

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie

Prof. Dr. Konrad Reinshagen

Kongenitale Zwerchfellhernien: Outcome von im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf behandelten Kindern mit angeborenen Zwerchfellhernien

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Jana von Husen aus Hamburg

Hamburg 2017

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 06.07.2018**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr.Dietrich Kluth

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Dominique Singer

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Epidemiologie und Mortalität	1
1.2 Klassifikation und Einteilung	1
1.3. Genese, Pathophysiologie und Klinik	2
1.4. Darstellung der Problematik und Betrachtung verschiedener Therapieverfahren-/ansätze	4
1.5 Fragestellungen und Zielsetzung der Arbeit	6
2. Material und Methoden	8
2.1 Untersuchungskollektiv und Untersuchungszeitraum	8
2.2 Fragebogen	9
2.3 Erfassung der physischen Daten	9
2.4 Lungenfunktionsmessungen	10
2.5 Auswertung der Lungenfunktionsdaten	11
2.6. Messablauf	13
2.7 Prinzip der Lungenfunktionsmessung	16

3. Ergebnisse	18
3.1 Patientenzahlen, Geschlechterverteilung und Lokalisation der CDH	18
3.2 Alter und Status des Datenkollektives	19
3.3 Fallübersicht des Datenkollektives	21
3.4 Lungenfunktionsmessungen	22
4. Diskussion	45
5. Zusammenfassung	68
6. Abkürzungsverzeichnis	70
7. Literaturverzeichnis	76
7.1. Sonstiges (Bilder)	89
7.2 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	90
7.3. Anhang der Tabellen und Abbildungen	93
7.4. Anhang Fragebogen	107
8. Danksagung	124
9. Curriculum vitae	125
10. Eidesstattliche Versicherung	127

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie und Mortalität

Zwerchfellhernien stellen eine lebensbedrohliche Erkrankung dar und müssen nach intrauteriner Ultraschalldiagnose oder postnataler radiologischer Diagnostik der weiteren invasiven intensivmedizinischen und operativen Diagnostik zugeführt werden.

Die erste Beschreibung einer kongenitalen Zwerchfellhernie (CDH, *congenital diaphragmatic hernia*) erfolgte im Jahr 1575. Der Anatom Bochdalek (Bochdalek, 1848) beschrieb diese im Jahr 1848 als posterolateralen Defekt (Puri und Wester 1997).

Die Inzidenz einer CDH liegt bei schätzungsweise 1 zu 2000 bis 5000 Geburten (Skarsgard und Harrison 1999).

Die spontane Mortalitätsrate liegt zwischen 50 und 61% (Philip et al. 1991, Puri und Wester 1997). Ursächlich könnten eine erhöhte Anzahl an Operationen sowie ein pulmonaler Hochdruck bedingt durch die pulmonale Hypoplasie sein (Philip et al. 1991, Puri und Wester 1997).

1.2 Klassifikation und Einteilung

Je nach Studienlage liegt zwischen 60-85% (Marcus et al. 2008), 85-90% (Henne-Bruns et al. 2007) und sogar 95,8% (Torfs et al. 1992) ein linksseitiger lumbocostaler Defekt mit intrathorakaler Verlagerung von Magen,- Darm, Leber und Milz vor. Davon liegen 2,4% der Defekte bilateral und 13,2% auf der rechten Seite. Interessanterweise betrifft dies mehr männliche als weibliche Patienten (Marcus et al. 2008, Henne-Bruns et al. 2007, Torfs et al. 1992)

1.3 Genese, Pathophysiologie und Klinik

Es bestehen verschiedene, teils kontroverse Annahmen zur Ursache einer CDH. Die Hypoplasie der Lunge spielte in einigen Studien einen kausalen Faktor bei der Entstehung der kongenitalen Zwerchfellhernie (Iritani 1984, Kitagawa et al. 1971), andere Studien konnten dies nicht belegen (Kluth et al. 1993). Beobachtungen am Tiermodell, welche ebenso beim Menschen nachvollzogen werden konnten zeigten, dass das rasche Hindurchtreten und Wachstum der Leber ausschlaggebend für den Ausprägungsgrad der Lungenhypoplasie auf der betroffenen Seite ist (Kluth et al. 1993). Die Initiierung einer CDH durch Nitrofengabe (IARC Working Group 1983) bei schwangeren *Long-Evans-Ratten* und *Sprague-Dawley-Ratten* (Kluth et al. 1993) zu unterschiedlichen Zeitpunkten und in verschiedener Dosierung, zeigte neben der CDH auch assoziierte fetale Malformationen (kardiale Deformationen, Hydronephrosen). Die Nitrofengabe an Tag 11 der Schwangerschaft zeigte sich am sensitivsten im Bezug auf die intrauterine Mortalität (Costlow und Manson 1981).

Die kongenitale Zwerchfellhernie kann in unterschiedlichen Formen vorkommen. Sie kann entweder in isolierter Form oder auch in Kombination mit anderen angeborenen Anomalien auftreten (Thibeault und Sigalet 1998).

Bei der Hälfte der Patienten ist die kongenitale Zwerchfellhernie assoziiert mit Fehlbildungen des zentralen Nervensystems, des Urogenitalsystems, des Herzens und auch mit einer Trisomie 18 (Reinhardt und Schneider 1997). Skarsgard und Harrison spezifizieren die mit einer CDH assoziierten Anomalien. Bei Ihren Untersuchungen lag der prozentuale Anteil der lebend geborenen Patienten mit einer Zwerchfellhernie und einer zusätzlich beteiligten kardialen Anomalie bei 60%, der Anteil urogenitaler Anomalien bei 23%, des gastrointestinalen- und des zentralen Nervensystems bei 14% und 10% aufgrund von chromosomalen Anomalien (Skarsgard und Harrison 1999).

Patienten mit isolierter linksseitiger Hernie und zusätzlichen Anomalien des Herzens waren in der Studie von Fauza und Wilson mit 63% vertreten.

Die häufigste Diagnose war ein hypoplastisches Herz. Andere Anomalien traten in 1/3 (39,2%) der Fälle auf. Diese Hochrisiko-Patienten mit multiplen assoziierten Anomalien hatten signifikant niedrigere APGAR-Werte. Ebenso signifikant niedrigere postduktale PO₂-Werte vor Beginn einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) oder einer Operation als Patienten mit isolierter kongenitaler Zwerchfellhernie (Fauza und Wilson 1994).

Aufgrund des Entwicklungsdefektes im Diaphragma und den damit einhergehenden Verlagerungen der einzelnen Organe (Magen, Darm, Milz, Leber) in die Thoraxhöhle

kommt es zur Beeinträchtigung der Lungenentwicklung mit Wachstums- und Lungenreifungsveränderungen.

Aufgrund der Lungenhypoplasie ist der Gefäßquerschnitt der Pulmonalgefäße ebenfalls vermindert. Diese Umstände, die zu einer Hypoxie und persistierender pulmonaler Hypertonie führen sind die hauptsächlichen Ursachen für die hohe Morbidität und Mortalität (Gosche et al. 2005).

1.4 Darstellung der Problematik und Betrachtung verschiedener

Therapieverfahren/-ansätze

Die Strategien in der Behandlung und die Therapieverfahren der CDH haben sich im Laufe der Jahre deutlich verändert (Golombek 2002). Die chirurgische Intervention, wurde zunächst unmittelbar postpartal im offenen Verfahren präferiert (Donovan 1945).

Seit Beginn der neunziger Jahre wechselten die Verfahren und die Eingriffsmöglichkeiten konnten verfeinert werden (intrauterine endoskopischer Eingriffe, Ligatur/-Verschluss der Trachea) (Hashim et al. 1995, Hedrick et al. 1994, Mychaliska et al. 1996, Harrison et al. 1998, Benachi et al. 1998, Harrison et al. 2001). Es zeigte sich jedoch, dass eine offene Operation in utero das Überleben der Föten nicht verbessert. Die Methode der intratrachealen Okklusion hingegen sei vielversprechend, sofern die technischen Möglichkeiten und die pharmakologische Behandlung optimiert werden können (Au-Yeung und Chan 2003).

Eine bessere Einschätzung der Mortalität konnte erst mit den Untersuchungen von Harrison et al. getroffen werden (Harrison et. al 1978). Patienten, welche präoperativ stabilisiert werden konnten, zeigten eine deutlich niedrigere Mortalitätsrate im Vergleich zu denen mit Notfalloperation (Boles et al. 1971, Kadir und Lilja 2017).

Der Zeitpunkt der Operation variierte im Laufe der Jahre und wird kontrovers in verschiedenen Studien diskutiert. Die sofortige postpartale Notfalloperation wie sie früher vorgenommen wurde, wird allgemein nicht mehr präferiert. So zeigt ein früher Operationszeitpunkt keinen Anstieg der Überlebenswahrscheinlichkeit (Ehrén et al. 1992, de la Hunt et al. 1996). Das Zeitfenster, welches das bestmögliche Ergebnis für das *Outcome* der Patienten ergibt, differiert in den Studien und ist somit nicht klar definiert (Skarsgard und Harrison 1999, Muratore und Wilson 2000, Moyer et al. 2002). Die Art der gewählten Operationsverfahren (primäre Naht oder Patch-Einbringung) blieb unverändert (Bysiek et al. 2005).

Veränderungen und Verfeinerungen in den korrespondierenden prä- und postoperativen Strategien zur Stabilisierung der Patienten (konventionelle vs. protektive Beatmung, ergänzende pharmakologische Optimierung zur Intubation (Fentanyl, Muskelrelaxantien), iNO (inhaliertes Stickstoffoxid), Nasensonde, Temperaturregulationsmaßnahmen, zentralvenöse Zugänge), zeigten einen deutlichen Rückgang in der Mortalität (Bojanić et al. 2015, Bysiek et al. 2005, Lally et al. 2006, Boles et al. 1971, Cacciari et al. 2001, Cantagrel et al. 2001, Chu et al. 2000, Bouchut et al. 2000).

In der Therapie mittels Extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) zeichnete sich im Laufe der letzten Jahre hingegen ein Rückgang in der Anwendung ab (Lally et al. 2006). Eine Reduzierung der Mortalität zeigte sich dadurch nicht (Kadir und Lilja 2017).

1.5 Fragestellungen und Zielsetzung der Arbeit

Um das *Outcome* in Bezug auf die Mortalität und Morbidität in Abhängigkeit vom verwendeten Verfahren einordnen zu können, führten wir Nachbeobachtungen bei lebenden, verifiziert operierten Kindern mit angeborenen Zwerchfellhernien durch, welche in der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf behandelt wurden.

Um eine bessere Vorhersagbarkeit des *Outcomes* und damit der Behandlungsgrundlage-/Prognose zu erreichen, möchten wir mit unserer Arbeit, welche sich ungleich anderen Publikationen hierauf fokussiert, dies mit unseren Daten ergänzen und verfeinern und somit zur besseren Erfassung beitragen. Wir setzten verschiedene Variablen in Kontext, welche in dieser Form der Zusammensetzung noch nicht beschrieben worden sind. Ziel war es, die noch nicht hinreichend-oder bislang nur in Teilpunkten betrachteten wichtigen Parameter mithilfe der nachstehenden Fragestellungen zu beantworten. Einige Gesichtspunkte, die zur Vervollständigung des Krankheitsbildes CDH sehr interessant und nach unserem Verständnis von Bedeutung sind, blieben in den vorliegenden Studien bislang unklar. Zu diesen Aspekten gehören unter anderem die Lungenhypoplasie und deren Folgen, Operationsvariablen, pharmakologische Therapien (iNO, Katecholamine), Beatmung, Umgebungsparameter (Blutgaswerte, FiO₂), physische und physiologische Gesichtspunkte (Gedeihen, Nutrition, Herzachsenstellung, Leberherniation).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es daher von allgemeinem Interesse sein muss, bestehende Therapiemöglichkeiten sowie das *Outcome* zu verbessern. Diese Arbeit ist ein Beitrag dazu.

Die zehn leitenden Fragestellungen dieser Arbeit lauten:

1. Gibt es Unterschiede in der Mortalität, wenn vor der Operation und unmittelbar nach der Operation in der arteriellen Blutgasanalyse (BGA) der arterielle Kohlendioxidpartialdruck (PaCO₂) >60 mmHg und der arterielle Sauerstoffpartialdruck (PaO₂) <75 mmHg war?
2. Gibt es Unterschiede in der Mortalität bei Patienten mit und ohne erforderliche inhalative Stickstoffmonoxid-Therapie (iNO)?
3. Gibt es Unterschiede im Bezug auf die Lungenfunktion und des Gedeihens durch die Dauer der Katecholamintherapie?

4. Gibt es einen möglichen Zusammenhang im Bezug auf die Mortalität und Morbidität zwischen der Verlegung auf die Intensivstation [min], den arteriellen Blutgasen [$\text{PaO}_2/\text{PaCO}_2$] bei Intensivstationsaufnahme und der aktuellen Lungenfunktion?
5. Gibt es Mortalitätsunterschiede zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten und dem Auftreten einer verschobenen Herzachse?
6. Gibt es Unterschiede in der Mortalität bei Patienten mit einer intrathorakalen Lokalisation der Leber und den aktuellen Lungenfunktionswerten?
7. Gibt es Unterschiede in der Mortalität zwischen der Dauer der Beatmung, dem maximalen endexpiratorischen Druck und den aktuellen Lungenfunktionswerten?
8. Gibt es einen Unterschied in der Mortalität aufgrund des FiO_2 -Levels (inspiratorische Sauerstoff-Konzentration) [$\text{FiO}_2 < 0,8; 0,6; 0,4$] bezogen auf den Lebenstag?
9. Gibt es Unterschiede zwischen dem maximalen endexpiratorischen Druck (PEEP) unter der Beatmung und dem Gedeihen der Patienten?
10. Gibt es Unterschiede in der Mortalität und Morbidität bei Patienten mit/ohne erneut erforderliche Operation (Re-Operation) und den aktuellen Lungenfunktionswerten?

2. Material und Methoden

2.1 Untersuchungskollektiv und Untersuchungszeitraum

Patientenkollekt

Die in der retrospektiven Studie erfassten Daten erstrecken sich auf einen Patientenstamm des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf von 41 Patienten mit kongenital diagnostizierter Zwerchfellhernie bzw. *Relaxatio diaphragmatica* über einen Zeitraum von 1980 bis 2005.

Die Patienten bzw. deren Eltern wurden angeschrieben und über die Zielsetzung und das Vorgehen der Untersuchungsmethoden informiert.

Die für unsere Arbeit verwendeten Daten setzen sich zusammen aus den archivierten Patientenakten, den aktuellen Daten der in der Nachbeobachtung erhobenen Lungenfunktionsdiagnostik und Anamneseerhebung anhand des speziell für die Arbeit entwickelten Fragebogens.

Der Untersuchungszeitraum der einbestellten Patienten erstreckte sich vom 30.05.2007 bis zum 26.10.2007. Die Termine wurden individuell mit den an der Studie teilnehmenden Patienten bzw. mit deren Eltern telefonisch abgestimmt.

Alle Teilnehmer erklärten sich schriftlich mit der Verwendung Ihrer Patientendaten für diese Studie einverstanden.

Da es sich bei unserer Arbeit um eine nicht-interventionelle Studie (NIS, Anwendungsbeobachtung) handelt, zogen wir die Ethikkommission nicht zur Prüfung hinzu.

Die Auswertung sowie dazugehörige Tabellen und Graphiken wurde mit dem Statistik Programm IBM SPSS Inc. Version 16.0 und Microsoft Excel Version 1997-2003 und Version 2007 durchgeführt. Weitere Tabellen wurden mit dem Programm Microsoft Word 1997-2003 und Word 2007 erstellt.

Bei der statistischen Auswertung hat im besonderen Maße Frau Dipl.-Math. oec. Susanne Sehner vom Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf mit Ihrer professionellen, fachkundigen Unterstützung und Ihrem Engagement geholfen spezielle Aspekte zu lösen, welche zu den jetzigen Ergebnissen führten.

Ein-/Ausschlusskriterien:

In die Arbeit wurden alle Patienten mit diagnostizierter kongenitaler Zwerchfellhernie und *Relaxatio diaphragmatica*, die an der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf kinderchirurgisch versorgt wurden aufgenommen.

Für die Lungenfunktionsdiagnostik wurden nur die Patienten mit vollendetem viertem Lebensjahr eingeschlossen.

Patienten, die schwerwiegende diagnostizierte Entwicklungsdefizite aufwiesen (z.B. V.a.VACTERL-Syndrom) oder altersbedingt kognitiv noch nicht in der Lage waren die erwünschten Lungenfunktionsuntersuchungen durchzuführen, wurden in dieser Arbeit nicht in die Lungenfunktionsdiagnostik einbezogen.

2.2 Fragebogen

Der für die Arbeit entworfene Fragebogen wurde speziell auf die zu Grunde liegenden Fragestellungen und das Patientenkontext zugeschnitten. Er beinhaltet Fragen, die sich auf die einbestellten Patienten beziehen sowie Parameter welche sich ausschließlich aus den archivierten Patientenakten erschließen lassen. Der Fragebogen ist im Anhang an das Abbildungs- und Tabellenverzeichnis wiedergegeben.

Alle Fragebögen wurden unmittelbar nach Übernahme der Daten in das Statistik Programm aus Datenschutzgründen vernichtet.

2.3 Erfassung der physischen Daten

Wir verwendeten als Berechnungsgrundlage der Perzentilen (Perzentilen für die Größe- und das Gewicht zum Zeitpunkt der Geburt, aktuelle Perzentile des BMI) bei Patienten bis zum vollendeten 17. Lebensjahr für unsere Auswertung die Perzentilenangaben der deutschen synthetischen Normkurven nach Hermanussen und Burmeister für die Körperhöhe (Hermanussen und Burmeister 1999). Für die Perzentilen des BMI die Normkurven der Arbeitsgemeinschaft Adipositas nach Kromeyer-Hausschild et al. (Kronmeyer-Hausschild et al. 2001).

Für Patienten, welche in der Nachbeobachtung 18 Jahre und älter waren, wurden für die Berechnung der aktuellen Perzentile des BMI die Normwertdaten aus der Verzehrstudie von Hemmelmann et al. verwendet (Hemmelmann et al. 2010).

2.4 Lungenfunktionsmessungen

Bodyplethysmographie und Spirometrie:

Die Bodyplethysmographie erfolgte mit dem System BodyScope der Firma Ganshorn Medizin Electronic GmbH, die Spirometrie mit dem System Jaeger Master Screen IOS.

Lungenfunktionsparameter:

Wir wählten von den erhobenen Lungenfunktionsdaten nur bestimmte Parameter aus, da uns diese wesentlich für die Auswertung, der Ergebnisse und Interpretationen der Fragestellungen am essentiellsten und aussagekräftigsten erschienen.

Dazu separierten wir in den bodyplethysmographischen Messungen im Besonderen das thorakale Gasvolumen (TGV-B), den Atemwegswiderstand (RAW_{tot}) und das Residualvolumen (RV-B). In den spirometrischen Messungen die dynamischen Lungenvolumina, wie das forcierte expiratorische Volumen in einer Sekunde (FEV_1) und den aus den gemessenen Daten ermittelten Tiffeneau-Index (FEV_1/VC) sowie den maximalen expiratorischen Fluss bei 25% der Vitalkapazität (MEF_{25}).

Das thorakale Gasvolumen zeigt das Volumen an, welches sich nach normaler Ausatmung noch in der Lunge befindet. Es beinhaltet Volumina welche nach normaler Ausatmung in der Lunge verbleiben (Residualvolumen, expiratorisches Reservevolumen). Bei Patienten mit einer obstruktiven Lungenerkrankung sind die Volumina erhöht und somit rückfolgernd auch das thorakale Gasvolumen pathologisch verändert. Die bodyplethysmographische Messung dieses Volumens basiert auf dem Boyle-Mariott'schen Gesetz (Lindemann und Leupold 2003).

Der Atemwegswiderstand (RAW) setzt sich größtenteils aus den unterschiedlichen nichtelastischen Strömungswiderständen die während der In- und Expiration in den Luftwegen zu überwinden sind zusammen. In der klinischen Bedeutung führt bereits eine geringe Abnahme zu einer deutlichen Zunahme des RAW, da das Bronchiallumen mit der 4. Potenz des Radius in den RAW eingeht. Dies lässt sich z.B. bei obstruktiven Ventilationstörungen beobachten (Striebel 2008, Lindemann und Leupold 2003).

Das Residualvolumen ist definiert als das Volumen, welches nach einer maximalen Ausatmung noch in der Lunge verbleibt und nicht mehr abgeatmet werden kann. Die Ermittlung des Residualvolumens kann nicht direkt erfolgen. Subtrahiert man von der funktionellen Residualkapazität, welche gleichgesetzt werden kann mit dem thorakalen Gasvolumen das expiratorische Reservevolumen, so erhält man das Residualvolumen.

Es dient im Besonderen der Mitbeurteilung obstruktiver Ventilationstörungen (Lindemann und Leupold 2003).

Das FEV_1 ist das Volumen, welches nach maximaler Einatmung durch verstärkte Ausatmung in einer Sekunde ausgeatmet werden kann. Eine Verminderung kann hinweisend auf eine obstruktive oder restriktive Ventilationstörung in Zusammenschau mit der Vitalkapazität sein (Sorichter und Vogel 2002).

Der Tiffeneau-Index (FEV_1/VC) ist der Quotient aus FEV_1 und der inspiratorischen Vitalkapazität (Volumen zwischen maximaler Ausatmung und maximaler Einatmung). Eine Verminderung kann auf eine obstruktive Ventilationsstörung hindeuten. Ein normaler Index kann aber bei einer isolierten restriktiven Ventilationstörung noch normal ausfallen (Sorichter und Vogel 2002).

Der maximale expiratorische Fluss (MEF_{25}) ist die Flussgeschwindigkeit bei 25% der forcierten Vitalkapazität (Atemvolumen, das nach einer maximalen Einatmung schnell und heftig ausgeatmet werden kann) d.h. wenn 25% der forcierten Vitalkapazität noch auszuatmen sind. Eine isolierte Verminderung des MEF_{25} -Wertes spricht für eine Verengung der kleinen Atemwege (Sorichter und Vogel 2002).

2.5 Auswertungen der Lungenfunktionsdaten

Für die Auswertung wurden die Patientenwerte in Prozent vom Soll, gemäß EGKS (The European Respiratory Society, 1993) und Zapletal (Zapletal et al. 1969) für die Spirometrie und ERS und ATS (Miller 2005) für die Bodyplethysmographie verwendet.

Für die Beurteilung der Normwertgrenzen verwendeten wir für unsere statistischen Auswertungen überwiegend die von Hibbert et al. definierten prozentualen Normwertgrenzen ($RV-B > 162\%$; $FEV_1 < 82\%$; $FEV_1/VC < 76\%$; $MEF_{25} < 60\%$ pathologisch) (Hibbert et al. 1989).

Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten wurde auf eine Unterscheidung nach männlich/weiblich, wie bei Hibbert et al. verzichtet (siehe Hibbert et al. 1989). Da in unserer Arbeit mehr männliche Probanden an der Lungenfunktionsdiagnostik teilgenommen haben, sind die Normwertgrenzen an dieses Patientenkollektiv angelehnt worden.

Für den totalen Atemwegswiderstand bezogen wir uns auf die Ausführungen in dem Buch von Lindemann und Leupold (Lindemann und Leupold 2003).

Allgemein gültige Sollwerte für den Atemwegswiderstand können hiernach nicht benannt werden, da die vorliegenden Publikationen auf unterschiedlichen Messverfahren und Vorgehensweisen bei der Bestimmung des Atemwegswiderstandes beruhen (Lindemann und Leupold 2003). Daher wurde 2008 im gemeinsamen Gespräch mit Herrn Dr. Hinrichs (Betreuer der Arbeit) ein Grenzwert ($>150\%$ pathologisch) mitgeteilt und für unsere Arbeit festgelegt. Für das thorakale Gasvolumen wurde die in dem Buch Allergologie in Klinik und Praxis definierte Grenze ($>130\%$ pathologisch) für eine mittelschwere Überblähung herangezogen, da diese am geeignetsten für unseren Patientenpool gesehen wurde (Trautmann und Klein-Tebbe 2013).

Die aktualisierten Referenzwerte von 2012, welche von der der Global Lung Initiative (GLI) (Quanjer et al. 2012) für die spirometrischen Messungen publiziert wurden, beziehen sich ausschließlich auf die expiratorischen Parameter u.a. FEV_1 und FEV_1/FVC . Im Vergleich mit den in unserer Arbeit zugrunde gelegten Referenzwerten konnte festgestellt werden, dass die Werte der EGKS nicht mehr den aktuellen Anforderungen entsprechen. Die Daten der GLI sind daher eine aktuelle Darstellung auf der Basis neuer Normwerte.

"Im Gegensatz zu den EGKS Daten zeigten sich bei der GLI unter anderem folgende Unterschiede:

- bis zu 10 % höhere Werte der FVC und FEV_1 im mittleren und höheren Lebensalter
- Die ethnische Gruppenzugehörigkeit beeinflusst die Lungenfunktion
- Die absolute Streuung der Messwerte variiert. Im Altersbereich von 15 bis 45 Jahre ist sie am niedrigsten, unter und oberhalb nimmt sie altersabhängig zu" (Crieé et al. 2014).

Die GLI nutzt anstelle eines fest definierten pathologischen Grenzwertes (in Prozentangaben), wie er in unserer Arbeit verwendet wird, für die einzelnen Messdaten Perzentilen. Hierbei sind Werte unterhalb des 5. Perzentils (Lower limit of normal-LLN) als pathologisch anzusehen. Hierdurch wird die bei einem fest definierten Grenzwert nicht berücksichtigte differierende Streuung der normalen Werte mit einbezogen.

"Innovationen des Ansatzes der Werte der GLI gegenüber den Referenzwerten der EGKS bestehen darin, dass die Populationen umfangreicher und breiter gewählt wurden, die Gleichungen zur Bestimmung der Sollmittelwertes genauer sind und ein gleitender Übergang vom Kindesalter in den Erwachsenenbereich besteht" (Crieé et al. 2014).

"Einschränkend muss erwähnt werden, dass weiterhin die EGKS-Werte benutzt werden können, solange die neuen Normalwerte der Quanjer GLI 2012 nicht in die gängige Software implementiert sind" (Crieé et al. 2014).

2.6. Messablauf

Der Ablauf der nachfolgenden Lungenfunktionsdiagnostik mittels Spirometrie und Bodyplethysmographie wurde ausführlich erläutert. Der Ablauf des Messverfahrens wurde den Kindern und Eltern anhand eines Probelaufes direkt praktisch vor Beginn der Messung am Gerät demonstriert und das korrekte Umfassen des Mundstückes mit den Lippen und das Tragen der Nasenklemme, Atemmanöver mit geöffneter Kabinentür am Bodyplethysmographen vorab ggfs. als "Trockenübung" kindgerecht geübt.

Die Untersuchungen wurden in den Räumlichkeiten für die Lungenfunktionsdiagnostik der Kinderklinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf durchgeführt. Vor Beginn der Diagnostik wurden von jedem Patienten die auxiologischen Daten wie (aktuelle Körpergröße- und Gewicht) erhoben. Die Spirometrie wurde vor der Bodyplethysmographie durchgeführt. Alle Kinder trugen für die jeweilige Untersuchung eine Nasenklemme. Es wurde je Messverfahren (sowohl für die Spirometrie, als auch für die Bodyplethysmographie) maximal zwei Messungen pro Patient durchgeführt.

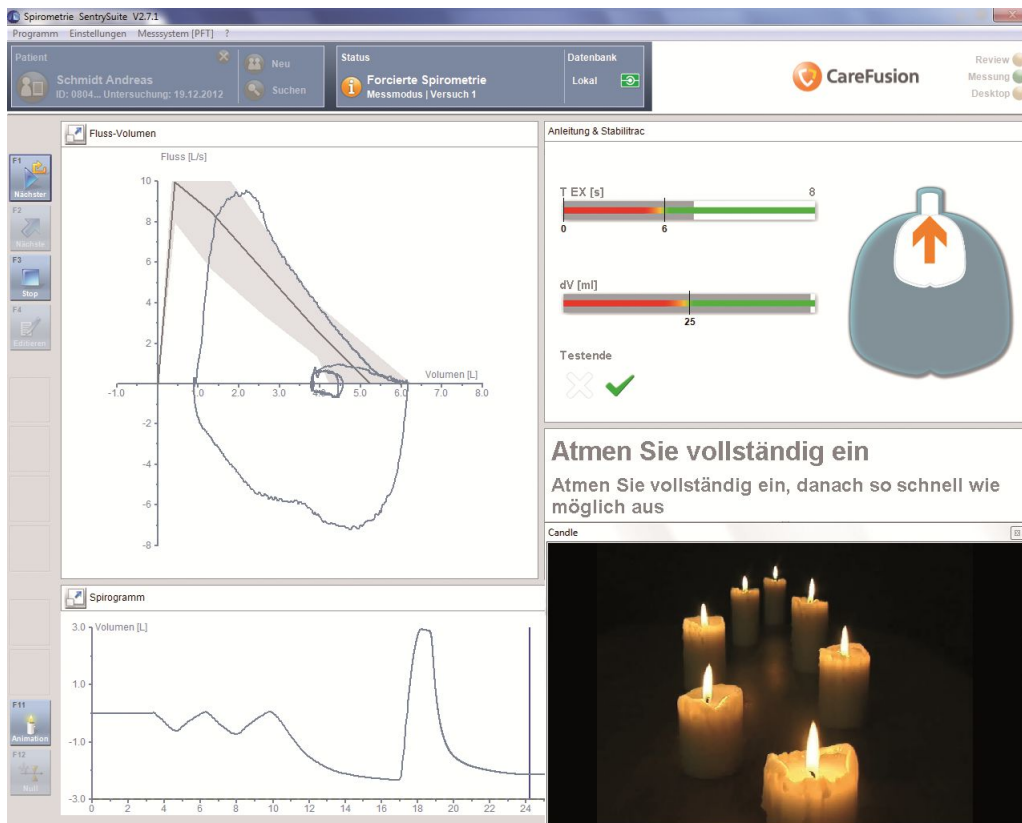
Die Patienten saßen in aufrechter Oberkörper- und Kopfhaltung und trugen bequeme nicht einengende Kleidung bei Durchführung der Untersuchung.

Vor Beginn jeder Messung wurde eine digitale Karteikarte mit Eingabe der Stammdaten des Patienten im Patientendateneingabefenster des Computers angelegt und abgespeichert.

Es erfolgte vor Beginn der Messungen eine Eichung der Geräte.

Das für die Spirometrie verwendete System Master Screen IOS der Firma Jaeger wurde vor Beginn der Lungenfunktionsmessungen den Herstellerangaben entsprechend geeicht. Die Volumenkalibration wurde mittels Handeichpumpe (Jaeger) als Volumengeber mit einem definierten Volumen von 1000 ml durchgeführt. Zur Kalibrierung der Umgebungsbedingungen wurden die hierfür benötigten Messdaten mittels einem sich in den Räumlichkeiten vorhandenem Barometer, Hygrometer und Thermometer zur Bestimmung des aktuellen Luftdruckes, der Umgebungstemperatur und der Luftfeuchtigkeit abgelesen und manuell in das Programm eingegeben.

Zu Beginn der Spirometrie wurde das Programm Spirometrie/Fluss-Volumen gestartet. Nach Aufforderung wurde die Nasenklammer aufgesetzt und der Patient angewiesen das Mundstück mit den Lippen zu umschließen und zunächst ruhig ein- und auszuatmen. Nach ca. zehn Ruheatemzügen begannen wir mit der Messung der Volumina. Zunächst erfolgte die Ruhespirometrie, anschließend die forcierte Spirometrie. Der Patient wurde aufgefordert aus der Normalatmung heraus so tief und langsam wie möglich auszuatmen, danach ebenso ein- und dann wieder, wie zu Beginn des Manövers auszuatmen. Nachfolgend Rückkehr zur Ruheatmung. Für die Messung der forcierten Spirometrie wurde das Symbol "Fluss-Volumen" angeklickt. Der Patient atmete aus der Ruheatmung heraus langsam maximal aus, dann maximal ein und anschließend so zügig und lange wie möglich aus. Rückkehr zur Ruheatmung. Die Patienten wurden während der gesamten Untersuchung durch mich verbal zu den jeweiligen Atemmanövern aufgefordert und angeleitet. Zur verbesserten Motivation setzten wir im Besonderen für unsere kleinen Patienten das systemeigene Animationsprogramm ein, bei dem die Kinder schon im Vorfeld in der durch mich gezeigten praktischen Demonstration des Ablaufes zwischen den verschiedenen Variationsmöglichkeiten des Animationsprogrammes auswählen konnten, wie z.B. dem "Auspusten einer Kerze" oder "umfallenden Kegeln" bei den jeweiligen Atemmanövern.



Abbildung/Bild 1: Kinderanimation "Auspusten einer Kerze" mit beispielhaft dargestelltem Fluss-Volumen-Diagramm im systemeigenen Kinderanimationsprogramm für die Spirometrie (CareFusion Germany 2017).

Der Bodyplethysmograph BodyScope der Firma Ganshorn wurde mittels der Kalibrierungsprogramme (Volumenkalibration ebenfalls mit der 1000 ml Handeichpumpe der Fima Jaeger, Kabinenkalibration und Kalibration der Umgebungsbedingungen) geeicht sowie die Autokalibration durchgeführt. Zu Beginn der Messung mittels Bodyplethysmographie wurde am Bildschirm das Programm aufgerufen. Vor Beginn wurde dem Patienten erklärt und gezeigt, dass die Kabinentür jederzeit mithilfe des Notfallschalters auch während der Untersuchung geöffnet werden kann. Anschließend setzte sich der Patient in die Messkabine, die Tür wurde langsam geschlossen. Nach ca. 1-2 Minuten wurde der Patient aufgefordert die Nasenklammer aufzusetzen und mit dem Mund an das Mundstück zu gehen. Die Messung wurde gestartet. Nach einer kurzen Eingewöhnungsphase für die Bestimmung des Atemwegswiderstandes wurde der Patient aufgefordert ruhig, aber etwas schneller und ein- und auszuatmen. Danach erfolgte die Messung des thorakalen Gasvolumens. Der Patient atmete während des Verschlusses normal und ruhig weiter.

Dieses Manöver wurde mit mindestens drei Atemzügen dazwischen bis zu maximal achtmal im Verlauf der Messung ausgeführt. Anschließend erfolgte die Messung einer Ruhe- und forcierten Spirometrie.

Nach Beendigung der Messungen wurden je nach Mitarbeit des Patienten die besten Atemwegswiderstandsschleifen ausgewählt.

