese sind vor allem auf eine verringerte Durchblutung und somit auf ein Ungleichgewicht zwischen Ventilation und Perfusion zurückzuführen. Auch decken sich die Ergebnisse beider Studien in dem Punkt, dass nicht nur die ipsilaterale, sondern auch die kontralaterale Seite bei den Kindern mit CLD signifikant geringere Werte für Volumen in der Fetalperiode beziehungsweise Perfusion im Alter von zwei Jahren zeigte als bei Kindern ohne diese Diagnose. Diese Beobachtung spricht dafür, dass die Entwicklung des Lungengewebes in der Embryonalperiode nicht nur durch die reine Verdrängung, sondern auch durch weitere nicht mechanische Faktoren beeinträchtigt wird, die sich auch auf die kontralaterale Seite auswirken.

Die Ergebnisse der Studie unterstreichen auch die Bedeutsamkeit der Perfusionsmessung in den Nachsorgeuntersuchungen der CDH, da Einschränkungen der Lungenfunktion zu gravierenden Entwicklungsverzögerungen wie Wachstumsretardierung führen können. Diese Lungenfunktionsstörungen können nach der Neonatalperiode offensichtlich nicht mit der Quantifizierung des Lungenvolumens in der herkömmlichen Röntgenbildgebung erfasst werden, da die Problematik nicht in einem verringerten Volumen, sondern in der eingeschränkten Durchblutung liegt.

Da im kindlichen Alter die Funktionsmessung der Lunge schwer durchzuführen beziehungsweise zu objektivieren ist, scheint die Perfusionsmessung mittels MRT ein geeignetes Instrument zu sein, zwischen schwer und weniger schwer betroffenen Kindern zu unterscheiden und Kinder mit einem erhöhten Risiko für Lungenerkrankungen zu detektieren. Da die Kinder durch die Untersuchung auch keiner Strahlenbelastung ausgesetzt werden, kann die Untersuchung auch zu verschiedenen Zeitpunkten der Entwicklung wiederholt werden und auch der Verlauf abgebildet werden. Für die untersuchten Kinder bleibt allerdings die Belastung durch

die Sedierung, die für die Dauer der Untersuchung nötig ist. Durch Verbesserung der MRT-Technik mit immer kürzer werdenden Untersuchungszeiten soll auch dieses Risiko minimiert werden. So kann die Erkennung und Therapie von Langzeitschäden weiter optimiert werden.

#### 4.5 Diskussion der Untersuchungsmethode

Die Auswertung der MRT-Bilder durch das manuelle Umfahren der Lunge in allen Schichten ist mit einem vergleichsweise hohen Zeitaufwand verbunden. Ob sich dieses Verfahren im klinischen Alltag durchsetzt, ist also fraglich. Weis et al. untersuchten den Benefit dieses Verfahrens gegenüber einem weniger aufwändigen Verfahren, bei dem lediglich drei kreisförmige ROIs pro Lungenflügel gesetzt wurden, je eine im oberen, mittleren und unteren Lungenfeld (Weis et al., 2016). Aus diesen sechs ROIs wurden zylinderförmige Volumina errechnet, in denen die Perfusion gemessen wurde. Ein signifikanter Unterschied zwischen ipsilateraler und kontralateraler Lunge ließ sich mit beiden Verfahren nachweisen, beim Vergleich der Verfahren untereinander zeigte sich ein Unterschied in den Messungen nur für die kontralaterale Lunge (Weis et al., 2016). Dabei wurde bei dem ROI- basierten Verfahren die Perfusion überschätzt. Zudem konnte gezeigt werden, dass die manuelle Erfassung des gesamten Lungengewebes untersucherunabhängiger war als das Platzieren der ROIs (Weis et al., 2016). Aus diesen Gründen sprachen sich die AutorInnen für das manuelle Umfahren zur Erfassung des gesamten Lungenvolumens aus, um die Perfusion zu messen. Daher wurde dieses Verfahren zur Auswertung der MRT-Untersuchungen für diese Studie gewählt.

Ob allerdings dieses genauere, aber aufwändigere Verfahren sich im klinischen Alltag etabliert oder Studien vorbehalten bleibt, ist abzuwarten.

#### 4.6 Limitationen der Studie

Da die MRT-Untersuchungen als Monitoring der Entwicklung von Kindern mit operativem Verschluss einer CDH ein vergleichsweise junges Verfahren ist, konnte die hier vorliegende Studie auch nur auf ein begrenztes PatientInnenkollektiv zugreifen. Auch wenn die Anzahl mit 91 ausgewerteten PatientInnen durchaus eine Übertragung auf ein größeres Kollektiv erlaubt, waren die Untergruppen zum Teil klein. So war auch nachdem die Kinder mit moderater und schwerer CLD zusammengenommen wurden, diese Untergruppe mit 16 Kindern immer noch so klein, dass Ausreißer das Ergebnis stark beeinflussten. Eine erneute Auswertung der Daten nach der Sammlung weiterer PatientInnendaten wäre somit wünschenswert.

In der hier vorliegenden Studie wurden die Gruppen nach einer CLD-Diagnose eingeteilt, die in den ersten Lebensmonaten vergeben wurde. Die hier verwendete Definition unterteilte das Kollektiv nach der Notwendigkeit von zusätzlicher Sauerstoffgabe zu definierten Zeitpunkten.