2.7 Prinzip der Lungenfunktionsmessung

Für das weitere Verständnis des Textes werden im Folgenden einige wesentliche Begrifflichkeiten erläutert:

Spirometrie:

Die Spirometrie misst den Atemstrom und das Volumen und wird unterteilt in eine statische und dynamische Spirometrie. Die statische Spirometrie misst das ventilierbare Lungenvolumen. Ihre Anwendung dient der Erfassung des Einflusses pulmonaler und extrapulmonaler Erkrankungen. Zu den ventilierbaren Volumina zählen in der Hauptsache die Vitalkapazität (VC), das Atemzugvolumen (VT) und das in- und expiratorische Reservevolumen (IRV, ERV). Die Volumina werden unterschieden in statisch und dynamisch. Setzen sich die Volumina aus mehreren Anteilen zusammen werden sie als Kapazitäten bezeichnet.

Volumina bei denen die Messung unabhängig von der Atemstromstärke und damit vom zeitlichen Ablauf ist werden als statisch bezeichnet. Im Umkehrschluss gelten Volumina als dynamisch, sofern deren Messungen vom zeitlichen Ablauf bestimmt werden (z.B. FEV₁). Die ergänzende Untersuchung der Ganzkörperplethysmographie kann zusätzlich Volumina wie z.B. das Residualvolumen und anhand dessen die totale Lungenskapazität (TLC = Residualvolumen + Vitalkapazität) ermitteln (Sorichter und Vogel 2002, Lindemann und Leupold 2003).

"Spirometrische Messungen können im »geschlossenen«, im »offenen« oder im »halboffenen« System erfolgen" (Lindemann und Leupold 2003, S. 41).

Wir verwendeten für unsere Auswertung die offene Spirometrie.

"Die »offene Spirometrie« basiert darauf, dass die ein-bzw. ausgeatmete Luft während der Durchströmung eines Messgerätes, eines Pneumotachographen, registriert wird" (Lindemann und Leupold 2003, S. 41).

Dadurch wird die Strömungsgeschwindigkeit der Luft bestimmt. Das Volumen wird dann durch die Addition kleinster Zeiteinheiten, die sogenannte Integration ermittelt.

Die Messung des Atemflusses und der Volumina erfolgt in erster Linie durch die Verwendung eines sogenannten Pneumotachographen. Dieser bestimmt über einen definierten Widerstand den flussproportionalen Druckabfall (Sorichter und Vogel 2002).

"In Analogie zum Ohm'schen Gesetz kann daraus der Atemfluss berechnet werden ($\text{Fluss} = \Delta P / R$, P = Druckdifferenz, R = definierter Widerstand). Durch Integration des Flusses über die Zeit kann dann das Atemzugvolumen berechnet werden" (Sorichter und Vogel 2002, S. 7).

Verschiedenen Pneumotachographen finden Verwendung. Durch ihren Einsatz wird eine Laminarisierung des Luftstromes erzielt. Sie funktionieren nach dem Prinzip der parallelen kapillaren Röhren (Pneumotachograph nach Fleisch) (Fleisch 1925) oder nach dem Siebsystem (Pneumotachograph nach Lilly) (Lilly 1950) (Lindemann und Leupold 2003).

Bodyplethysmographie:

Wir verwendeten für unsere Arbeit einen volumenkonstanten Ganzkörperplethysmographen, welcher das Volumen in der Kabine konstant hält und mittels spezieller Drucksensoren Druckveränderungen registriert. Mittels der Ganzkörperbodyplethysmographie können neben statischen und dynamischen Volumina auch das Residualvolumen und damit die totale Lungenkapazität ermittelt werden. Zudem können die Atemruhelage und der nicht von der Mitarbeit des Patienten abhängige Ruheatemwegswiderstand (RAW) bestimmt werden (Sorichter und Vogel 2002).

3. Ergebnisse

Vorangestellt sei erwähnt, dass die Ergebnisse aus der Auswertung des Fragebogens (Daten aus den archivierten Patientenakten und aktueller Anamneseerhebung) in der jeweiligen Fragestellung integriert und erfasst sind (z.B. iNO-Therapie, arterielle Blutgaswerte, etc.). Des Weiteren muss bei der Betrachtung der Ergebnisse besonders hervorgehoben und betont werden, dass die zusammengetragenen Daten eine direkte Vergleichbarkeit untereinander diffizil macht. Der Zeitraum ist weit gefasst (über 20 Jahre) und die Schwerpunkte der Therapieansätze- und Behandlungsverfahren variierten stark im Laufe der Jahre (siehe Einleitung).

3.1 Patientenzahlen, Geschlechterverteilung und Lokalisation der CDH

Von den 41 Patienten wiesen 34 eine lumbocostale linksseitige, zwei Patienten eine rechtsseitige und ein Patient eine beidseitige Zwerchfellhernie auf.

Ein weiterer Patient zeigte eine *Relaxatio diaphragmatica* beidseits und zwei eine *Relaxatio diaphragmatica* links. Ein Patient wies eine Larrey'sche Hernie links parasternal auf.

Von den 20 verifiziert lebenden Patienten waren 19 bereit, an der Studie teil zu nehmen (Lebensalter vom 1. bis zum 26. Lebensjahr). Davon waren 13 männlich und sechs weiblich. Ein männlicher Patient entschied sich gegen die Studienteilnahme (siehe Tabelle 1).

	Geschlecht vs. Überleben der Patienten.			
Geschlecht	Überlebende (1. bis 26. Lebensjahr)	Verstorbene (Geburt bis 1. Lebensjahr)	Status nicht bekannt	
männlich	14 (58,3%)	10 (41,7%)		
weiblich	6 (35,3%)	8 (47,1%)	3 (17,6%)	
Gesamtanzahl Patienten	20 (48,8%)	18 (43,9%)	3 (7,3%)	41 (100%)

Tabelle 1: Geschlecht vs. Überleben der Patienten.

Von den 41 Patienten sind 24 männlichen und 17 weiblichen Geschlechts.

18 Patienten waren zum Zeitpunkt der Studie bereits verstorben, daher konnten für diese Patienten keine aktuellen Daten mehr erhoben werden. Von den 18 verstorbenen Patienten (43,9%) waren zehn männlich und achtweiblich. Bei drei weiteren weiblichen Patienten war der Status zum Zeitpunkt der Erhebung nicht bekannt (7,3%), so dass hier keine aktuelle Datenlage bestand (siehe Abbildung 2).

3.2 Alter und Status des Datenkollektives

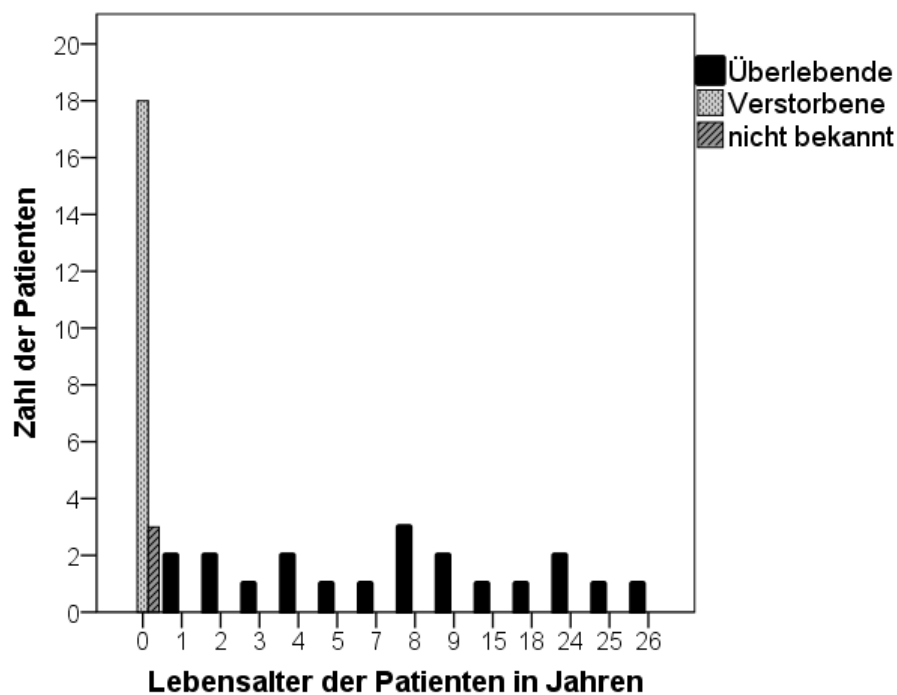


Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung der Überlebenszeiten.

Das Balkendiagramm zeigt die Häufigkeitsverteilung der Überlebenszeiten. Auf der x-Achse sind die Lebensjahre der Patienten ab dem Zeitpunkt der Geburt bis zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung (2007) in Jahren durch einen Balken dargestellt. Die Höhe des Balkens entspricht der Anzahl der Patienten (y-Achse), die gerade so viele Jahre gelebt haben.

Dem Diagramm kann man entnehmen, dass innerhalb des ersten Lebensjahres fast die Hälfte ($n=18$; 43,9%) der Patienten verstarben.

Von Beginn des ersten Lebensjahres bis zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung (2007) haben alle Patienten überlebt. Bei drei Patienten ist der Status unbekannt. Im Balkendiagramm wurden diese als lebend gesetzt (Zeitpunkt der Geburt, letzter Beobachtungszeitpunkt). Der weitere Verlauf ist jedoch nicht bekannt. Es gibt daher drei Zensierungen zum Zeitpunkt der Geburt (siehe Abbildung 3).

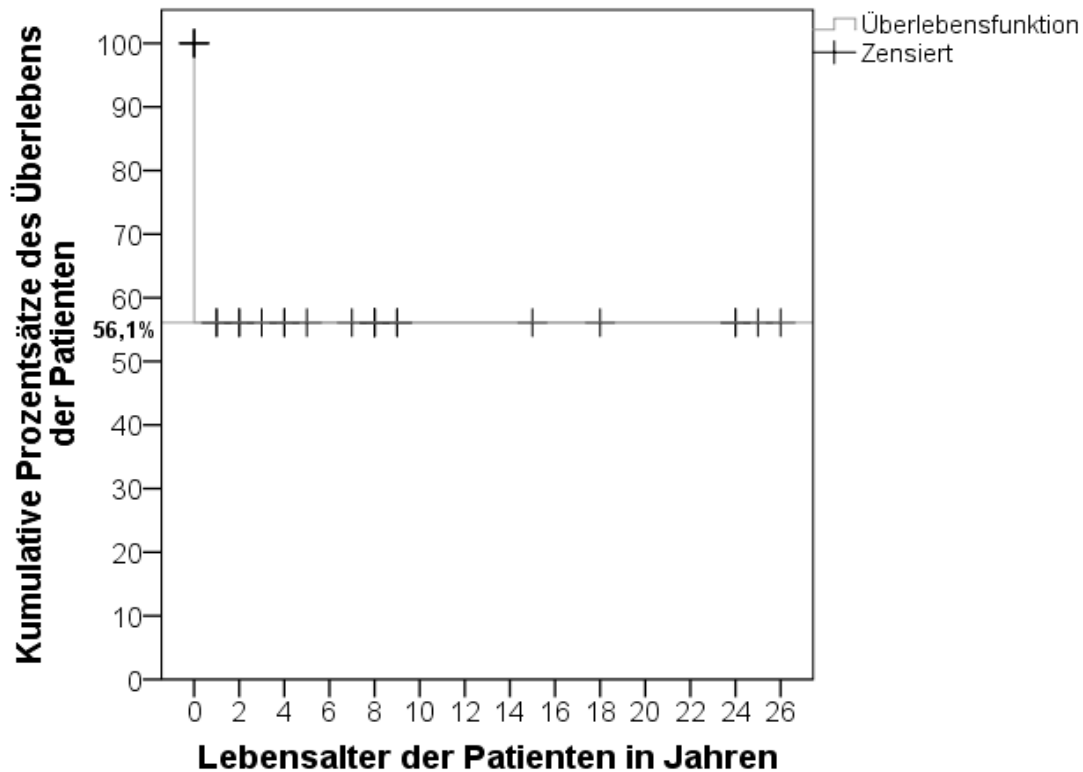


Abbildung 3: Darstellung des Überlebens der Patienten in Jahren (Kaplan-Meier-Kurve).

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt, dass der kumulierte prozentuale Anteil der Überlebenden zu Beginn des ersten Lebensjahres 56,1% ergibt. Er bezeichnet die Wahrscheinlichkeit am Intervallende (d.h. am Ende des nullten und zum Zeitpunkt des ersten Lebensjahres) zu überleben. Auf der x-Achse sind die Lebensjahre in Jahren von Geburt bis zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung und Beginn unserer Arbeit aufgetragen. Die zensierten Daten geben das Zielereignis an, d.h. jede Zensierung zeigt an, dass der Patient überlebt hat. Auf der y-Achse wurden zu jedem Jahr die kumulativen Prozentsätze der überlebenden Patienten aufgetragen.

3.3 Fallübersicht des Datenkollektives

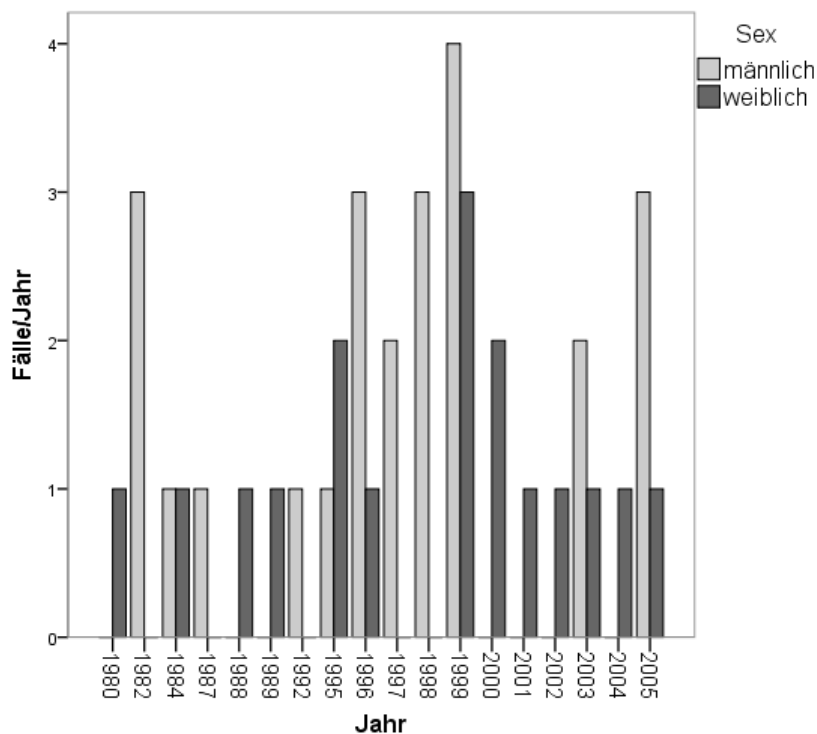


Abbildung 4: Balkendiagramm: Erhebungsjahre vs. Fälle/Jahr.

Abbildung 4 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Erhebungsjahre von 1980 bis 2005 im Vergleich zu den Fällen pro Jahr. Auf der x-Achse sind die Jahre aufgeführt in denen die Patienten am UKE therapiert wurden durch einen Balken dargestellt. Die Höhe des Balkens entspricht der Anzahl der Fälle pro Jahr (y-Achse).

Das Balkendiagramm in Abbildung 4 stellt dar, dass besonders in den Jahren ab 1995-2005, mit Betonung des Jahres 1999 die meisten Patienten (sieben) mit angeborener Zwerchfellhernie im UKE therapiert wurden.

Die Verteilung der Geschlechter variierte im Laufe der Jahre insgesamt kaum (58,50% männlich vs. 41,50% weiblich) (siehe Tabelle 6 im Anhang).

3.4 Lungenfunktionsmessungen

Teilnehmende Patienten an der Lungenfunktionsmessung:

Da bei einigen, jedoch nicht bei allen der nachbeobachteten Patienten vorangegangene Lungenfunktionsuntersuchungen vorlagen, zogen wir zur Vereinheitlichung des Patientenkollektives für die Auswertung unserer Arbeit ausschließlich die aktuellsten Daten der einbestellten Patienten aus den Lungenfunktionsmessungen der Nachbeobachtung (2007) heran.

Von den zur Untersuchung einbestellten 19 Patienten konnten 14 Patienten an der Lungenfunktionsdiagnostik teilnehmen. Für 11 Patienten existieren Daten der Spirometrie und der Bodyplethysmographie.

Für zwei Patienten konnten aufgrund des Lebensalters von vier Jahren nur Daten der Spirometrie erhoben werden.

Ein Patient im Alter von acht Jahren konnte aufgrund mangelnder Kooperation nur in der Spirometrie gemessen werden.

Vier einbestellte Patienten konnten aufgrund ihres Lebensalters von unter vier Jahren für keine der beiden Methoden gemessen werden. Sie wurden nur im Fragebogen erfasst.

Ein Patient im Alter von vier Jahren konnte aufgrund mangelnder geistiger und körperlicher Voraussetzungen nicht gemessen werden.

Betrachtet man die männlichen Patienten, bei denen Messwerte in der Lungenfunktionsuntersuchung erhoben werden konnten, so sieht man, dass für die bodyplethysmographische Auswertung für TGV-B, das RV-B sowie dem RAW_{tot} sieben Datensätze vorlagen. Für die spirometrische Auswertung der männlichen Patienten lagen je neun Datensätze für das FEV_1 und MEF_{25} sowie sieben für den Tiffeneau-Index vor. Für die weiblichen Patienten lagen je vier Datensätze für die bodyplethysmographische Auswertung des TGV-B, RV-B und den RAW_{tot} vor.

Der Auszug aus der Tabelle 2 zeigt in den Mittelwerten der bodyplethysmographischen Auswertung (männlich vs. weibliche Patienten) für das TGV-B (117,4 % vs. 101,8%) und das RV-B (147,7% vs. 131,0%) ähnliche Werte. Der RAW_{tot} differiert stärker in den Werten (112,4 vs. 79,5).

Die spirometrischen Daten (männlich vs. weibliche Patienten) zeigen im FEV₁ (90,0% vs. 100,2%), Tiffeneau-Index (105,2% vs. 111,5%) auch hier ähnliche Ergebnisse. Für das MEF₂₅ (77,1% vs. 103,6%) liegen diese weiter auseinander (siehe Tabelle 2).

	männlich		weiblich	
Gemessene Werte [%] Spirometrie	n	Mittelwert	n	Mittelwert
FEV ₁ [%]	9,0	90,0	5,0	100,2
FEV ₁ /VC [%]	7,0	105,2	4,0	111,5
MEF ₂₅ [%]	9,0	77,1	5,0	103,6
Gemessene Werte [%] Bodyplethysmographie				
Body TGV-B [%]	7,0	117,4	4,0	101,8
Body RV-B [%]	7,0	147,7	4,0	131,0
Body RAW _{tot} [%]	7,0	112,4	4,0	79,5

Tabelle 2: Darstellung Anzahl und Mittelwerte der Lungenfunktionsdaten (Auszug aus Tabelle 7 im Anhang).

Die gesamte Darstellung der erhobenen Daten der Lungenfunktionsdiagnostik sind Tabelle 7 im Anhang zu entnehmen.

1. Gibt es Unterschiede in der Mortalität, wenn vor der Operation und unmittelbar nach der Operation in der arteriellen Blutgasanalyse (BGA) der arterielle Kohlendioxidpartialdruck (PaCO_2) >60 mmHg und der arterielle Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) <75 mmHg war?

Für die Auswertung der Fragestellung wurden die arteriell ermittelten prä- und postoperativen Blutgaswerte der Sauerstoff (PaO_2)- und Kohlendioxidpartialdrücke (PaCO_2) dem Status der Patienten gegenüber gestellt. Von den 41 Patienten liegen prä- und postoperativ nur von 16 Patienten arterielle PaO_2 -Werte und bei 15 Patienten PaCO_2 -Werte vor. Bei einem dieser Patienten bestanden keine Angaben zum Status. Die prä- und postoperativen PaCO_2 -Daten des Patienten unterschieden sich nicht.

Teilt man die Blutgase auf, so ergibt sich folgendes Bild für den Status:

Ein Patient hatte postoperativ einen $\text{PaO}_2 <75$ mmHg und gleichzeitig einen $\text{PaCO}_2 >60$ mmHg. Er verstarb.

Man erkennt, dass bei den überlebenden und den verstorbenen Patienten die prä- und postoperativen PaCO_2 -Werte ähnlich verteilt liegen.

Demgegenüber stehen die prä- und postoperativen PaO_2 -Werte der überlebenden Patienten, welche eine deutlich geringere Spannbreite als bei den Verstorbenen aufzeigen (präoperativ max. 246 mmHg vs. postoperativ max. 266 mmHg) (siehe Abbildung 5).

Betrachtet man die Differenz der prä- und postoperativen Blutgasdaten, so erkennt man bei den Überlebenden, dass der PaCO_2 -Wert um 22,0 mmHg abfällt und um maximal 15,2 mmHg ansteigt (SD $\pm 10,4$); beim PaO_2 maximal um 74,50 mmHg ansteigt und um 59,20 mmHg absinkt (SD $\pm 42,6$).

Bei den Verstorbenen steigt der PaCO_2 um 13,0 mmHg an und sinkt um 1,6 mmHg ab (SD $\pm 5,7$); der PaO_2 steigt um 5,0 mmHg und fällt um 19,6 mmHg ab. (SD $\pm 7,7$).

Die Daten sind Tabelle 8 im Anhang zu entnehmen.

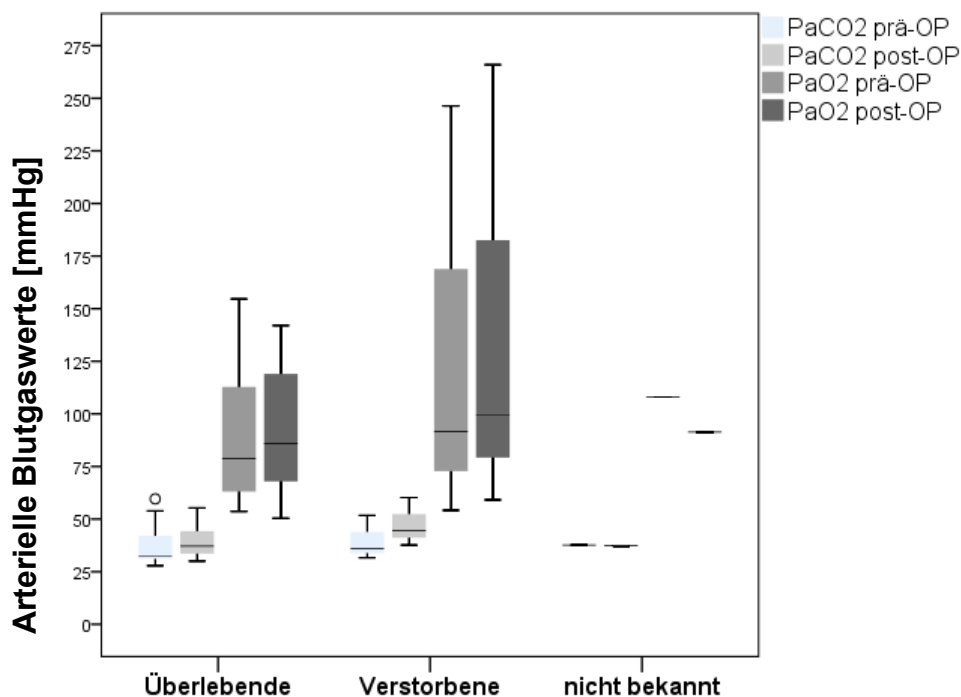


Abbildung 5: Boxplot. Prä- und postoperative Blutgasdaten vs. Überleben der Patienten.

Die Box entspricht dem Bereich, in dem die mittleren 50 % der arteriellen Blutgaswerte liegen.

Sie wird durch das obere und das untere Quartil begrenzt. Der Median ist als durchgehender Strich in der Box eingezeichnet. Die "Whisker" (Antennen) stellen die außerhalb der Box liegenden maximalen und minimalen Werte dar. Der kleine Kreis stellt bei den präoperativen Werten des PaCO₂ einen milden Ausreißer dar. Auf der x-Achse ist der Status der Patienten wiedergegeben. Die y-Achse stellt die arteriellen Blutgaswerte [mmHg] dar. Im jeweiligen Boxplot wird dargestellt in welchem Bereich die Daten liegen. Die Lage des Median in unseren Boxen ist bei allen Daten eher links verteilt und damit die Häufigkeitsverteilung der Daten rechtsschief. Somit ist der Median kleiner als der Mittelwert.

Man erkennt, dass bei den überlebenden und den verstorbenen Patienten die prä- und postoperativen PaCO₂-Werte ähnlich verteilt liegen.

Demgegenüber stehen die prä- und postoperativen PaO₂-Werte der überlebenden Patienten, welche eine deutlich geringere Spannbreite als bei den Verstorbenen aufzeigen. Bei den Verstorbenen liegen die maximalen präoperativen PaO₂-Werte bei 246 mmHg, postoperativ bei maximal 266 mmHg

Wir zogen für die statistische Auswertung der Daten bei vorliegendem geringem Datenvolumen den Exakten-Test nach Fisher heran, um herauszuarbeiten, ob

Unterschiede bei den überlebenden Patienten im Vergleich mit den Verstorbenen bezüglich der prä- und postoperativen arteriellen Blutgaswerte bestehen.

Dieser Test erschien uns für die Auswertung am geeignetsten, um belastbare Ergebnisse zu erhalten. Da $p = 0,112$ mit $p \leq 0,05$ liegt keine Signifikanz vor. Damit bleibt die Nullhypothese bestehen.

2. Gibt es Unterschiede in der Mortalität bei Patienten mit und ohne erforderliche inhalative Stickstoffmonoxid-Therapie (iNO)?

Für die Auswertung wurde ein deskriptiver Vergleich zwischen dem Status, verschiedenen Parametern einer Stickstoffmonoxid-Behandlung, wie u.a. die iNO-Dosierung, der arterielle Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) und transcutane Sauerstoffsättigung (SaO_2) zu unterschiedlichen Zeitpunkten miteinander verglichen.

Von den 41 Patienten ist für vier nicht bekannt, ob sie eine iNO-Therapie nach der Geburt erhalten haben. Von diesen haben drei Patienten überlebt. Bei dem Vierten ist weder die Behandlung mittels iNO-Therapie noch sein Status bekannt.

Bei zwei weiteren Patienten ist der Status ebenfalls nicht bekannt. Von diesen erhielt nur ein Patient (ID 26) eine iNO-Therapie nach Geburt, daher wurde er in die Auswertung mit einbezogen.

Neun erhielten keine iNO-Therapie nach der Geburt. Vier verstarben (44,4%).

Von den 26 Patienten, die eine iNO-Behandlung erhielten haben 14 (53,8%) nicht überlebt.

Wir zogen für die statistische Auswertung der Daten bei vorliegendem geringem Datenvolumen den Exakten-Test nach Fisher heran, um herauszuarbeiten, ob Unterschiede bei den überlebenden Patienten im Vergleich mit den Verstorbenen bezüglich einer iNO-Therapie bestehen. Dieser Test erschien uns für die Auswertung am geeignetsten, um belastbare Ergebnisse zu erhalten. Da $p = 0,193$, mit $p \leq 0,05$, liegt keine Signifikanz vor. Damit bleibt die Nullhypothese bestehen.

Die exakten Daten der Umgebungsvariablen in Synopsis mit der iNO-Therapie sind Tabelle 9 zu entnehmen.

3. Gibt es Unterschiede im Bezug auf die aktuellen Lungenfunktionswerte und dem Gedeihen der Patienten durch die Dauer der Katecholamintherapie?

Für die Auswertung dieser Fragestellung wurden die aktuell in der Nachbeobachtung gemessenen Lungenfunktionswerte, die ermittelte Perzentile des Body-mass-Index sowie die Gewichts- und Grössenperzentile zum Zeitpunkt der Geburt der Dauer einer Katecholamintherapie einander gegenübergestellt.

Das Ergebnis sowie die Daten sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

	Katecholamine [Tage]	Gewichts- perzentile	Grössenperzentile	Perzentile des Body- mass-Index	Ist% FEV ₁ [%]	Ist% FEV ₁ %FVC [%]	Ist % MEF ₂₅ [%]	Ist% Body RAW _{tot} [%]	Ist% Body TG/V-B [%]	Ist% Body RV-B [%]
Katecholamine [d]	r = 1 (n=36)	r = 0,229 p = 0,231 (n=29)	r = -0,139 p = 0,473 (n=29)	r = -0,45 p = 0,070 (n=17)	r = -0,408 p = 0,188 (n=12)	r = 0,049 p = 0,893 (n=10)	r = -0,227 p = 0,479 (n=12)	r = 0,175 p = 0,652 (n=9)	r = 0,561 p = 0,116 (n=9)	r = 0,041 p = 0,917 (n=9)
Gewichtsperzentile										
Grössenperzentile		r = 1 (n=32)	r = -0,08 p = 0,662 (n=32)	r = -0,244 p = 0,363 (n=16)	r = 0,04 p = 0,907 (n=11)	r = -0,06 p = 0,879 (n=9)	r = 0,231 p = 0,494 (n=11)	r = 0,291 p = 0,448 (n=9)	r = 0,078 p = 0,842 (n=9)	r = -0,263 p = 0,495 (n=9)
			r = 1 (n=32)	r = 0,357 p = 0,175 (n=16)	r = 0,291 p = 0,386 (n=11)	r = 0,18 p = 0,643 (n=9)	r = 0,453 p = 0,161 (n=11)	r = -0,211 p = 0,586 (n=9)	r = 0,378 p = 0,316 (n=9)	r = -0,043 p = 0,912 (n=9)

Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 und 0,01 (Z-seitig) signifikant.

Tabelle 3: Variable Katecholamintherapiedauer,- Gewichts- und Grössenperzentile bei Geburt, aktuelle Perzentile des Body-mass-Index (Befragung/Erhebung (2007)) gegen aktuelle Lungenfunktionswerte

Um die Morbidität optimiert abbilden und ermitteln zu können, wählten wir als statistisches Verfahren die Korrelationsanalyse, welche hinweisend auf den Zusammenhang zwischen den Parametern sein kann, jedoch grundsätzlich keine Eindeutigkeit des Ursache-Wirkungsprinzips abbildet.

In der Gesamtbetrachtung der Abbildungen (siehe Abbildung 11 im Anhang) und in Tabelle 3 zeigt sich, dass zwischen den Variablen (Gewichts- und Größenperzentile bei Geburt, aktuelle Perzentile des BMI, Lungenfunktionsparameter) im Vergleich mit der Katecholamintherapiedauer nur eine schwach positive oder negative Korrelation ohne Signifikanz besteht ($p \leq 0,01$ und $p \leq 0,05$). Wie aus Abbildung 11 im Anhang ersichtlich, gibt es einige deutliche abweichende Werte (Ausreißer), wodurch das Ergebnis der Korrelation beeinflusst wird.

Der Korrelationskoeffizient (r) zeigt bei der neun der Parameter eine negativen und bei der Mehrzahl (14) einen positiven Zusammenhang.

Es besteht statistisch keine Signifikanz zwischen den aktuellen Lungenfunktionswerten und dem Gedeihen der Patienten durch die Dauer der Katecholamintherapie auf dem Niveau von $p \leq 0,05$ und $p \leq 0,01$.

Im Einzelnen betrachtet liegen positive Zusammenhänge zwischen der Dauer der Katecholamintherapie, der Gewichtsperzentile bei Geburt und der Mehrzahl der Lungenfunktionsdaten (RAW_{tot} , Tiffeneau-Index, TGV-B, RV-B) vor. Ebenso bestehen positive Korrelationen zwischen der Gewichtsperzentile bei Geburt und den Lungenfunktionswerten FEV_1 , MEF_{25} , RAW_{tot} und TGV-B sowie der Größenperzentile bei Geburt, der aktuelle Perzentile des BMI, dem FEV_1 , Tiffeneau-Index, MEF_{25} und TGV-B.

4. Gibt es einen möglichen Zusammenhang im Bezug auf die Mortalität und Morbidität zwischen der Verlegung auf die Intensivstation [min], den arteriellen Blutgasen [$\text{PaO}_2/\text{PaCO}_2$] bei Intensivstationsaufnahme und der aktuellen Lungenfunktion?

Frage vier mussten wir aus der Arbeit aufgrund der nur unzureichend vorliegenden Daten herausnehmen. Es lag nur eine sehr geringe Anzahl an arteriellen Blutgasdaten für diese Fragestellung vor, sodass eine Auswertung hier nicht sinnvoll erschien.

5. Gibt es Mortalitätsunterschiede zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten und dem Auftreten einer verschobenen Herzachse?

Für drei Patienten ist der Status nicht bekannt (7,3%). Bei einem von diesen Patienten ist die Herzachse verschoben, bei einem nicht und bei einem weiteren ist auch dieser Status nicht bekannt. Bei fünf Patienten konnte keine verschobene Herzachse festgestellt werden.

Von diesen haben drei überlebt (50%) und zwei sind verstorben (33,3%).

Bei 31 wurde eine verschobene Herzachse diagnostiziert, hiervon haben 15 (46,9%) überlebt und 16 (50%) sind verstorben.

Bei zwei Patienten ist nicht bekannt ob eine verschobene Herzachse vorlag. Beide haben überlebt (siehe Abbildung 6).

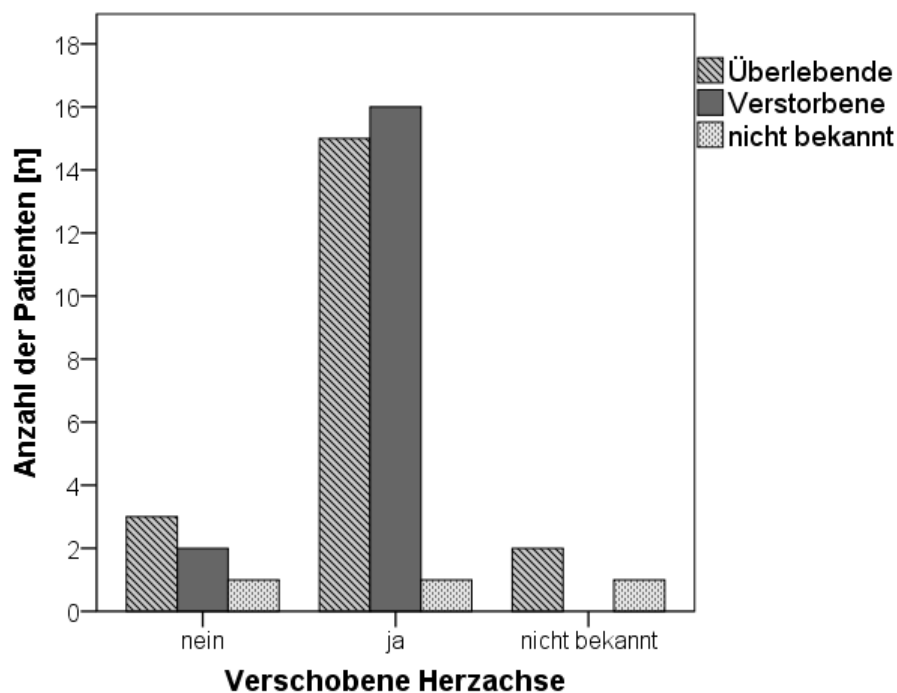


Abbildung 6: Verschobene Herzachse gegen Status.