Dagegen konnte den erfassten Daten nicht entnommen werden, ob zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung tatsächlich eine klinische relevante Einschränkung der Lungenfunktion vorlag. Die Objektivierbarkeit klinischer Symptome war bei diesem PatientInnenkollektiv aufgrund des Alters nicht in dem erforderlichen Maß möglich. Lungenfunktionsuntersuchungen konnten nicht durchgeführt werden, da die Kinder zu der dafür notwendigen Mitarbeit noch nicht in der Lage waren.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Verringerung der Durchblutung und in geringerem Maße auch ein verringertes Lungenvolumen als Indikator für eine Lungenschädigung angenommen. Ob und wie sich diese auch tatsächlich klinisch ausprägt, kann erst im Verlauf gezeigt werden, wenn die Kinder im höheren Alter zu Lungenfunktionstestungen und Befragungen über Einschränkungen im Alltag in der Lage sind. Dann sollte überprüft werden, ob eine verringerte Perfusion tatsächlich mit einer Lungenfunktionseinschränkung und deren klinischen Symptomen korreliert, so wie in dieser Arbeit angenommen.

Wohl et al. untersuchten eine Gruppe von 19 PatientInnen im Alter zwischen sechs und 18 Jahren mittels Spirometrie. Hier zeigte sich eine altersgemäße totale Lungenkapazität und Vitalkapazität, während das forcierte expiratorische Volumen vermindert war, was für eine verringerte Elastizität der Atemwege spricht. Bei neun der PatientInnen wurde zudem eine Szintigrafie der Lunge durchgeführt. Während die Ergebnisse der Lungenfunktionsmessung aber nur wenig von den bei Gesunden

erwarteten Werten abweichen, zeigte sich eine deutlich reduzierte Durchblutung (Wohl et al., 1977). Diese Daten legen nahe, dass die Funktion der Lunge bei PatientInnen mit CDH trotz der strukturellen Auffälligkeiten eine annähernd normale Funktion erreicht. Allerdings hatten in der vorliegenden Studie nur ein Teil der PatientInnen eine Szintigrafie der Lunge erhalten aufgrund der hohen Strahlenbelastung dieser Methode. Da durch die MRT-Bildgebung mehr Kinder eine Erfassung der Durchblutung erhalten können, kann eine Gegenüberstellung dieser Daten mit den Ergebnissen der Lungenfunktionsprüfung eine bessere Übertragbarkeit auf das Gesamtkollektiv der Betroffenen erreichen.



#### 4.7 Ausblick

Da die Therapiemöglichkeiten für Kinder mit CDH immer besser werden, verzeichnen die hierfür ausgewiesenen Zentren Überlebensraten von über 90 % und einen Rückgang der Sterblichkeit, auch bei starker Ausprägung der CDH. Hierdurch hat sich die Zahl der Kinder, die nach operativem Verschluss einer CDH ein normales Leben führen können, stark erhöht. Gleichzeitig hat sich auch die Prognose der Kinder mit schweren Formen der CDH innerhalb sehr kurzer Zeit stark verbessert.

Damit rücken verstärkt die Langzeitmorbidity und die langfristige Lebensqualität der Betroffenen in den Vordergrund. Noch sind wenige Daten über den Langzeitverlauf der Überlebenden vorhanden, da die große Kohorte der Überlebenden meist noch im Kindesalter und dadurch nur in begrenztem Ausmaß in der Lage ist, Angaben über klinische Symptome und Beeinträchtigungen im Alltag zu machen. Somit ist die Sammlung und Auswertung von Daten über Langzeitfolgen von CDH und der postnatalen Intensivtherapie sowie deren Auswirkungen auf die Lebensqualität von zunehmender Bedeutung. Gerade Letzteres wird sicherlich in der Zukunft eine wichtige Rolle spielen.

Erste Studien über die Entwicklung betroffener Kinder mit kleineren Fallzahlen liegen bereits vor. Hier zeigten sich zwar neben dem Vorliegen von chronischen Komorbiditäten auch Einschränkungen in Bereichen der motorischen Entwicklung und der schulischen Leistungen, die Einschränkungen im Alltag und die dadurch verursachte Beeinträchtigung der Lebensqualität schienen aber gering zu sein (Peetsold et al., 2009).

Aus der immer besseren Langzeitprognose der betroffenen Kinder ergibt sich auch die Möglichkeit, die weitere Entwicklung der Lungenfunktion und deren klinischen Ausprägung genauer zu erfassen. Die meisten Kinder überleben nach Therapie der CDH und kommen nun in ein Alter, in dem sie in der Lage sind, eine Lungenfunktionstestung durchzuführen und Fragebögen zur Erfassung klinischer Symptome im Alltag zu bearbeiten. Die Erhebung dieser Daten sollte durch die Nachsorgeuntersuchungen in strukturierten Programmen erfolgen. Interessant wäre die Frage, ob eine verringerte Lungenperfusion in der MRT-Bildgebung auch tatsächlich mit einer Einschränkung der Lungenfunktion korreliert und wie diese Einschränkungen in der Lungenfunktion die Betroffenen klinisch einschränken.

Natürlich wären auch erneute MRT-Untersuchungen im Verlauf zu begrüßen. Die Fähigkeit der Lunge, die Schädigung durch die CDH nach deren Verschluss

auszugleichen, ist in den ersten Jahren am stärksten (Sadler, 2008). Ob auch in höherem Alter noch eine weitere Normalisierung von Funktion und Volumen der Lunge stattfinden kann, könnte durch Verlaufskontrollen abgebildet werden (Wohl et al., 1977).

Durch weitere Verbesserungen in der MRT-Bildgebung, die vor allem auf eine Verkürzung der Untersuchungszeit abzielen, könnte in Zukunft auch die Sedierung der Kinder während der Untersuchung unnötig werden, sodass auch die Indikation zur Durchführung dieser Untersuchung weniger streng gestellt werden müsste. Ein Vergleich mit einer Kohorte gesunder Kontrollen könnte dadurch möglich werden. All das sollte dazu führen, dass bei nachfolgenden Untersuchungen dieser Art auf eine größere Menge an Daten zurückgegriffen werden kann, was wiederum eine bessere Übertragbarkeit der Ergebnisse zur Folge hätte.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Kinder, die heute mit einer kongenitalen Zwerchfellhernie geboren werden, haben eine hohe Überlebenschance, allerdings hat die Erkrankung auch ein hohes Risiko für Langzeitschäden, insbesondere Schädigungen der Lungen. Aus diesem Grund wird die Entwicklung betroffener Kinder im Rahmen von Studien und strukturierten Nachsorgeprogrammen überwacht. Da Kinder in den ersten Lebensjahren noch keine Lungenfunktionsuntersuchungen erhalten können, da hierfür eine aktive Mitarbeit der PatientInnen erforderlich ist, muss eine eventuell vorliegende Schädigung der Lunge anderweitig erfasst werden.

In der vorliegenden Studie erhielten zu diesem Zweck 91 Kinder im Alter von zwei Jahren am Institut für klinische Radiologie und Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Mannheim MRT-Untersuchungen der Lunge, um Auffälligkeiten in Morphologie und Durchblutung der Lunge zu erfassen. Insbesondere die Lungenperfusion stellt dabei ein Surrogat der Lungenfunktion dar. Die Kinder waren mit einer CDH auf die Welt gekommen, die in den ersten Lebenstagen operativ versorgt wurde, relevante Begleitfehlbildungen lagen bei den untersuchten Kindern nicht vor.

Die Kinder wurden eingeteilt in Untergruppen, abhängig davon, ob bei ihnen in den ersten Lebensmonaten eine chronische Lungenerkrankung diagnostiziert wurde oder nicht. Diese ist definiert als ein zusätzlicher Sauerstoffbedarf am 28. Lebenstag. Abhängig von der Menge des noch benötigten zusätzlichen Sauerstoffes wird die Lungenerkrankung noch weiter in Schweregrade unterteilt.

In der Auswertung der MRT-Untersuchungen zeigte sich, dass Kinder, bei denen nach dem ersten Lebensmonat eine chronische Lungenerkrankung diagnostiziert wurde, eine mit  $68,2 \pm 23,2$  ml/100ml/min signifikant geringere Lungenperfusion aufwiesen als Kinder ohne Diagnose einer CLD mit  $86,0 \pm 27,9$  ml/100ml/min ( $p=0,001$ ). Auch zeigten Kinder mit CLD ein signifikant niedrigeres pulmonales Blutvolumen mit  $7,4 \pm 3,3$  ml/100ml als Kinder ohne CLD ( $p=0,015$ ), die im Mittel ein pulmonales Blutvolumen von  $8,6 \pm 2,5$  ml/100ml aufwiesen. Auch zeigte sich in der ipsilateralen Lunge mit  $66,0 \pm 22,6$  ml/100ml/min eine signifikant niedrigere Perfusion gegenüber der kontralateralen Lunge mit  $89,1 \pm 28,7$  ml/100ml/min ( $p<0,001$ ) sowie

ein signifikant niedrigeres pulmonales Blutvolumen mit  $6,8 \pm 2,5$  ml/100ml ipsilateral gegenüber  $9,2 \pm 3,2$  ml/100ml kontralateral ( $p=0,005$ ).

Die Lungenvolumina der Kinder mit Diagnose einer CLD unterschieden sich nicht signifikant von denen der Kinder ohne diese Diagnose ( $p=0,137$ ).

Eine weitere Aufteilung der Kinder mit der Diagnose einer CLD, abhängig von deren Schweregrad, ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untergruppen für einen der beobachteten Parameter.

Dieses Ergebnis deckt sich mit früheren nuklearmedizinischen Studien, die in der Lungenzintigrafie ebenfalls eine verminderte Perfusion als Ausdruck der Lungenschädigung bei Kindern mit CDH nachwiesen. Allerdings konnte diese Perfusionsminderung in der vorliegenden Arbeit hinsichtlich der Entwicklung einer CLD zum ersten Mal mit Hilfe von MRT-Untersuchungen nachgewiesen werden, die keine Strahlenbelastung für die untersuchten Kinder aufweisen. Da es sich bei dem PatientInnenkollektiv um Kleinkinder handelt und im weiteren Verlauf der Nachsorge eventuell weitere Bildgebung notwendig wird, ist die MRT-Untersuchung der Lungenzintigrafie vorzuziehen, weil erstere ohne Strahlenbelastung auskommt.