Das Balkendiagramm zeigt den Status der Patienten in Zusammenschau mit einer verschobenen Herzachse. Auf der x-Achse ist der Parameter der Herzachsenverschiebung nach nominaler Skalierung (nein/ja/nicht bekannt) durch einen Balken dargestellt. Die differierende farbliche Unterlegung der Balken (siehe kurze Legende links neben der Abbildung) kennzeichnet den Status der Patienten. Die Höhe des Balkens entspricht der Anzahl der Patienten (y-Achse).

Um mögliche Unterschiede zwischen den Patienten mit- und denen ohne verschobene Herzachse herauszustellen, ermittelten wir die Signifikanz im Chi-Quadrat-Test ($p \leq 0,05$). Im Ergebnis liegen statistisch betrachtet keine Unterschiede zwischen den Patienten mit- und denen ohne verschobene Herzachse vor ($p = 0,183$). Damit bleibt die Nullhypothese bestehen.

6. Gibt es Unterschiede in der Mortalität bei Patienten mit einer intrathorakalen Lokalisation der Leber und den aktuellen Lungenfunktionswerten?

Bei elf Patienten lag die Leber in der physiologischen Lokalisation. Acht (61,5%) haben überlebt. Drei verstarben (23,1%). Bei zweien (15,4%) bei denen sich die Leber in der physiologischen Lokalisation befand ist der Status unbekannt. Bei 22 Patienten befand sich die Leber intrathorakal. Zehn Patienten (45,5%) haben den Status Überlebend. Zwölf verstarben (54,5%).

Bei fünf Patienten ist nicht bekannt ob sich die Leber intrathorakal befunden hat. Hiervon haben zwei Patienten überlebt (33,3%), drei verstarben (50,0%) und bei einem ist der Status nicht bekannt (16,7%).

Die Daten aus dem Vergleich zwischen einer physiologischen Lokalisation/nicht physiologischen Lokalisation der Leber und den aktuellen Lungenfunktionswerten sind (Tabelle 10) im Anhang zu entnehmen.

Tabelle 10 im Anhang zeigt, dass bei den spirometrischen Daten (FEV_1 , Tiffeneau-Index MEF_{25}) bis auf das FEV_1 , welches bei den Patienten mit einer Herniation der Leber nach intrathorakal im MW um ca. 14% niedriger ausfiel als bei denen mit physiologischer Lokalisation, nur geringfügige Abweichungen um den MW bei den anderen Parametern bestehen. Bei den bodyplethysmographischen Daten zeigte sich lediglich der Atemwegswiderstand um ca. 50% niedriger bei den Patienten ohne Leberherniation. Die anderen Daten bewegen sich ebenso wie schon oben genannt auch hier nur im minimal abweichenden Bereich um den MW.

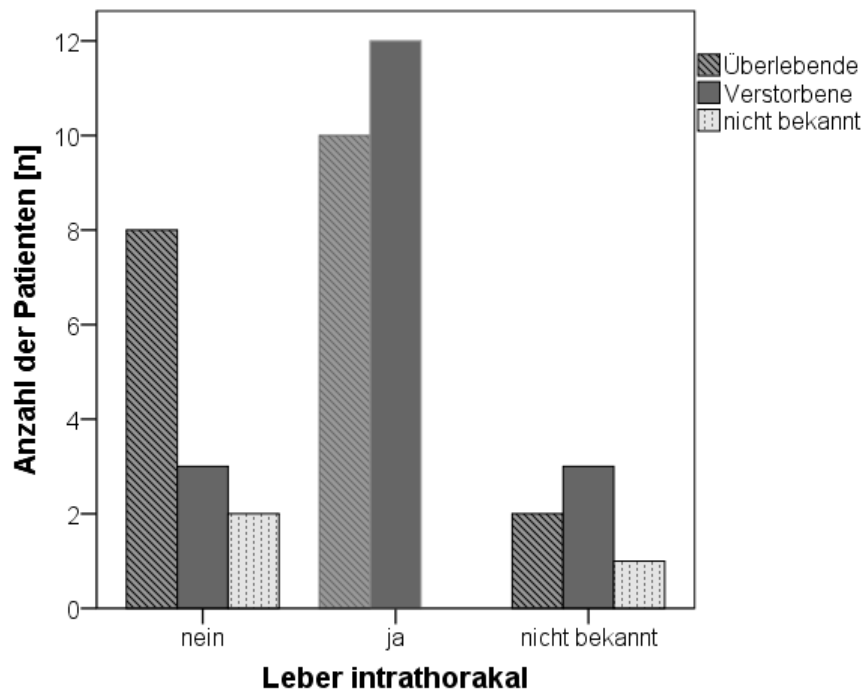


Abbildung 7: Intrathorakale Lage der Leber gegen Status.

Das Balkendiagramm stellt den Status der Patienten der Leberherniation nach intrathorakal der Anzahl der Patienten gegenüber. Auf der x-Achse ist die Herniation der Leber nach intrathorakal nach nominaler Skalierung (nein/ja/nicht bekannt) durch einen Balken dargestellt. Die differierende farbliche Unterlegung der Balken (siehe kurze Legende links neben der Abbildung) kennzeichnet den Status der Patienten. Die Höhe des Balkens entspricht der Anzahl der Patienten (y-Achse).

Zur statistischen Auswertung wendeten wir den Chi-Quadrat-Test an ($p \leq 0,05$), um mögliche Unterschiede zwischen der Patientengruppe mit einer Leberherniation nach intrathorakal und solchen mit physiologischer Lokalisation zu ermitteln. Es gibt statistisch betrachtet keine signifikante Korrelation ($p = 0,187$) und somit keine Unterschiede.

7. Gibt es Unterschiede in der Mortalität zwischen der Dauer der Beatmung, dem maximalen endexpiratorischen Druck und den aktuellen Lungenfunktionswerten?

Es wurden der maximale endexpiratorische Druck (PEEP) und die Beatmungszeit dem Status der Patienten gegenübergestellt sowie der maximale endexpiratorische Druck und die Beatmungszeit mit den aktuell in der Nachbeobachtung ermittelten Lungenfunktionswerten in Beziehung gesetzt.

	Max. PEEP [cmH₂O]	Ist%FEV₁ [%]	Ist%FEV₁%/FVC [%]	Ist%MEF₂₅ [%]	Ist% Body RAW_{tot} [%]	Ist% Body TGV-B [%]	Ist% Body RV-B [%]
Beatmungsdauer [Tage]	r= 0,381*	r= -0,617*	r= -0,215	r= -0,465	r= 0,786*	r= 0,164	r= -0,129
	p= 0,022	p= 0,033	p= 0,551	p= 0,127	p= 0,012	p= 0,673	p= 0,741
	n= 36	n= 12	n= 10	n= 12	n= 9	n= 9	n= 9
Max. PEEP [cmH₂O]		r= -0,207	r= 0,252	r= 0,046	r= -0,032	r= 0,511	r= 0,321
		p= 0,518	p= 0,482	p=0,888	p= 0,935	p= 0,159	p= 0,4
		n= 12	n= 10	n= 12	n= 9	n= 9	n= 9

Tabelle 4: Korrelationen nach Pearson zwischen dem maximalen PEEP, der Beatmungsdauer und den aktuellen Lungenfunktionswerten.

Um die Morbidität und Mortalität optimiert abbilden und ermitteln zu können, wählten wir als statistisches Verfahren die Korrelationsanalyse zur Darlegung der Stärke des Zusammenhanges mit Ermittlung der Signifikanz.

In der Korrelation zwischen der Beatmungsdauer, dem maximalen positiven endexpiratorischen Druck unter der Beatmung ($r = 0,381$, $p = 0,022$), dem FEV_1 ($r = -0,617$; $p = 0,033$) und dem gesamten Atemwegswiderstand ($r = 0,786$; $p = 0,012$) liegt ein signifikanter linearer Zusammenhang vor, ($p = <0,01$ und $p = <0,05$). Bei allen anderen Parametern besteht lediglich eine schwache positive oder negative Korrelation jedoch ohne Signifikanz.

Zu bedenken wäre in Zusammenschau der signifikanten Daten die große Streuung der Werte mit vereinzelt Ausreißern. Dies spiegelt sich auch in den im Anhang dargestellten Grafiken wieder (siehe (siehe Abbildung 12 und Abbildung 13 im Anhang).

	Überlebende					
	n	Minimum	Maximum	Median	Mittelwert	SD
Maximaler PEEP [cmH ₂ O]	17	4	14	7	7,9	3,2
Beatmungsdauer [d]	18	1	135	9,5	25	35
	Verstorbene					
	n	Minimum	Maximum	Median	Mittelwert	SD
Maximaler PEEP [cmH ₂ O]	18	5	19	9	10,1	4,3
Beatmungsdauer [d]	18	1	268	2,5	33,1	68,9
	Gesamt					
	n	Minimum	Maximum	Median	Mittelwert	SD
Maximaler PEEP [cmH ₂ O]	2	3	8	5,5	5,5	3,5
Beatmungsdauer [d]	1	13	13	13	13	13
Maximaler PEEP [cmH ₂ O]	37	3	19	8	8,8	3,9
Beatmungsdauer [d]	37	1	268	9	28,6	53,3

Tabelle 5: Deskription Status vs. maximaler PEEP und Beatmungsdauer.

Die Daten zum Überleben der Patienten in Synopsis mit der Dauer der Beatmung und dem maximalen endexpiratorischen Druck sind der oben dargestellten Tabelle 5 zu entnehmen.

Zur bestmöglichen Abbildung möglicher Unterschiede beim endexpiratorischen Druck zwischen den verstorbenen und überlebenden Patienten wählten wir als statistisches Verfahren den Welch-Test.

In der Gruppe der verstorbenen Patienten lagen im Mittel höhere Werte für den endexpiratorischen Druck (MW= 10,1; SD ±4,3) als in der Gruppe der überlebenden Patienten (MW= 7,9; SD ±3,2) vor. Dieser Unterschied konnte im Welch-Test nicht als Signifikanz nachgewiesen werden ($t(33) = -1,684$; $p = 0,0102$). Bei der Beatmungsdauer zeigte sich ein ähnliches Bild. Bei den Verstorbenen war diese im Mittel länger (MW= 33,1; SD ±68,9) als bei den Überlebenden (MW= 25,0; SD ±35,0). Auch hier konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden ($t(34) = -0,44$; $p = 0,659$).

8. Gibt es einen Unterschied in der Mortalität aufgrund des FiO_2 -Levels (inspiratorische Sauerstoff-Konzentration) [$\text{FiO}_2 < 0,8$; $0,6$; $0,4$] bezogen auf den Lebenstag?

Für die Auswertung wurden die inspiratorischen Sauerstoffkonzentrationen (FiO_2) dem Status der Patienten gegenübergestellt.

Anmerkung 1:

Zusammenfassung der vorliegenden Daten für die einzelnen FiO_2 -Niveaus:

Von den 41 Patienten ist für drei der Status nicht bekannt.

Bei zwei dieser Patienten war jedoch das FiO_2 -Level und der Lebenstag an welchem dieses erreicht wurde bekannt. Einer der Patienten erreichte ein FiO_2 -Niveau von unter $0,4$ erst am 221. Lebenstag. Der zweite Patient lag mit dem FiO_2 unter $0,8$ am ersten und unter $0,4$ am zweiten Lebenstag. Beim dritten liegen weder Daten zum Status noch zum FiO_2 vor

18 Patienten erzielten ein FiO_2 -Level unterhalb von $0,8$; $0,6$ und $0,4$ und überlebten. Von denen, welche zwar ein FiO_2 -Level von unter $0,8$ erreichte, mit der inspiratorischen Sauerstofffraktion jedoch unter der Beatmung nicht weiter reduziert werden konnten verstarben fünf. Weitere vier Patienten verstarben obwohl der FiO_2 -Level unterhalb von $0,6$ und $0,4$ lag.

Die Daten der Patienten, welche es unter ein Niveau von $0,6$ geschafft haben sind identisch mit denen die ein FiO_2 unter $0,4$ erreichten.

Bei 13 Patienten bestand zu keinem Zeitpunkt ein FiO_2 -Niveau unterhalb von $0,4$.

Keiner dieser Patienten hat überlebt.

Die oben genannten Ergebnisse sind in der Darstellung der Überlebensfunktion (siehe Abbildung 8) dargestellt.

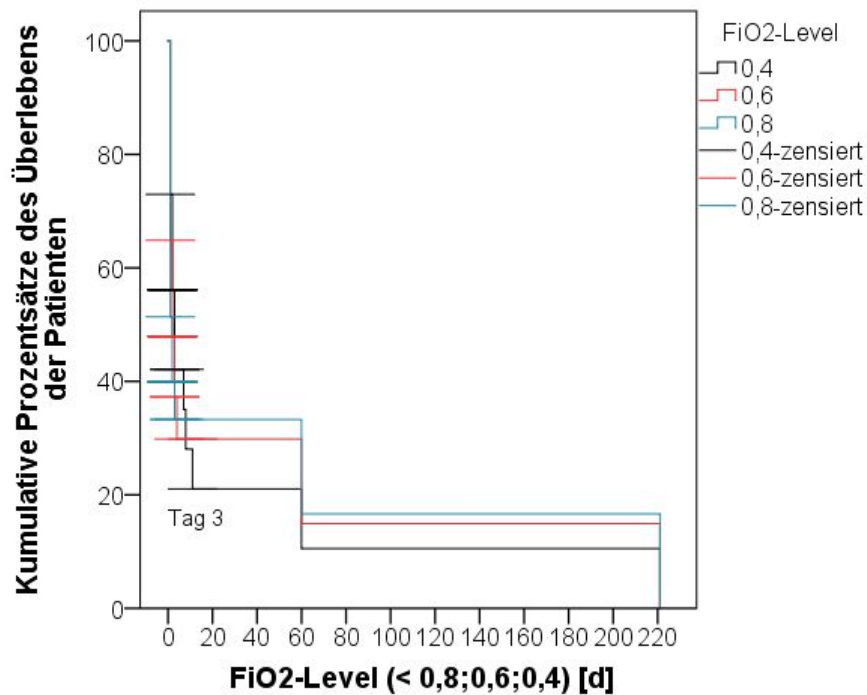


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve: FiO₂-Level vs. Überleben der Patienten.

Kaplan-Meier-Kurve, die zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit am Intervallende (d.h. vom Zeitpunkt der Geburt bis zum 60. Tag) mit einem FiO₂-Level von 0,8 zu überleben bei 20% liegt. Mit einem FiO₂ von 0,6 und 0,4 liegt die Wahrscheinlichkeit zu überleben bei 32%.

Auf der x-Achse sind die Tage von Geburt bis zum Zeitpunkt des Zielereignisses (FiO₂ unter 0,8; 0,6 und 0,4) aufgetragen. Die zensierten Daten geben an, dass der Patient das Zielereignis nicht mehr erreicht hat (verstorben). Man erkennt anhand der Überlebenskurve, dass die Mehrzahl der Patienten, welche innerhalb der ersten drei Lebenstage kein FiO₂-Niveau von unter 0,8 erreichten verstarb. Auf der y-Achse wurden zu jedem Tag die kumulativen Prozentsätze der überlebenden Patienten aufgetragen.

9. Gibt es Unterschiede zwischen dem maximalen endexpiratorischen Druck unter der Beatmung (PEEP) und dem Gedeihen der Patienten?

In der Korrelation wurde der maximale endexpiratorische Druck der Perzentile des Body-mass-Index (BMI) als aktueller Verlaufsparemeter zur Darstellung der Stärke des Zusammenhanges gegenübergestellt (siehe Abbildung 9). Darüber hinaus wurde eine Regressionsanalyse mit der Perzentile des BMI als abhängige Variable und der Gewichts- und Grössenperzentile bei Geburt und dem endexpiratorischen Druck als unabhängige Variablen durchgeführt.

Die Regressionsanalyse erschien uns als statistisches Verfahren zur Hervorhebung der Beziehungen zwischender abhängigen und den unabhängigen Variablen (s.o.) am geeignetsten.

In der Korrelationsanalyse zwischen dem maximalen positiven endexpiratorischen Druck unter der Beatmung und der aktuellen Perzentile des BMI, als aktueller Verlaufsparemeter (siehe Abbildung 9), liegt kein auf dem Korrelationsniveau von 0,05 und 0,01 signifikanter linearer Zusammenhang vor ($r = -0,406$, $p = 0,119$, $n = 16$). Der Determinationskoeffizient R^2 liegt bei 0,229. Das bedeutet, dass 23% der Varianz der Perzentile des BMI (abhängige Variable) durch die unabhängigen Variablen (Gewichtsperzentile- und Grössenperzentile bei Geburt [%]) dargelegt werden könnten. Somit besteht nach Cohnen (Cohen 1992) nur ein geringer Einfluss/-Stärke der die Varianz des BMI und den unabhängigen Variablen erklärt.

Es gibt statistisch betrachtet keine signifikanten linearen Zusammenhang auf dem Niveau von $p \leq 0,05$ und $p \leq 0,01$ ($r = -0,406$, $p = 0,119$, $n = 16$) zwischen dem maximalen positiven endexpiratorischen Druck unter der Beatmung und der aktuellen Perzentile des BMI.

Der Standardfehler des Schätzers (Gütemaß für die Regressionsfunktion, welches die gemessenen Werte mit den Schätzwerten vergleicht) liegt bei 31,92. Daher besteht eine große Diskrepanz/-Streuung zwischen den geschätzten und gemessenen Werten. Dies spiegelt sich auch an der Größe der Residuen/-Variabilität (10186,905) wieder.

Statistisch besteht weder bei der Korrelation ($p \leq 0,05$ und $p \leq 0,01$) mit $r = -0,406$, $p = 0,119$, $n = 16$ noch bei der Regression ($p \leq 0,05$) mit $p = 0,436$; $F = 0,990$ eine Signifikanz. Daraus folgt, dass kein Zusammenhang im Bezug auf den Determinationskoeffizienten R^2 zwischen der abhängigen und den unabhängigen Variablen besteht und ebenso kein Zusammenhang zwischen dem maximalen positiven endexpiratorischen Druck unter der Beatmung und der aktuellen Perzentile des BMI.

Der standardisierte Regressionskoeffizient für die Gewichtsperzentile bei Geburt nimmt den höchsten negativen Wert an ($\text{Beta} = -0,28$), daraus kann geschlossen werden, dass

die Perzentile des Gewichts den stärksten Einfluss auf den späteren BMI hat. Entsprechend ist auch der T-Wert (-0,89) für die Gewichtsperzentile bei Geburt am größten. Die Variable der Gewichtsperzentile bei Geburt stellt somit knapp 8,0 % der Perzentile des BMI dar ($V(x) = 0,078$; $R^2 = -(0,28^2)$).

Der Wert für die Gewichtsperzentile bei Geburt ist nicht signifikant ($p = 0,40$). Daher ist die Gewichtsperzentile kein signifikanter Prädiktor für die Perzentile des BMI.

Ähnliches gilt für die übrigen Variablen. Auch hier besteht weder bei der Größenperzentile zum Zeitpunkt der Geburt ($\text{Beta} = 0,23$; $T = 0,70$; $p = 0,50$) noch beim maximalen PEEP ($\text{Beta} = -0,21$; $T = -0,60$; $p = 0,56$) eine Signifikanz. Somit kann die der Größenperzentile bei Geburt nur 5,3% des späteren BMI darstellen ($V(x) = 0,053$; $R^2 = 0,23^2$) und der maximale PEEP nur 4,4% ($V(x) = 0,044$; $R^2 = -0,21^2$).

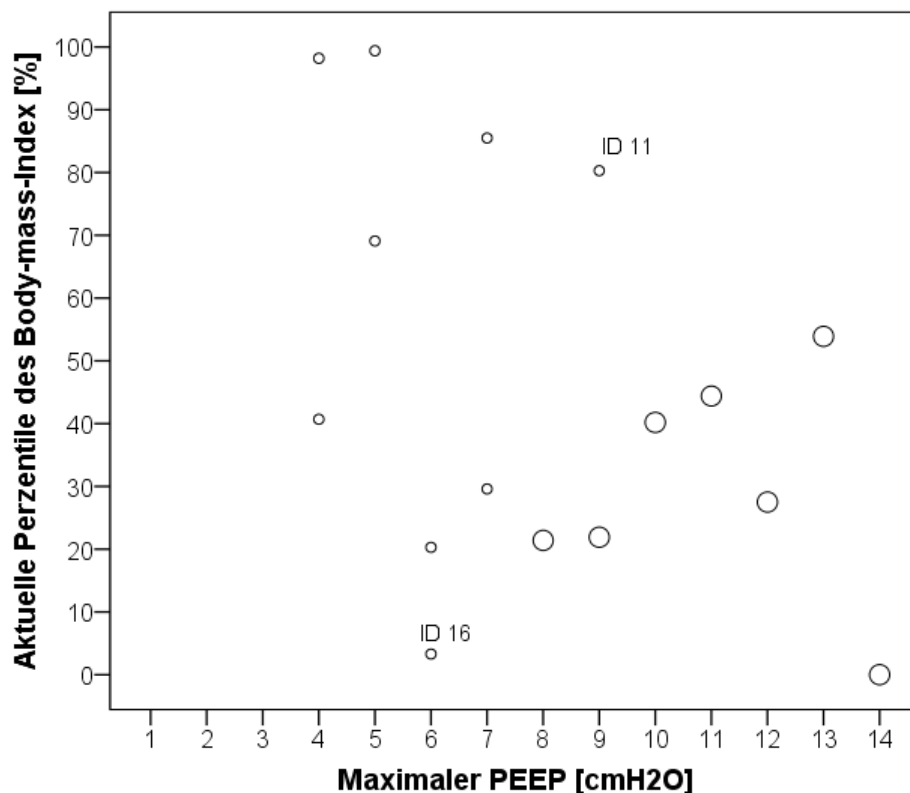


Abbildung 9: Maximaler PEEP gegen die aktuelle Perzentile des Body-mass-Index.

Das Streudiagramm stellt die metrischen Variablen maximaler PEEP (x-Achse) und die Perzentile des BMI (y-Achse) gegenüber. Zur statistischen Auswertung wendeten wir die Korrelations- und Regressionsanalyse an. Die größer markierten Punkte zeigen die Patientendaten mit einem hohen maximalen PEEP an und sind daher hervorgehoben.

Anhand des Streudiagramms lässt sich trotz nicht vorliegender statistischer Signifikanz jedoch erkennen, dass die Patientengruppe mit einem hohen PEEP (ab neun cmH₂O) bis auf eine Ausnahme (ID 11, im Streudiagramm gemarkert) nur eine maximale Perzentile des BMI auf 55% erreichte. Diejenigen mit einem niedrigeren maximalen PEEP (Ausnahme ID 16, im Streudiagramm gesondert gekennzeichnet) erreichten tendenziell eher höhere Perzentilen des BMI (bis zu 100%). Allerdings wird die oben genannte Ausführung aufgrund der nur insgesamt 16 vorliegenden Daten und damit geringe Teststärke eher diffizil.

10. Gibt es Unterschiede in der Mortalität und Morbidität bei Patienten mit oder ohne erneut erforderliche Operation (Re-Operation) und den aktuellen Lungenfunktionswerten?

Vier Patienten wurden einer erneuten Operation unterzogen. Drei (75%) haben überlebt.

und alle Operationsdaten bekannt. Bei einem (3,7%) ist der Status unbekannt.

Die Daten aus dem Vergleich Operation/-Re-Operation und den aktuellen Lungenfunktionswerten sind der Tabelle 11 im Anhang zu entnehmen.

Bei acht Patienten ist nicht bekannt ob sie einer erneuten Operation bedurften. Sie verstarben (80%). Bei zwei weiteren Patienten bei denen der OP-Status unbekannt ist auch das Überleben unbekannt (siehe Abbildung 10).

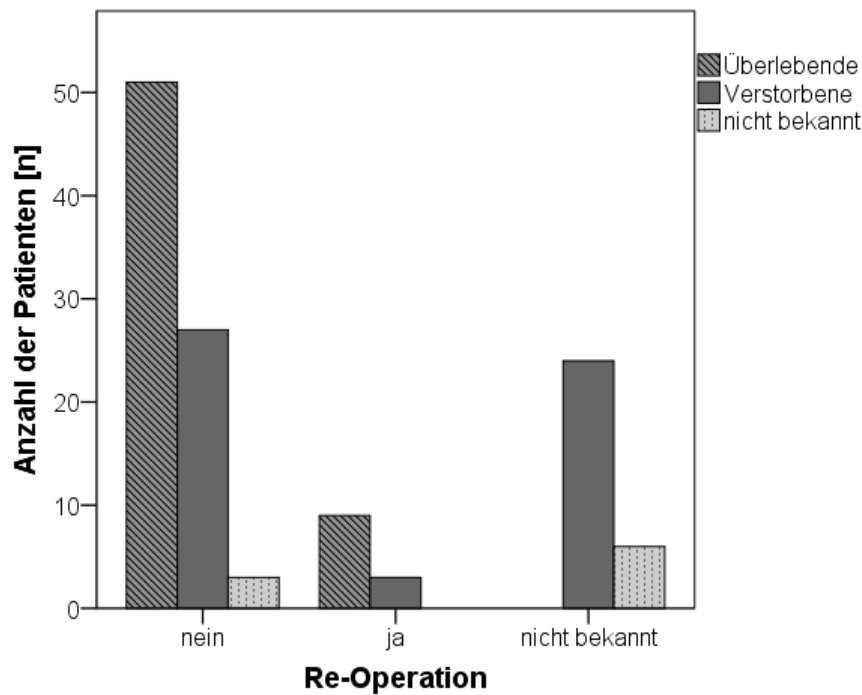


Abbildung 10: Re-Operation vs. Status.

Das Balkendiagramm zeigt den Status der Patienten in Zusammenschau mit einer Re-Operation. Auf der x-Achse ist der Parameter der Re-Operation nach nominaler Skalierung (nein/ja/nicht bekannt) durch einen Balken dargestellt. Die differierende farbliche Unterlegung der Balken (siehe kurze Legende links neben der Abbildung) kennzeichnet den Status der Patienten. Die Höhe des Balkens entspricht der Anzahl der Patienten (y-Achse).

In der statistischen Auswertung der Daten konnten keine signifikanten Unterschiede

($p \leq 0,05$, Chi-Quadrat) zwischen der Mortalität der Patienten mit oder ohne erneute Operation und den aktuellen Lungenfunktionswerten festgestellt werden ($p = 0,09$).

4. Diskussion

Betrachtet man Tabelle 6- und Abbildung 4, so zeigen diese einen deutlichen Anstieg der im UKE therapierten Patienten mit angeborener Zwerchfellhernie zwischen 1995-2005 mit Schwerpunkt des Jahres 1999. Dies könnte auf eine mögliche Spezialisierung und Optimierung der Diagnostik,- Therapie- und Behandlungsverfahren hindeuten. Im Vergleich zu den Jahren vor 1995 könnte somit eine höhere Anzahl von Fällen erfasst und therapiert worden sein. Wir sehen anhand der Tabelle- und Abbildung 2, dass 43,9% unserer Patienten innerhalb des ersten Lebensjahres verstarben. Ob dies mit einer Zu- oder Abwanderung in spezialisierte Zentren in Zusammenhang steht, kann nur gemutmaßt werden. Legt man die Arbeit von Al-Shanafey et al. zugrunde, in welcher in einem vergleichbaren Zeitraum (27 Jahre) Patienten mit CDH betrachtet wurden, so zeigt sich, dass keine signifikanten Unterschiede ($p=0,54$) in der Mortalität zwischen Patienten in hochspezialisierten Zentren (78%) und solchen, die aus peripheren Krankenhäusern zur Behandlung in das Zentrum gebracht wurden (83%) bestand (Al-Shanafey et al. 2002). Eine weitere Studie zeigt sogar ein gegenteiliges Bild. Hier zeigte sich eine statistisch nicht signifikante höhere Mortalitätsrate in dem spezialisierten Zentrum im Vergleich mit peripheren Krankenhäusern (44% vs. 63%) (Steger et al. 2003). Möglicherweise ist hier ebenso wie bei den von uns erhobenen Daten eine direkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse untereinander schwierig. Dies sollte bei der Betrachtung und Gewichtung der Umgebungsvariablen berücksichtigt werden. Diese Vielschichtigkeit lässt daher eine globale Aussage über die Ursachen der Mortalität nicht zu, sondern muss in den einzelnen Aspekten unserer Fragestellungen differenziert betrachtet werden.

Um die Mortalität und Morbidität vor und nach der Operation objektivieren zu können und mögliche Pathologien und somit auch eine Prädiktion herauszuarbeiten, zogen wir in der ersten Fragestellung die prä- und postoperativ ermittelten arteriell gemessenen Blutgaswerte heran. Hierfür setzten wir in unserer Arbeit ein definiertes Grenzwertintervall für die arteriellen Blutgaswerte ergänzend zu den hierzu schon publizierten Studien ein (Park et al. 2013, Abbas et al. 2015, Salas et al. 2014).

Wir nahmen an, dass ein arteriell gemessener PaO_2 unter 75 mmHg und ein gleichzeitig vorliegender PaCO_2 von über 60 mmHg auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko unseres Patientenpools hinweisend sein könnte. Basierend hierauf könnte das *Outcome* somit deutlicher herausgearbeitet und zur Vervollständigung der bisherigen Studienlage beitragen.

Hinweise geben einige bislang publizierte Studien. Im Besonderen steht hier der Ausprägungsgrad der Lungenhypoplasie und der pulmonal erhöhte Gefäßwiderstand im Fokus. So zeigten Bohn et al., dass im Wesentlichen das Ausmaß der Lungenhypoplasie Einfluss auf die Mortalität hat, welche sich auch durch den operativen Eingriff nicht verändert. Die Veränderungen der Lungengefäße scheinen die Mortalitätsrate nicht so ausgeprägt zu beeinflussen (Bohn et al. 1987). Unter der gesonderten Betrachtung der pathophysiologischen Gesichtspunkte zeigen weitere Studien, dass eine hohe Mortalität aufgrund des Circulus virtuosus durch den erhöhten pulmonalen Gefäßwiderstand (gesteigerter pulmonalarterieller Druck, begleitende Hyperkapnie, Hypoxie und Azidose) besteht. Diese Faktoren verhindern zusammen mit der pulmonalen Hypoplasie die postnatale Vasodilatation der Lungengefäße und induzieren somit eine Vasokonstriktion (Wilson 2006, Bohn et al. 1987, Speer 2009).

Bezogen auf die Morbidität korreliert ein reduzierter Pulmonalarteriendurchmesser maßgeblich mit Atemwegserkrankungen der Patienten (Sokol et al. 2006). Wischermann et al. zeigen, dass bei knapp der Hälfte der Patienten eine Neigung zur Überblähung und obstruktiver Ventilationsstörung besteht (Wischermann et al. 1995).

Angelehnt an die Ergebnisse der bislang publizierten Studien sieht man in Teilaspekten unserer Arbeit Übereinstimmungen. Betrachtet man die männlichen Patienten, so sieht man in der Analyse der bodyplethysmographisch gemessenen maximalen Werten (siehe Tabelle 7 im Anhang) mögliche Hinweise auf eine obstruktive Ventilationsstörung. Die Werte überschreiten alle die in unserer Arbeit festgelegten Normwertgrenzen (siehe S. 11, Material und Methoden; 2.5 Auswertung der Lungenfunktionsdaten). Legt man in der Gesamtbetrachtung jedoch die Mittelwerte zugrunde, so zeigen diese das Bild einer normalen Lungenfunktion ohne Hinweis auf eine Ventilationsstörung. Es erscheint aufgrund der großen Spannbreite der Werte daher plausibler zu sein, die gemittelten und nicht die maximal gemessenen Werte als Grundlage der Betrachtung zu legen. Die Daten der männlichen Patienten in der Spirometrie (siehe Tabelle 7 im Anhang) ergeben im Mittel, nach den von uns festgesetzten Grenzen für das FEV_1 in Zusammenschau mit dem Tiffeneau-Index und dem MEF_{25} ebenfalls keine pathologischen Werte und schließen sich somit in der Beurteilung den bodyplethysmographischen Werten an. Auch in der Betrachtung der weiblichen Patienten erscheint es sinnvoller die gemittelten Werte als Grundlage der Beurteilung heranzuziehen. Diese liegen sämtlich im Normwertbereich (siehe Tabelle 7 im Anhang).

Schaut man sich hingegen die Einzelwerte des FEV_1 und MEF_{25} an, so liegen diese knapp unter den festgelegten Normwertgrenzen, bei ansonsten unauffälligen Werten und würden daher eher auf das Bild einer restriktiven Ventilationsstörung hinweisen. Im Vergleich der männlichen zu den weiblichen Patienten (siehe Tabelle 2), liegt die Mehrzahl der gemittelten Werte dicht beieinander. Lediglich der RAW_{tot} (33%) und das MEF_{25} (27%), die jedoch in den definierten Normwertgrenzen liegen, weichen stärker voneinander ab. Dies mag in unserer Arbeit an den differierenden auxiologischen Voraussetzungen und dem unterschiedlichen Lebensalter zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung liegen. Möglicherweise könnte zukünftig die Homogenisierung des Patienten/-Datenpoolpools zur Optimierung der Vergleichbarkeit und somit verbesserten Beurteilung des *Outcomes* beitragen. Dieser Aspekt konnte in unserer Arbeit aufgrund der verminderten Anzahl der für die Lungenfunktionsmessung zur Verfügung stehenden Patienten keine Berücksichtigung finden

Von den 41 Patienten liegen nur von knapp über 6% arterielle Blutgaswerte vor. Die Ursache der niedrigen Datenlage ist uns nicht bekannt. Möglicherweise könnte eine erhöhte frühe postnatale Mortalitätsrate dazu hierzu beigetragen haben, dass die Werte prä-, und postoperativ nicht mehr erhoben werden konnten.

Lediglich ein Patient zeigte postoperativ einen $PaO_2 < 75$ mmHg und gleichzeitig einen $PaCO_2 > 60$ mmHg. Er verstarb.