Es zeigt sich, dass Kinder mit CDH, die am 28. Lebensstag noch zusätzlichen Sauerstoffbedarf haben, im Alter von zwei Jahren eine signifikant verminderte Lungenperfusion aufweisen. Dies spricht für eine dauerhafte Schädigung der Lunge auch nach operativem Verschluss der Hernie. Gleichzeitig zeigt die Untersuchung eine Normalisierung der Lungenvolumina nach operativer Korrektur. Die MRT-Bildgebung ist ein gutes Verfahren für die Nachsorge der CDH, da sie neben morphologischen Auffälligkeiten die Verminderung der Durchblutung der Lunge nachweisen kann, was Rückschlüsse auf die Lungenfunktion erlaubt. Zudem bringt sie keine Strahlenbelastung für die jungen PatientInnen mit sich.

Da aufgrund des jungen Alters des untersuchten PatientInnenkollektives keine direkte Messung der Lungenfunktion mittels Spirometrie möglich war, ist es interessant, im Verlauf diese bei den älteren Kindern durchzuführen und nach einem Zusammenhang zwischen diesen Funktionsparametern und der MRT-Bildgebung zu suchen. Auch klinische Symptome und Beeinträchtigungen der Lebensqualität treten eventuell erst bei älteren Kindern auf und sind dann besser zu erfassen. Wenn in den kommenden Jahren ein größeres PatientInnenkollektiv ein Alter erreicht, das die Erhebung dieser Daten möglich macht, können diese als Endpunkt weiterer Studien herangezogen werden.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

Al-Maary, J., Eastwood, M.P., Russo, F.M., Deprest, J.A., and Keijzer, R. (2016). Fetal Tracheal Occlusion for Severe Pulmonary Hypoplasia in Isolated Congenital Diaphragmatic Hernia: A Systematic Review and Meta-analysis of Survival. *Annals of surgery* 264, 929-933.

Alfaraj, M.A., Shah, P.S., Bohn, D., Pantazi, S., O'Brien, K., Chiu, P.P., Gaitero, R., and Ryan, G. (2011). Congenital diaphragmatic hernia: lung-to-head ratio and lung volume for prediction of outcome. *Am J Obstet Gynecol* 205, 43 e41-48.

Areechon, W., and Reid, L. (1963). Hypoplasia of lung with congenital diaphragmatic hernia. *British medical journal* 1, 230-233.

Arena, F., Baldari, S., Centorrino, A., Calabrò, M.P., Pajno, G., Arena, S., Andò, F., Zuccarello, B., and Romeo, G. (2005). Mid- and long-term effects on pulmonary perfusion, anatomy and diaphragmatic motility in survivors of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int* 21, 954-959.

Badillo, A., and Gingalewski, C. (2014). Congenital diaphragmatic hernia: treatment and outcomes. *Semin Perinatol* 38, 92-96.

Barrington, K.J., Finer, N., Pennaforte, T., and Altit, G. (2017). Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *The Cochrane database of systematic reviews* 1, Cd000399.

Beals, D.A., Schloo, B.L., Vacanti, J.P., Reid, L.M., and Wilson, J.M. (1992). Pulmonary growth and remodeling in infants with high-risk congenital diaphragmatic hernia. *Journal of pediatric surgery* 27, 997-1001; discussion 1001-1002.

Benachi, A., Cordier, A.G., Cannie, M., and Jani, J. (2014). Advances in prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. *Semin Fetal Neonatal Med* 19, 331-337.

Bjorkman, K.C., Kjellberg, M., Bergstrom, S.E., Jonsson, B., Lindahl, S., Radell, P., Rohdin, M., and Sanchez-Crespo, A. (2011). Postoperative regional distribution of pulmonary ventilation and perfusion in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Journal of pediatric surgery* 46, 2047-2053.

Burgos, C.M., and Frenckner, B. (2017). Addressing the hidden mortality in CDH: A population-based study. *Journal of pediatric surgery* 52, 522-525.

Cannie, M., Jani, J., Meersschaert, J., Allegaert, K., Done, E., Marchal, G., Deprest, J., and Dymarkowski, S. (2008). Prenatal prediction of survival in isolated diaphragmatic hernia using observed to expected total fetal lung volume determined by magnetic resonance imaging based on either gestational age or fetal body volume. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 32, 633-639.

Chatterjee, D., Ing, R.J., and Gien, J. (2020). Update on Congenital Diaphragmatic Hernia. *Anesthesia and analgesia* 131, 808-821.

Colvin, J., Bower, C., Dickinson, J.E., and Sokol, J. (2005). Outcomes of congenital diaphragmatic hernia: a population-based study in Western Australia. *Pediatrics* 116, e356-363.

Danzer, E., and Hedrick, H.L. (2014). Controversies in the management of severe congenital diaphragmatic hernia. *Semin Fetal Neonatal Med* 19, 376-384.

Dao, D.T., Burgos, C.M., Harting, M.T., Lally, K.P., Lally, P.A., Nguyen, H.T., Wilson, J.M., and Buchmiller, T.L. (2021). Surgical Repair of Congenital Diaphragmatic Hernia After Extracorporeal Membrane Oxygenation Cannulation: Early Repair Improves Survival. *Annals of surgery* 274, 186-194.

Debus, A., Hagelstein, C., Kilian, A.K., Weiss, C., Schonberg, S.O., Schaible, T., Neff, K.W., and Busing, K.A. (2013). Fetal lung volume in congenital diaphragmatic

hernia: association of prenatal MR imaging findings with postnatal chronic lung disease. *Radiology* 266, 887-895.