Bei nicht bestehender statistischer Signifikanz ($p = 0,112$) stellt sich die Frage, ob sich anhand dieses Ergebnisses rückschließend folgern lässt, dass die arteriellen Blutgaswerte keine Auswirkung auf die Mortalität und somit auch keinen Einfluss im Hinblick auf das *Outcome* haben. Wäre dies zutreffend sind die Variablen möglicherweise als Indikatoren für die Vorhersagbarkeit der Mortalität und der Morbidität nicht geeignet. Des Weiteren gilt es für zukünftige Arbeiten den exakten Messzeitraum (Minuten/Stunden vor und nach der Operation) zu benennen sowie das in unserer Arbeit definierte Grenzwertintervall der arteriellen Blutgaswerte zu variieren. Der exakte Zeitraum der prä- und postoperativ ermittelten Blutgasdaten wurde in unserer Studie nicht berücksichtigt. Betrachtet man unsere Daten im Einzelnen so könnte die Schwankungsbreite im Vergleich der überlebenden und verstorbenen Patienten beim $PaCO_2$ und PaO_2 trotz statistisch nicht vorliegender Signifikanz ($p = 0,112$) auf eine klinisch relevante Tendenz hindeuten (siehe Abbildung 5). So sinkt der $PaCO_2$ -Wert bei den verstorbenen Patienten postoperativ deutlich weniger ab (um maximal 1,6 mmHg) als bei den Überlebenden (maximal 22,0 mmHg). Der Anstieg der postoperativen $PaCO_2$ -Werte ist annähernd gleich zwischen den überlebenden und verstorbenen Patienten (15,2 mmHg vs. 13,0 mmHg).

In den Sauerstoffpartialdrücken zeigt dieser bei den verstorbenen Patienten postoperativ nur einen geringfügigen Anstieg (maximal um 19,6 mmHg) im Vergleich zu den Überlebenden (auf maximal 74,5 mmHg) (siehe Tabelle 7 im Anhang).

Möglichweise sind die im hohen Bereich liegenden PaO_2 -Werte auf eine unter der Beatmung maximale inspiratorische Sauerstoffsufflation zurückzuführen, welche auch postoperativ nicht wesentlich gesenkt werden konnte und somit Im Umkehrschluss hinweisend auf die Schwere der hämodynamischen und pulmonologischen pathophysiologischen Lage der Patienten sein könnte.

Die bislang hierzu publizierten Studien (siehe Tabelle 12 im Anhang) zeigen bezüglich des PaO_2 und PaCO_2 teils ähnliche (Germain et al. 1996, Bohn et al. 1987, Bohn et al. 1984, Nakayama et al. 1991, Datin-Dorriere et al. 2008, Bilik et al. 2006, de la Hunt et al. 1996, Dimitriou et al. 1995, Ehrén et al. 1992, Bereton et al. 1985), teils kontroverse Ergebnisse (Schulz et al. 2007, Major et al. 1999). Migliazza et al., Wilson et al., Maksoud-Filho et al. und Norden et al. wiesen im Gegensatz zu unseren Ergebnissen prä- und postoperativ signifikant höhere PaO_2 und niedrigere PaCO_2 -Werte bei den Überlebenden als bei den Verstorbenen nach (Migliazza et al. 2007, Norden et al. 1994, Wilson et al. 1997, Maksoud-Filho et al. 2006). Norden et al. nehmen an, dass als Prädiktor eher der beste PaO_2 -Wert für die Vorhersagbarkeit des *Outcomes* entscheidend ist, als die initial bestimmten, schlechtesten oder abschließend bestimmten Werte. Diese Annahme bezieht sich jedoch dort auf die PaO_2 -Werte. Für die PaCO_2 -Werte verwendeten Dibbins und Wiener initial gemessene Daten und erzielten hier ebenso ein signifikantes Ergebnis. Hier zeigten die Verstorbenen Werte über 60 mmHg im Gegensatz zu den Überlebenden mit Werten unter 50 mmHg auf. In der Kernaussage sehen die Autoren die Pathologie für die CO_2 -Retention nicht in der pulmonalen Hypoplasie sondern bedingt durch die Beeinträchtigung der Atmung in Kombination mit einer Kompression des Lungenparenchyms (Dibbins und Wiener 1974).

Diese Überlegung bezüglich des PaO_2 könnte zu dem unterschiedlichen Ergebnis der Signifikanz im Vergleich zu unserer Arbeit geführt haben. Möglicherweise wären bei einer Selektion der Daten auf die maximalen Werte für die PaO_2 -Werte und die initialen Werte für die PaCO_2 -Daten auch ähnliche Ergebnisse entstanden. Ob dies jedoch auch das Überleben der Patienten positiv beeinflusst hätte bleibt offen.

Berücksichtigt werden muss, dass die Studienbedingungen aufgrund unterschiedlicher Herangehensweisen, Umgebungsbedingungen und differierenden Messverfahren (u.a. maximale, minimale oder gemittelte Blutgaswerte, zusätzliche Variablen, wie z.B. den

Ventilations- und Oxygenierungsindex, differierende OP-Zeitpunkte, etc.) mit einem gewissen Abstand im Bezug auf Validität und Reliabilität zu betrachten sind. Daher kann eine direkte Vergleichbarkeit in Zusammenschau mit den Ergebnissen unserer Arbeit nicht unmittelbar gezogen werden.

Die Ergebnisse der publizierten Studien zeigt wie ambivalent die Prädiktion des *Outcomes* der Patienten ist und weist eher darauf hin, dass bislang noch keine Vereinheitlichung im Bezug auf die arteriellen Blutgasdaten zur besten Vorhersage besteht. Unsere Arbeit zeigt somit eine weitere Möglichkeit zur besseren Vorhersagbarkeit durch ein definiertes Grenzwertintervall auf.

Zur weiteren Beurteilung des *Outcomes* nahmen wir in unserer Studie die inhalative Stickstoffmonoxidtherapie und die diese Therapie begleitenden Parameter, wie arterielle Blutgasdaten, transcutane Sauerstoffsättigung, Dauer der inhalativen iNO-Therapie und die maximale Dosierung der iNO-Therapie in unsere Betrachtungen mit auf.

Der gemessene PaO₂-Wert zu Beginn der inhalativen iNO-Therapie war in unserer Studie nur bei neun Patienten bekannt. Bei acht dieser Patienten wurde die medikamentöse iNO-Therapie am ersten Tag begonnen. Drei haben überlebt. Der mittlere PaO₂ bei den verstorbenen Patienten betrug 76,41 mmHg (SD ±97,46). Bei dieser Standardabweichung kann in der statistischen Betrachtung keine Aussage bezüglich der Mortalität getätigt werden, da die Streuung der Werte den Mittelwert nicht aussagekräftig macht. Der PaO₂ der überlebenden Patienten zeigt dann im Vergleich zu den verstorbenen Patienten ähnliche Werte von im Mittel 70,30 mmHg (SD ±18,53).

Die transcutane Sauerstoffsättigung zu Beginn der iNO-Behandlung betrug bei den überlebenden Patienten im Mittel 97,72% (SD ±3,77). Bei den verstorbenen Patienten lag diese nur bei 76,23% (SD ±22,36). Möglicherweise ist hier bezüglich der transcutanen Sauerstoffsättigung eine Tendenz zu erkennen. Bei den Patienten lag der PaO₂ zu Beginn der medikamentösen Therapie sowohl bei den Verstorbenen als auch bei den Überlebenden im Mittel nur zwischen 70-76 mmHg. Die transcutane SaO₂ lag bei den Verstorbenen im Mittel deutlich unterhalb von 100%. Deshalb ist zu klären, ob diese initialen PaO₂- und SaO₂-Werte zu Beginn der Therapie auf das *Outcome* der Patienten und somit auf die Intensität und Ansprechbarkeit des Behandlungseffektes hindeuten.

Die maximale iNO-Dosierung lag bei den überlebenden Patienten im Mittel bei 18,70 ppm (SD ±11,11), bei den verstorbenen Patienten bei 59,51 ppm (SD ±24,40). Hier lässt sich ein deutlicher Unterschied bezüglich der Dosierungshöhe zwischen den überlebenden

und den verstorbenen Patienten erkennen. Bei den verstorbenen Patienten liegen die Dosierungen im Mittel fast um das dreifache höher als bei den überlebenden Patienten.

Dies legt nahe, dass möglicherweise schon die initialen SaO_2 - und PaO_2 -Werte tatsächlich hinweisend auf den Behandlungseffekt und das *Outcome* der Patienten sind. Auf eine geringe Effektivität der Behandlung trotz maximaler iNO-Dosierung und Ansprechbarkeit der Behandlung könnte auch der unter dieser Dosierung nicht ansteigende PaO_2 -Wert sein, welcher bei den verstorbenen Patienten im Mittel nur bei 35,60 mmHg (SD $\pm 15,89$) lag, wohingegen die überlebenden Patienten einen deutlich höheren PaO_2 -Wert von im Mittel 114,74 mmHg (SD $\pm 59,29$) aufwiesen.

In der Gesamtschau ist der PaO_2 der überlebenden Patienten zwar im Vergleich mit dem PaO_2 zu Beginn der Therapie tendenziell leicht ansteigend, allerdings nur um im Mittel knapp 18 mmHg.

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass die Mehrheit der Autoren, der durchgeführten Studien zu dieser Fragestellung vor allem die Verwendung der maximalen Blutgaswerte als gute Indikatoren für die Vorhersagbarkeit des Schweregrades der zugrunde liegenden pulmonalen Hypoplasie und des späteren *Outcomes* bezogen auf die Mortalität ansahen (Bohn et al. 1987, Germain et al. 1996, Schulz et al. 2007, Wilson et al. 1997). Nur vereinzelt bestand eine kontroverse Ansicht (initiale, anstelle von maximalen Werten) (Dibbins und Wiener 1974). Die oben genannte breite Streuung Mittelwerte des PaO_2 in unserer Arbeit, lässt vermuten, dass diese keinen verlässlichen Parameter zur Vorhersagbarkeit der Mortalität abgeben. Vielmehr gilt es zu überlegen, ob nicht besser die maximalen PaO_2 -Daten (wie in den oben genannten Studien) zur Auswertung und Prädiktion dieser Fragestellung herangezogen werden sollten. Die Vorhersagbarkeit der PaO_2 -Daten könnte dadurch ein Indikator für den Beginn einer iNO-Therapie darstellen. Als ursächlich für die breite Streuung der Daten könnte ein unterschiedlicher Entnahmezeitpunkt nach der Entbindung sein. Ein stabilisierter Patient weist eher einen besseren und damit höheren PaO_2 -Wert auf, als ein Patient welcher sich hämodynamisch und pulmonologisch in einem deutlich instabileren Status befindet. In der Dokumentation der Daten sollte daher der genaue Abnahmezeitpunkt der Blutgaswerte zur Optimierung der Datenlage zur Verbesserten Vorhersehbarkeit des *Outcomes* aufgeführt werden. Da auch in den bislang publizierten Studien hierzu keine allgemein Vereinheitlichung besteht, wäre dies (Abnahmezeitpunkt, maximale PaO_2 -Werte) als Ansatz zu überdenken. Rückblickend lassen sich die in unserer Arbeit als Basis genommenen gemittelten PaO_2 -Werte aus den uns vorliegenden Ergebnissen nicht als

Grundlage für die Bestimmung des *Outcomes* und als Indikator zur Initiierung einer iNO-Therapie verwenden.

Ein ähnliches Bild zeichnet sich bei der transcutanen Sauerstoffsättigung zum Zeitpunkt der maximalen iNO-Dosierung ab. Weder bei den überlebenden noch bei den verstorbenen Patienten zeigte sich im Vergleich zu den initialen Werten eine Veränderung. Bei Beendigung der iNO-Behandlung ist ersichtlich, dass weder der PaO_2 noch die SaO_2 bei den verstorbenen Patienten angestiegen ist. Es ist sogar ein Abwärtstrend im Vergleich zu den initialen Werten zu verzeichnen (SaO_2 : $76,23 \pm 22,36$ vs. $52,30\% \pm 31,52$; PaO_2 : $76,41 \pm 97,46$ vs. $33,34 \pm 28,01$). Bei den überlebenden Patienten hingegen lässt sich trotz iNO-Behandlung weder beim SaO_2 -Wert noch beim PaO_2 -Wert im Vergleich zu den initial bestimmten Werten eine Veränderung feststellen. Ein Trend zur Verifizierung des *Outcomes* bezogen auf den Tag der maximalen Therapie lässt sich nicht ausmachen. Einige Patienten, welche die maximale Dosis am ersten Lebenstag erhielten verstarben (nur drei von zehn überlebten). Es gab jedoch auch Patienten, welche die maximale iNO-Dosis erst am achten Lebenstag erhielten und überlebten. Nichtsdestotrotz lässt sich möglicherweise ein Zusammenhang zwischen dem Überleben der Patienten und der durchschnittlichen Dauer der iNO-Behandlung ausmachen. Denkbar wäre, dass die überlebenden Patienten mit einer durchschnittlichen iNO-Therapiedauer von sieben Tagen, im Vergleich zu den verstorbenen Patienten ihre deutlich besseren arteriellen Sauerstoffpartialdrücke (PaO_2) und Sauerstoffsättigungswerte aufgrund der iNO-Therapie beibehalten konnten und somit eine Verbesserung des *Outcomes* erfahren haben. Eine weitere Möglichkeit ist, dass ein geringerer Ausprägungsgrad der pulmonalen Hypertonie ein verbessertes *Outcome* und somit eine größerer Überlebenschance mit sich zog. Die Studienergebnisse von Okuyama et al. und Iocono et al. unterstreichen diese These (Okuyama et al. 2002, Iocono et al. 1999). Ein statistischer Vergleich zwischen der Behandlungsdauer der überlebenden und verstorbenen Patienten gestaltet sich aufgrund der großen Streuung um den Mittelwert bei den verstorbenen Patienten schwierig, so dass sich hieraus keine eindeutige Aussage ableiten lässt.

Für zukünftige Arbeiten könnte es möglicherweise zur Konkretisierung der Richtung und damit verbesserten Vorhersagbarkeit der Mortalität hilfreich sein, den Tag der maximalen medikamentösen Therapie in Kombination mit dem Status und der Dosishöhe einen weiteren Parameter hinzuzufügen. Denkbar wäre hier beispielsweise der Operationszeitpunkt zur Filterung der postpartalen klinischen Stabilität der Patienten. Dies

find in dieser Arbeit keine Berücksichtigung. Die Ergebnisse lassen in ihrer Summe vermuten, dass eine iNO-Behandlung im Hinblick auf das *Outcome* der behandelten Patienten keinen auf den ersten Blick erkennbaren Benefit zeigt.

Daher könnte auch rückfolgernd geschlossen werden, dass die Behandlung zur Verbesserung der Oxygenierung durch Reduktion der pulmonalen Hypertension alleiniger oder sogar als Maßnahme im Allgemeinen nicht suffizient bei Patienten mit CDH ist. Unsere Resultate stimmen teils mit verschiedene Studien überein (The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS) 1997, Finn und Barrington 2000, Smith et al. 2002), bei welchen sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede durch die iNO-Behandlung zeigte, teils bestehen differierende Ergebnisse mit signifikantem Anstieg des PaO_2 unter der Therapie (Somaschini et al. 1999, Smith et al. 2002). Eine Verbesserung in der Mortalitätsrate zeigten Kim et al. mit besonderem Augenmerk auf den postoperativen Verlauf durch eine unterstützende iNO-Therapie (Kim et al. 2007). Dieses Resultat deckt sich nicht mit den Ergebnissen unserer Arbeit. Wir konnten keine Unterschiede zwischen den Patienten mit postnataler iNO-Behandlung und einer Verbesserung in der Überlebensrate im Vergleich zu den Patienten, welche dieser Therapie nicht unterzogen wurden feststellen.

Einige Details in der Betrachtung könnte die Diskrepanz der unterschiedlichen Studienergebnisse erklären (The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS) 1997, Finn und Barrington 2000, Smith et al. 2002, Somaschini et al. 1999, Kim et al. 2007). So ist unter anderem nicht die Größe des Defektes mitberücksichtigt worden. Vorstellbar wäre, dass ein kleiner Defekt im Zwerchfell sich durch eine primäre Naht ohne zusätzlich eingebrachtes Fremdmaterial leichter verschließen lässt und die postoperativen Blutgaswerte sich unter der iNO-Behandlung rasch stabilisieren würden. Die pulmonologische und hämodynamische Gesamtsituation der Patienten hätte hier von Beginn an einen besseren Ausgangsstandpunkt. Eine weitere nicht berücksichtigte Variable, welche jedoch sicherlich nicht unerheblich für die spätere Vorhersagbarkeit der Mortalität ist, ist der Operationszeitpunkt. Je eher ein noch eher instabilerer Patient einer Operation unterzogen wird umso diffiziler sind sein postoperatives *Outcome* und die dazugehörigen Umgebungsvariablen (arterielle Blutgaswerte, SaO_2) in Unterstützung durch eine iNO-Behandlung. Diese zusätzlichen Parameter fanden in der Auswertung unsere Arbeit keine Berücksichtigung. Es gilt jedoch zur möglichen Optimierung diese Umgebungsdaten in zukünftigen Arbeiten bezüglich der iNO-Behandlung mit zu berücksichtigen.

Interessant sind die Studien von Muratore und Wilson und Shah et al., bei welchen zwar unter der Therapie ein Anstieg der Oxygenierung gesehen wurde, dieser jedoch aufgrund einer Tachypylaxie ab einer Dosis von 20 ppm nur kurz persistierte (Muratore und Wilson 2000, Shah et al. 1994). In unseren Resultaten zeigt sich keine signifikante Verbesserung in den Oxygenierungs-Werten unter der Behandlung mit iNO.

Die überlebenden Patienten wiesen im Mittel jedoch ebenfalls eine deutlich geringere Dosierung auf als die Patienten welche verstarben (59,51 ppm vs. 18,70 ppm). Dies würde die Annahme von Shah et al. bezüglich einer Tachypylaxie damit keinem zusätzlichen Benefit unterstreichen.

Im Endergebnis lassen sich Tendenzen, wie z.B. höhere initiale arterielle PaO₂- und SaO₂-Werte und eine wesentlich kürzere Therapiedauer und Dosierungshöhe bei den überlebenden Patienten feststellen. Unterschiede in der Mortalität werden je nach Studienlage unterschiedlich beurteilt. In der Mehrzahl der Fälle zeigen die Ergebnisse keinen wesentlichen andauernden Benefit zwischen den Patienten mit und ohne iNO-Therapie.

Durch die Schwere der Erkrankung und den damit einhergehenden postnatalen Problematiken im Besonderen im Bezug auf die Kreislaufstabilisierung und pulmonale Komplikationsbehaftung setzten wir in unserer Arbeit die Behandlungsdauer mit Katecholaminen in Korrelation zum späteren Gedeihen und der späteren Lungenfunktion der Patienten. Hierzu zogen wir die Gewichts- und Grössenperzentilen bei Geburt von allen Patienten sowie die Perzentile des aktuellen Body-mass-Index und die ermittelten Lungenfunktionswerte der überlebenden und für unsere Arbeit einbestellten Patienten heran. Katecholamine werden, unter anderem zur hämodynamischen Stabilisierung (Blutdruck, Herzfrequenz, Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes) eingesetzt. Des Weiteren können durch die Wahl der gegebenen Katecholamine (z.B. Dobutamin) intrapulmonale Shunts geöffnet und die Ventilation der Lunge verbessert und unterstützt werden.

Unter der Annahme, dass die medikamentöse Therapie einen nicht unbeträchtlichen Einfluss auf die Gewichtsentwicklung und spätere Lungenfunktion haben könnte, muss dieser Aspekt herausgearbeitet werden, da er das Gesamtbild und das Verständnis vervollständigt.

Dies ist auch deshalb sinnvoll, da die Studienlage in einigen Punkten noch kontrovers diskutiert wird.

Die Korrelation zwischen der Gewichtspersentile und der Dauer der Behandlung mit Katecholaminen zeigt in unsere Studie einen schwach positiven linearen Zusammenhang ($r= 0,229$), wohingegen die Grössenpersentile einen negativen Zusammenhang zur Dauer der Katecholamintherapie zeigt ($r= -0,139$).

Denkbar wäre, dass eine aufgrund der pulmonalen Hypertonie durchgeführte langandauernde Behandlung mit Katecholaminen zur Verbesserung der Hypoxämie und systemischen Kreislaustabilisierung durch den vom Körper benötigten erhöhten Energiebedarf zu einer negativen Entwicklung des Längenwachstums führt. Ein isoliert vermindertes Längenwachstum bei unauffälliger Gewichtsentwicklung (positive gleichsinnige Korrelation zwischen dem Gewicht und der Dauer der Katecholamintherapie) könnte möglicherweise auf andere Faktoren, wie z.B. einer schon intrauterin bestehenden Wachstumsverzögerung zurückzuführen sein. Postnatal wäre hier ein Fortbestehen der Wachstumsverzögerung über einen längeren Zeitraum aufgrund der pulmonologischen Pathologie mit erhöhtem Energieverbrauch mit Koppelung an eine z.B. zusätzlich erforderliche spezielle Nahrungsergänzung denkbar. Ein Gedankengang bezogen auf eine positive Gewichtsentwicklung ist, dass eine kurze Behandlung mit Katecholaminen zu einer schnelleren Kreislaufstabilisierung und Aufhebung der Hypoxämie mit einer Verbesserung der physischen Belastungsfähigkeit führt. Hierdurch könnten die Energiereserven rascher wieder aufgefüllt werden und die Patienten so stetig an Gewicht zunehmen. Allerdings gilt es zu bedenken, dass diese postnatale positive Gewichtsentwicklung möglicherweise von vorübergehendem Charakter ist. Ursächlich hierfür sind zusätzlich durchgeführte therapeutische Maßnahmen, wie z.B. eine hochkalorische Nahrung und/-oder ergänzend zu der oralen- auch eine erhöhte Nahrungszufuhr mittels einer gastroösophagealen Sondierung. In der Weiterführung kann dies zu einer Stagnation oder sogar einer Umkehr in eine negative Gewichts Bilanz nach Beendigung dieser Maßnahmen in den nachfolgenden ersten Lebensjahre bis hin zum Schulkindalter oder der Pubertät führen. Erklärungen die in den bisher dazu publizierten Studien diskutiert werden sind z.B. die Entwicklung einer oralen Aversion oder zusätzliche Begleiterkrankungen, wie z.B. ein gastroösophagealer Reflux mit im Verlauf erforderlicher operativer Versorgung ((Muratore et al. 2001, Van Meurs et al. 1993, Lund et al. 1994)).

Diese Überlegungen aus den oben genannten Studien stimmen mit der in unserer Arbeit gesehenen negativen Korrelation zwischen der Persentile des Gewichtes bei Geburt und der späteren Persentile des BMI ($r= -0,244$) überein. Eine Stabilisierung des Gewichtes

könnte nach Behebung der zuvor beispielhaft genannten Parameter im späteren Verlauf des Lebens zu einer normalen oder nahe normalen Perzentile des BMI führen. Indirekt mag die positive Korrelation zwischen der Grössenperzentile bei Geburt und der Perzentile des BMI schon hierauf hinweisend sein. Es kann davon ausgegangen werden, dass mit einer Stabilisation des Gewichtes auch das Längenwachstum positiv beeinflusst wird und somit Rückschlüsse auf den späteren BMI geben könnte. Shew et al. zeigten, dass die hohe Morbidität und Mortalität unter anderem auf dem unspezifischen Verlust von endogenen Speichern und dem hohen Grundumsatz begründet ist. Im Resümee unterdrücke eine angemessener Zufuhr von diätetisch zugefügten Kalorien zwar nicht die Stoffwechsellage bewirke jedoch einen Aufbaustoffwechsel und dadurch ein kontinuierliches Gedeihen. Ein Übermaß einer diätetischen Kalorienzufuhr fördere dahingegen lediglich eine ansteigende CO_2 -Produktion. Unklar ist allerdings welche Gesamtzufuhr als angemessen und welche als übermäßig deklariert wird (Shew et al. 1999a, Shew und Jaksic 1999b).

Naik et al. sehen ebenso in der erhöhten Atemfrequenz und der daraus resultierenden Erhöhung der Atemwegsarbeit eine begrenzte Leistungsfähigkeit bei der Nahrungsaufnahme (Naik et al. 1996). Zudem zeigen sich laut Fasching et al. eine geringe Motilität des Zwerchfells mit einem erhöhten Risikofaktor für die Inzidenz eines gastroösophagealen Reflux (Fasching et al. 2000). Führt man diesen Gedankengang weiter fort, so könnten diese Veränderungen zum einen durch den gastroösophagealen Reflux zum anderen durch eine Beeinflussung der pulmonalen Ventilation mit schnellerer physischen Erschöpfung und vermehrtem Energieaufwand zu einer Gedeihstörung führen.

Bezüglich der Lungenfunktionswerte in Korrelation mit der medikamentösen Dauer der Katecholamintherapie der Gewichts- und Grössenperzentile zeigten die Daten für das FEV_1 und MEF_{25} einen negativen, die anderen Werte einen positiven linearen Zusammenhang. Eine normale Gewichts- und Grössenperzentile (5-95. Perzentile) könnte dazu beitragen, dass die Lungenentwicklung bei Geburt trotz CDH komplettierter ist und die Lungenfunktion im späteren Lebensalter im eher normalen Bereich liegt. Bei Kindern, welche mit dem Gewicht- und der Größe unterhalb dieser Norm liegen und aufgrund einer langandauernden Katecholamintherapie deutlich instabilere pulmonale (z.B. schwere Hypertonie) und systemische Kreislaufverhältnisse aufweisen, könnte die Entwicklung der Lunge bei Funktionsmessungen pathologische Werte z.B. auch im Rahmen einer Ventilationsstörung aufzeigen. Hierauf deutet die negative Korrelation der beiden Variablen MEF_{25} und FEV_1 in Zusammenschau mit der Therapiedauer hin. Diese These, wird von unterschiedlichen Studien unterstrichen (Peetsold et al. 2009, Wung und

Stolar 2006). Wung und Stolar zeigten, dass der gesteigerte Energieverbrauch eher die Gewichts-, als die Längenentwicklung beeinflusst (Wung und Stolar, 2006). Daher sei ein Gewichtsanstieg grob stellvertretend für die Qualität der Lungenfunktion (Koumbourlis et al. 2006).

Ijsselstijn et al. stellten fest, dass bei Lungenfunktionsuntersuchungen von Patienten mit CDH eine milde Obstruktion mit Betonung der peripheren Atemwege vorlag. Diese Beobachtung konnte ebenso innerhalb der ersten sechs Lebensmonate von Koumbourlis et al. gesehen werden (Ijsselstijn et al. 1997, Koumbourlis et al. 2006).

Die meisten Lungenfunktionswerte normalisierten sich jedoch zwischen dem 13-24. Lebensmonat signifikant, mit Ausnahme des maximalen expiratorischen Flusses, welcher sich zwar verbesserte, jedoch nach wie vor unterhalb der Normwerte lag. Marven et al. zeigten bei Patienten, welche im höheren Lebensalter (7,3-16,9 Jahre) mittels Lungenfunktion nachuntersucht wurden, in der Gesamtschau eine normale Lungenfunktion. Das FEV₁, die funktionelle Vitalkapazität (VC), der maximale expiratorische Fluss bei 25% (MEF₂₅) und bei 25/50/75 % auszuatmender Vitalkapazität (MEF₂₅₋₇₅) fielen jedoch bei den Patienten mit CDH niedriger als in der Kontrollgruppe aus. Die totale Lungenkapazität lag hingegen im Normbereich (Marven et al. 1998). Verschiedene Studien haben im Ergebnis gezeigt, dass die zuvor gemessenen Unterschiede am ehesten nicht auf einer Obstruktion, sondern möglicherweise durch ein niedrigeres Lungenvolumen bei den CDH Patienten bedingt sein könnten. CDH Patienten, welche an zwei unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten nach der Geburt betrachtet wurden, zeigten Auffälligkeiten (signifikant niedrigeres Verhältnis zwischen der Zeitdauer bis zum Erreichen des expiratorischen Spitzenflusses und der Expirationszeit, signifikant höhere Atemfrequenz, systemischer Atemwegswiderstand und Lungen-Clearance-Index), welche am ehesten auf einer persistierenden Verminderung der Luftdurchlässigkeit im Bereich der unteren Atemwege und einer inhomogenen Beatmung beruhen (Ijsselstijn et al. 1997, Koumbourlis et al. 2006, Marven et al. 1998, Dotta et al. 2007).

Eine nur kurzzeitig erforderliche Katecholamingabe könnte aufgrund der initial rasch zu stabilisierenden pulmonalen und systemischen Perfusion und einem zeitnah eingeleiteten Operationszeitpunkt zu einer verringerten Beatmungsdauer und zügigeren Stabilisierung der pulmonalen Situation führen. Somit hat die Therapiedauer für das *Outcome* einen nicht unerheblichen gleichsinnig positiven Einfluss auf die spätere Lungenfunktion mit im Normwertbereich oder nahe dem Normwertbereich liegenden Werten.

Patienten mit niedrigen Gewichts- und Grössenperzentilen (siehe oben genannt) könnten bei z.B. bestehender Frühgeburtlichkeit eine längere Katecholamintherapie benötigen. Die Studie von Nair et al. würde diese Überlegung unterstreichen. Die dort ab dem Zeitpunkt der Geburt an fortlaufende Katecholamintherapie konnte bei einer messbaren Verbesserung der Ventilationskapazität zwischen dem dritten und vierten postoperativen Tag beendet werden (Nair et al. 1983). Dies deutet darauf hin, dass ein späterer Therapiebeginn und- oder eine kürzere Therapiedauer ein schlechteres *Outcome* hervorruft und sich negativ auf die schon bestehende pulmonale Hypertonie, Hypoxie und Azidose auswirkt und in der Weiterführung die spätere Lungenfunktion aufgrund einer prolongierten Rekonvaleszenz mit zurückbleibender nicht vollständig reversibler pulmonaler Remission beeinträchtigt. Es gilt zu bedenken, dass in der Studie keine Untersuchung der Kinder im späteren Lebensalter und somit kein Vergleich zwischen der initial gesehenen Verbesserung der Ventilationskapazität und der Lungenfunktion im Verlauf vorliegt. Des Weiteren bestehen keine Angaben zu den Gewichts- und Grössenperzentilen. Im Gegensatz dazu kommen Marven et al. bezüglich des Gedeihens zu einem anderen Ergebnis. Trotz im Normbereich liegender Größe,- Gewicht und BMI zeigte sich eine beeinträchtigte Lungenfunktion (verminderte pulmonale Ventilation, vorbestehende Reduktion des Lungenvolumens, permanenter Verlust der Lungenelastizität durch Emphyseme und minimiertem funktionellen Lungenvolumen) (Marven et al. 1998).

Wir nahmen weiter an, dass möglicherweise ein Zusammenhang zwischen der Mortalität, der Transportdauer der Patienten auf die Intensivstation, den dort erhobenen arteriellen Blutgaswerten und der späteren Morbidität im Bezug auf die Lungenfunktion bestehen könnte. Eine statistische Auswertung dieser Fragestellung konnte nicht vorgenommen werden, da die Datenlage im Besonderen für die Blutgaswerte nicht ausreichend war. Interessant hier wäre u.a. die Überlegung gewesen, ob ein schneller und zügig durchgeführter Transport auf die Intensivstation bei den Patienten, welche von den Kreislaufverhältnissen und den pulmonalen Gegebenheiten zeitnah zu stabilisieren waren, eine niedrigere Mortalitätsrate bedingten, als die Patienten mit einer langen Verweildauer, z.B. im Reanimationsraum bei instabiler Klinik und damit deutlich verzögerten und verlängerten Transportbedingungen auf die Intensivstation. Führt man diesen Gedanken weiter, so wäre es denkbar dass die PaO_2 -Werte bei Intensivstationsaufnahme umso niedriger und die PaCO_2 -Werte umso höher ausfallen, je länger die Verlegung auf die Intensivstation andauert. Dies könnte z.B. bedingt sein, durch eine Erschöpfung der Atemarbeit bei schwerer pulmonaler Hypertension mit einhergehender rechtsventrikulärer Voulmenbelastung, Rechts-links-Shunt, schwerer Azidose und Hypoxie. Bezüglich der im

späteren Verlauf durchgeführten Lungenfunktionsdiagnostik könnte diskutiert werden, ob eine lange Verlegungszeit auf die Intensivstation die Neigung zur Ventilationsstörung durch die ausgeprägte pulmonale Symptomatik mit nur zögerlicher Stabilisierung unter einer invasiv eingeleiteten Beatmung führt.

Zur weiteren Verdeutlichung und Beurteilung des *Outcomes* und der Mortalität nahmen wir als zusätzlichen Faktor die Variable einer verschobenen Herzachse hinzu. Bedingt durch die Herniation und die dadurch bestehende Lungenhypoplasie sowie die Verlagerung der intraabdominellen Organe in den Bauchraum kommt es zu dieser Verlagerung der Herzachse. Bei fünf unserer Patienten bestand keine verschobene Herzachse, drei dieser Patienten haben überlebt. Bei insgesamt 31 Patienten lag eine verschobene Herzachse vor, nur 15 überlebten. Es konnten keinen signifikanten Unterschiede ($p=0,183$) bezüglich der Mortalität zwischen den Patienten mit oder ohne eine verschobene Herzachse festgestellt werden. Dieses Resultat bezüglich der Mortalität deckt sich mit verschiedenen Studien (Kalache et al. 2007, Allan und Lockhart 1993, Laudy et al. 2003, Touloukian und Markowitz 1984, Mieghem van et al. 2009, Pflieger et al. 1995). Möglicherweise gilt es zu überlegen, ob die mediastinale Verlagerung der Herzachse als alleiniger Parameter zur Beurteilung des *Outcomes* ausreicht, da knapp die Hälfte unserer Patienten sowohl mit als auch ohne Verlagerung verstorben ist. Zudem könnten die Ergebnisse ebenfalls darauf hindeuten, dass eine Verlagerung der Herzachse möglicherweise wenig oder keinen Einfluss auf das spätere *Outcome* hat. Prodhan et al. zeigten, dass auch das Ausmaß des Abweichungsgrades, trotz eines signifikant höheren Abweichungsgrades der Herzachse bei den verstorbenen Patienten in der Gesamtschau keinen Mortalitätsunterschied zwischen den Patienten ergab (Prodhan et al. 2010). Entgegen den Resultaten aus anderen Arbeiten, zeigten Studien von Dommergues et al., Adzick et al. und Thébaud et al., ein sehr schlechtes *Outcome* bei vermindertem cardioventrikulären Index und Erstdiagnose der CDH vor der 25. Schwangerschaftswoche. Desweiteren einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Mortalität, dem Vorhandensein eines Polyhydramnions, einer Verlagerung des Magens in den Thoraxbereich und einer großen Verlagerung des Mediastinums (Dommergues et al. 1996, Adzick et al. 1989, Thébaud et al. 1997). Es gilt hier allerdings verschiedene Aspekte zu bedenken. Da in den letztgenannten Studien teilweise mehr als drei Variablen, welche im Ergebnis mit der Mortalität eine statistische Signifikanz zeigen zueinander in Beziehung gesetzt werden, ist die Vergleichbarkeit zu den Arbeiten der anderen Autoren und den Ergebnissen unserer Arbeit mit Abstand zu betrachten. Zudem muss ebenfalls berücksichtigt werden, dass keine der ausgewählten Variablen explizit auf die Verlagerung der Herzachse abzielt, sondern die Verlagerung des Mediastinums im

Allgemeinen betrachtet wird. Im Resümee stellt sich die Frage, ob die Variable der verschobenen Herzachse ein valider Parameter zur Beurteilung des späteren *Outcomes* der Patienten darstellt. In Betrachtung der oben genannten Ergebnisse bezüglich der Mortalität scheint diese Variable eher weniger geeignet zu sein.

Zusätzlich haben wir zur Herausarbeitung möglicher Unterschiede im *Outcome* die Lokalisation der Leber in Beziehung zur Mortalität und den in der Untersuchung bestimmten Lungenfunktionswerten gesetzt. Wir möchten die Betrachtungsweise für unsere Datenlage darstellen, obwohl bereits einige Studien diesen Punkt aufgegriffen haben. In unserer Arbeit befand sich bei der Mehrzahl der Patienten die Leber im Thoraxraum (22 intrathorakale Leberherniationen vs. 11 normal lokalisierte Organe).

Von den Patienten mit intrathorakaler Lage der Leber sind annähernd die Hälfte (10) der Patienten verstorben. Bei den elf Patienten mit physiologischer Lokalisation verstarben hingegen nur drei Patienten. Bei zwei Patienten bestand zwar eine physiologische Lage des Organs, hier lagen jedoch keine Angaben zum Status vor. Von insgesamt fünf Patienten bei denen die Lokalisation der Leber aus den uns vorliegenden Aufzeichnungen nicht hervorging und somit nicht bekannt war, haben zwei Patienten überlebt. Bei einem der Patienten lagen neben der nicht bekannten Lokalisation der Leber auch keine Angaben zum Status vor. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Mortalität zwischen den Patienten mit intrathorakalem Sitz der Leber und denen mit physiologischer Lokalisation ($p = 0,187$). Dies stimmt mit den Ergebnissen einiger schon publizierten Studien überein (Fumino et al. 2005, Kalache et al. 2007), wohingegen andere Studien zu abweichenden Ergebnissen gelangten. In diesen Studien wurde eine signifikant höhere Mortalitätsrate bei den Patienten mit einer Herniation der Leber in den Thorax festgestellt (Hedrick et al. 2007, Jani et al. 2006, Nahom et al. 2006, Worley et al. 2009, Albanese et al. 1998, Migliazza et al. 2007, Kitano et al. 2005, Mullassery et al. 2010). Die Divergenz der Definition einer Leberherniation im Allgemeinen sehen Cannie et al. als problematisch an. Einige Studien definieren die Leber schon als intrathorakal, sobald sich irgendein Anteil der Leber oberhalb der normalen diaphragmalen Ebene befindet, andere hingegen nur dann, sobald ein großer Anteil der Leber im Thorax liegt. Dadurch wird die Vergleichbarkeit verschiedener Studien erschwert (Cannie et al. 2008). Trotz nicht vorliegender Signifikanz ist aus unseren Daten ersichtlich, dass die Anzahl der verstorbenen Patienten mit Herniation der Leber deutlich höher liegt. Dies könnte durch verschiedene Faktoren bedingt sein. Unter anderem könnte z.B. die Größe des Defektes mit einer erhöhten Kompression der ipsilateralen Lunge und damit einhergehender Beeinträchtigung der Gefäßsituation den Ausschlag geben. Ebenso ist eine durch die Herniation höhere Belastung des systemischen Kreislaufs und den damit einhergehenden

Folgeerscheinungen im Vergleich zu den Patienten mit physiologischer Lokalisation denkbar.

Diese Komponenten könnten möglicherweise bei den verstorbenen Patienten mit bestehender Verlagerungen Leber in den Thoraxraum für deren Ableben ausschlaggebend gewesen sein.

In der Deskription zwischen den Lungenfunktionsparametern und der Lokalisation der Leber ergaben sich bei den spirometrischen Daten (FEV_1 , FEV_1/VC und MEF_{25}) und einer physiologischen Lokalisation der Leber ein MW zwischen 88,6-109,6%.

Bei denen mit Leberherniation im Besonderen für das FEV_1 und die FEV_1/VC im Vergleich ein nur marginal niedrigerer MW (85,1-105,9%). Bei den bodyplethysmographisch bestimmten Werten (RAW_{tot} , TGV-B, RV-B) wiesen die Patienten ohne Leberherniation niedrigere MW auf (64,0-142,5%) als mit Herniation 112,1-146,1%). Das FEV_1 und der Atemwegswiderstand scheinen im Mittel die größte Diskrepanz darzustellen (FEV_1 : MW 87,0% (SD $\pm 21,8$) mit Herniation vs. 103,8% (SD $\pm 12,8$) ohne Herniation; RAW_{tot} : MW 113,6% (SD $\pm 66,6$) mit Herniation vs. 64,0% (SD $\pm 11,3$) ohne Herniation. Der im Mittel leicht erhöhte Atemwegswiderstand bei den Patienten mit einer Herniation der Leber, welcher sich jedoch noch in den für unsere Arbeit definierten Normwertgrenzen bewegt (persönliche Mitteilung Herr Dr. Hinrichs 2008) und das FEV_1 welches ebenso noch innerhalb der Normwertgrenzen liegt (Hibbert et al. 1989) könnten möglicherweise auf eine obstruktive Komponente der Lungenfunktion hindeuten. Es gilt jedoch kritisch zu bedenken, dass die einzelnen weiter auseinanderliegenden MW der Lungenfunktionswerte (FEV_1 und RAW_{tot}) sicherlich im Zusammenhang mit einer Leberherniation nicht als alleiniges Kriterium zur Beurteilung einer Ventilationstörung ausreichend ist. Die nur leichten Unterschiede in den Mittelwerten könnten ebenso darauf hindeuten, dass eine Herniation der Leber in den Thoraxbereich nach stattgehabter Operation überwiegend unauffällige Daten oder nur bei einzelnen Parametern Auffälligkeiten in der Lungenfunktionsdiagnostik im Kindes,- Adoleszenz,- und Erwachsenenalter zeigt und somit in der Gesamtheit keinen negativen Einfluss auf die spätere Lungenfunktion hat. Dies stimmt mit den Ergebnissen der hierzu publizierten Studien überein (Hislop und Reid 1976, Koumbourlis et al. 2006). Der Gedankengang der in unserer Arbeit gesehenen Ergebnisse im Besonderen in Bezug auf die Betrachtung der einzelnen leicht auffälligen Lungenfunktionsparameter wird durch die Studie von Stefanutti et al. und Falconer et al. unterstrichen (Stefanutti et al. 2004, Falconer et al. 1990). In den Studien liegen die prozentual ausgegebenen Werte in der Gesamtschau aller Patienten im normalen Bereich. Die Einzelanalyse der Daten aus der Studie von Stefanutti et al.

ergab das Bild einer restriktiven, obstruktiven und gemischten Ventilationstörung. Stefanutti et al. vermuten, dass die obstruktive Ventilationsstörung aufgrund einer inkompletten funktionalen Genesung der Lunge durch einen iatrogenen Schadens durch die Beatmungsdauer sowie in einer weiterhin bestehenden verminderten Perfusion der Lunge auf der betroffenen Seite beruht. Die verminderte Perfusion sei möglicherweise als Reflexion des verminderten Wachstums der vaskulären und bronchialen Strukturen mit begleitender Verengung der peripheren Bronchien, einer verminderten Leistungsfähigkeit und damit als Hinweis auf eine fortbestehende Lungenhypoplasie anzusehen.

Falconer et al. nehmen als ursächlich für die Ventilationsstörung ein vermindertes Lungengewebe mit Überdehnung der Alveolen und daraus resultierendem frühem Verschluss der Atemwege an (Stefanutti et al. 2004, Falconer et al 1990).

Abschließend lässt sich sagen, dass die Variabilität der Lungenfunktion in Richtung einer annähernd normalen oder auch vorliegenden Ventilationsstörung nur indirekt Rückschlüsse auf das *Outcome* der Patienten zulässt. Die hierzu kontrovers diskutierten Ergebnisse der vorliegenden Studien (Lebensalter, ausgewählte Messwerte, zusätzlich aufgenommenen Umgebungsvariablen) unterstreichen diese Aussage, sodass die pulmonale Situation als Parameter eher separat betrachtet werden sollte.

Zur besseren Herausarbeitung und Beurteilung des *Outcomes* der Patienten zogen wir in der siebten Fragestellung unserer Arbeit die Dauer der Beatmung in Zusammenschau mit dem maximalen endexpiratorischen Druck (PEEP) und den in der Nachuntersuchung erhobenen Lungenfunktionsdaten heran.

Aufgrund der divergenten Ergebnisse der bislang vorliegenden Studien (Basek et al. 2008, Ijsselstijn et al. 1997) muss die Betrachtung noch umfänglicher und vollständiger sein. Die Dauer der Beatmung kann möglicherweise hinweisend auf die Schwere der pulmonalen Beeinträchtigung sein. In Zusammenschau mit der Lungenfunktion im Verlauf ist dieses von nicht unwesentlicher Bedeutung für die Morbidität der Patienten (siehe Fragestellung 7).

In der Korrelation zwischen der Beatmungsdauer, dem maximalen positiven endexpiratorischen Druck unter der Beatmung ($r = 0,381$, $p = 0,022$), dem FEV_1 ($r = -0,617$; $p = 0,033$) und dem gesamten Atemwegswiderstand ($r = 0,786$; $p = 0,012$) liegt ein signifikanter linearer Zusammenhang vor, ($p < 0,01$ und $p < 0,05$). Bei allen anderen Parametern besteht lediglich eine schwache positive oder negative Korrelation jedoch ohne Signifikanz. Im Vergleich zeigen sich bei den Verstorbenen im Mittel eine längere Beatmungsdauer (MW 33,1 Tage. vs. 25,0 Tage) und höhere Werte für den maximalen

PEEP (MW 10,1 cmH₂O vs. 7,9 cmH₂O). Es zeigte sich keine Signifikanz im Bezug auf die Mortalität. Dies stimmt mit anderen Publikationen überein (Wung et al. 1995). Zusammengefasst wurden hier aufgrund der mangelnden Datenlage und fehlenden Werte meist nur bivariate Analysen durchgeführt. Sinnvoller wären multivariate Analysen, die aufgrund der oben genannten Gegebenheiten nicht möglich waren. Aufgrund der oben genannten geringen Datenlage lässt diese in der Auswertung nur den Zusammenhang zweier Merkmale (bivariat) zu.

Bei dieser Betrachtung können jedoch „Scheinkorrelationen“ (siehe unten im Text) auftreten, wohingegen man durch eine multivariate Analyse das Zusammenwirken aller in unserer Fragestellung einfließenden Merkmale hätte untersuchen können.

Eine These wäre, dass eine längere Beatmung einen im Verlauf höheren PEEP aufgrund eines sich entwickelnden Barotraumas und der vorbestehenden Pathologie der Lunge (reduziertes Lungenvolumen, reduzierte Anzahl der Alveolen, etc.) je nach Ausmaß der Lungenhypoplasie zu einer dauerhaft anhaltenden Schädigung der Lunge führt. Nagaya et al. zeigen analoge Resultate (Nagaya et al. 1996). Dies könnte einen Hinweis auf eine mögliche obstruktive Komponente der Atemwege im späteren Verlauf geben. Hierauf deutet die negative Korrelation zwischen der Beatmungsdauer und dem FEV₁, (signifikant), dem maximalen PEEP und FEV₁ sowie die positive Korrelation der Beatmungsdauer und des RAW_{tot} (signifikant) hin. Eine längere Dauer der Beatmung und ein hoher maximaler PEEP würden somit zu einem verminderten FEV₁ und einem höheren Atemwegswiderstand führen. Auch in der bislang zu diesem Thema publizierter Studienlage wird die negative Korrelation zwischen dem FEV₁ und der Dauer der Beatmung gesehen (Stefanutti et al. 2004). Obwohl unsere Korrelationsergebnisse keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Beatmungsdauer und den weiteren Lungenfunktionswerten zeigen, schließt sich der initiale Gedankengang hier nahtlos an. Somit würde eine längere Beatmungsdauer zu einem erniedrigten FEV₁/VC und MEF₂₅ (negative Korrelation) führen, wohingegen das TGV-B und das RV-B erhöht sind (positive Korrelation). Zwischen dem PEEP und den anderen Lungenfunktionswerte bestehen linear positive Zusammenhänge. Keiner der Zusammenhänge ist allerdings statistisch signifikant. Ein hoher PEEP könnte im Verlauf normale bis erhöhte Werte für den Tiffeneau-Index, das MEF₂₅, RV-B, TGV-B und RAW_{tot} nach sich ziehen. Dies würde auf eine eher obstruktive Ventilationstörung hindeuten. Ursächlich hierfür könnte eine Rarefizierung des Lungengewebes durch überblähte alveoläre, teils emphysematöse Bereiche mit einer erhöhten Sensibilität und damit Morbidität für Erkrankungen der Atemwege sein. Unser Resultat stimmt in der Gesamtschau mit der bisher vorliegenden

Studienlage weitestgehend überein (Ijsselstijn et al. 1997, Naik et al. 1996, Dinger et al. 2000).

Wir nahmen an, dass der FiO_2 -Level unter Beatmung ein weiterer Aspekt ist, der zur besseren Beurteilung der Mortalität beitragen könnte. Die inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO_2) wurde in Bezug auf die Mortalität in vorhergehenden Arbeiten in Zusammenhang mit anderen Parametern bereits erwähnt und beurteilt (Ehrén et al. 1992, Nakayama et al. 1991, Azarow et al. 1997, Migliazza et al. 2007).

Allerdings wurde die inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO_2) nicht gesondert, sondern stets in Zusammenschau mit weiteren Variablen betrachtet. Dieser Punkt ist bisher unzureichend geklärt. Unsere Arbeit kann in der gezielten Betrachtung der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (FiO_2) dazu beitragen Rückschlüsse auf die pulmonale Situation und den Schweregrad bzw. den Ausprägungsgrad der CDH zu ziehen.

Hierzu unterteilten wir die FiO_2 -Level in unterschiedliche Niveaus ($<0,8$, $<0,6$ und $<0,4$). Diese wurden in Zusammenhang mit dem Lebenstag an welchem dieses Niveau erreicht wurde und dem Status der Patienten gesetzt. Die dreizehn Patienten, welche zu keinem Zeitpunkt ein FiO_2 -Niveau unter 0,4; 0,6 oder 0,8 erreichten verstarben. Achtzehn Patienten mit einem FiO_2 unter 0,4 überlebten, vier verstarben. Das bedeutet, dass die meisten der Patienten, welche im Verlauf der Beatmung mit dem inspiratorischen Sauerstoffanteil auf ein Niveau von unter 40% sanken überlebten. Die Mehrzahl der überlebenden Patienten erreichten eine rasche Reduktion des FiO_2 -Niveaus mit Punktum Maximum innerhalb der ersten 48 Stunden. Bisher publizierte Studiendaten stimmen mit unseren Ergebnissen überein (Ehrén et al. 1992, Nakayama et al. 1991, Azarow et al. 1997, Touloukian und Markowitz 1984, Migliazza et al. 2007). Eine mögliche Schlussfolgerung ist, dass die Patienten mit deutlich höherem Bedarf der inspiratorischen Sauerstofffraktion unter der Beatmung eine schwerwiegendere pulmonale Hypoplasie und damit einhergehenden Pathologie innehatten als solche mit einem deutlich niedrigeren Bedarf an zusätzlichem Sauerstoff. In der weitergeführten Überlegung könnte die hohe Sauerstoffinsufflation auf einen größeren Defekt der CDH hinweisen, sodass hierdurch die pulmonale Situation nicht ausreichend stabilisiert werden konnte und somit der Bedarf zusätzlichem Sauerstoff weiterhin fortbestand. Dies könnte zu der hohen Mortalität in Zusammenschau mit den weiteren Umgebungsbedingungen geführt haben.

In Fragestellung neun korrelierten wir mögliche Zusammenhänge zwischen den Größen- und Gewichtsverhältnissen zu unterschiedlichen Messzeitpunkten in Abhängigkeit des

maximalen endexpiratorischen Druckes, um so mögliche Rückschlüsse auf die spätere Morbidität der Patienten ziehen zu können. In der Korrelationsanalyse zwischen dem maximalen positiven endexpiratorischen Druck unter der Beatmung und der aktuellen Perzentile des BMI (aktueller Verlaufsparemeter) liegt kein auf dem Korrelationsniveau von 0,05 und 0,01 statistisch signifikanter linearer Zusammenhang vor ($r = -0,406$, $p = 0,119$, $n = 16$). Die Regressionsanalyse ergab einen Determinationskoeffizienten von 0,299. Somit können nur 23,0% der Varianz der Perzentile des BMI durch die weiteren Umgebungsvariablen (Gewichts- und Größenperzentile bei Geburt) erklärt werden ($p = 0,436$; $F = 0,990$).

Eine statistische Signifikanz konnte bei keinem Parameter gesehen werden. Allerdings lässt sich anhand des standardisierten Regressionskoeffizienten (Beta-Wert) zeigen, dass die Perzentile des Gewichtes zum Zeitpunkt der Geburt den größten Einfluss auf den späteren Verlauf der BMI-Perzentile hat (Beta-Wert = $-0,28$; $T = -0,89$; $p = 0,40$).

Die Größenperzentile (Beta-Wert = $0,23$; $T = 0,70$; $p = 0,50$) und der maximale PEEP (Beta-Wert = $-0,21$; $T = -0,60$; $p = 0,56$) zeigen einen geringeren Einfluss auf die Perzentile des BMI. Der negative lineare Zusammenhang zwischen der Perzentile des Gewichtes und der Perzentile des BMI lässt sich dahingehend interpretieren, dass eine spätere niedrige Perzentile des BMI nicht im Umkehrschluss auch eine niedrige Gewichtsperezentile bei Geburt bedingt. Diese liegt sogar im Gegenteil bei Geburt im normalen bis sogar ansteigendem Bereich.

Da sich der Betrag des Regressionskoeffizienten (B) zwar von 1 unterscheidet, jedoch nahe 0 liegt, muss angenommen werden, dass die Variablen der Gewichtsperezentile und des maximalen PEEP nur einen geringen Einfluss auf die Perzentile des BMI haben. Anders sieht es bei dem Koeffizienten (B) der Größenperzentile aus. Hier besteht ein positiver linearer Zusammenhang, sodass angenommen werden kann, dass eine normale bis erhöhte Größenperzentile bei Geburt eine positive Auswirkung auf die spätere Perzentile des BMI bedingt. Allerdings besteht auch hier nur ein geringer Einfluss bei einem Koeffizienten von 0,23. Dies bestätigt auch die Regressionsanalyse, wie bereits oben beschrieben. In der Beurteilung könnte der negative Zusammenhang in der Korrelation ($r = -0,406$) zwischen der Perzentile des BMI und dem maximalen endexpiratorischen Druck darauf hindeuten, dass ein hoher PEEP im Rahmen einer protrahierten Beatmung eine niedrigere Perzentile des BMI durch den hohen Energieumsatz und Grundumsatz im Verlauf bewirkt. Dies mag bezogen auf die Beatmung auf der damit verbundenen erhöhten Gefahr eines Barotraumas, dem Risiko einer Lungenüberblähung mit pulmonaler Instabilität sowie einer vermehrten Belastung

des systemischen Kreislaufes bedingt sein. Eine Präzisierung der gewonnenen Daten (z.B. Hinzunahme des Gestationsalters) zur Verdeutlichung der Morbidität im Bezug auf das Gedeihen im Zusammenhang mit dem maximalen endexpiratorischen Druckes, könnte möglicherweise in weiterführenden Studien zur Ergebnisperfektionierung beitragen.

Verschiedene Studien unterstreichen unsere Überlegungen (Dinger et al. 2000, Muratore et al. 2001, Koumbourlis et al. 2006, Wung et al. 1995). Nicht berücksichtigt wird in der Fragestellung die Dauer des bestehenden maximalen PEEP. Es gilt jedoch bei allen Ergebnissen die fehlende statistische Signifikanz zu beachten.

Dies lässt mögliche Interpretationen auf zusätzliche uns nicht bekannte intervenierende Variablen (orale Aversion durch z.B. lange Beatmung), welche zu einer sogenannten Scheinkorrelation führen könnten zu. Die erste Überlegung zu der negativen Korrelation zwischen der BMI-Perzentile und der Höhe des PEEP trifft nur auf wenige der Patienten zu. Der positive lineare Zusammenhang zwischen der Grössenperzentile und der späteren Perzentile des BMI lässt vermuten, dass diese der späteren Perzentile des BMI entsprechend verlief und die Größe somit keinen negativen Einfluss/-Auswirkungen auf die spätere Gewichtsentwicklung hatte. Somit kann angenommen werden, dass das Längenwachstum trotz möglicher negativer Gewichtsentwicklung im Verlauf nicht wesentlich hiervon beeinflusst wird. Ein Erklärungsansatz von zusätzlich beeinflussenden Umgebungsfaktoren werden von Muratore et al. und Peetsold et al. angeboten. Im Ergebnis zeigten sie als unabhängige Variable für die beobachtete Gedeihstörung, eine Beatmung mittels ECMO, eine lange andauernde Sauerstoffabhängigkeit sowie eine orale Aversion der Patienten (Muratore et al. 2001, Peetsold et al. 2009). Stellt man die Daten der Grössenperzentile (positiver Zusammenhang) und der Gewichtsperzentile (negativer Zusammenhang) der Perzentile des BMI gegenüber, so lassen sich die gegensätzlichen linearen Zusammenhänge dahingehend deuten, dass ein niedrigeres Gewicht bei Geburt trotz normalen Größenverhältnissen zu Neonaten mit SGA (Small for Gestational Age) führte. Dies könnte aufgrund einer schon intrauterin vorliegenden negativen Gewichts Bilanz durch die erhöhte Belastung des systemischen Blutkreislaufes und gesteigerten Energieverbrauches hervorgerufen worden sein. Casaccia et al. stellten den Zusammenhang zwischen verschiedenen Variablen (Geburtsgewicht, Gestationsalter, APGAR-Wert nach 5 Minuten, pränatale Diagnose, Geschlecht, betroffene Seite des Zwerchfeldefektes, McGoon-Index) zur Bestimmung des Schweregrades- und der Prognose bei Patienten mit CDH dar. Im Ergebnis zeigte sich nur eine Signifikanz beim Geburtsgewicht und McGoon-Index ($p \leq 0,05$) unabhängig von der Mortalität (Casaccia et al. 2006). Auch Takahashi et al. zeigten signifikante

Unterschiede beim mittleren Geburtsgewicht zwischen zwei Gruppen (≤ 2500 Gramm; ≥ 2500 Gramm). Es bestanden jedoch keine Unterschiede beim Geschlecht, mittleren Gestationsalter und *Outcome* der Patienten (Takahashi et al. 2011).

In unserer letzten Fragestellung nahmen wir als zusätzliche Variable den operativen Status in Form einer erneut erforderlichen Operation mit hinzu. Dieser Faktor wurde den in der Nachuntersuchung ermittelten Lungenfunktionsdaten und dem Status der Patienten gegenüber gestellt.

Wir möchten diesen Punkt in unserer Arbeit auch deshalb besonders darstellen, da wir davon ausgehen, dass eine Re-Operation indirekt auch auf die Größe des Defektes hinweisend ist und daher ebenfalls auf die spätere Lungenfunktion Auswirkungen haben könnte. Dadurch kann eine mögliche Aussage bezüglich der Mortalität und Morbidität und damit des *Outcomes* der Patienten getroffen werden.

Es gibt einzelne Studien zur Operation mit nachfolgender Betrachtung der Lungenfunktion (Shochat 1987, Dotta et al. 2004, Nose et al. 2000). Studien zur Re-Operation (Nagata et al. 2015) liegen ebenfalls vor, jedoch ohne den Aspekt der Lungenfunktion ausreichend zu betrachten.

Betrachtet man die Anzahl der Patienten bei denen der Status bekannt ist und bei denen eine erneute Operation im Verlauf erforderlich war, so erkennt man, dass nur ein sehr kleiner Teil der Patienten (vier von 27) dieser Prozedur unterzogen werden musste. Von diesen überlebte auch nach eine Re-Operation über die Hälfte. Der Großteil unserer Patienten bedurfte keiner erneuten Operation. Mehr als die Hälfte (17) überlebte. Daher ist die statistische Aussagekraft möglicherweise aufgrund einer zu geringen Teststärke begrenzt. Das Ergebnis des Chi-Quadrat-Testes ($p = 0,09$) bei dem kein statistisch signifikanter Unterschied auf dem Niveau von $p \leq 0,05$ bestand, lässt uns annehmen, dass kein Mortalitätsunterschied zwischen den Patienten mit primär dauerhaft verschlossenem Zwerchfelldefekt und denen mit einer Revision des Defektes im Verlauf vorlag. Nicht beleuchtet wurden in dieser Fragestellung die Größe des diaphragmalen Defektes der Patienten und die Art der operativen Versorgung (primäre Naht/Fremdmaterial (z.B. Gore-Tex-Patch). Die Hinzunahme der Größe des Defektes könnte zukünftig als Prädiktor des *Outcomes* sehr gut geeignet sein. Zu einem differierenden Ergebnis kommen Wilson et al., Ehrén et al. und Bereton et al.. Patienten mit einem einfachen Verschluss des Zwerchfelldefektes wiesen eine höhere Überlebensrate auf, als solche bei denen das mit Einbringen von zusätzlichem Fremdmaterial erforderlich war (Wilson et al. 1997, Ehrén et al 1992, Bereton et al 1985).

In Zusammenschau der operativen Interventionen mit den aktuellen Lungenfunktionswerten zeigt die deskriptive Analyse unserer Daten, dass die gemittelten Werte für das FEV₁ (97,9%; SD ±19,6 vs. 68,3%; SD ±3,0), das FEV₁/VC (106,5%; SD ±14,6 vs. 112%; SD ±6,5) und den MEF₂₅ (91,3%; SD ±40,3 vs. 58,1%; SD ±0,4) bei den Patienten mit einer Operation für das FEV₁/VC im pathologischen Bereich (<76%) lagen. Bei Patienten ohne Operation lagen die MW im Normwertbereich. Bei den bodyplethysmographischen Werten stellen sich bei den Daten der Patienten ohne und mit einer erneuten Operation im Mittel keine pathologischen Werte dar.

Eine mögliche Interpretation könnte lauten: je größer die vorliegende Zwerchfellhernie, desto höher das Risiko einer im Verlauf auftretenden erneuten Herniation mit erforderlicher Re-Operation. Verfolgt man diesen Gedankengang weiter, so könnte dies bedeuten, dass je stärker die Ausprägung der Pathologie der Lunge ist, (z.B. Ausmaß der Lungenhypoplasie) eine umso höhere Wahrscheinlichkeit besteht, im späteren Lebensverlauf eine z.B. obstruktive Ventilationsstörung mit einer einhergehenden Reduktion der FEV₁/VC zu entwickeln. Als Kernaussage ließe sich dies so formulieren, dass je größer der zu verschließende Defekt im Zwerchfell und die mit der Grunderkrankung einhergehende pulmonologische Pathologie ist, desto eher besteht die tendenzielle Möglichkeit eine Ventilationstörung im späteren *Outcome* zu entwickeln. Bereton et al. und Vanamo et al. zeigten bei Patienten mit großer Zwerchfellhernie Atemstörungen.

Bei Vanamo et al. wiesen die Patienten, restriktive Ventilationsstörungen aufgrund einer Thoraxrigidität mit rückläufiger paradoxer Beweglichkeit des Diaphragmas und gemischte Ventilationsstörungen (Lungenhypoplasie mit dauerhaft reduziertem Lungenparenchym,- *Air trapping* der kleinen Atemwege,-sekundäre Obstruktion) der Atemwege auf (Bereton et al. 1985, Vanamo et al. 1996). Dieses Resultat unterstützt die Interpretation der in unserer Arbeit gesehen Ergebnisse im Bezug auf die Entwicklung einer späteren Ventilationsstörung.

5. Zusammenfassung:

Patienten mit kongenitaler Zwerchfellhernie zeigen trotz Behandlungsänderungen in den letzten Jahren weiterhin eine insgesamt hohe Mortalitätsrate. Der Schweregrad der Erkrankung hängt von mehreren Faktoren ab, wovon die ausschlaggebendsten am ehesten die pulmonale Hypoplasie sowie das Ausmaß und die Lokalisation des bestehenden Defektes sind. Ziel unserer Arbeit war es, eine verbesserte Beurteilung und Vorhersage des späteren *Outcomes* im Hinblick auf die Mortalität und Morbidität treffen zu können. Hierbei war insbesondere die pulmonologische Morbidität bei Kindern mit kongenitalen Zwerchfellhernien von Bedeutung. Um dieses Ziel zu erreichen, haben wir einen Fragebogen speziell für diese Arbeit entwickelt und als gewichtiges Instrument optimiert und ausgewertet. Um die Bedeutung und Aussagekraft der verschiedenen Faktoren, welche einen Einfluss auf die Erkrankung haben könnten zu verstehen, wurde der Fragebogen gezielt zur Beantwortung der benannten Zielsetzung ausgelegt. Wir haben verschiedene Parameter (z.B. Lungenfunktionsdaten, prä- und postoperative Blutgasdaten, medikamentöse Therapien, Beatmungsmodalitäten, Operation, etc.) zur Konkretisierung und Komplexierung ausgewertet, welche es uns ermöglichen sollten, das *Outcome* insbesondere mit Blick auf den pulmonologischen Aspekt besser einschätzen und vorhersagen zu können. Allerdings konnte kein einzelner Parameter zur verbesserten Prädiktion identifiziert werden. Zusätzlich führten wir Nachuntersuchungen der Patienten mittels Lungenfunktionsdiagnostik durch. Die Ergebnisse der einzelnen Fragestellungen dieser Arbeit liefern nicht immer eindeutige Hinweise, obwohl einige der betrachteten Faktoren in der Gegenüberstellung Anhaltspunkte für eine verbesserte Vorhersehbarkeit des späteren *Outcomes* liefern können (z.B. Gedeihen vs. Katecholamintherapie vs. Lungenfunktionsdiagnostik). Unsere Arbeit zeigt die Komplexität der Thematik von Patienten mit CDH und trägt zum besseren Verständnis bei. Die Tatsache, dass unserer Arbeit ein weitläufig gefasster Beobachtungszeitraum zugrunde liegt, beeinflusst die Ergebnisse. Vorstellbar ist, dass extern entbundene Patienten, aufgrund des instabilen Status das UKE nicht erreichten und somit nicht erfasst werden konnten. Diese mögliche Selektion bei Patienten aus einem lange zurückliegenden Beobachtungszeitpunkt schränkt die Beurteilbarkeit der Mortalität möglicherweise ein. Es werden zukünftig weitere Untersuchungen erforderlich sein, um die Bedeutung und die Zusammenhänge einzelner Faktoren und die Überlebenswahrscheinlichkeit besser verstehen und abbilden zu können.

5. Summary:

Patients with congenital diaphragmatic hernia continue to show an overall high mortality rate despite treatment changes in recent years. The severity of the disease depends on several factors, the most important are pulmonary hypoplasia and the extent and localization of the defect. The aim of our work was to improve the assessment and prediction of the later outcomes in particular regarding mortality and pulmonary morbidity in children with congenital diaphragmatic hernias. To achieve this aim we used a questionnaire that we specifically designed and optimized for this work. We used this tool in order to determine and verify the importance of the various factors that play a role in this disease and to address the aforementioned aim of this work. We analyzed various parameters (e.g., pulmonary function data, pre- and postoperative blood gas data, drug therapies, ventilation modalities, surgery, etc.) for concretization and complexation potentially allowing us to better assess and predict the outcome in particular with regard to pulmonology. Due to lack of statistical significance, we were not able to unambiguously identify an individual parameter regarding an improvement of prediction. Hence, we were not able to draw robust conclusions regarding the impact of individual parameters. In addition, we performed follow-up examinations of the patients by lung function diagnostics to complement and substantiate the aforementioned questionnaire. The results of the individual questions we addressed in this work are sometimes inconclusive. However, our results also show that some of the analyzed factors may be indicative for an improved predictability of the later outcome (e.g., thriving vs. catecholamine therapy vs. pulmonary function diagnostics).

In sum, our work contributes to a better understanding of this severe disease conditions and underlines the complexity of this topic. However, the fact that our work is covering a relatively long observation period may influence the result. Furthermore, a number of externally discharged patients may not have been able to reach the UKE due to the unstable status, and thus could not be included. This potential selection in patients may have affected the assessment of mortality. Further studies will be necessary to delineate and understand the meaning and complex relationships of individual factors and how they affect the probability of survival.

6. Abkürzungsverzeichnis

APGAR:	(A: Atmung, P: Puls, G: Grundtonus, A: Aussehen, R: Reflexe). Punkteschema zur Beurteilung des klinischen Zustandes/Anpassung von Neugeborenen. Durchführung eine, fünf, zehn Minuten postpartal. Null Punkte (Merkmal fehlt), ein Punkt (Merkmal ausgeprägt), zwei Punkte (Merkmal gut vorhanden). Maximale Punktzahl zehn.
MW:	Mittelwert.
SD:	Standardabweichung.
CDH:	kongenitale diaphragmatische Hernie.
FEV ₁ [Liter]:	forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde.
FEV ₁ /VC [Tiffeneau-Index]:	forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde im Verhältnis zur forcierten Vitalkapazität.
MEF ₂₅ [Liter/Sek]:	maximaler expiratorischer Fluss bei noch 25% auszuatmender Vitalkapazität.
MEF ₂₅₋₇₅ [Liter/Sek]:	maximaler expiratorischer Fluss bei noch 25/50/75% auszuatmender Vitalkapazität .
RAW _{tot} [kPa*s/Liter]:	gesamter Atemwegswiderstand in der Bodyplethysmographie.
Raw [kPa*s/Liter]:	Atemwegswiderstand. Druckdifferenz zwischen Mund und Alveole bei einer Atemstromstärke von 1 L/s.
TGV-B [Liter]:	thorakales Gasvolumen in der Bodyplethysmographie, welches sich endexpiratorisch noch in der Lunge befindet.