Deprest, J.A., Gratacos, E., Nicolaidis, K., Done, E., Van Mieghem, T., Gucciardo, L., Claus, F., Debeer, A., Allegaert, K., Reiss, I., *et al.* (2009). Changing perspectives on the perinatal management of isolated congenital diaphragmatic hernia in Europe. *Clinics in perinatology* 36, 329-347, ix.

Deprest, J.A., Nicolaidis, K., and Gratacos, E. (2011). Fetal surgery for congenital diaphragmatic hernia is back from never gone. *Fetal diagnosis and therapy* 29, 6-17.

Eppinger, M., and Müller, M. (2016). *Pädiatrie für Studium und Praxis : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges und der mündlichen Examina in den Ärztlichen Prüfungen*, 3. Auflage, Jahrgang 2017/2018 edn (Breisach: Medizinische Verlags- und Informationsdienste).

Fekkes, M., Theunissen, N.C., Brugman, E., Veen, S., Verrips, E.G., Koopman, H.M., Vogels, T., Wit, J.M., and Verloove-Vanhorick, S.P. (2000). Development and psychometric evaluation of the TAPQOL: a health-related quality of life instrument for 1-5-year-old children. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 9, 961-972.

Finer, N.N., Tierney, A., Etches, P.C., Peliowski, A., and Ainsworth, W. (1998). Congenital diaphragmatic hernia: developing a protocolized approach. *Journal of pediatric surgery* 33, 1331-1337.

Garne, E., Haeusler, M., Barisic, I., Gjergja, R., Stoll, C., and Clementi, M. (2002). Congenital diaphragmatic hernia: evaluation of prenatal diagnosis in 20 European regions. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 19, 329-333.

Grivell, R.M., Andersen, C., and Dodd, J.M. (2015). Prenatal interventions for congenital diaphragmatic hernia for improving outcomes. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015, Cd008925.

Grover, T.R., Murthy, K., Brozanski, B., Gien, J., Rintoul, N., Keene, S., Najaf, T., Chicoine, L., Porta, N., Zaniletti, I., *et al.* (2015). Short-term outcomes and medical and surgical interventions in infants with congenital diaphragmatic hernia. *American journal of perinatology* 32, 1038-1044.

Gyamfi-Bannerman, C., Thom, E.A., Blackwell, S.C., Tita, A.T., Reddy, U.M., Saade, G.R., Rouse, D.J., McKenna, D.S., Clark, E.A., Thorp, J.M., Jr., *et al.* (2016). Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. *The New England journal of medicine* 374, 1311-1320.

Hagelstein, C., Burger-Scheidlin, S., Weis, M., Weiss, C., Schoenberg, S.O., Schaible, T., and Neff, K.W. (2016). Separate Evaluation of the Ipsilateral and Contralateral MR Fetal Lung Volume in Patients With Congenital Diaphragmatic Hernia. *AJR Am J Roentgenol* 207, 415-423.

Harrison, M.R., Bjordal, R.I., Langmark, F., and Knutrud, O. (1978). Congenital diaphragmatic hernia: the hidden mortality. *Journal of pediatric surgery* 13, 227-230.

Harrison, M.R., Langer, J.C., Adzick, N.S., Golbus, M.S., Filly, R.A., Anderson, R.L., Rosen, M.A., Callen, P.W., Goldstein, R.B., and deLorimier, A.A. (1990). Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero, V. Initial clinical experience. *Journal of pediatric surgery* 25, 47-55; discussion 56-47.

Hayward, M.J., Kharasch, V., Sheils, C., Friedman, S., Dunleavy, M.J., Utter, S., Zurakowski, D., Jennings, R., and Wilson, J.M. (2007). Predicting inadequate long-term lung development in children with congenital diaphragmatic hernia: an analysis of longitudinal changes in ventilation and perfusion. *Journal of pediatric surgery* 42, 112-116.

Hecher, K., Gardiner, H.M., Diemert, A., and Bartmann, P. (2018). Long-term outcomes for monozygotic twins after laser therapy in twin-to-twin transfusion syndrome. *The Lancet Child & adolescent health* 2, 525-535.



Hedrick, H.L. (2013). Management of prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg* 22, 37-43.

Hedrick, H.L., Danzer, E., Merchant, A.M., Bebbington, M.W., Zhao, H., Flake, A.W., Johnson, M.P., Liechty, K.W., Howell, L.J., Wilson, R.D., *et al.* (2007). Liver position and lung-to-head ratio for prediction of extracorporeal membrane oxygenation and survival in isolated left congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol* 197, 422.e421-424.

Holder, A.M., Klaassens, M., Tibboel, D., de Klein, A., Lee, B., and Scott, D.A. (2007). Genetic factors in congenital diaphragmatic hernia. *American journal of human genetics* 80, 825-845.

Hubbard, A.M., Adzick, N.S., Crombleholme, T.M., and Haselgrove, J.C. (1997). Left-sided congenital diaphragmatic hernia: value of prenatal MR imaging in preparation for fetal surgery. *Radiology* 203, 636-640.

Jeandot, R., Lambert, B., Brendel, A.J., Guyot, M., and Demarquez, J.L. (1989). Lung ventilation and perfusion scintigraphy in the follow up of repaired congenital diaphragmatic hernia. *European journal of nuclear medicine* 15, 591-596.

Jeanty, C., Kunisaki, S.M., and MacKenzie, T.C. (2014). Novel non-surgical prenatal approaches to treating congenital diaphragmatic hernia. *Semin Fetal Neonatal Med* 19, 349-356.

Jelin, E., and Lee, H. (2009). Tracheal occlusion for fetal congenital diaphragmatic hernia: the US experience. *Clinics in perinatology* 36, 349-361, ix.

Jobe, A.H., and Bancalari, E. (2001). Bronchopulmonary dysplasia. *American journal of respiratory and critical care medicine* 163, 1723-1729.

Kashyap, A., DeKoninck, P., Crossley, K., Thio, M., Polglase, G., Russo, F.M., Deprest, J., Hooper, S., and Hodges, R. (2018). Antenatal Medical Therapies to

Improve Lung Development in Congenital Diaphragmatic Hernia. *American journal of perinatology* 35, 823-836.

Kaufmann, G.W., Sauer, R., Weber, W.A. (2011). *Radiologie : bildgebende Verfahren, Strahlentherapie, Nuklearmedizin und Strahlenschutz*. Urban & Fischer bei Elsevier.

Kern, A., Schunk, K., Kessler, M., Oberholzer, K., and Thelen, M. (2001). [Hydro-MRI for abdominal diagnostics in children]. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 173, 984-990.

Kinsella, J.P., Ivy, D.D., and Abman, S.H. (2005). Pulmonary vasodilator therapy in congenital diaphragmatic hernia: acute, late, and chronic pulmonary hypertension. *Semin Perinatol* 29, 123-128.

Kitagawa, M., Hislop, A., Boyden, E.A., and Reid, L. (1971). Lung hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. A quantitative study of airway, artery, and alveolar development. *The British journal of surgery* 58, 342-346.

Koivusalo, A., Pakarinen, M., Vanamo, K., Lindahl, H., and Rintala, R.J. (2005). Health-related quality of life in adults after repair of congenital diaphragmatic defects - a questionnaire study. *Journal of pediatric surgery* 40, 1376-1381.

Kosiński, P., and Wielgoś, M. (2017). Congenital diaphragmatic hernia: pathogenesis, prenatal diagnosis and management - literature review. *Ginekologia polska* 88, 24-30.

Lansdale, N., Alam, S., Losty, P.D., and Jesudason, E.C. (2010). Neonatal endosurgical congenital diaphragmatic hernia repair: a systematic review and meta-analysis. *Annals of surgery* 252, 20-26.

Lefebvre, C., Rakza, T., Weslinck, N., Vaast, P., Houfflin-Debarge, V., Mur, S., and Storme, L. (2017). Feasibility and safety of intact cord resuscitation in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia (CDH). *Resuscitation* 120, 20-25.

Lewit, R.A., and Jancelewicz, T. (2021). Sources of regional and center-level variability in survival and cost of care for congenital diaphragmatic hernia (CDH). *Journal of pediatric surgery* 56, 130-135.

Losty, P.D. (2014). Congenital diaphragmatic hernia: where and what is the evidence? *Semin Pediatr Surg* 23, 278-282.

Lund, D.P., Mitchell, J., Kharasch, V., Quigley, S., Kuehn, M., and Wilson, J.M. (1994). Congenital diaphragmatic hernia: the hidden morbidity. *Journal of pediatric surgery* 29, 258-262; discussion 262-254.

Madenci, A.L., Sjogren, A.R., Treadwell, M.C., Ladino-Torres, M.F., Drongowski, R.A., Kreutzman, J., Bruch, S.W., and Mychaliska, G.B. (2013). Another dimension to survival: predicting outcomes with fetal MRI versus prenatal ultrasound in patients with congenital diaphragmatic hernia. *Journal of pediatric surgery* 48, 1190-1197.

Marwan, A.I., Shabeka, U., and Dobrinskikh, E. (2017). Suggested Mechanisms of Tracheal Occlusion Mediated Accelerated Fetal Lung Growth: A Case for Heterogeneous Topological Zones. *Frontiers in pediatrics* 5, 295.

McGoldrick, E., Stewart, F., Parker, R., and Dalziel, S.R. (2020). Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *The Cochrane database of systematic reviews* 12, Cd004454.

McHoney, M. (2014). Congenital diaphragmatic hernia. *Early Hum Dev* 90, 941-946.

Montedonico, S., Nakazawa, N., and Puri, P. (2008). Congenital diaphragmatic hernia and retinoids: searching for an etiology. *Pediatr Surg Int* 24, 755-761.

Muratore, C.S., Kharasch, V., Lund, D.P., Sheils, C., Friedman, S., Brown, C., Utter, S., Jaksic, T., and Wilson, J.M. (2001a). Pulmonary morbidity in 100 survivors of congenital diaphragmatic hernia monitored in a multidisciplinary clinic. *Journal of pediatric surgery* 36, 133-140.

Muratore, C.S., Utter, S., Jaksic, T., Lund, D.P., and Wilson, J.M. (2001b). Nutritional morbidity in survivors of congenital diaphragmatic hernia. *Journal of pediatric surgery* 36, 1171-1176.

Nobuhara, K.K., Lund, D.P., Mitchell, J., Kharasch, V., and Wilson, J.M. (1996). Long-term outlook for survivors of congenital diaphragmatic hernia. *Clinics in perinatology* 23, 873-887.