TGV [Liter]:	thorakales Gasvolumen, welches sich endexpiratorisch noch in der Lunge befindet.
ITGV [Liter]:	intrathorakales Gasvolumen, welches sich endexpiratorisch noch in der Lunge befindet. Enthält auch die gasgefüllten, aber nicht belüfteten intrathorakalen Räume.
RV-B [Liter]:	Residualvolumen in der Bodyplethysmographie. Volumen, welches sich nach maximaler Expiration noch in der Lunge befindet.
RV [Liter]:	Residualvolumen. Volumen, welches sich nach maximaler Expiration noch in der Lunge befindet.
TLC [Liter]:	totale Lungenkapazität. Gesamtes Lungenvolumen (RV+IVC).
RV/TLC Rate	Verhältnis Residualvolumen zur totalen Lungenkapazität.
FEV ₁ [%]:	prozentualer Anteil des Ist-Wertes des forcierten expiratorischen Volumen in einer Sekunde bezogen auf den Sollwert des Patienten in der Spirometrie [<82% pathologisch].
Ist%FEV ₁ [%]:	prozentualer Anteil des Ist-Wertes des forcierten expiratorischen Volumen in einer Sekunde bezogen auf den Sollwert des Patienten in der Spirometrie [<82% pathologisch].
FEV ₁ /VC[%]:	prozentualer Anteil des Ist-Wertes bezogen auf den Sollwert des Patienten in der Spirometrie für das Verhältnis forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde zur forcierten Vitalkapazität [<76% pathologisch].

Ist%FEV ₁ %/FVC[%]:	prozentualer Anteil des Ist-Wertes bezogen auf den Sollwert des Patienten in der Spirometrie für das Verhältnis forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde zur forcierten Vitalkapazität [<76% pathologisch].
MEF ₂₅ [%]:	prozentualer Anteil des Ist-Wertes bezogen auf den Sollwert des Patienten in der Spirometrie für den maximalen expiratorischen Fluss bei noch 25% auszuatmender Vitalkapazität [<60% pathologisch].
Ist%MEF ₂₅ [%]:	prozentualer Anteil des Ist-Wertes bezogen auf den Sollwert des Patienten in der Spirometrie für den maximalen expiratorischen Fluss bei noch 25% auszuatmender Vitalkapazität [<60% pathologisch].
Body RAW _{tot} [%]:	prozentualer Anteil des Ist-Wertes bezogen auf den Sollwert des Patienten in der Bodyplethysmographie für den gesamten Atemwegswiderstand [>150% pathologisch].
Ist% Body RAW _{tot} [%]:	prozentualer Anteil des Ist-Wertes bezogen auf den Sollwert des Patienten in der Bodyplethysmographie für den gesamten Atemwegswiderstand [>150% pathologisch].
Body TGV-B [%]:	prozentualer Anteil des Ist-Wertes bezogen auf den Sollwert des Patienten in der Bodyplethysmographie für das thorakale Gasvolumen [>130% pathologisch].
Ist% Body TGV-B [%]:	prozentualer Anteil des Ist-Wertes bezogen auf den Sollwert des Patienten in der Bodyplethysmographie für das thorakale Gasvolumen [>130% pathologisch].

RV-B [%]:	prozentualer Anteil des Ist-Wertes bezogen auf den Sollwert des Patienten in der Bodyplethysmographie für das Residualvolumen [$>162\%$ pathologisch].
Ist% RV-B [%]:	prozentualer Anteil des Ist-Wertes bezogen auf den Sollwert des Patienten in der Bodyplethysmographie für das Residualvolumen [$>162\%$ pathologisch].
ID:	Patientenidentifikationsnummer.
Patienten-ID:	Patientenidentifikationsnummer
iNO [ppm]:	inhalatives Stickstoffmonoxid.
PaO ₂ [mmHg]:	arterieller Partialdruck des Sauerstoffes in der Blutgasanalyse.
PaCO ₂ [mmHg]:	arterieller Partialdruck des Kohlenmonoxids in der Blutgasanalyse.
SaO ₂ [%]:	transcutan gemessene Sauerstoffsättigung im Blut.
FiO ₂ :	inspiratorische Sauerstoff-Konzentration, prozentualer Anteil der Sauerstofffraktion in der Inspiration. Ein FiO ₂ von 0,8; 0,6; 0,4 entspricht 80, 60 und 40 Vol.-%Sauerstoff im Inspirationsgas.
PaO ₂ /FiO ₂ -Ratio:	Verhältnis des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes zur Fraktion des eingeatmeten Sauerstoffes.
PEEP [cmH ₂ O]:	positiver Druck am Ende der Expiration unter Beatmung.
Re-Operation:	erneut erforderliche Operation.

BMI [kg/m ²]:	(Body-mass-Index):Körpergewicht dividiert durch das Quadrat der Körpergröße. (Hermanussen und Burmeister1999, Kronmeyer- Hausschild et al. 2001).
Lungen-Clearance-Index:	Maß für die Homogenität der Luftverteilung in den Bronchien gemessen mittels Fremdgaseinwaschung. Es handelt sich hierbei um den Quotienten aus dem kumuliertem expiratorischen Volumen und der funktionellen Residualkapazität. Sensitiver Marker für Veränderungen in den peripheren Atemwegen unter 2 mm Durchmesser (Ripper 2011).
McGoon-Index: Quotient	Maß für die Größe der zentralen Lungengefäße. aus dem linken- und dem rechten Pulmonalarteriendurchmesser dividiert durch den Durchmesser der Aorta descendens (Apitz 2002).
BGA:	Blutgasanalyse.
ECMO:	extrakorporale Membranoxygenierung.
V _T [Liter]:	Atemzugvolumen.
ERV [Liter]:	expiratorisches Reservevolumen. Das Volumen, welches am Ende der normalen Ausatmung noch maximal ausgeatmet werden kann.
IRV [Liter]:	inspiratorisches Reservevolumen. Das Volumen, welches am Ende der normalen Einatmung noch maximal eingeatmet werden kann.
IVC [Liter]:	inspiratorische Vitalkapazität. Das Volumen, dass maximal ein-bzw. ausgeatmet werden kann.
VC [Liter]:	ERV+VT+IRV= Vitalkapazität. Die Vitalkapazität ist definiert als Volumendifferenz zwischen maximaler Ein- und Ausatmung.

FETO:	fetoskopische endotracheale Okklusion.
BERA:	Hirnstammaudiometrie. Messung der frühakustisch evozierten Potentiale.
OAE:	Otoakustische Emissionen.
SGA:	<u>S</u> mall for <u>G</u> estational <u>A</u> ge.

7. Literaturverzeichnis

- Abbas, P., Cass, D., Olutoye, O., Zamora, I., Akinkuotu, A., Sheikh, F., et al. (2015). Persistent hypercarbia after resuscitation is associated with increased mortality in congenital diaphragmatic hernia patients. *J Pediatr Surg*, 50 (50), pp. 739-743.
- Adzick, N., Vacanti, J., Lillehei, C., O'Rourke, P., Crone, R., Wilson, J. (1989). Fetal diaphragmatic hernia: ultrasound diagnosis and clinical outcome in 38 cases. *J Pediatr Surg*, 24 (7), pp. 654-658.
- Albanese, C., Lopoo, J., Goldstein, R., Filly, R., Feldstein, V., Calen, P., et al. (1998). Fetal liver position and perinatal outcome for congenital diaphragmatic hernia. *Prenat Diagn*, 18 (11), pp. 1138-1142.
- Allan, L., Lockhart, S. (1993). Intrathoracic cardiac position in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.*, 3 (2), pp. 93-96.
- Al-Shanafey, S., Giacomantonio, M., Henteleff, H. (2002). Congenital diaphragmatic hernia: experience without extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Surg Int.*, 18 (1), pp. 28-31.
- Apitz, J. (2002). *Pädiatrische Kardiologie* (2. Ausg.). (J. Apitz, Hrsg.) Darmstadt, Deutschland: Steinkopff Verlag Darmstadt.
- Au-Yeung, J., Chan, K. (2003). Prenatal surgery for congenital diaphragmatic hernia. *Asian J Surg.*, 26 (4), pp. 240-243.
- Azarow, K., Messineo, A., Pearl, R., Filler, R., Barker, G., Bohn, D. (1997). Congenital diaphragmatic hernia--a tale of two cities: the Toronto experience. *J Pediatr Surg.*, 32 (3), pp. 395-400.
- Basek, P., S, B., Straub, D., Moeller, A., Baenziger, O., Wildhaber, J., et al. (2008). The pulmonary outcome of long-term survivors after congenital diaphragmatic hernia repair. *Swiss Med Wkly.*, 138 (11-12), pp. 173-179.
- Benachi, A., Chailley-Heu, B., Delezoide, A., Dommergues, M., Brunelle, F., Dumez, Y., et al. (1998). Lung growth and maturation after tracheal occlusion in diaphragmatic hernia. *Am J Respir Crit Care Med.*, 157 (3), pp. 921-927.
- Bereton, R., Kumar, D., Spitz, L. (1985). Diaphragmatic Hernia in Neonate. *Zeitschrift für Kinderchirurgie*, 40, pp. 75-79.

Bilik, R., Mazkeret, R., Achiron, A., Quint, Y., Shinhar, D., Vardi, A., et al. (2006). Better survival with congenital diaphragmatic hernia-is there a brake through? *Symposium Interdisciplinary Update on Congenital Diaphragmatic Hernia*.154, pp. 713-728. Department of Pediatric Surgery, Departement of Pediatrics Faculty of Clinical Medicine Mannheim, Univerity of Heidelberg, Germany: Monatsschrift Kinderheilkunde.

Bochdalek, V. (1848). Einige Betrachtungen über die Entstehung des angeborenen Zwerchfellbruches. *Wochenschr Prakt Heilk*, 18, pp. 89-94.

Bohn, D., James, I., Filler, R., Ein, S., Wesson, D., Shandling, B., et al. (1984). The relationship between PaCO₂ and ventilation parameters in predicting survival in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.*, 19 (6), pp. 666-671.

Bohn, D., Tamura, M., Perrin, D., Barker, G., Rabinovitch, M. (1987). Ventilatory predictors of pulmonary hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia, confirmed by morphologic assessment. *J Pediatr.*, 111 (3), pp. 423-431.

Bojanić, K., Pritišanac, E., Luetić, T., Vuković, J., Sprung, J., Weingarten, T., et al. (2015). Survival of outborns with congenital diaphragmatic hernia: the role of protective ventilation, early presentation and transport distance: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr.* , 15 (155), pp. 1-46.

Bouchut, J., Dubois, R., Moussa, M., Godard, J., Picaud, J., Di Maio, M., et al. (2000). High frequency oscillatory ventilation during repair of neonatal congenital diaphragmatic hernia. *Paediatr Anaesth.*, 10 (4), pp. 377-379.

Bysiek, A., Zajac, A., Budzyńska, J., Bogusz, B. (2005). Evolution of diaphragmatic hernia management in the years 1991 -2002. *Eur J Pediatr Surg.* , 15 (1), pp.17-21.

Cacciari, A., Ruggeri, G., Mordenti, M., Ceccarelli, P., Baccarini, E., Pigna, A., et al. (2001). High-frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation in congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr Surg.*, 11 (1), pp. 3-7.

Cannie, M., Jani, J., Chaffiotte, C., Vaast, P., Deruelle, P., Houfflin-Debarge, V., et al. (2008). Quantifikation of intrathoracic liver herniation by magnetic resonance imaging and prediction of postnatal survival in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.*, 32 (5), pp. 627-632.

Cantagrel, S., Talbourdel, F., Lardy, H., Robert, M., Laugier, J. (2001). Congenital diaphragmatic hernia: outcome in small centers. *Intensive Care Med.* , 27, p. 1102.

Casaccia, G., Crescenzi, F., Dotta, A., Capolupo, I., Braguglia, A., Danhaive, O., et al. (2006). Birth weight and McGoon Index predict mortality in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.*, 41 (1), pp. 25-28.

Chu, S., Hsieh, W., Lin, J., Yang, P., Fu, R., Kuo, C. (2000). Treatment and outcome of congenital diaphragmatic hernia. *J Formosan Med Assoc.*, 99 (11), pp. 844-847.

Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychol Bull.*, 112 (1), pp. 155-159.

Costlow, R., Manson, J. (1981). The heart and diaphragm: target organs in the neonatal death induced by nitrofen (2, 4-dichlorophenyl-p-nitrophenyl-ether). *Toxicology*, 20 (2-3), pp. 209-227.

Crieé, C., Baur, X., Berdel, D., Bösch, D., Gappa, M., Haidl, P., et al. (2014). S2k-Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin zur Spirometrie. *Leitlinie 020-017 Spirometrie*, (pp. 13-17).

Datin-Dorriere, V., Walter-Nicolet, E., Rousseau, V., Taupin, P., Benachi, A., Parat, S., et al. (2008). Experience in the management of eighty-two newborns with congenital diaphragmatic hernia treated with high-frequency oscillatory ventilation and delayed surgery without the use of extracorporeal membrane oxygenation. *J Intensive Care Med.*, 23 (2), pp. 128-135.

Dibbins, A., Wiener, E. (1974). Mortality from neonatal diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.*, 9 (5), pp. 653-662.

Dimitriou, G., Greenough, A., Chan, V., Gamsu, H., Howard, E., Nicolaides, K. (1995). Prognostic indicators in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*, 30 (12), pp. 1694-1697.

Dinger, J., Peter-Kern, M., Goebel, P., Roesner, D., Schwarze, R. (2000). Effect of PEEP and suction via chest drain on functional residual capacity and lung compliance after surgical repair of congenital diaphragmatic hernia: preliminary observations in 5 patients. *J Pediatr Surg*, 35 (10), pp. 1482-1488.

Dommergues, M., Louis-Sylvestre, C., Mandelbrot, L., Oury, J. F., Herlicoviez, M., Body, G., et al. (1996). Congenital diaphragmatic hernia: can prenatal ultrasonography predict outcome? *Am J Obstet Gynecol.*, 174 (4), pp. 1377-1381.

- Donovan, E. (1945). Congenital Diaphragmatic Hernia. *Ann Surg.*, 122 (4), pp. 569-581.
- Dotta, A., Palamides, S., Bragulia, A., Crescenzi, F., Ronchetti, M., Calzolari, F., et al. (2007). Lung volumes and distribution of ventilation in survivors to congenital diaphragmatic hernia (CDH) during infancy. *Pediatr Pulmonol.*, 42 (7), pp. 600-604.
- Dotta, A., Palamides, S., Cicchetti, R., Capolupo, I., Casaccia, G., Bagolan, P., et al. (2004). Maturation of lung function during the first two years of life in infants with Congenital diaphragmatic hernia (CDH) treated with a gentle ventilation and delayed surgery strategy. *Pediatr Res*, 56, p. 498.
- Ehrén, H., Freckner, B., Palmér, K. (1992). Diaphragmatic hernia in infancy and childhood--20 years experience. *Eur J Pediatr Surg.*, 2 (6), pp. 327-331.
- Engler, S. (2007). *Duale Reihe-Chirurgie* (2 Ausg.). (D. Henne-Bruns, M. Düring, B. Kremer, Hrsg.) Georg Thieme Verlag KG Stuttgart.
- Falconer, A., Brown, R., Helms, P., Gordon, I., Baron, J. (1990). Pulmonary sequelae in survivors of congenital diaphragmatic hernia. *Thorax*, 45 (2), pp. 126-129.
- Fasching, G., Huber, A., Uray, E., Sorantin, E., Lindbichler, F., Mayr, J. (2000). Gastroesophageal reflux and diaphragmatic motility after repair of congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr Surg.*, 10 (6), pp. 360-364.
- Fauza, D., Wilson, J. (1994). Congenital diaphragmatic hernia and associated anomalies: their incidence, identification, and impact on prognosis. *J Pediatr Surg.*, 28 (8), pp. 1113-1117.
- Finn, N., Barrington, K. (2007). Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2 (2), pp. 769-807.
- Fleisch, A. (1925). Der Pneumotachograph; ein Apparat zur Geschwindigkeitsregistrierung der Atemluft. *Pflügers Arch*, 209, pp. 713-722.
- Fumino, S., Shimotake, T., Kume, Y., Tsuda, T., Aoi, S., Kimura, O., et al. (2005). A Clinical Analysis of Prognostic Parameters of Survival in Children with Congenital Diaphragmatic Hernia. *Eur J Pediatr Surg.*, 15 (6), S. 399-403.
- Germain, J., Farnoux, C., Pinquier, D., Cortez, A., Hartmann, J. F., Siboney, O., et al. (1996). Can blood gas values predict pulmonary hypoplasia in antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia? *J Pediatr Surg.*, 31 (12), pp. 1634-1639.

- Golombek, S. (2002). The history of congenital diaphragmatic hernia from 1850s to the present. *J Perinatol.*, 22 (3), pp. 242-246.
- Gosche, J., Islam, S., Boulanger, S. (2005, April). Congenital diaphragmatic hernia: searching for answers. *Am J Surg.*, 190 (2), pp. 324-332.
- Harrison, M., Bjordal, R., Langmark, F., & Knutrud, O. (1978). Congenital diaphragmatic hernia: the hidden mortality. *J Pediatr Surg.*, 13 (3), pp. 227-230.
- Harrison, M. A., Hawgood, S., Farmer, D., Farrell, J., Sandberg, P., Filly, R. (2001). Fetoscopic temporary tracheal occlusion by means of detachable balloon for congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol.*, 185 (3), pp. 730-733.
- Harrison, M., Mychaliska, G., Albanese, C., Jennings, R., Farrell, J., Hawgood, S., et al. (1998). Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero IX: fetuses with poor prognosis (liver herniation and low lung-to-head ratio) can be saved by fetoscopic temporary tracheal occlusion. *J Pediatr Surg.*, 33 (7), pp. 1017-1023.
- Hashim, E., Laberge, J., Chen, M., Quillen, E. (1995). Reversible tracheal obstruction in the fetal sheep: effects on tracheal fluid pressure and lung growth. *J Pediatr Surg.*, 30 (8), pp. 1172-1177.
- Hedrick, H., Danzer, E., Merchant, A., Bebbington, M., Zhao, H., Flake, A., 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 (4), pp. 422-424.
- Hedrick, M., Estes, J., Sullivan, K., Bealer, J., Kitterman, J., Flake, A., et al. (1994). Plug the lung until it grows (PLUG): a new method to treat congenital diaphragmatic hernia in utero. *J Pediatr Surg.*, 29 (5), pp. 612-617.
- Helms, P., Stocks, J. (1982). Lung function in infants with congenital pulmonary hypoplasia. *The Journal of Pediatrics*, 101 (6), S. 918-922.
- Hemmelmann, C., Brose, S., Vens, M., Hebebrand, J., Ziegler, A. (2010). Percentiles of body mass index of 18-80-year-old German adults based on data from the Second National Nutrition Survey. *Dtsch Med Wochenschr.*, 135 (17), pp. 848-852.
- Hermanussen, M., Burmeister, J. (1999). Synthetic growth reference charts. *Acta Paediatr.*, 88 (8), pp. 809-814.

Hibbert, M., Lannigan, A., Landau, L., Phelan, P. (1989). Lung function values from a longitudinal study of healthy children and adolescents. *Pediatr Pulmonol.*, 7 (2), pp. 101-109.

Hislop, A., Reid, L. (1976). Persistent hypoplasia of lung after repair of congenital diaphragmatic hernia. *Thorax*, 31 (4), pp. 450-455.

Hösgor, M., Tibboel, D. (2004). Congenital diaphragmatic hernia; many questions, few answers. *Paediatric Respiratory Reviews*, S. 277-282.

de la Hunt, M., Madden, N., Scott, J. E., Matthews, J., Beck, J., Sadler, C., et al. (1996). Is delayed surgery really better for congenital diaphragmatic hernia?: a prospective randomized clinical trial. *J Pediatr Surg.*, 31 (11), pp. 1554-1556.

Ijsselstijn, H., Tibboel, D., Hop, W., Molenaar, J., de Jongste, J. (1997). Long-term pulmonary sequelae in children with congenital diaphragmatic hernia. *Am J Respir Crit Care Med.*, 155 (1), pp. 174-180.

Iacono, J., Cilley, R., Mauger, D., Krummel, T., Dillon, P. (1999). Postnatal pulmonary hypertension after repair of congenital diaphragmatic hernia: predicting risk and outcome. *J Pediatr Surg.*, 34 (2), pp. 349-353.

Iritani, I. (1984). Experimental study on embryogenesis of congenital diaphragmatic hernia. *Anat Embryol (Berl.)*, 169 (2), pp. 133-139.

Jani, J., Keller, R., Benachi, A., Nicolaidis, K., Favre, R., Gratacos, E., et al. (2006). Prenatal prediction of survival in isolated left-sided diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.*, 27 (1), pp. 18-22.

Kadir, D., Lilja, H. (2017). Risk factors for postoperative mortality in congenital diaphragmatic hernia: a single-centre observational study. *Pediatr Surg Int.*, 33 (3), pp. 317-323.

Kalache, K., Mkhitarian, M., Bamberg, C., Roehr, C., Wauer, R., Mau, H., et al. (2007). Isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia: cardiac axis and displacement before fetal viability has no role in predicting postnatal outcome. *Prenat Diagn.*, 27 (4), pp. 322-326.

Kamata, S., Sawai, T., Usui, N., Nose, K., Kitayama, Y., Nakai, H., et al. (2001). Bilateral diaphragmatic hernia followed by. *Fetal Diagn Ther.*, 16 (4), pp. 258-250.

Kim, D., Park, J., Kim, H., Shim, S., Kim, E., Kim, B., et al. (2007). Survival rate changes in neonates with congenital diaphragmatic hernia and its contributing factors. *J Korean Med Sci.*, 22 (4), pp. 687-692.

Kitagawa, M., Hislop, A., Boyden, E., Reid, L. (1971). Lung hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia a quantitative study of airway, artery, and alveolar development. *Br J Surg.*, 58 (5), pp. 342-346.

Kitano, Y., Nakagawa, S., Kuroda, T., Honna, T., Itoh, Y., Nakamura, T., et al. (2005). Liver position in fetal congenital diaphragmatic hernia retains a prognostic value in the era of lung-protective strategy. *J Pediatr Surg.*, 40 (12), pp. 1827-1832.

Kluth, D., Tenbrinck, R., Ekesparre von, M., Kangah, R., Reich, P., Brandsma, A., et al. (1993). The natural history of congenital diaphragmatic hernia and pulmonary hypoplasia in the embryo. *J Pediatr Surg.*, 28 (3), pp. 456-462.

Koumbourlis, A., Wung, J., Stolar, C. (2006). Lung function in infants after repair of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.*, 41 (10), pp. 1716-1721.

Kronmeyer-Hausschild, K., Wabitsch, M., Kunze, D., Geller, F., Geiß, H., Hesse, V., et al. (2001). Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderheilkd.*, 149 (8), pp. 807-818.

Lally, K., Lally, P., Van Meurs, K., Bohn, D., Davis, C., Rodgers, B., et al. (2006). Treatment evolution in high-risk congenital diaphragmatic hernia: ten years' experience with diaphragmatic agenesis. *Ann Surg.*, 22 (6), pp. 505-513.

Lally, K. P., Engle, W., Newmann, K. D., Brandt, M. L., Ricketts, R. R., Schamberger, R. C., et al. (2008). Postdischarge follow-up of infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics.*, 121 (3), S. 627-632.

Laudy, J., Van Gucht, M., Van Dorren, M., Wladimiroff, J., Tibboel, D. (2003). Congenital diaphragmatic hernia: an evaluation of the prognostic value of the lung-to-head ratio and other prenatal parameters. *Prenat Diagn.*, 23 (8), pp. 634-639.

Lilly, J. (1950). *Flow meter for recording respiratory flow of human subjects* (Vol. 2). Chicago, USA.

Lindemann, H., Leupold, W. (2003). *Lungenfunktionsdiagnostik bei Kindern* (2 Ausg.). (H. Lindemann, W. Leupold, Hrsg.) Stuttgart, Deutschland: W. Kohlhammer GmbH.

- Liu, X., Ashtari, M., Leonidas, J., Chan, Y. (2001). Magnetic resonance imaging of the fetus in congenital intrathoracic disorders: preliminary observations. *Pediatr Radiol.*, 31 (6), pp. 435-439.
- Lund, D., Mitchell, J., Kharasch, V., Quigley, S., Kuehn, M., Wilson, J. (1994). Congenital diaphragmatic hernia: the hidden morbidity. *J Pediatr Surg.*, 29 (2), pp. 258-264.
- Mahieu-Caputo, D., Sonigo, P., Dommergues, M., Fournet, J., Thalabard, J., Abarca, C., et al. (2001). Fetal lung volume measurement by magnetic resonance imaging in congenital diaphragmatic hernia. *Br J Obstet Gynecol.*, 108 (8), pp. 863-868.
- Major, D., Cloutier, R., Fournier, L., Shaffer, T., Wolfson, M. (1999). Improved pulmonary function after surgical reduction of congenital diaphragmatic hernia in lambs. *J Pediatr Surg.*, 34 (3), pp. 426-429.
- Maksoud-Filho, J., Diniz, E., da Silva Marques, M., Cecon, M., Maksoud, J., Vaz, F. (2006). Prognostic factors and outcome for neonates with congenital diaphragmatic hernia treated in a neonatal intensive care of a university hospital in Brazil. *Symposium Interdisciplinary Update on Congenital Diaphragmatic Hernia*. 154, pp. 713-728. Department of Pediatric Surgery, Department of Pediatrics Faculty of Clinical Medicine Mannheim, University of Heidelberg, Germany: Monatsschrift Kinderheilkunde.
- Marcus, K., Halbertsma, F., Severijnen, R. (2008). Presentation of congenital diaphragmatic hernia after the neonatal period. *Clin Pediatr (Phila.)*, 47 (2), pp. 171-175.
- Marven, S., Smith, C., Claxton, D., Chapman, J., Davies, H., Primhak, R., et al. (1998). Pulmonary function, exercise performance, and growth in survivors with congenital diaphragmatic hernia. *Arch Dis Child.*, 78 (2), pp. 137-142.
- Mieghem van, T., Gucciardo, L., Doné, E., Schoubroeck van, D., Graatsma†, E. M., Visser†, G. H., et al. (29. April 2009). Left ventricular cardiac function in fetuses with congenital diaphragmatic hernia and the effect of fetal endoscopic tracheal occlusion. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 34, S. 424-429.
- Migliazza, L., Bellan, C., Alberti, D., Auriemma, A., Burgio, G., Locatelli, G., et al. (2007). Retrospective study of 111 cases of congenital diaphragmatic hernia treated with early high-frequency oscillatory ventilation and presurgical stabilization. *J Pediatr Surg.*, 42 (9), pp. 1526-1532.

- Miller, M., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., et al. (2005). Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.*, 26 (2), pp. 319-338.
- Moyer, V., Moya, F., Tibboel, R., Losty, P., Nagaya, M., Lally, K. (2002). Late versus early surgical correction for congenital diaphragmatic hernia in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.*, 3, p. CD001695.
- Mullassery, D., Ba'ath, M., Jesudason, E., Losty, P. (2010). Value of liver herniation in prediction of outcome in fetal congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.*, 35 (5), pp. 609-614.
- Muratore, C., Wilson, J. (2000). Congenital Diaphragmatic Hernia: Where Are We and Where Do We Go from Here? *Semin Perinatol.*, 24 (6), pp. 418-428.
- Muratore, C., Utter, S., Jaksic, T., Lund, D., Wilson, J. (2001). Nutritional morbidity in survivors of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.*, 36 (8), pp. 1171-1176.
- Mychaliska, G., Bullard, K., Harrison, M. (1996). In utero management of congenital diaphragmatic hernia. *Clin Perinatol.*, 23 (4), pp. 823-841.
- Nagata, K., Usui, N., Terui, K., Takayasu, H., Goishi, K., Hayakawa, M., et al. (2015). Risk factors for the recurrence of the congenital diaphragmatic hernia-report from the long-term follow-up study of Japanese CDH study group. *Eur J Pediatr Surg.*, 25 (1), pp. 9-14.
- Nagaya, M., Akatsuka, H., Kato, J., Niimi, N., Ishiguro, Y. (1996). Development in lung function of the affected side after repair of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.*, 31 (3), pp. 349-356.
- Nahom, A., Capolupo, I., Dotta, A., Casaccia, G., Mobili, L., Giorlandino, C., et al. (2006). Prediction of postnatal survival of fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Symposium Interdisciplinary Update on Congenital Daiphragmatic Hernia.154*, pp. 713-728. Department of Pediatric Surgery, Department of Pediatrics. Faculty of Clinical Medicine Mannheim, University of Heidelberg, Germany: Monatsschrift Kinderheilkunde.
- Naik, S., Greenough, A., Zhang, Y., Davenport, M. (1996). Prediction of morbidity during infancy after repair of congenital diaphragmatic hernia. *Journal of Pediatric Surgery*, 31 (12), pp. 1651-1654.
- Nair, U., Entress, A., Walker, D. (1983). Management of neonatal posterolateral diaphragmatic hernia. *Thorax*, 38 (4), pp. 254-257.

- Nakayama, D., Motoyama, E., Tagge, E. (1991). Effect of preoperative stabilization on respiratory system compliance and outcome in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr.*, 118 (5), pp. 793-799.
- Norden, M., Butt, W., McDougall, P. (1994). Predictors of survival for infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.*, 29 (11), pp. 1442-1446.
- Nose, K., Kamata, S., Sawai, T., Tazuke, Y., Usui, N., Kawahara, H., et al. (2000). Airway Anomalies in Patients With Congenital Diaphragmatic Hernia. *J Pediatr Surg.*, 35 (11), pp. 1562-1565.
- Okuyama, H., Kubota, A., Oue, T., Kuroda, S., Ikegami, R., Kamiyama, M., et al. (2002). Inhaled nitric oxide with early surgery improves the outcome of antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.*, 37 (8), pp. 1188-1190.
- Paek, B., Coakley, F., Lu, Y., Filly, R., Lopoo, J., Qayyum, A., et al. (2001). Congenital diaphragmatic hernia: prenatal evaluation with MR lung volumetry-preliminary experience. *Radiology.*, 220 (1), pp. 63-67.
- Park, H., Lee, B., Lim, G., YS, C., Kim, E., Kim, K. (2013). A simplified formula using early blood gas analysis can predict survival outcomes and the requirements for extracorporeal membrane oxygenation in congenital diaphragmatic hernia. *J Korean Med Sci.*, 28 (6), pp. 924-928.
- Peetsold, M., Heij, H., Kneepkens, C., Nagelkerke, A., Huisman, J., Gemke, R. (2009). The long-term follow-up of patients with a congenital diaphragmatic hernia: a broad spectrum of morbidity. *Pediatr Surg Int.*, 25 (1), pp. 1-17.
- Pfleghaar, K., Wapner, R., Kuhlman, K., Spitzer, A. (1995). Congenital diaphragmatic hernia: prognosis and prenatal detection. *Fetal Diagn Ther.*, 10 (6), pp. 393-399.
- Philip, N., Gambarelli, D., Guys, J., Camboulives, J., Ayme, S. (1991). Epidemiological study of congenital diaphragmatic defects with the special reference to aetiology. *Eur J Pediatr.*, 150 (10), pp. 726-729.
- Prodhan, P., Fiser, R., Cenac, S., Bhutta, A., Fontenot, E., Moss, M., et al. (2010). Intrahospital transport of children on extracorporeal membrane oxygenation: Indications, process, interventions, and effectiveness. *Pediatr Crit Care Med.*, 11 (2), pp. 227-233.
- Puri, P., Wester, T. (1997). Historical aspects of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatric Surgery International*, 12 (2/3), pp. 95-100.

Quanjer, P., Stanojevic, S., Cole, T., Baur, X., Hall, G., Culver, B., et al. (2012). Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J.*, 40 (6), pp. 1324-1343.

Reinhardt, D., Schneider, K. (1997). Kongenitale Zwerchfellhernie. *Monatsschr Kinderheilkd.*, 145, pp. 67-68.

Ripper, J. (2011). *Praktische Pneumologie in der Pädiatrie -Diagnostik: Rationale Differenzialdiagnostik* (1 Ausg.). (T. Nicolai, M. Giese, Hrsg.) Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.

Salas, A., Bhat, R., Dabrowska, K., Leadford, A., Anderson, S., Harmon, C., et al. (2014). The value of Pa(CO₂) in relation to outcome in congenital diaphragmatic hernia. *Am J Perinatol.*, 31 (11), pp. 939-946.

Schulz, C., DiGeronimo, R., Yoder, B. (2007). Congenital diaphragmatic hernia: a simplified postnatal predictor of outcome. *J Pediatr Surg.*, 42 (3), pp. 510-516.

Shah, N., Jacob, T., Exler, R., Morrow, S., Ford, H., Albanese, C., et al. (1994). Inhaled nitric oxide in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.*, 20 (8), pp. 1010-1015.

Shaun, M. (2008). Liver Position Is a Prenatal Predictive Factor of Prosthetic Repair in Congenital Diaphragmatic Hernia. *Fetal Diagnosis and Therapy* (23), S. 258-262.

Shew, S., Keshen, T., Jahoor, F., Jaksic, T. (1999a). The determinants of protein catabolism in neonates on extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg.*, 34 (7), pp. 1086-1090.

Shew, S., Jaksic, T. (1999b). The metabolic needs of critically ill children and neonates. *Semin Pediatr Surg.*, 8 (3), pp. 131-139.

Shochat, S. (1987). Pulmonary vascular pathology in congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int.*, 2 (6), pp. 331-335.

Skarsgard, E., Harrison, M. (1999). Congenital diaphragmatic hernia: the surgeon's perspective. *Pediatr Rev.*, 20 (10), pp. 71-78.

Smith, N., Jesudason, E., Losty, P. (2002). Congenital diaphragmatic hernia. *Paediatr Respir Rev.*, 3 (4), pp. 339-348.

Sokol, J., Shimizu, N., Bohn, D., Doherty, D., Ryan, G., Hornberger, L. (2006). Fetal pulmonary artery diameter measurements as a predictor of morbidity in antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.*, 195 (2), pp. 470-477.

Somaschini, M., Locatelli, G., Salvoni, L., Bellan, C., Colombo, A. (1999). Impact of new treatments for respiratory failure on outcome of infants with congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr.*, 158 (10), pp. 780-784.

Sorichter, S., Vogel, M. (2002). *Lungenfunktion kompakt*. (S. Sorichter, M. Vogel, Hrsg.) Freiburg: 1A-Verlag Freiburg.