Novotny, A.M. (2020). The Use of Inhaled Nitric Oxide in Congenital Diaphragmatic Hernia. *Advances in neonatal care : official journal of the National Association of Neonatal Nurses* 20, 479-486.

Okuyama, H., Kubota, A., Kawahara, H., Oue, T., Kitayama, Y., and Yagi, M. (2006). Correlation between lung scintigraphy and long-term outcome in survivors of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Pulmonol* 41, 882-886.

Papadakis, K., De Paepe, M.E., Tackett, L.D., Piasecki, G.J., and Luks, F.I. (1998). Temporary tracheal occlusion causes catch-up lung maturation in a fetal model of diaphragmatic hernia. *Journal of pediatric surgery* 33, 1030-1037.

Peetsold, M.G., Heij, H.A., Kneepkens, C.M., Nagelkerke, A.F., Huisman, J., and Gemke, R.J. (2009). The long-term follow-up of patients with a congenital diaphragmatic hernia: a broad spectrum of morbidity. *Pediatr Surg Int* 25, 1-17.

Pober, B.R. (2007). Overview of epidemiology, genetics, birth defects, and chromosome abnormalities associated with CDH. *American journal of medical genetics Part C, Seminars in medical genetics* 145c, 158-171.

Puligandla, P.S., Skarsgard, E.D., Offringa, M., Adatia, I., Baird, R., Bailey, M., Brindle, M., Chiu, P., Cogswell, A., Dakshinamurti, S., *et al.* (2018). Diagnosis and management of congenital diaphragmatic hernia: a clinical practice guideline. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 190, E103-e112.

Sadler, T.W. (2008). *Medizinische Embryologie : die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen*. Thieme-Verlag.

Safavi, A., Lin, Y., and Skarsgard, E.D. (2010). Perinatal management of congenital diaphragmatic hernia: when and how should babies be delivered? Results from the Canadian Pediatric Surgery Network. *Journal of pediatric surgery* 45, 2334-2339.

Schaible, T., Busing, K.A., Felix, J.F., Hop, W.C., Zahn, K., Wessel, L., Siemer, J., Neff, K.W., Tibboel, D., Reiss, I., *et al.* (2012). Prediction of chronic lung disease, survival and need for ECMO therapy in infants with congenital diaphragmatic hernia: additional value of fetal MRI measurements? *Eur J Radiol* 81, 1076-1082.

Schwartz, S.M., Vermilion, R.P., and Hirschl, R.B. (1994). Evaluation of left ventricular mass in children with left-sided congenital diaphragmatic hernia. *The Journal of pediatrics* 125, 447-451.

Schweinitz, D., Ure, B. (2009). *Kinderchirurgie : viszerale und allgemeine Chirurgie des Kindesalters; mit 160 Tabellen*. Springer-Verlag.

Snoek, K.G., Capolupo, I., van Rosmalen, J., Hout Lde, J., Vijfhuizen, S., Greenough, A., Wijnen, R.M., Tibboel, D., and Reiss, I.K. (2016a). Conventional Mechanical Ventilation Versus High-frequency Oscillatory Ventilation for Congenital Diaphragmatic Hernia: A Randomized Clinical Trial (The VICI-trial). *Annals of surgery* 263, 867-874.

Snoek, K.G., Reiss, I.K., Greenough, A., Capolupo, I., Urlesberger, B., Wessel, L., Storme, L., Deprest, J., Schaible, T., van Heijst, A., *et al.* (2016b). Standardized Postnatal Management of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus - 2015 Update. *Neonatology* 110, 66-74.

Stewart, L.A., Klein-Cloud, R., Gerall, C., Fan, W., Price, J., Hernan, R.R., Krishnan, U.S., Cheung, E.W., Middlesworth, W., Chaves, D.V., *et al.* (2022). Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and its complications in newborns with congenital diaphragmatic hernia. *Journal of pediatric surgery*.

Stressig, R., and Schaible, T. (2013). Preferential streaming of the ductus venosus toward the right atrium is associated with a worse outcome despite a higher rate of invasive procedures in human fetuses with left diaphragmatic hernia.

Suply, E., Rees, C., Cross, K., Elagami, H., Blackburn, S., Giuliani, S., D'Souza, R., David, A.L., Deprest, J., Curry, J., *et al.* (2020). Patch repair of congenital diaphragmatic hernia is not at risk of poor outcomes. *Journal of pediatric surgery* 55, 1522-1527.

Tracy, S., and Chen, C. (2014). Multidisciplinary long-term follow-up of congenital diaphragmatic hernia: a growing trend. *Semin Fetal Neonatal Med* 19, 385-391.

Tsao, K., Lally, P.A., and Lally, K.P. (2011). Minimally invasive repair of congenital diaphragmatic hernia. *Journal of pediatric surgery* 46, 1158-1164.

Tyrell, D., Mohamed, F., Pavlides, C., Kutalek, S., Mulhern, C., and Nunes, L.W. (2001). Half-Fourier acquisition single-shot turbo spin echo imaging in the diagnosis of Morgagni hernia. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 14, 653-657.

Van Ginderdeuren, E., Allegaert, K., Decaluwe, H., Deprest, J., Debeer, A., and Proesmans, M. (2017). Clinical Outcome for Congenital Diaphragmatic Hernia at the Age of 1 Year in the Era of Fetal Intervention. *Neonatology* 112, 365-371.

Victoria, T., Bebbington, M.W., Danzer, E., Flake, A.W., Johnson, M.P., Dinan, D., Adzick, N.S., and Hedrick, H.L. (2012). Use of magnetic resonance imaging in prenatal prognosis of the fetus with isolated left congenital diaphragmatic hernia. *Prenatal diagnosis* 32, 715-723.

Victoria, T., Danzer, E., and Adzick, N.S. (2013). Use of ultrasound and MRI for evaluation of lung volumes in fetuses with isolated left congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg* 22, 30-36.

Weber, T.R., Kountzman, B., Dillon, P.A., and Silen, M.L. (1998). Improved survival in congenital diaphragmatic hernia with evolving therapeutic strategies. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)* 133, 498-502; discussion 502-493.

Weis, M., Sommer, V., Zollner, F.G., Hagelstein, C., Zahn, K., Schaible, T., Schoenberg, S.O., and Neff, K.W. (2016). Region of interest-based versus whole-lung segmentation-based approach for MR lung perfusion quantification in 2-year-old children after congenital diaphragmatic hernia repair. *Eur Radiol* 26, 4231-4238.

Wild, J.M., Marshall, H., Bock, M., Schad, L.R., Jakob, P.M., Puderbach, M., Molinari, F., Van Beek, E.J.R., and Biederer, J. (2012). MRI of the lung (1/3): methods. *Insights into Imaging* 3, 345-353.

Wilkinson, D.J., and Losty, P.D. (2014). Management of congenital diaphragmatic hernia. *Paediatrics and Child Health* 24, 23-26.

Wohl, M.E., Griscom, N.T., Strieder, D.J., Schuster, S.R., Treves, S., and Zwerdling, R.G. (1977). The lung following repair of congenital diaphragmatic hernia. *The Journal of pediatrics* 90, 405-414.

Yunes, A., Luco, M., and Pattillo, J.C. (2017). Early versus late surgical correction in congenital diaphragmatic hernia. *Medwave* 17, e7081.

Zamora, I.J., Olutoye, O.O., Cass, D.L., Fallon, S.C., Lazar, D.A., Cassady, C.I., Mehollin-Ray, A.R., Welty, S.E., Ruano, R., Belfort, M.A., *et al.* (2014). Prenatal MRI fetal lung volumes and percent liver herniation predict pulmonary morbidity in congenital diaphragmatic hernia (CDH). *Journal of pediatric surgery* 49, 688-693.

Zani, A., Zani-Ruttenstock, E., and Pierro, A. (2014). Advances in the surgical approach to congenital diaphragmatic hernia. *Semin Fetal Neonatal Med* 19, 364-369.

Zollner, F.G., Zahn, K., Schaible, T., Schoenberg, S.O., Schad, L.R., and Neff, K.W. (2012). Quantitative pulmonary perfusion imaging at 3.0 T of 2-year-old children after congenital diaphragmatic hernia repair: initial results. *Eur Radiol* 22, 2743-2749.



## 7 LEBENS LAUF

### PERSONALIEN

Name und Vorname: Vollstedt, Rebecca Aurelia Futaba  
Geburtsdatum: 22.07.1992  
Geburtsort: Ulm, Söflingen  
Vater: Yushin Terasawa- Vollstedt, Musikschullehrer  
Mutter: Andrea Vollstedt, Musikschullehrerin

### SCHULISCHER WERDEGANG

1998 – 2002            Grundschule Offenhausen  
2002 – 2011            Humboldt Gymnasium Ulm  
10.06.2011            Abitur

### UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS 2011/12            Beginn des Studiums der Humanmedizin  
                              an der Medizinischen Fakultät Mannheim der  
                              Ruprecht Karls Universität Heidelberg  
09.09.2013            Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)  
2013 – 2017            Hauptstudium  
08.11.2016            Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)  
2016 – 2017            Praktisches Jahr in der Chirurgie und der Gynäkologie  
                              des Diakonissenkrankenhauses Mannheim, der 2.  
                              Inneren Medizin des Universitätsklinikums Mannheim  
                              sowie der Psychosomatik des Zentralinstituts für  
                              Seelische Gesundheit Mannheim

21.11.2017                      Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M3)

#### BERUFLICHER WERDEGANG

Seit 01.09.2018                      Assistenzärztin in der Fachweiterbildung in der Frauenklinik  
des Klinikums Dortmund

## 8 DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. Wolfgang Neff danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichneten Möglichkeiten, es zu bearbeiten sowie für die Durchsicht meiner Arbeit.

Außerdem gilt mein Dank Frau Dr. Weidner und Frau Dr. Hagelstein für die Unterstützung bei der Auswertung der MRT-Bilder sowie für weitere fachliche Hinweise.

Ebenso danke ich Lisamon Egenrieder, Tabea Gmeiner, Sophie Giesler und Amadea Vollstedt für die Durchsicht meiner Arbeit und die vielen Hinweise, die zur Vollendung derselben notwendig waren.

Auch möchte ich mich bei den Doktorandinnen Verena Sommer, Friederike Völter und Margot Thiaucourt bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Dissertation unterstützten, indem sie mich an ihrem Wissen und ihren Erfahrungen teilhaben ließen.

Und natürlich gilt mein ganz herzlicher Dank meiner Familie für die Unterstützung während der gesamten Zeit, die für die Fertigstellung dieser Arbeit nötig war.