Speer, C. P. (2009). Lungenerkrankungen des Neugeborenen. Persistierende fetale Hypertonie (persistierende fetale Zirkulation). In C. P. Speer, M. Gahr (Hrsg.), *Pädiatrie* (3. Ausg., S. 178). Springer Medizin Verlag Heidelberg.

Stefanutti, G., Filippone, M., Tommasoni, N., Midrio, P., Zuchetta, P., Moreolo, G. S., et al. (2004). Cardiopulmonary anatomy and function in long-term survivors of mild to moderate congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.*, 39 (4), pp. 526-531.

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

Striebel, H. (2008). *Operative Intensivmedizin; Sicherheit in der klinischen Praxis* (2. Ausg.). (H. Striebel, Hrsg.) Schattauer GmbH.

Takahashi, T., Koga, H., Tanaka, T., Shoji, H., Takeda, S., Shimizu, T., et al. (2011). Pulmonary artery size has prognostic value in low birth weight infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int.*, 27 (8), pp. 847-850.

The European Respiratory Society. (1993). Standardized lung function testing. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J.*, 6 (9), pp. 1415-1416.

The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS). (1997). Inhaled nitric oxide and hypoxic respiratory failure in infants with congenital diaphragmatic hernia. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS). *Pediatrics*, pp. 838-845.

Thébaud, B., Azancot, A., Lagausie de, P., Vuillard, E., Ferkadji, L., Benali, K., et al. (1997). Congenital diaphragmatic hernia: antenatal prognostic factors. Does cardiac ventricular disproportion in utero predict outcome and pulmonary hypoplasia? *Intensive Care Med.*, 23 (10), pp. 1062-1069.

- Thibeault, D., Sigalet, D. (1998). Congenital diaphragmatic hernia from the womb to childhood. *Curr Probl Pediatr.*, 28 (1), pp. 1-25.
- Torfs, C., Currv, C., Bateson, T., Honoré, L. (1992). A population-based study of congenital diaphragmatic hernia. *Teratology*, 46 (6), pp. 555-565.
- Touloukian, R., Markowitz, R. (1984). A preoperative x-ray scoring system for risk assessment of newborns with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.*, 19 (3), pp. 252-257.
- Trautmann, A., Kleine-Tebbe, J. (2013). *Allergologie in Klinik und Praxis* (2 Ausg.). (A. Trautmann, J. Kleine-Tebbe, Hrsg.) Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag KG.
- Van Meurs, K., Robbins, S., Reed, V., Karr, S., Wagner, A., Glass, P., et al. (1993). Congenital diaphragmatic hernia: long-term outcome in neonates treated with extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr.*, 122 (6), pp. 893-899.
- Vanamo, K., Rintala, R., Sovijärvi, A., Jääskeläinen, J., Turpeinen, M., Lindahl, H., et al. (1996). Long-term pulmonary sequelae in survivors of congenital diaphragmatic defects. *J Pediatr Surg.*, 31 (8), pp. 1096-1100.
- Walsh, D., Hubbard, A., Olutoye, O., Howell, L., Crombleholme, T., Flake, A., et al. (2000). Assessment of fetal lung volumes and liver herniation with magnetic resonance imaging in congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol.*, 183 (5), pp. 1067-1069.
- Wilson, J., Lund, D. P., Lillehei, C. W., Vacanti, J. (1997). Congenital diaphragmatic hernia--a tale of two cities: the Boston experience. *J Pediatr Surg.*, 32 (3), pp. 401-405.
- Wilson, J. (2006). Congenital Diaphragmatic Hernia: A report from the CDH-Study Group. In S. M. Verlag (Hrsg.), *Symposium Interdisciplinary Update on Congenital Diaphragmatic Hernia*. 154, S. 713-728. Monatsschrift Kinderheilkunde .
- Wischermann, A., Holschneider, A., Hübner, U. (1995). Long-term follow-up of children with diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr Surg.*, 5 (1), pp. 13-18.
- Worley, K., Dashe, J., Barber, R., Megison, S., McIntire, D., Twickler, D. (2009). Fetal magnetic resonance imaging in isolated diaphragmatic hernia: volume of herniated liver and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.*, 200 (3), pp. 318-324.

Wung, J., Sahni, R., Moffitt, S., Lipitz, E., Stolar, C. (1995). Congenital diaphragmatic hernia: survival treated with very delayed surgery, spontaneous respiration, and no chest tube. *J Pediatr Surg.*, 30 (3), pp. 406-409.

Yang, S., Nobuhara, K., Keller, R. L., Ball, R., Goldstein, R., Feldstein, V., et al. (2007). Reliability of the lung-to-head ratio as a predictor of outcome in fetuses with isolated left congenital diaphragmatic hernia at gestation outside 24-26 weeks. *Am J Obstet Gynecol.*, 197 (1), pp. 30-37.

Zapletal, A., Motoyama, E., Van De Woestijne, K., Hunt, V., Bouhyus, A. (1969). Maximum expiratory flow-volume curves and airway conductance in children and adolescents. *J Appl Physiol.*, 26 (3), pp. 308-316.

7.1 Sonstiges (Bilder)

CareFusion Germany. (2017).

Jaeger/Fluss-Volumen-Kurve (Spirometrie), Kinder-Animationsprogramm Deutschland, Leibnizstrasse 7,97204 Hoechberg.

7.2 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen

Abbildung/Bild 1: Kinderanimation "Auspusten einer Kerze" mit beispielhaft dargestelltem Fluss-Volumen-Diagramm im systemeigenen Kinderanimationsprogramm für die Spirometrie (CareFusion Germany 2017).	15
Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung der Überlebenszeiten.	19
Abbildung 3: Darstellung des Überlebens der Patienten in Jahren (Kaplan-Meier-Kurve).	20
Abbildung 4: Balkendiagramm: Erhebungsjahre vs. Fälle/Jahr.	21
Abbildung 5: Boxplot. Prä- und postoperative Blutgasdaten vs. Überleben der Patienten.	25
Abbildung 6: Verschobene Herzachse gegen Status.	31
Abbildung 7: Intrathorakale Lage der Leber gegen Status.	33
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve: FiO ₂ -Level vs. Überleben der Patienten.	39
Abbildung 9: Maximaler PEEP gegen die aktuelle Perzentile des Body-mass-Index.	42
Abbildung 10: Re-Operation vs. Status.	44

Abbildung 11: Katecholamintherapiedauer vs. Gedeihen und aktuelle Lungenfunktionsuntersuchungen (Fragestellung 3).	98
Abbildung 12: Beatmungsdauer vs. maximaler PEEP, maximaler PEEP vs. aktuelle Lungenfunktionswerte	103
Abbildung 13: Beatmungsdauer vs. aktuelle Lungenfunktionswerte.	105
<u>Tabellen</u>	
Tabelle 1: Geschlecht vs. Überleben der Patienten.	18
Tabelle 2: Darstellung Anzahl und Mittelwerte der Lungenfunktionsdaten (Auszug aus Tabelle 7 im Anhang).	23
Tabelle 3: Variable Katecholamintherapiedauer,- Gewichts- und Grössenperzentile bei Geburt, aktuelle Perzentile des Body-mass-Index (Befragung/Erhebung (2007)) gegen aktuelle Lungenfunktionswerte.	28
Tabelle 4: Korrelationen nach Pearson zwischen dem maximalen PEEP, der Beatmungsdauer und den aktuellen Lungenfunktionswerten.	35
Tabelle 5: Deskription Status vs. maximaler PEEP und Beatmungsdauer.	37
Tabelle 6: Geschlecht vs. Fälle/Jahr.	94

Tabelle 7:	
Gemessene Lungenfunktionswerte.	95
Tabelle 8:	
Deskription Mortalität gegen arterielle Blutgase prä- und postoperativ (Fragestellung 1).	96
Tabelle 9:	
Deskription Variablen vs. iNO-Therapie (Fragestellung 2).	97
Tabelle 10:	
Deskription Leberhernie vs. aktuelle Lungenfunktionswerte (Fragestellung 6).	101
Tabelle 11:	
Re-Operation vs. aktuelle Lungenfunktionswerte.	106
Tabelle 12:	
Modifizierte Tabelle aus der Studie von Germain, et al.	
Transcutan ermittelte Blutgaswerte aufgetragen gegen den Status der Patienten.	107

7.3. Anhang der Tabellen und Abbildungen

Jahr	männlich	weiblich	Gesamt
1980		1	1
1982	3		3
1984	1	1	2
1987	1		1
1988		1	1
1989		1	1
1992	1		1
1995	1	2	3
1996	3	1	4
1997	2		2
1998	3		3
1999	4	3	7
2000		2	2
2001		1	1
2002		1	1
2003	2	1	3
2004		1	1
2005	3	1	4
Gesamt	24	17	41
Prozent	58, 50%	41, 50%	

Tabelle 6: Geschlecht vs. Fälle/ Jahr.

männlich							weiblich						
Gemessene Ist-Werte [%] Spirometrie	n	Minimum	Maximum	Median	Mittelwert	SD	n	Minimum	Maximum	Median	Mittelwert	SD	
	FEV ₁ [%]	9, 0	59, 2	121, 7	97, 4	90, 0	20, 3	5, 0	76, 8	126, 4	91, 2	100, 2	22, 9
	FEV ₁ /VC [%]	7, 0	71, 3	117, 5	107, 6	105, 2	16, 2	4, 0	102, 9	117, 2	113, 0	111, 5	6, 6
	MEF ₂₅ [%]	9, 0	24, 5	155, 6	65, 5	77, 1	38, 3	5, 0	52, 2	139, 1	124, 6	103, 6	37, 9
Gemessene Ist-Werte [%] Bodyplethysmographie													
	Body TGV-B [%]	7, 0	80, 0	147, 0	119, 0	117, 4	25, 8	4, 0	73, 0	128, 0	103, 0	101, 8	25, 6
	Body RV-B [%]	7, 0	82, 0	203, 0	141, 0	147, 7	45, 4	4, 0	82, 0	192, 0	125, 0	131, 0	49, 2
	Body RAW _{tot} [%]	7, 0	56, 0	252, 0	92, 0	112, 4	67, 6	4, 0	61, 0	121, 0	68, 0	79, 5	28, 0

Tabelle 7: Gemessene Lungenfunktionswerte.

		prä-OP	post-OP	Differenz
Arterieller paCO₂	n	16	15	15
	Min.-Max.	27,9 to 59,6	30,0 to 60,2	-22,0 to 15,2
	Median	35,1	37,6	3,0
	MW	38,2	40,8	2,6
	(SD)	(9,5)	(9,0)	(9,4)
Arterieller paO₂	n	16	15	15
	Min.-Max.	53,6 to 246,3	50,4 to 265,9	-59,2 to 74,5
	Median	95,2	91,3	-6,2
	MW	104,7	102,7	1,6
	(SD)	(51,5)	(53,2)	(36,8)

		Differenz (verstorben)	Differenz (überlebend)	Differenz (Status unbekannt)
Arterieller paCO₂	n	3	11	1
	Min.-Max.	1,6 to 13,0	-22,0 to 15,2	
	Median	8,4	3	37,7
	MW	7,7	1,5	
	(SD)	(5,7)	(10,4)	
Arterieller paO₂	n	3	11	1
	Min.-Max.	5,0 to 19,6	-59,2 to 74,5	
	Median	7,9	-6,5	37,3
	MW	10,8	0,7	
	(SD)	(7,7)	(42,6)	

Tabelle 8: Deskription Mortalität gegen arterielle Blutgase prä- und postoperativ (Fragestellung 1).

			Überlebende				Verstorbene				Nicht bekannt	
Variable	missing values %	n (Gesamt)	n	Mittelwert (SD)	Median	Range (Min.-Max.)	n	Mittelwert (SD)	Median	Range (Min.-Max.)	n	Wert
Beginn der iNO-Therapie	15 (36,6%)	26	12	1,08 (0,28)	1,0	1,0-2,0	13	1,15 (0,375)	1,0	1,0-2,0	1,0	1,0
PaO₂ Therapiebeginn	32 (78,0%)	9	3	70,30 (18,52)	74,6	50,00-86,30	6	76,41 (97,46)	40,1	15,7-272,6		
SaO₂ Therapiebeginn	16 (39,0%)	25	11	97,72 (3,77)	100,0	88,0-100,0	13	76,23 (22,36)	82,0	43,0-100,0	1,0	100,0
maximale iNO-Dosis	16 (39,0%)	25	12	18,70 (11,11)	15,2	8,0-45,7	12	59,51 (24,40)	61,5	9,4-94,0	1,0	20,0
PaO₂ bei maximaler Dosis	21 (51,2%)	20	9	114,74 (59,29)	92,3	54,4-232,0	11	35,60 (15,89)	31,0	20,0-63,4	1,0	
SaO₂ bei maximaler Dosis	17 (41,5%)	24	12	97,00 (2,79)	98,0	92,0-100,0	11	75,25 (18,75)	80,0	45,0-100,0		100,0
Lebenstag der maximalen Dosisgabe	16 (39,0%)	25	12	2,5 (2,06)	2,0	1,00-8,00	12	2,41 (2,84)	1,5	1,0-11,0	1,0	1,0
Beendigung der Therapie [Tag]	14 (34,1%)	27	12	8,25 (5,80)	7,0	2,0-20,00	14	5,07 (6,46)	2,0	1,0-22,0	1,0	2,0
PaO₂ bei Therapieende	22 (53,7%)	19	7	74,65 (18,52)	71,9	56,7-108,8	11	33,34 (28,01)	20,9	6,1-85,3	1,0	76,6
SaO₂ bei Therapieende	18 (43,9%)	23	12	94,33 (4,81)	95,0	82,0-100,0	10	52,30 (31,52)	46,5	17,0-100,0	1,0	90,0

Tabelle 9: Deskription Variablen vs. iNO-Therapie (Fragestellung 2).

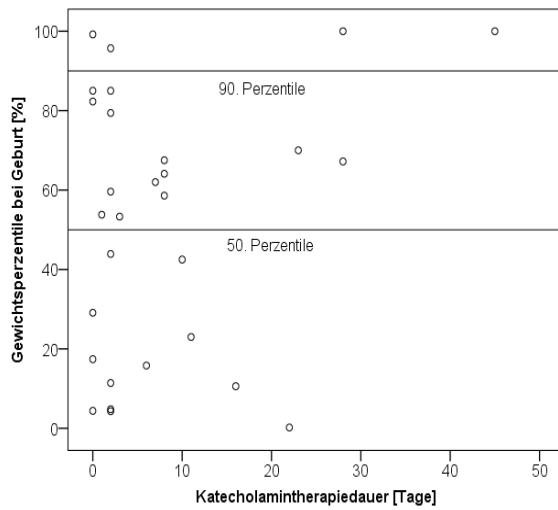


Abbildung:
Gewichtszentile bei Geburt [y-Achse]
gegen Katecholamintherapiedauer [Tage] .

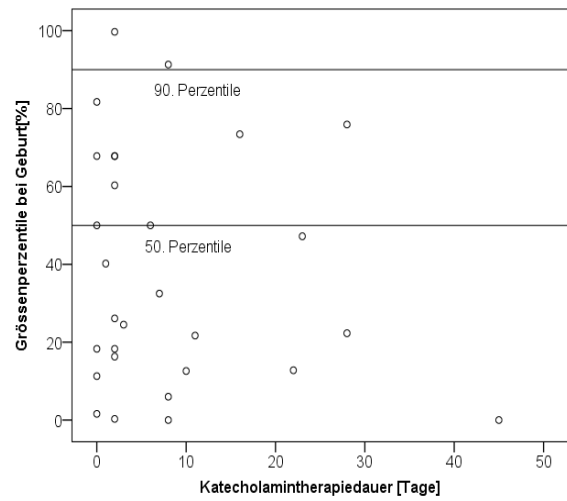


Abbildung:
Grössenzentile bei Geburt [y-Achse]
gegen Katecholamintherapiedauer [Tage].

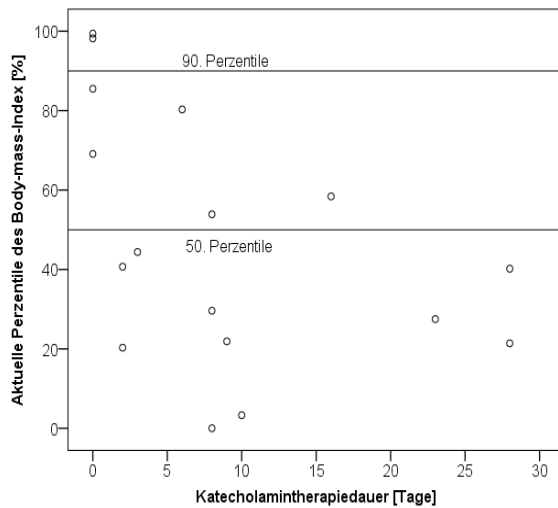


Abbildung:
Aktuelle Perzentile des Body-mass-Index
[y-Achse] gegen
Katecholamintherapiedauer [Tage].

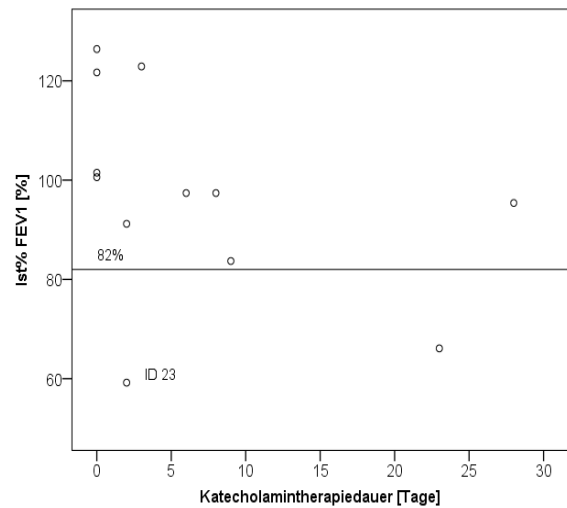


Abbildung:
Ist%FEV₁ = prozentualer Anteil des Ist-
Wertes bezogen auf den Sollwert des
Patienten für das forcierte
expiratorische Volumen in einer
Sekunde [<82%= pathologisch]
[y-Achse] aufgetragen gegen
Katecholamintherapiedauer [Tage].

Abbildung 11: Katecholamintherapiedauer vs. Gedeihen und aktuelle
Lungenfunktionsuntersuchungen (Fragestellung 3).

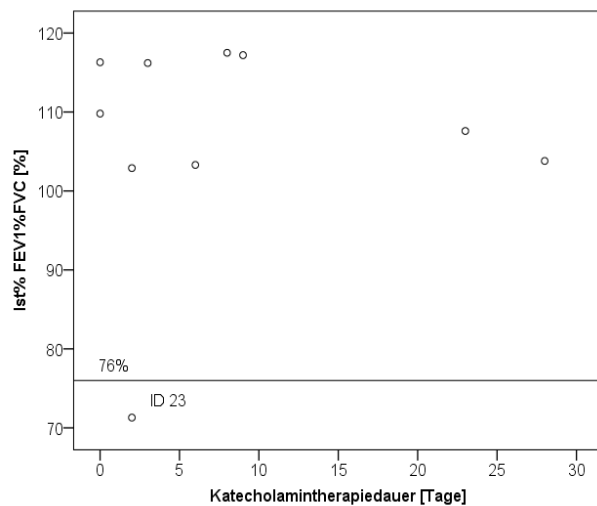


Abbildung:
 $\text{Ist\%FEV}_1\%\text{FVC}$ = prozentualer Anteil des Ist-Wertes bezogen auf den Sollwert des Patienten für das Verhältnis zwischen dem forcierten expiratorischen Volumen in einer Sekunde und der forcierten Vitalkapazität [$<76\%$ = pathologisch] [y-Achse] aufgetragen gegen Katecholamintherapiedauer [Tage].

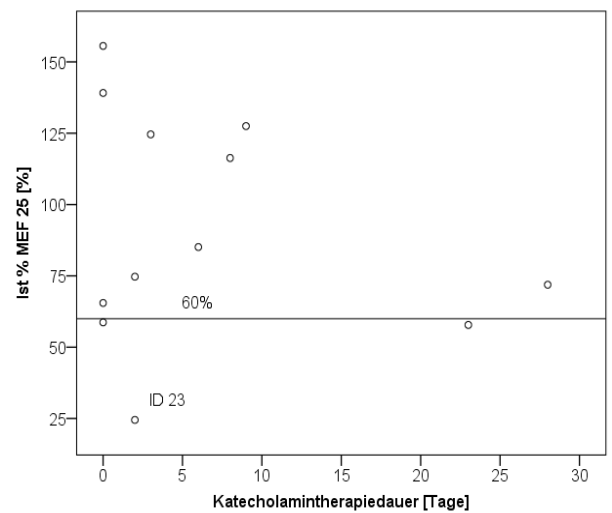


Abbildung:
 $\text{Ist\%MEF}_{25}$ = prozentualer Anteil des Ist-Wertes bezogen auf den Sollwert des Patienten für den maximalen expiratorischen Flusses bei noch 25% auszuatmender Vitalkapazität [$<60\%$ = pathologisch] [y-Achse] aufgetragen gegen Katecholamintherapiedauer [Tage].

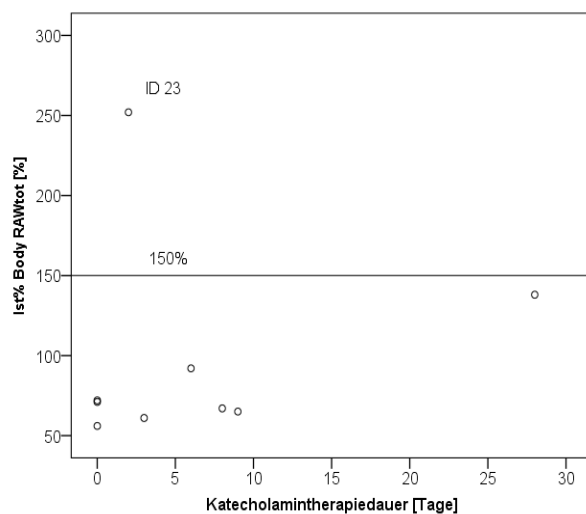


Abbildung:
 $\text{Ist\% Body RAW}_{\text{tot}}$ = prozentualer Anteil des Ist-Wertes bezogen auf den Sollwert des Patienten des gesamten Atemwegswiderstandes [$>150\%$ = pathologisch] [y-Achse] aufgetragen gegen Katecholamintherapiedauer [Tage].

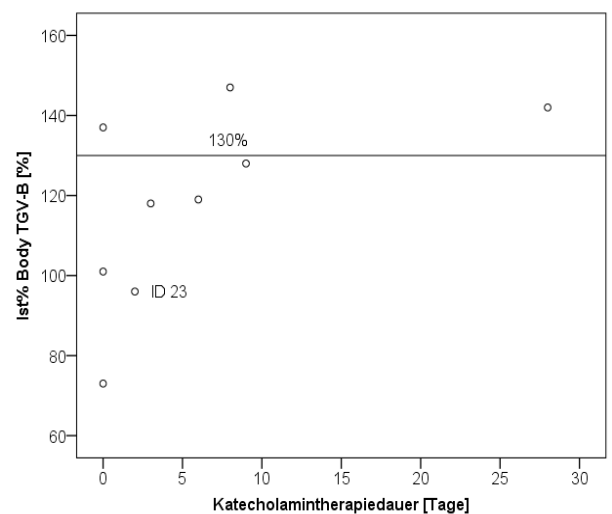


Abbildung :
 $\text{Ist\% Body TGV-B}$ = prozentualer Anteil des Ist-Wertes bezogen auf den Sollwert des Patienten für das thorakale Gasvolumen [$>130\%$ = pathologisch] [y-Achse] aufgetragen gegen Katecholamintherapiedauer [Tage].

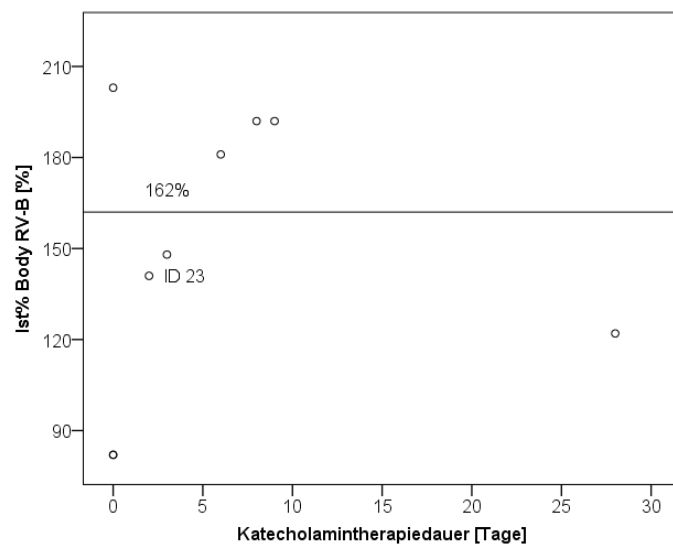


Abbildung :
 Ist% Body RV-B= prozentualer Anteil des Ist-Wertes
 bezogen auf den Sollwert des Patienten für das
 Residualvolumen [>162%= pathologisch]
 [y-Achse] aufgetragen gegen Katecholamintherapiedauer
 [Tage].

Leber intrathorakal

	nein						ja						nicht bekannt					
<i>Gemessene Ist-Werte [%] Spirometrie</i>	n	Min.	Max.	Median	MW	SD	n	Min.	Max.	Median	MW	SD	n	Min.	Max.	Median	MW	SD
FEV₁ [%]	4	91,2	121,7	101,1	103,8	12,8	8	59,2	126,4	89,6	87,0	21,8	2	76,8	122,9	99,9	99,9	32,6
FEV₁/VC [%]	2	102,9	116,3	109,6	109,6	9,5	8	71,3	117,5	108,7	105,9	15,2	1	116,2				
MEF₂₅ [%]	4	58,7	155,6	70,1	88,6	45,1	8	24,5	139,1	78,5	85,1	39,6	2	52,2	124,6	88,4	88,4	51,2

Gemessene Ist-Werte [%]

Bodyplethysmographie

Body RAW_{tot} [%]	2	56,0	72,0	64,0	64,0	11,3	7	65,0	252,0	92,0	113,6	66,6	2	61,0	121,0	91,0	91,0	42,4
Body TGV-B [%]	2	101,0	137,0	119,0	119,0	25,5	7	73,0	147,0	119,0	112,1	29,5	2	88,0	118,0	103,0	103,0	21,2
Body RV-B [%]	2	82,0	203,0	142,5	142,5	85,6	7	82,0	192,0	141,0	146,1	43,3	2	102,0	148,0	125,0	125,0	32,5

Tabelle 10: Deskription Leberhernie vs. aktuelle Lungenfunktionswerte (Fragestellung 6).

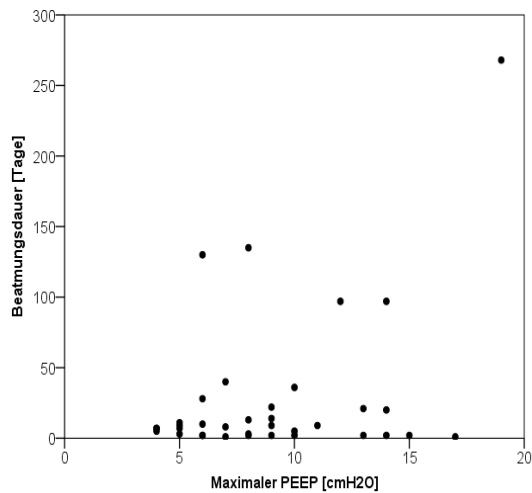


Abbildung:
Maximaler PEEP [cmH₂O] [x-Achse]
gegen Beatmungsdauer [Tage].

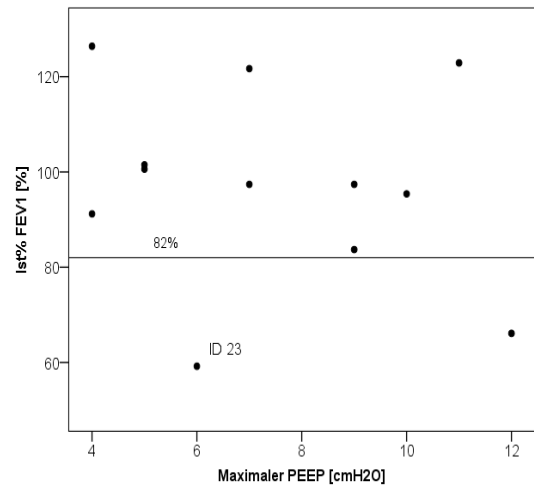


Abbildung :
Ist%FEV₁ = prozentualer Anteil des Ist-Wertes
bezogen auf den Sollwert des Patienten für
das forcierte expiratorische Volumen in einer
Sekunde
[<82%= pathologisch]
[y-Achse] aufgetragen gegen den maximalen
PEEP [cmH₂O].

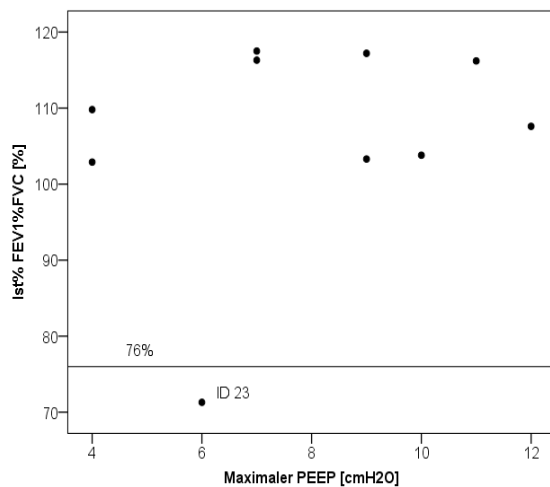


Abbildung:
Ist%FEV₁%/FVC= prozentualer Anteil
des Ist-Wertes bezogen auf den
Sollwert des Patienten für das
Verhältnis zwischen dem forcierten
expiratorischen Volumen in einer
Sekunde und der forcierten
Vitalkapazität
[<76%= pathologisch]
[y-Achse] aufgetragen gegen den
maximalen PEEP [cmH₂O].

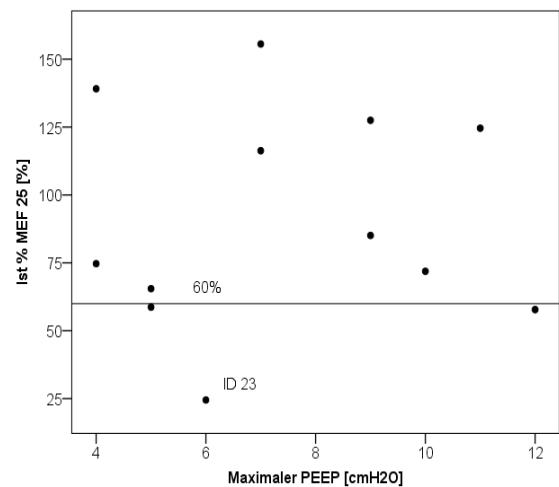


Abbildung:
Ist%MEF₂₅ = prozentualer Anteil des
Ist-Wertes bezogen auf den Sollwert
des Patienten des maximalen
expiratorischen Flusses bei noch
25% auszuatmender Vitalkapazität
[<60%= pathologisch]
[y-Achse] aufgetragen gegen den
maximalen PEEP [cmH₂O].

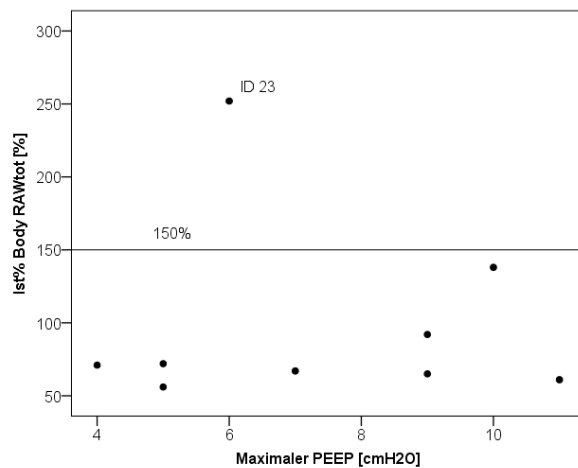


Abbildung:
Ist% Body RAW_{tot} = prozentualer Anteil
des Ist-Wertes bezogen auf den Sollwert
des Patienten des gesamten
Atemwegswiderstandes
[>150%= pathologisch] [y-Achse]
aufgetragen gegen den maximalen
PEEP [cmH₂O].

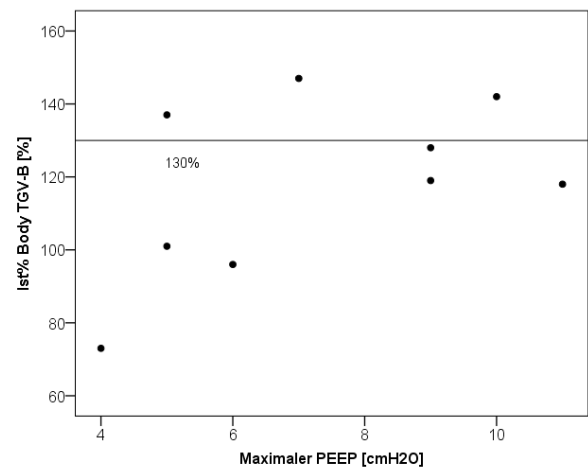


Abbildung:
Ist% Body TGV-B= prozentualer
Anteil des Ist-Wertes bezogen auf
den Sollwert des Patienten für das
thorakale Gasvolumen
[>130%= pathologisch]
[y-Achse]aufgetragen gegen den
maximalen PEEP [cmH₂O].

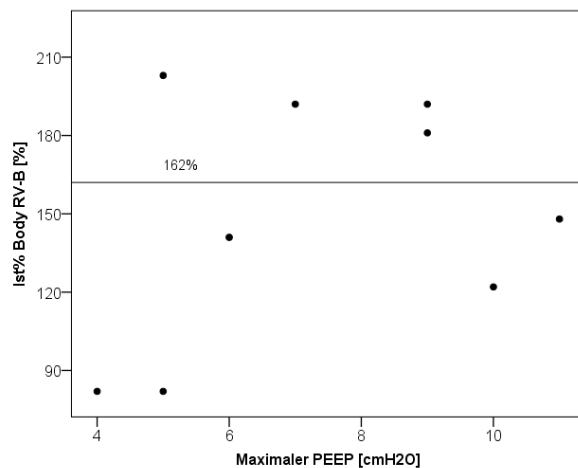


Abbildung :
Ist% Body RV-B= prozentualer Anteil des Ist-
Wertes bezogen auf den Sollwert des Patienten
für das Residualvolumen [>162%= pathologisch]
[y-Achse] aufgetragen gegen den maximalen
PEEP [cmH₂O].

Abbildung 12: Beatmungsdauer vs. maximaler PEEP, maximaler PEEP vs. aktuelle
Lungenfunktionswerte

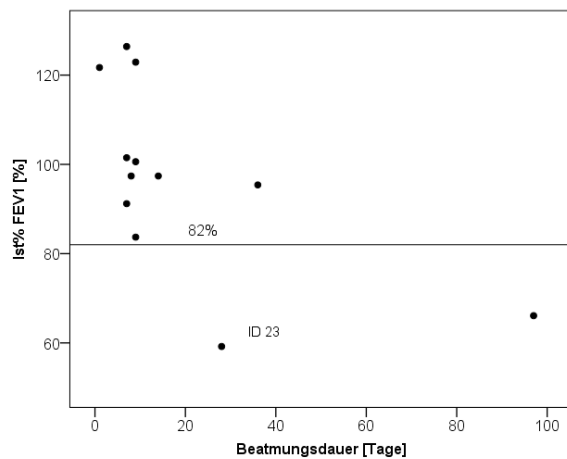


Abbildung :
 Ist%FEV₁ = prozentualer Anteil des Ist-
 Wertes bezogen auf den Sollwert des
 Patienten für das forcierte expiratorische
 Volumen in einer Sekunde
 [<82%= pathologisch] [y-Achse] aufgetragen
 gegen die
 Beatmungsdauer [Tage].

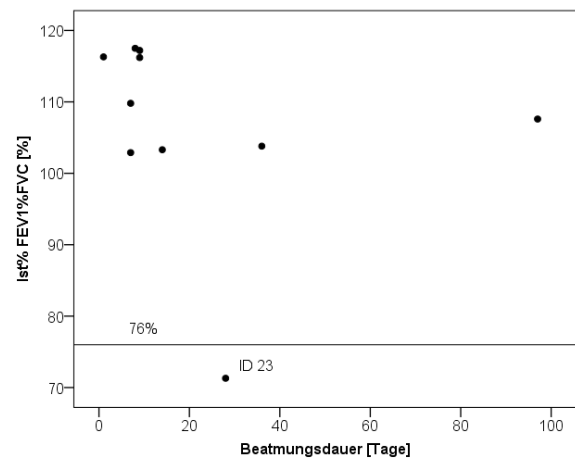


Abbildung:
 Ist%FEV₁%/FVC= prozentualer Anteil bezogen auf
 den Sollwert des Patienten für Verhältnis zwischen
 dem forcierten expiratorischen Volumen in einer
 Sekunde und der forcierten Vitalkapazität
 [<76% =pathologisch] [y-Achse] aufgetragen
 gegen Beatmungsdauer [Tage].

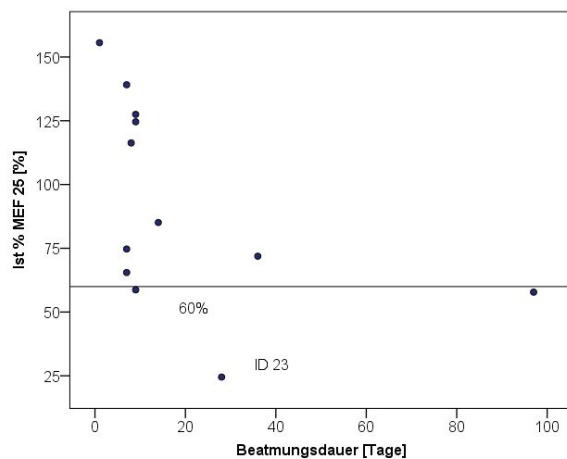


Abbildung :
 Ist%MEF₂₅= prozentualer Anteil des Ist-
 Wertes bezogen auf den Sollwert des
 Patienten des maximalen
 expiratorischen Flusses bei noch 25%
 auszuatmender Vitalkapazität
 [<60% =pathologisch] [y-Achse]
 aufgetragen gegen
 Beatmungsdauer [Tage].

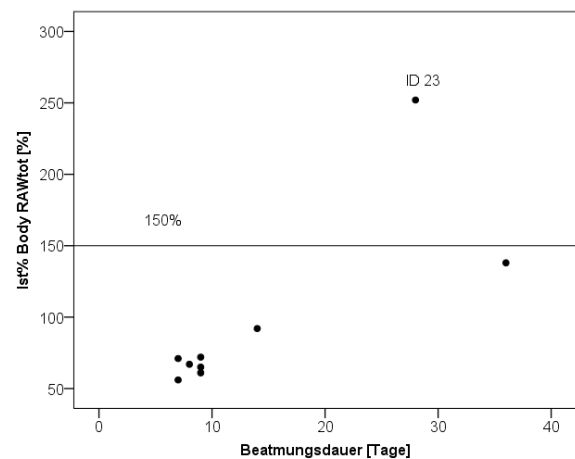


Abbildung :
 Ist% Body RAW_{tot}= prozentualer Anteil des
 Ist-Wertes bezogen auf den Sollwert des
 Patienten des gesamten
 Atemwegswiderstandes
 [>150%= pathologisch] [y-Achse]
 aufgetragen gegen
 Beatmungsdauer [Tage].

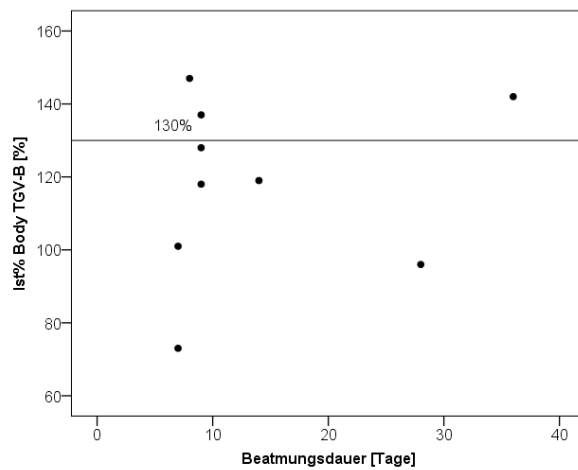


Abbildung :
 Ist% Body TGV-B= prozentualer Anteil des Ist-Wertes bezogen auf den Sollwert des Patienten für das thorakale Gasvolumen
 [>130%= pathologisch]
 [y-Achse] aufgetragen gegen Beatmungsdauer [Tage].

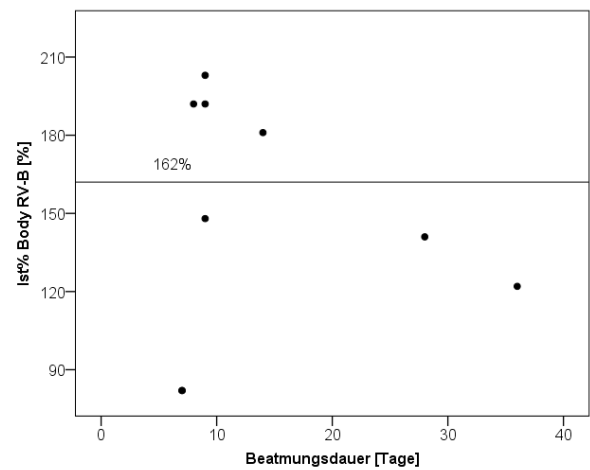


Abbildung :
 Ist% Body RV-B= prozentualer Anteil des Ist-Wertes bezogen auf den Sollwert des Patienten für das Residualvolumen
 [>162%= pathologisch] [y-Achse] aufgetragen gegen Beatmungsdauer [Tage].

Abbildung 13: Beatmungsdauer vs. aktuelle Lungenfunktionswerte.

Re-Operation

Gemessene Ist-Werte [%] Spirometrie	nein					ja					
	n	Max.	Median	MW	SD	n	Min.	Max.	Median	MW	SD
FEV ₁ [%]	12	126,4	97,4	97,9	19,6	2	66,1	70,4	68,3	68,3	3,0
FEV ₁ /VC [%]	9	117,5	109,8	106,5	14,6	2	107,6	116,8	112,2	112,2	6,5
MEF ₂₅ [%]	12	155,6	79,9	91,3	40,3	2	57,8	58,3	58,1	58,1	0,4

Gemessene Ist-Werte [%] Bodyplethysmographie

Body RAW_{tot} [%]	10	252,0	71,5	99,5	60,0	1		110,0
Body TGV-B [%]	10	147,0	118,5	114,9	24,7	1		80,0
Body RV-B [%]	10	203,0	144,5	144,5	46,4	1		113,0

Tabelle 11: Re-Operation vs. aktuelle Lungenfunktionswerte.

Gruppe der Patienten mit einem $\text{PaO}_2 \leq 80 \text{ mmHg}$						
Anzahl der Patienten	Mittelwert PaO_2 [mmHg]	Standardabweichung des PaO_2 [mmHg]	Mittelwert des PaCO_2 [mmHg]	Standardabweichung des PaCO_2 [mmHg]	Verstorbene Patienten	Überlebende Patienten
14	49	16	63	31	14	0
Gruppe der Patienten mit einem $\text{PaO}_2 \geq 80 \text{ mmHg}$						
Anzahl der Patienten	Mittelwert PaO_2 [mmHg]	Standardabweichung des PaO_2 [mmHg]	Mittelwert des PaCO_2 [mmHg]	Standardabweichung des PaCO_2 [mmHg]	Verstorbene Patienten	Überlebende Patienten
17	288	142	31	14	11	6

Tabelle 12: Modifizierte Tabelle aus der Studie von Germain, et al. (Germain et al. 1996). Transcutan ermittelte Blutgaswerte aufgetragen gegen den Status der Patienten.

7.4. Anhang Fragebogen

Datenerhebung/Anamnesebogen

1. Patienten/ Angehörigenanamnese der einbestellten Patienten:

Daten des Kindes:

1. Name:
2. Vorname:
3. Geburtsdatum:
4. Reifealter:
5. Geburtsgewicht:

Familienanamnese:

Welche Erkrankungen kommen in der Familie vor?

1. Allergien ja/nein/nicht bekannt:
2. Asthma ja/nein/nicht bekannt:

Sozialanamnese:

Eltern:

1. Verheiratet/ geschieden/verwitwet:
2. Trennung ja/nein/nicht bekannt:
3. Anzahl der Geschwister:

Pränataldaten:

Schwangerschaft:

Schwangerschaftsverlauf:

1. Medikamenteneinnahme ja/nein/nicht bekannt:
2. Regelmäßige gynäkologische Kontrolluntersuchungen während der Schwangerschaft ja/nein/nicht bekannt:
3. Wurde bei den gynäkologischen Kontrolluntersuchungen zusätzlich eine transvaginale Sonographie durchgeführt ja/nein/nicht bekannt:
4. Vorherige Fehlgeburten ja/nein/nicht bekannt:
5. Zwerchfellhernie in der Schwangerschaft festgestellt worden ja/nein/nicht bekannt:
6. Zwerchfellhernie nach der Schwangerschaft festgestellt worden ja/nein/nicht bekannt:

Perinataldaten

1. Entbindung geplant/ ungeplant ja/nein/nicht bekannt:
2. Sectio oder Spontangeburt:

Postnataldaten:

Gastrointestinaltrakt:

1. Reflux im Zeitraum von Geburt bis aktuell ja/nein/nicht bekannt:
2. Sodbrennen im Zeitraum von Geburt bis aktuell ja/nein/nicht bekannt:
3. Übelkeit im Zeitraum von Geburt bis aktuell ja/nein/nicht bekannt:

Lunge:

1. Schwere Atemwegsinfekte in der ersten Jahren ja/nein/nicht bekannt:
2. Bronchitiden häufig/selten/nie:
3. Kurzluftigkeit häufig/selten/nie:
4. Physiotherapeutische Behandlung der Lunge/ Atemgymnastik während des Klinikaufenthaltes und/ oder nach Entlassung benötigt ja/nein/nicht bekannt:

Allergien

1. Allergien der Atemwege beim Patienten ja/nein/nicht bekannt:
2. Asthma beim Patienten diagnostiziert/aktuell diagnostiziert/nie diagnostiziert/nicht bekannt:

Regelmäßige Medikamenteneinnahme für die Atemwege:

1. Hustenmittel im Zeitraum von Geburt bis aktuell ja/nein/nicht bekannt:
2. Cortison inhalativ im Zeitraum von Geburt bis aktuell ja/nein/nicht bekannt:

Sonstige regelmäßige Medikamenteneinnahme/Bedarfsmedikation:

1. Regelmäßige Antibiotikaeinnahme nach Entlassung aus Klinik nötig ja/ nein/ nicht bekannt:
2. Regelmäßige Diuretikaeinnahme nach Entlassung aus Klinik nötig ja/nein/nicht bekannt:

Herz:

1. Herzfehler/Herzgefäßfehler ja/nein/nicht bekannt:
2. Wenn ja zum jetzigen Zeitpunkt noch hämodynamisch wirksam ja/nein/nicht bekannt:
3. Operiert ja/nein/nicht bekannt:

HNO:

1. Sensorisch-neuronaler Hörverlust/ Tests ja/nein/nicht bekannt:

Gedeihen/Entwicklungsschritte:

1. Krabbeln wann/nicht bekannt:
2. Laufen wann/nicht bekannt:

Entwicklung im ersten Lebensjahr:

1. Entwicklungsverzögerungen während des ersten Lebensjahres (Neugeborenen-Säuglingsperiode) ja/nein/nicht bekannt:

2. Altersentsprechende Entwicklung normal/retardiert/ nicht bekannt:
3. Therapiebedürftig von Geburt bis aktuell ja/nein/ nicht bekannt:
4. Wenn therapiebedürftig, Sonderschule ja/nein/nicht bekannt:
5. Aktuelle Größe des Patienten:
6. Aktuelles Gewicht des Patienten:

Sensomotorik:

1. Ergotherapie ja/nein/nicht bekannt:
2. Logopädie ja/nein/nicht bekannt:
3. Physiotherapie während des Klinikaufenthaltes und/ oder nach Entlassung ja/nein/ nicht bekannt:

Orthopädische Diagnostik:

1. Skoliose ja/nein/nicht bekannt:

Psychosoziale Situation:

1. Psychologische Betreuung der Eltern erforderlich jetzt/früher/nie/nicht bekannt:
2. Psychologische Betreuung des Kindes erforderlich jetzt/früher/nie/nicht bekannt:

Datenerfassung aller Patienten anhand der Akten, Erfassung der Lungenfunktionswerte bei den an den Untersuchungen teilnehmenden Patienten:

Daten des Kindes:

1. Name:
2. Vorname:
3. Geburtsdatum:
4. Lebensalter der Patienten von Geburt bis heute:
5. Reifealter:
6. Geburtsgewicht:

Familiendaten:

1. Allergien ja/nein/nicht bekannt:

2. Asthma ja/nein/nicht bekannt:

Sozialdaten:

Eltern:

1. verheiratet/ geschieden/ verwitwet ja/nein/nicht bekannt:

2. Ggf. Trennungsdatum:

3. Anzahl der Geschwister:

Pränataldaten:

Schwangerschaft:

Schwangerschaftsverlauf:

1. Medikamenteneinnahme ja/nein/nicht bekannt:

2. Regelmäßige gynäkologische Kontrolluntersuchungen während der Schwangerschaft ja/nein/nicht bekannt:

3. Wurde bei den gynäkologischen Kontrolluntersuchungen zusätzlich eine transvaginale Sonographie durchgeführt ja/nein/nicht bekannt:

4. Vorherige Fehlgeburten ja/nein/nicht bekannt:

5. Zwerchfellhernie in der Schwangerschaft festgestellt worden ja/nein/nicht bekannt:

6. Zwerchfellhernie nach der Schwangerschaft festgestellt worden ja/nein/nicht bekannt:

Perinataldaten:

1. Entbindung geplant/ ungeplant ja/nein/nicht bekannt:

2. Sectio oder Spontangeburt:

Folgeuntersuchungen:

1. Polyhydramnion ja/nein/nicht bekannt:

2. Oligohydramnion ja/nein/nicht bekannt:

3. Wann das erste Mal Oligohydramnion festgestellt worden/Datum:

Pränatales Echokardiogramm:

Besonderheiten/Herznahe Gefäße:

1. Echokardiographisch ermittelter fetaler Durchmesser der ascendierenden Aorta, und V. cava superior:

MRI/ T2 Gewichtung:

1. Durchschnittliche Lungensignalintensität 24.-38. SSW hoch/mittel/niedrig:
2. Korrelation mit Gestationsalter ja/nein/nicht bekannt:

Pränatale Therapie:

1. Perkutane Fetoskopie mit endluminalem trachealem Verschluss (26-28. Woche) ja/nein/nicht bekannt:
2. Verbesserung Lungenwachstum

Postnataldaten:

1. Röntgen Thorax nach Geburt ja/nein/nicht bekannt:
2. APGAR 1. Lebensminute intubiert/nicht bekannt:
3. APGAR 5. Lebensminute intubiert/nicht bekannt:
4. APGAR 10. Lebensminute intubiert/nicht bekannt:
5. Verlegung auf Intensivstation in der wievielten Lebensminute nach Geburt:
6. An welchem Datum Verlegung auf normale Station:
7. An welchem Datum nach Geburt Entlassung:
8. Entlassungsgewicht:
9. Verstorben nach Geburt ja/nein/nicht bekannt:
10. An welchem Tag nach Geburt verstorben:

Herznahe Gefäße/ Besonderheiten:

1. Ausmaß der Herzveränderungen mittels Vierkammerdarstellung, Herzachsenabweichungen/Fehlanlagen/ linker vs. rechten Ventrikeldurchmesser groß/mittel/klein/nicht bekannt:
2. Herzachse verschoben ja/nein/nicht bekannt:
3. Herzfehler /Herzgefäßfehler nach Echokardiogramm festgestellt ja/nein/nicht bekannt:
4. Wenn ja, zum Zeitpunkt des Klinikaufenthaltes hämodynamisch wirksam ja/nein/nicht bekannt:
5. Operiert ja/nein/nicht bekannt:

Leber:

1. Leberhernie intrathorakal ja/nein/nicht bekannt:
2. Zu welchem Zeitpunkt Leberhernie festgestellt/Datum:

Milz:

1. Milz intrathorakal ja/nein/nicht bekannt:

Darm:

1. Darm intrathorakal ja/nein/nicht bekannt:

Magen:

1. Magen intrathorakal ja/nein/nicht bekannt:

Niere:

1. Niere intrathorakal ja/nein/nicht bekannt:

Zusätzliche Fehlbildungen/ Thorakoabdominal:

1. Meckeldivertikel ja/nein/nicht bekannt:
2. Nebenmilzen ja/nein/nicht bekannt:
3. Heterotrophes Pankreasgewebe ja/nein/nicht bekannt:

4. Malrotation Darm ja/nein/nicht bekannt:
5. Leberzysten ja/nein/nicht bekannt:
6. Nierenzysten ja/nein/nicht bekannt:
7. Chromosomenanalyse (Amniozotese; Chorionzottenbiopsie; Humangenetische Untersuchungen postnatal) ja/nein/nicht bekannt:

HNO:

1. Sensorisch -neuronaler Hörverlust durch BERA; OAE o.a. festgestellt ja/nein/nicht bekannt:
2. Schwerhörigkeit durch BERA; OAE o.a. festgestellt ja/nein/nicht bekannt:

Gastrointestinaltrakt:

1. Reflux im Zeitraum von Geburt bis Entlassung/Tod festgestellt ja/nein/nicht bekannt:
2. Sodbrennen im Zeitraum von Geburt bis Entlassung/Tod festgestellt ja/nein/nicht bekannt:
3. Übelkeit im Zeitraum von Geburt bis Entlassung/Tod festgestellt ja/nein/nicht bekannt:

Entwicklung– und Verlauf von Gewicht und Größe/ Daten nach den Arbeiten bis 17 Jahre von (Hermanussen und Burmeister, 1999) und für die aktuelle Perzentile des BMI bei Patienten über 18 Jahre und älter (Hemmelmann et al. 2010).

1. Perzentile Gewicht bei Geburt:
2. Perzentile Größe bei Geburt:
3. Perzentile BMI aktuelle Datenerhebung:
4. Entwicklungsverzögerungen von Geburt bis Entlassung/Tod festgestellt (Neugeborenen-Säuglingsperiode) ja/nein/nicht bekannt:
5. Wenn Entwicklungsverzögerungen während Klinikaufenthalt bis Entlassung/Tod festgestellt in diesem Zeitraum therapiebedürftig ja/nein/nicht bekannt:

Zwerchfell:

1. Zwerchfellhernie posterior lumbocostal rechts ja/nein/nicht bekannt:

2. Zwerchfellhernie posterior lumbocostal links ja/nein/nicht bekannt:
3. Zwerchfellhernie posterior lumbocostal beidseits ja/nein/nicht bekannt:
4. Zwerchfellhernie anterolateral links (Larrey`sche-Hernie)ja/nein/nicht bekannt:
5. Zwerchfellhernie anterolateral rechts (Morgagni-Hernie)ja/nein/nicht bekannt:
6. Relaxatio diaphragmatica rechts ja/nein/nicht bekannt:
7. Relaxatio diaphragmatica links ja/nein/nicht bekannt:
8. Relaxatio diaphragmatica beidseits ja/nein/nicht bekannt:

Lunge und Atmungsparameter postnatal:

1. Physiotherapeutische Behandlung der Lunge/ Atemgymnastik während des Klinikaufenthaltes nötig ja/nein/nicht bekannt:
2. Hustenmittelgabe von Geburt bis Entlassung/Tod nötig ja/nein/nicht bekannt:
3. Inhalative Cortisongabe von Geburt bis Entlassung/Tod nötig ja/nein/nicht bekannt:
4. Lung-to-heat-Ratio:
5. Pleuraerguss rechts ja/nein/nicht bekannt:
6. Pleuraerguss links ja/nein/nicht bekannt:
7. Pleuraerguss beidseits ja/nein/nicht bekannt:
8. Pleurapunktion/Bülau-Drainage ja/nein/nicht bekannt:
9. Datum Pleurapunktion:
10. In welcher Minute erfolgte die Intubation nach Geburt:
11. Beatmungsmodus:
12. Beatmung wie viel Tage insgesamt:
13. Tubusgröße in mm:
14. Pneumothorax ja/nein/nicht bekannt:
15. Niedrigste Sauerstoffsättigung (SaO₂):

16. Niedrigste Sauerstoffsättigung (SaO_2) an welchem Tag:
17. Niedrigster arterieller PaO_2 :
18. Niedrigster arterieller PaO_2 an welchem Tag:
19. Niedrigster kapillarer PaO_2 :
20. Niedrigster kapillarer PaO_2 an welchem Tag:
21. Maximaler PEEP (positive endexpiratoric pressure):
22. Maximaler PEEP an welchem Tag:
23. Minimaler PEEP (positive endexpiratoric pressure):
24. Minimaler PEEP an welchem Tag:
25. $\text{FiO}_2 < 0,8$ ja/nein/nicht bekannt:
26. $\text{FiO}_2 < 0,8$ an welchem Tag:
27. $\text{FiO}_2 < 0,6$ ja/nein/nicht bekannt:
28. $\text{FiO}_2 < 0,6$ an welchem Tag:
29. $\text{FiO}_2 < 0,4$ ja/nein/nicht bekannt:
30. $\text{FiO}_2 < 0,4$ an welchem Tag:
31. iNO nach Geburt ja/nein/nicht bekannt:
32. Arterieller PaO_2 bei Beginn der iNO Therapie:
33. Arterieller SaO_2 bei Beginn der iNO Therapie:
34. Maximale iNO-Gabe:
35. Maximale iNO-Gabe an welchem Tag:
36. Bei max. iNO Gabe wie war zu dem Zeitpunkt der arterielle PaO_2 :
37. Bei max. iNO Gabe wie war zu dem Zeitpunkt der SaO_2 :
38. iNO wann ab/Tag:
39. Arterieller PaO_2 zum Zeitpunkt wenn iNO ab:

40. Arterieller SaO_2 zum Zeitpunkt wenn iNO ab:

Datenerhebung durch Jaeger Master Screen IOS:

V_T	(Atemminutenvolumen):
Z5Hz	(Betrag der respiratorischen Impedanz):
R5Hz	(Totaler Atemwegswiderstand):
R20Hz	(Proximaler Atemwegswiderstand):
X5Hz	(Distale kapazitive Resistance):
Fres.	(Resonanzfrequenz):
VCin	(Inspiratorische Vitalkapazität):
Vcmax	(maximale Vitalkapazität):
FEV ₁	(forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sek.):
FEV ₁ /VC	(forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sek. im Verhältnis zur forcierten Vitalkapazität):
MEF ₂₅	(maximaler expiratorischer Fluss bei noch 25% auszuatmender Vitalkapazität).
PEF	(maximaler expiratorischer Spitzenfluss):

Datenerhebung durch Ganshorn Body Scope:

VCin-Body	(größte inspiratorisch gemessene Vitalkapazität des Messmanövers):
IRV-B	(inspiratorisches Reservevolumen):
ERV-B	(expiratorisches Reservevolumen):
VCex	(forcierte expiratorische Vitalkapazität):
FEV ₁	(forciertes expiratorisches Volumen nach 1 Sek.):
FEV ₁ /Vcmax %	(Verhältnis FEV1 zur maximalen Vitalkapazität):
MeF ₂₅	(maximaler expiratorischer Fluss bei noch 25% auszuatmender Vitalkapazität):

MeF ₇₅	(maximaler expiratorischer Fluss bei noch 75% auszuatmender Vitalkapazität):
MeF ₅₀	(maximaler expiratorischer Fluss bei noch 50% auszuatmender Vitalkapazität):
PEF	(maximaler expiratorischer Spitzenfluss) :
RaW _{tot}	(gesamter Atemwegswiderstand) :
RAW _{ex}	(Atemwegswiderstand bei Expiration) :
G _{tot}	(Gesamtwiderstand) :
TLC-B	(Totale Lungenkapazität) :
TGV-B	(Thorakales Gasvolumen) :
RV-B	(Residualvolumen):
RV/TLC-B	(Residualvolumen im Verhältnis zur totalen Lungenkapazität): TLC) :
TGV/TLC-B	(Thorakales Gasvolumen/ Totale Lungenkapazität) :

Verlaufsparameter Labor postnatal:

1. BGA (Blutgasanalyse) arterieller PaCO₂ bei Aufnahme auf Intensivstation:

oder

nicht bekannt/venös-kapillar:

2. BGA (Blutgasanalyse) arterieller PaO₂ bei Aufnahme auf Intensivstation:

oder

nicht bekannt/venös-kapillar:

3. Arterieller Nabelschnur-pH:

oder

nicht bekannt/venös-kapillar:

4. Arterieller pH-Wert direkt nach der Geburt:

oder

nicht bekannt/venös-kapillar:

5. Minimaler arterieller pH-Wert im Verlauf des Intensivstationsaufenthaltes:

oder

nicht bekannt/venös-kapillar:

6. Minimaler arterieller pH-Wert an welchem Tag:

oder

nicht bekannt/venös-kapillar:

7. Arterieller pH-Wert bei Aufnahme auf Intensivstation bei Verlegungen aus anderen Häusern:

oder

nicht bekannt/venös-kapillar:

8. Arterieller Baseexzess bei Aufnahme auf Intensivstation:

oder

nicht bekannt/venös-kapillar:

9. Arteriell Standardbicarbonat bei Aufnahme auf Intensivstation:

oder

nicht bekannt/venös-kapillar:

10. Blutbild Natrium niedrigster Wert im Verlauf des Intensivstationsaufenthaltes:

11. An welchem Tag niedrigster Natrium-Wert:

12. Blutbild Kalium niedrigster Wert im Verlauf des Intensivstationsaufenthaltes:

13. An welchem Tag niedrigster Kalium-Wert:

14. Blutbild Calcium niedrigster Wert im Verlauf des Intensivstationsaufenthaltes:

15. An welchem Tag niedrigster Calcium-Wert

16. Blutbild Glucose niedrigster Wert im Verlauf des Intensivstationsaufenthaltes:

17. An welchem Tag niedrigster Glucose-Wert:
18. Blutbild Chlorid niedrigster Wert im Verlauf des Intensivstationsaufenthaltes:
19. An welchem Tag niedrigster Chlorid-Wert:
20. Blutbild Kreatinin maximaler Wert im Verlauf des Intensivstationsaufenthaltes:
21. An welchem Tag höchster Kreatinin-Wert:
22. Blutbild Gesamtbilirubin maximaler Wert im Verlauf des Intensivstationsaufenthaltes:
23. An welchem Tag höchster Gesamtbilirubin-Wert:
24. Blutbild Hämoglobin niedrigster Wert im Verlauf des Intensivstationsaufenthaltes:
25. An welchem Tag niedrigster Hämoglobin-Wert:
26. Blutbild Hämatokrit niedrigster Wert im Verlauf des Intensivstationsaufenthaltes:
27. An welchem Tag niedrigster Hämatokrit-Wert:
28. Blutbild Thrombozyten niedrigster Wert im Verlauf des Intensivstationsaufenthaltes:
29. An welchem Tag niedrigste Thrombozyten-Werte:
30. Blutbild Quick niedrigster Wert im Verlauf des Intensivstationsaufenthaltes:
31. An welchem Tag niedrigster Quick-Wert:
32. Blutbild D-Dimere maximaler Wert im Verlauf des Intensivstationsaufenthaltes:
33. Blutbild CRP maximaler Wert im Verlauf des Intensivstationsaufenthaltes:
34. An welchem Tag höchster CRP-Wert:
35. Hypoxie ja/nein/nicht bekannt:
36. Azidose ja/nein/nicht bekannt:
37. Transfusionen während des Intensivstationsaufenthaltes nötig ja/nein/nicht bekannt:
38. Wenn Transfusionen während des Intensivstationsaufenthaltes nötig, an welchem Tag erste Transfusion gegeben:

39. Wenn Transfusionen während des Intensivstationsaufenthaltes nötig wie viele Konserven insgesamt:

Katecholaminsubstitution postnatal:

1. Katecholamingabe nach Geburt ja/nein/nicht bekannt:
2. Dopamingabe nach Geburt ja/nein/nicht bekannt:
3. Maximal gegebene Dopamindosis:
4. Minimal gegebene Dopamindosis:
5. Corotropgabe nach Geburt ja/nein/nicht bekannt:
6. Maximal gegebene Corotropdosis:
7. Minimal gegebene Corotropdosis:
8. Arteronolgabe nach Geburt ja/nein/nicht bekannt:
9. Maximal gegebene Arteronoldosis:
10. Minimal gegebene Arteronoldosis:
11. Suprareningabe nach Geburt ja/nein/nicht bekannt:
12. Maximal gegebene Suprareningabe:
13. Minimal gegebene Suprareningabe:
14. Dobutrex nach Geburt ja/nein/nicht bekannt:
15. Maximal gegebene Dobutrex dosis:
16. Minimal gegebene Dobutrex dosis:
17. Dauer der Katecholamintherapie in Tagen:
18. PGE1 Substitution ja/nein/nicht bekannt:

Ernährungs- und Ausscheidungsdatenerhebung:

1. Parenterale Ernährung ja/nein/nicht bekannt:
2. Wie viele Tage parenterale Ernährung:

3. Maximale Urinausscheidungsmenge gesamt während des Intensivstationsaufenthaltes:
4. Maximale Urinausscheidungsmenge an welchem Tag während des Intensivstationsaufenthaltes:
5. Minimale Urinausscheidungsmenge gesamt während des Intensivstationsaufenthaltes:
6. Minimale Urinausscheidungsmenge an welchem Tag während des Intensivstationsaufenthaltes:
7. An welchem Tag Ausscheidungsbeginn:
8. Diuretikagabe während des Intensivstationsaufenthaltes ja/ nein/nicht bekannt:
9. Datum des Absetzens der Diuretika während des Intensivstationsaufenthaltes:
10. Bestand Diurese zum Zeitpunkt der Intubation ja/nein/nicht bekannt:

Erhebungsparameter der Operationsdaten:

1. An welchem Tag nach Geburt erfolgte die Operation:
2. Wurde ein Patch eingesetzt zum Verschluss der Hernie unter der Operation ja/nein/nicht bekannt:
3. Wurde die Hernie durch eine primäre Naht unter der Operation verschlossen ja/nein/nicht bekannt:
4. Wie groß stellte sich der Defekt dar in cm:
5. Gab es Probleme postoperativ ja/nein/nicht bekannt:
6. Musste unmittelbar postoperativ reanimiert werden ja/nein/nicht bekannt:
7. Postoperative iNO-Gabe erforderlich ja/nein/nicht bekannt:
8. Wenn postoperativ iNO-Gabe in welcher Minute postoperativ:
9. Beatmungsmodus unter Operation:
10. Arterieller PaO₂ unter der Operation:

11. Musste postoperativ der Sauerstoff-Bedarf um 50% gesteigert werden
ja/nein/nicht bekannt:
12. Arterieller PaCO_2 unmittelbar vor der Operation auf der Intensivstation:
13. Arterieller PaCO_2 unmittelbar nach der Operation bei Übernahme auf die Intensivstation:
14. Arterieller PaO_2 unmittelbar vor der Operation auf der Intensivstation:
15. Arterieller PaO_2 unmittelbar nach der Operation bei Übernahme auf die Intensivstation:
16. Re-Operation erforderlich ja/nein/nicht bekannt:
17. Wie viele Re-Operationen gesamt erforderlich:
18. An welchem Datum fand die erste Re-Operation statt:

8. Danksagung

Mein Dank gilt:

- Im Besonderen meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Dietrich Kluth für die freundliche Unterstützung und Betreuung der Arbeit über seine Tätigkeit an der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf hinaus.
- Meinem Betreuer Herrn Dr. med. Bernd Hinrichs, welcher mich in dieser Promotionsarbeit als fachkundiger Ansprechpartner betreute und mir bei Fragen und Problemen hilfreich zur Seite stand.
- Den Mitarbeitern und Schwestern aus dem Zuständigkeitsbereich der Lungenfunktionsdiagnostik und dem Patientenarchiv der Klinik- und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf.
- Frau Dipl.-Math. oec. Susanne Sehner vom Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des Universitätsklinikums Hamburg- Eppendorf für die Hilfe- und Unterstützung in statistischen Fragen. Unsere Zusammenarbeit und Ihr Engagement, ermöglichten mir die Umsetzung statistischer und methodischer Fragestellungen.
- Meiner Familie, im Besonderen meinem Mann, der mir den zeitlichen Freiraum für die Investition bei der Fertigstellung der wissenschaftlichen Arbeit ermöglicht hat sowie meinen kleinen Söhnen, die mich vor allem in der Schlussphase der Promotionsschrift zusätzlich motiviert haben.
- Ganz besonders möchte ich auch meinem Bruder, Herrn Dr. rer. nat. Eike-Benjamin Braune für seine Unterstützung und seine Ratschläge danken.

9. Curriculum vitae

Lebenslauf entfällt aus Datenschutzgründen.

10. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: