

Aus der
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
Abteilung Kinderheilkunde II mit Poliklinik
(Schwerpunkt: Kardiologie, Intensivmedizin, Pulmologie)

**Milrinon als Vasodilatator zur Senkung des
pulmonalvaskulären Widerstandes bei Neugeborenen
mit angeborener Zwerchfellhernie. Eine retrospektive
Untersuchung zu Anwendung, Sicherheit und
Ansprechen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Simon, Paulin Charlott

Promotionsjahr 2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. F. Neunhoeffler

2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Franz

Tag der Disputation: 10.03.2025

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
1.1	Einführung in das Thema	7
1.2	Einführung in das Projekt	13
1.3	Kardiale Auswirkungen bei CDH-Patienten	14
1.4	Management der pulmonalen Hypertonie	16
1.4.1	iNO-Beatmung zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie	18
1.4.2	Phosphodiesterasehemmer.....	20
1.5	Zielsetzung der Arbeit	26
2	Material und Methoden	28
2.1	Studiendesign	28
2.2	Patientenkollektiv	28
2.3	Votum der Ethikkommission.....	30
2.4	Echokardiographische Daten	30
2.5	Demographische Daten und Studienparameter.....	31
2.6	Statistische Analyse	32
3	Ergebnisse.....	34
3.1	Deskriptive Analyse.....	34
3.1.1	Deskriptive Analyse der patientenbezogenen Daten.....	34
3.1.2	Deskriptive Analyse der studienbezogenen Daten.....	37
3.2	Inferenzstatistische Auswertung	38
3.2.1	Auswertung der Studienparameter.....	38
3.2.2	Auswertung der echokardiographischen Daten.....	40
3.2.3	Auswertung der Scoring-Systeme	42

4	Diskussion	47
4.1	Relevanz der Fragestellung	47
4.2	Studiendesign und Methoden	49
4.3	Inhalatives NO.....	51
4.4	Milrinon und Zusammenwirken von Milrinon und iNO.....	55
4.5	Abschätzen der Morbidität und des Outcomes von CDH-Patienten durch Scores	59
5	Zusammenfassung	62
6	Literaturverzeichnis.....	64
7	Erklärung zum Eigenanteil.....	69
8	Danksagung.....	70

Abkürzungsverzeichnis

aVTI	Aorten-Velocity-Time-Integral
bpm	Beats per minute
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
CDH	Congenital diaphragmatic hernia
cGMP	Zyklisches Guaninmonophosphat
CHD	Chronic heart disease
cm	Zentimeter
d	Days
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
FETO	Fetoscopic endoluminal tracheal occlusion
FiO2	Inspiratorische Sauerstofffraktion
g	Gramm
h	Stunden
HF	Herzfrequenz
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
iNO	Inhalatives Stickstoffmonoxid
IVS	Intraventrikuläres Septum
KÖF	Körperoberfläche
LPA	Left pulmonary artery
LVOT VTI	Left ventricular outflow tract velocity time integral
MAP	Mean airway pressure
MAP	Mean arterial pressure
MARCHE-Score	Medical Approach to Congenital diaphragmatic Hernia Evaluating Score
MGI	McGoon-Index
min	Minuten
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomographie

n	Anzahl
NI	Nakata-Index/pulmonary artery Index
NINOS	The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group
OI	Oxygenierungsindex
PACS	Picture Archiving and Communication System
PAH	Pulmonalarterielle Hypertonie
PAP	Pulmonary artery pressure
PDA	Persistierender Ductus arteriosus Botalli
PDMS	Patient data management system
PFO	Persistierendes Foramen ovale
PHT	Pulmonale Hypertonie
ppm	Parts per million
PRIMACORP	The purpose of the prophylactic intravenous use of Milrinone after Cardiac Operation in Pediatrics
PVRI	Pulmonalvaskulärer Widerstand
RPA	Right pulmonary artery
RVOT VTI	Right ventricular outflow tract velocity time integral
RVP	Right ventricular pressure
SpO2	Sauerstoffsättigung
SSW	Schwangerschaftswoche
VIS-Score	Vasoactive inotropic score
Wedge Druck	Pulmonal-kapillärer Verschlussdruck

1 Einleitung

1.1 Einführung in das Thema

Die kongenitale Zwerchfellhernie (CDH=Congenital diaphragmatic hernia) ist eine Fehlbildung, bei der es durch unvollständigen Verschluss des Zwerchfells zur Herniation von Abdominalorganen in den Thoraxraum kommt. Hierbei können pulmonale, kardiale aber auch gefäßassoziierte Dysfunktionen entstehen. Die Inzidenz der CDH wird mit 4,91/10.000 Lebendgeburten angegeben (Stege, 2003). Obwohl in der letzten Zeit vermehrt Fortschritte erzielt wurden, zum einen in der Intensivversorgung der Neugeborenen und dem dortigen Therapiemanagement, zum anderen in der pränatalen Detektion und der Therapieoptionen intrauterin, ist die Mortalität und Morbidität weiterhin hoch (Reiss et al., 2010). Zwar habe sich die Mortalität in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert, erreicht aber laut Gupta et al. heutzutage noch Werte von 25-30% (Gupta and Harting, 2020). Durch die Organe des Bauchraums, die in den Thoraxraum entweichen, kann sich die Lunge mit ihren Gefäßen, Bronchien und Alveolen nicht adäquat entwickeln und es entsteht eine Lungenhypoplasie. Dies führt zu einem erhöhten Gefäßwiderstand und einer verminderten Gasaustauschfläche (Kitagawa, 1971). Es entwickelt sich eine konsekutive pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) mit unterschiedlicher Ausprägung. Der Entstehungsmechanismus ist komplex (Kraemer et al., 2018). Man geht davon aus, dass die pathologische Gefäßentwicklung verbunden mit der pulmonalen Hypertonie zu einem abnormen kardiopulmonalen Kreislauf führt (Gupta and Harting, 2020). Der Druck in den pulmonalen Arterien ist erhöht, das Blut staut sich bis in die rechte Herzkammer zurück. Durch die erhöhte rechtsventrikuläre Nachlast muss das Herz eine Mehrarbeit leisten. Ist die pulmonale Hypertonie andauernd, kann es zu systolischen und diastolischen Dysfunktionen (Patel et al., 2009) und der Entwicklung eines Rechts-Links-Shunts kommen (Altit et al., 2018). Zwar gebe es limitierte

Beweise für die kardiale Beeinträchtigung, so geht aber auch die Gruppe um Altit davon aus, dass der abnorme kardiopulmonale Kreislauf zu einer kardialen Mehrbelastung führt und es dadurch zu einer sekundären kardialen Dysfunktion kommt (Altit et al., 2018). Die Veränderungen führen primär zu einer Mehrbelastung des rechten Ventrikels. Oft kann man im Rahmen dessen auch eine linksventrikuläre Dysfunktion beobachten. Dao et al. konnten zeigen, dass die „linksventrikuläre Dysfunktion im ersten postnatalen Echokardiogramm als unabhängiger Risikofaktor für das Outcome zu sehen ist“ (Dao et al., 2020). Auch Altit et al. stellten in ihrer Studie die Hypothese einer biventrikulären Beeinträchtigung im Rahmen einer CDH auf. Hierfür konnten sie an ihrem Patientenkollektiv Hinweise auf eine beidseitig verminderte Auswurfraction, linksventrikuläre verminderte diastolische Füllung und eine verminderte rechtsventrikuläre systolische Funktion finden (Altit et al., 2018). Außerdem kann es infolge des abnormen kardiopulmonalen Kreislaufs zu Störungen des Gasaustauschs kommen (Gupta and Harting, 2020). Eine verminderte Oxygenierung und eine beeinträchtigte Ventilation kann die Folge sein (Gupta and Harting, 2020). Laut Kraemer et al. ist nicht die kardiale Dysfunktion, sondern die persistierende pulmonale Hypertonie einer der meisten Gründe für die Mortalität (Kraemer et al., 2018). Eine gute Übersicht über den Pathomechanismus und die Wechselwirkung zwischen pulmonalen, kardialen und vasalen Vorgängen bezüglich einer persistierenden pulmonalen Hypertonie haben Mathew et al. in einem Schaubild (Abbildung 1) dargestellt (Mathew and Lakshminrusimha, 2017).

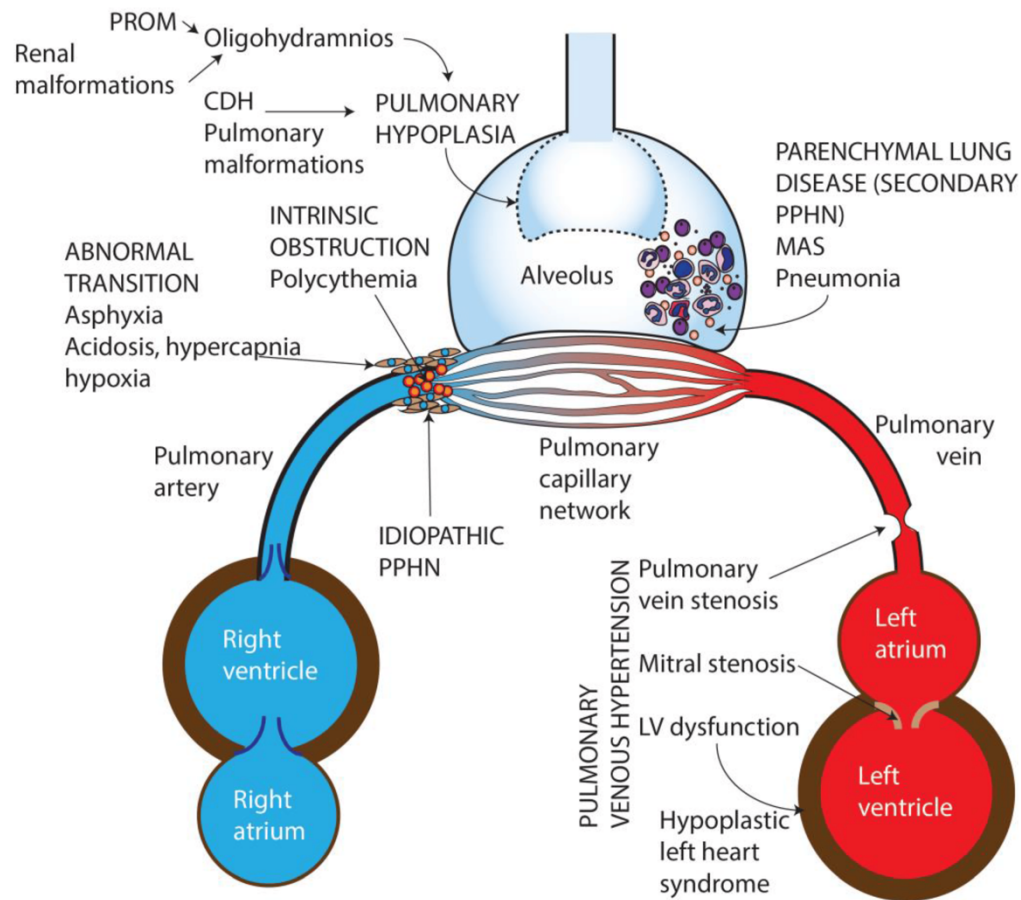


Abbildung 1: Ursachen der persistierenden pulmonalen Hypertonie bei Neugeborenen (Mathew and Lakshminrusimha, 2017)

Man konnte durch das sich über Jahre entwickelte aktuell vorherrschende standardisierte prä- und postnatale Vorgehen bei Patienten mit CDH eine verbesserte Überlebensrate erreichen. So wurde im Jahr 2008 das sogenannte CDH EURO Consortium gebildet, in dem sich Experten unterschiedlicher Fachrichtungen zusammengesetzt und versucht haben ein standardisiertes Vorgehen in der Behandlung einer neonatalen Zwerchfellhernie zu entwickeln. Im Jahr 2010 wurden hierzu erstmals Leitlinien veröffentlicht. Nach Etablierung dieses Protokolls sei die Überlebensrate in 2 Zentren von 67% auf 88% angestiegen (Snoek et al., 2016). Die pränatale Diagnostik umfasst die Vorsorge durch Ultraschall, Magnetresonanztomographie, das Feststellen des Defekts, der Lage, dessen Größe und die Detektion weiterer Anomalien. Standardisiertes pränatales Vorgehen umfasst unter anderem die Bestimmung

der Schwere des Defekts (Snoek et al., 2016). Zur Risikoabwägung wird das Größenverhältnis von Kopf und kindlicher Lunge herangezogen (Lung-to-head-Ratio), die betroffene Seite, sowie die Position der Leber. Zu unterscheiden sind „liver-up“ und „liver-down“ Zwerchfellhernien. Kitano et al. führten eine retrospektive Studie durch und kamen zu dem Ergebnis, dass „liver-down“ CDH-Neugeborene eine gute Überlebensrate ohne ECMO Bedarf haben (Kitano et al., 2005). Bezüglich des Größenverhältnisses zwischen Lunge und Kopf, geht man davon aus, dass mit zunehmender Lung-to-head-Ratio (LHR) das Outcome bei CDH-Patienten verbessert wird. Hierbei wird sonographisch die Lungenfläche ausgemessen und mit dem Kopfumfang in Relation gestellt. Eine Studie um Jani et al. betrachtete die Lung-to-head-Ratio und verglich sie mit der „observed to expected (o/e) Lung-to-head-Ratio. Diese ist unabhängig vom Gestationsalter und wird mit der LHR gesunder Feten in Relation gesetzt. Jani et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass die LHR mit steigendem Gestationsalter zunahm, die (o/e) LHR jedoch war unabhängig vom Gestationsalter. Gute Prognoseparameter seien demnach die (o/e) LHR, die Seite des Zwerchfeldefekts und das Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt (Jani et al., 2007). Eine Entbindung nach der 37. Schwangerschaftswoche (SSW) in einem ausgewiesenen Zentrum mit neonatologischer Intensivmedizin und Kinderchirurgie ist eindeutig anzustreben. Bei Geburten vor der 34. SSW sollten Steroide zur Induktion der Lungenreifung maternal gegeben werden (Reiss et al., 2010). Eine pränatale Therapiemethode wie die FETO (Fetoscopic endoluminal tracheal occlusion) hat bisher in Studien zum Vergleich von prä- und postnatalen Therapiemethoden keinen Vorteil gezeigt, ist jedoch laut Hedrick et al. die vielversprechendste pränatale Therapiemethode. Hierbei soll über einen zeitlich beschränkten Zeitraum mittels Ballon eine Okklusion der Trachea erfolgen, um zu verhindern, dass die in der Lunge gebildete Flüssigkeit in das Fruchtwasser abläuft. Man nimmt an, dass sich die Lunge dadurch ausdehnt, wächst und größer wird. Es gilt noch den bestmöglichen Zeitpunkt und die ideale Dauer ihrer Anwendung nachzuweisen. Eine Etablierung ist erst nach der Einführung zuverlässiger randomisiert-kontrollierter Studien, die die Effizienz bestätigen, möglich (Hedrick, 2013). Laut Deprest et al. werde die

FETO aktuell vor allem bei Feten mit schlechten Prognoseparametern, wie einer LHR < 1 mit liver-up angewendet. Zu beachten sei auch, wie Hedrick et al. schon beschrieben hatte, der Zeitpunkt der Anwendung der FETO. Laut Deprest et al. gebe es aktuell einen Wandel hierbei. Anfangs habe man die FETO vorwiegend im dritten Trimester angewendet, um bei möglichen auftretenden Komplikationen eine Sectio caesaria anzuschließen. Aktuell versuche man einen solchen Eingriff eher im zweiten Trimester vorzunehmen, um die Lungenentwicklung möglichst lange positiv zu beeinflussen (Deprest et al., 2004). Dabei ist die optimale Dauer der trachealen Okklusion noch unklar und ist Gegenstand der Forschung. Neben der pränatalen Detektion und Therapie ist das postnatale Management von entscheidender Bedeutung für das Überleben der CDH-Patienten. Die Überlebenschancen sind in sogenannten „High-Volume-Centers“ statistisch signifikant höher als in „Low-Volume-Centers“. Eine Studie der Gruppe um Javid, die Daten des „Canadian Neonatal Networks“ untersuchten, bestätigt dies. Dabei sind „High-Volume-Centers“ definiert als Zentren, die im Zeitraum der Studiendauer, also 22 Monate, eine Fallzahl von 12 oder mehr behandelt haben (Javid et al., 2004). Empfehlungen für die postnatale Versorgung von CDH-Patienten gibt das „CDH EURO Consortium“. 2010 veröffentlichte das CDH EURO Consortium ein standardisiertes Behandlungsprotokoll für Kinder mit kongenitaler Zwerchfellhernie. Ein Update erfolgte 2015 (Snoek et al., 2016). Die Empfehlungen sind Konsens der führenden Experten, die die verfügbare Literatur diskutiert und daraus Handlungsempfehlungen abgeleitet haben (Reiss et al., 2010). Es wird empfohlen die Patienten nach Geburt primär, d.h. auch ohne Analgosedierung zu intubieren und eine Maskenbeatmung maximal zu vermeiden (Reiss et al., 2010). Die aktualisierte Handlungsempfehlung der Experten diskutiert bei Patienten mit guter Prognose die Spontanatmung des Kindes, um Lungenschäden zu vermeiden (Snoek et al., 2016). Eine endgültige Empfehlung gibt es aktuell jedoch nicht. Bei Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie, die durch einen Rechts-Links-Shunt in der Echokardiographie, einen Oxygenierungsindex > 20 und einen Unterschied von $> 10\%$ zwischen der prä- und postduktalen Sauerstoffsättigung nachgewiesen wird, wird

inhalatives Stickstoffmonoxid (iNO) empfohlen (Reiss et al., 2010). Die im Jahr 2016 aktualisierte AWMF-Leitlinie gibt weitere Therapieempfehlungen: Um den Lungengefäßwiderstand zu senken, können Phosphodiesterasehemmer wie Milrinon oder Sildenafil eingesetzt werden (Loff, 2016).

Zusammenfassend bildet die CDH als angeborene Erkrankung eine Trias aus Lungenhypoplasie mit verminderter Gasaustauschfläche, pulmonalarterieller Hypertonie und einer rechts- und gegebenenfalls linksventrikulären Dysfunktion. Diese Faktoren bestimmen unter anderem die Morbidität und Mortalität der Patienten (De Bie et al., 2022). Der systemische Kreislauf wird ductus-abhängig durch einen Rechts-Links-Shunt aufrechterhalten. Vasodilatativ wirkende Medikamente, wie iNO, setzen hier an. Sie senken durch ihre gefäßerweiternde Wirkung den pulmonalarteriellen Druck und vermindern den ductus-abhängigen Rechts-Links-Shunt, führen aber auch zu vermehrten Lungenödemen. Milrinon verbessert die linksventrikuläre Funktion, vermindert den Druck im linken Vorhof und bewirkt ebenfalls eine pulmonalarterielle Dilatation. Laut Lakshminrusimha et al. bewirken vasodilatative Medikamente, wie iNO, bei bereits hypoplastischen Lungen nicht das gewünschte Ergebnis. Ihrer Meinung nach bewirke eine Kombination von iNO mit Milrinon die gewünschte Verbesserung der Oxygenierung und ein verbessertes Ansprechen auf vasodilatative Medikamente. Diesen Mechanismus stellen Lakshminrusimha et al. in einem Schaubild (Abbildung 2) dar (Lakshminrusimha et al., 2017).

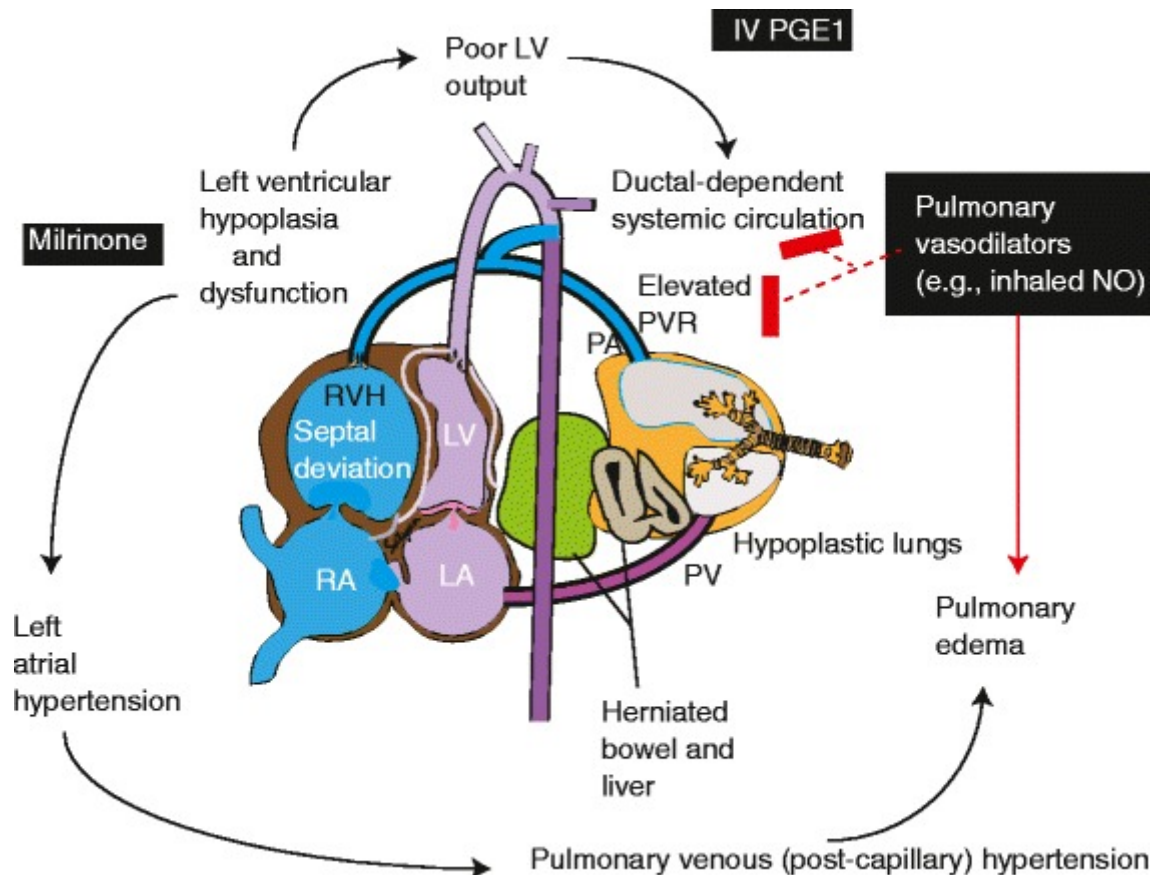


Abbildung 2: Wirkung von Milrinone und iNO bei CDH-Patienten (RVH – right ventricular hypertrophy; RA – right atrium; LA – left atrium; LV – left ventricle; PVR – pulmonary vascular resistance; NO – nitric oxide; PA – pulmonary artery; PV – pulmonary vein; IV PGE1)

1.2 Einführung in das Projekt

Im Folgenden sollen zuerst die kardialen Auswirkungen einer CDH anhand des derzeitigen Forschungsstandes erläutert werden. Anschließend wird die pulmonale Problematik thematisiert und in diesem Zusammenhang auch das medikamentöse Management beleuchtet werden. Vorwiegend soll es dabei um die Medikamente gehen, die bei CDH-Patienten im Rahmen der pulmonalen Hypertension zum Einsatz kommen. Als Erste sind hier der inhalative Vasodilator iNO und der Phosphodiesterasehemmer Milrinone zu nennen. iNO, als First-line-Therapie (Snoek et al., 2016) der pulmonalen Hypertonie, wird mit seinem Wirkmechanismus und dem aktuellen wissenschaftlichen Stand erläutert. Da der Phosphodiesterasehemmer Sildenafil ebenfalls eine Rolle in der Behandlung der pulmonalen Hypertonie spielt, wird thematisch kurz darauf

eingegangen. Daraufhin werden die in der Studie angewandten Materialien und Methoden dargelegt. Bezugnehmend auf die beiden Scoring-Systeme McGoon-Index (MGI) und Nakata-Index (NI) wurde ein eigenes Scoring-System entwickelt, welches bisher etablierte Parameter und Scoring-Systeme unter Beachtung der Medikamente Milrinon und iNO zueinander in Bezug setzt. Es soll versuchen einen optimierten Handlungsleitfaden für das Management von CDH-Patienten zu liefern. Außerdem werden die Medikamente Milrinon und iNO daraufhin untersucht, ob sie Auswirkungen auf den McGoon-Index und den Nakata-Index haben. Diese Erkenntnisse sollen das medikamentöse postpartale/präoperative Management von CDH-Patienten erleichtern und somit helfen den Zustand des Kindes soweit zu stabilisieren, dass eine Operation möglich ist. Anschließend werden die Ergebnisse erläutert und zuletzt hinsichtlich des aktuellen Forschungsstandes kritisch hinterfragt.

1.3 Kardiale Auswirkungen bei CDH-Patienten

Eine schwerwiegende Konsequenz der pulmonalen Hypertonie bei CDH-Patienten ist die kardiale Dysfunktion. Verschiedene Studien weisen darauf hin, dass Neugeborene mit CDH im Vergleich zu gesunden Neugeborenen eine kardiale Mehrbelastung erfahren (Altit et al., 2018). Durch den anhaltenden erhöhten Druck in den pulmonalen Gefäßen kommt es folglich zu einer Rechtsherzbelastung mit einem Anstieg der rechtsventrikulären Nachlast (Moenkemeyer and Patel, 2014). Dies resultiert in einer rechtsventrikulären Dysfunktion. Folglich entsteht eine verminderte linksventrikuläre Vorlast, die eine systemische Hypotonie und Hypoxämie zur Folge hat (Altit et al., 2018). Eine lang andauernde pulmonale Hypertonie hat eine rechtsventrikuläre Dysfunktion zur Folge. Mit dieser beschäftigen sich auch die meisten Studien zur kardialen Beeinträchtigung bei CDH-Patienten. Die Gruppe um Dao et al. konnte zeigen, dass eine linksventrikuläre Dysfunktion, die in der ersten postnatalen Echokardiographie auffällt, verbunden mit einer schweren pulmonalen Hypertonie, ein Risikofaktor für ein schlechtes Outcome ist (Dao et

al., 2020). Aufgrund dieser Erkenntnis rückt auch die linksventrikuläre Dysfunktion immer mehr in den Fokus. Sie ist entweder bedingt durch die erhöhte rechtsseitige Vorlast oder frühe morphologische Veränderungen am Herzen (Siebert, 1984). Es gibt Hypothesen, dass die frühe Kompression kardialer Strukturen durch die herniierten Organe eine Unterentwicklung des Herzens zur Folge hat (Siebert, 1984). Dies würde eine linksventrikuläre Dysfunktion begünstigen. Eine weitere Hypothese, nach der die kardiale Entwicklung in utero gestört sein soll, ist die von Thebaud. Sie besagt, dass es durch den verminderten Blutfluss durch das linke Herz zu einer linksventrikulären Hypoplasie kommen kann (Thébaud, 1998). Dies kann ebenfalls zu einer verminderten Funktion des linken Ventrikels führen. Es ist nicht endgültig geklärt, ob die kardialen Beeinträchtigungen als primärer Mechanismus zum Tragen kommen oder sekundär als Folge der Lungenproblematik entstehen oder als Kombination zu betrachten sind. Im Kontext der CDH sollte man die links- und rechtsventrikuläre Dysfunktion nicht isoliert verstehen. Man beobachtet bei den CDH-Patienten eine biventrikuläre Dysfunktion und einen verminderten kardialen Output im Gegensatz zu Gesunden. Dies belegten Altit et al. durch ihre Studie, in der sie früh-postnatale Echokardiogramme von CDH-Patienten auswerteten und sie einer gesunden Kontrollgruppe gegenüberstellten. Wichtige Ergebnisse hierbei waren einerseits die rechtsventrikuläre systolische Funktion, die im Gegensatz zur Kontrollgruppe signifikant vermindert war, andererseits das enddiastolische Volumen des linken Ventrikels und beiderseits die ventrikulären Auswurffractionen, quantifiziert als „Right ventricular outflow tract velocity time integral“ (RVOT VTI) und „Left ventricular outflow tract velocity time integral“ (LVOT VTI), die erniedrigt waren.

1.4 Management der pulmonalen Hypertonie

Die pulmonale Hypertonie (= PHT) ist definiert als eine Druckerhöhung in den pulmonalen Gefäßen. Sie ist der AWMF Leitlinie nach festgelegt als „mittlerer pulmonal-arterieller Druck ≥ 25 Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) in Ruhe und Index des pulmonalvaskulären Widerstands (PVRI) von > 3 Wood Einheiten (Uxm^2) bei normalem pulmonal-kapillärem Verschlussdruck (Wedge-Druck) ≤ 15 mmHg“ (Mebus, 2015). Damit einher geht eine vermehrte Anzahl an kontraktilen glatten Gefäßmuskelzellen, die ein anderes Verteilungsmuster als beim Gesunden aufweisen (Sluiter et al., 2013) und eine veränderte Vasoreaktivität bedingen können. Außerdem kann man bei CDH-Patienten weitere Veränderungen der Lungenstruktur beobachten, die eine pulmonale Hypertonie begünstigen. Das pulmonale Gefäßbett ist kleiner (Rottier and Tibboel, 2005), im Gegensatz dazu sind die Arterien durch eine Verdickung von Adventitia und Media gekennzeichnet (Sluiter et al., 2013). Diese verdickte Tunica media, die als Muskelschicht vor allem für die Regulation der Lumenweite und somit des Gefäßwiderstandes zuständig ist, wirkt sich bei CDH-Patienten negativ aus. Man geht davon aus, dass der erhöhte pulmonale Gefäßwiderstand zu einem Rechts-Links-Shunt führt. Dieser kann über den persistierenden Ductus arteriosus Botalli (PDA) oder durch das persistierende Foramen ovale (PFO) erfolgen. Durch die Beimengung von sauerstoffarmem Blut in oxygeniertes Blut kann dies zu einer Hypoxämie führen (Reiss et al., 2010). Hyperkapnie, Hypoxämie sowie Azidose haben einen direkt negativen Einfluss auf eine PHT. Das beste diagnostische Mittel zur Quantifizierung der pulmonalen Hypertonie und für die Prognose der Therapieergebnisse ist die Echokardiographie. Durch sie lassen sich die pulmonale Hypertonie selbst und ihre kardialen Auswirkungen relativ zuverlässig nachweisen. Es scheint vor allem der Durchmesser der Pulmonalarterien (Suda, 2000), das Vorhandensein eines Rechts-Links-Shunts und die Deviation des intraventrikulären Septums in den linken Ventrikel von Bedeutung zu sein (Kumar et al., 2018). Die kombinierte Größe der rechten und linken Pulmonalarterie auf Höhe des Lungenhilus als Marker der Lungenhypoplasie ist laut Suda gut geeignet zur Vorhersage des Outcomes der Kinder. Suda et al. haben den Durchmesser der

rechten und der linken Pulmonalarterie auf Höhe der Bifurkation gemessen und aus der Summe beider Durchmesser die kombinierte Größe errechnet. (Suda, 2000). Durch präpartale Messung des MGI (Durchmesser rechte Pulmonalarterie + Durchmesser linke Pulmonalarterie / Durchmesser deszendierende Aorta auf Zwerchfellhöhe) mittels Kernspintomographie konnte Suda et al. zeigen, dass ein erniedrigter MGI mit einer höheren Mortalität bei Neugeborenen mit CDH einhergeht (Suda, 2000). Um eine Senkung des pulmonalvaskulären Gefäßwiderstands zu erreichen, werden unterschiedliche Medikamente angewendet. In vielen Studien ist iNO als effizienter Vasodilatator bei pulmonaler Hypertonie nachgewiesen (Reiss et al., 2010) und wird daher von vielen Zentren postpartal und perioperativ zur Senkung des pulmonalvaskulären Widerstandes eingesetzt. Um eine Vasodilatation zu bewirken, kommen auch Phosphodiesteraseinhibitoren wie Sildenafil oder Milrinon zum Einsatz. Eine retrospektive Studie bestätigte die Verbesserung der Oxygenierung durch Sildenafil und zeigte einen Effekt auf den Pulmonalarteriendruck (Kipfmüller et al., 2018). Besteht ein Rechts-Links-Shunt über ein PFO oder einen PDA, so kann man diesem entgegenwirken, indem man den systemischen Blutdruck auf einem konstant höheren Niveau zu halten versucht. Dies geschieht durch Medikamente wie Dobutamin, Dopamin, Epinephrin oder Norepinephrin (Reiss et al., 2010).

Eine andere Therapieoption, um den Folgen der pulmonalen Hypertonie entgegenzuwirken, ist das Offenhalten bzw. Re-Eröffnen des Ductus arteriosus Botalli im Sinne eines Überlaufventils. Dies geschieht durch Prostaglandin E1 und kann eine rechtsventrikuläre Dysfunktion verhindern beziehungsweise verzögern (Bohn, 2002).

Es gibt verschiedene, häufig zentrumsorientierte Therapieansätze zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie. Einer der aktuell vorherrschenden Behandlungsansätze entstand aus der Kombination verschiedener Leitlinien zur Behandlung von CDH-Patienten (De Bie et al., 2022). Laut diesem CDH-PH Algorithmus ist es wichtig zu unterscheiden, ob die vorhandene pulmonale Hypertonie mit einer in der Echokardiographie nachgewiesenen links- oder

rechtsventrikulären Dysfunktion verbunden ist. Die Empfehlung bei einer rechtsventrikulären Dysfunktion ist die medikamentöse Behandlung mit iNO, hierzu kann man kreislaufunterstützende Medikamente wie beispielsweise Dopamin anwenden. Bei Vorhandensein einer linksventrikulären Dysfunktion kann Epinephrin, Dopamin und, falls keine Hypotension vorhanden ist, Milrinon zum Einsatz kommen (De Bie et al., 2022). Als ultima ratio bei Versagen der medikamentösen Therapieoptionen ist hier die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) zu nennen.

Insgesamt sollte möglichst frühzeitig eine echokardiographische Untersuchung erfolgen, um das Ausmaß der pulmonalen Hypertonie, und die ventrikuläre Funktion abschätzen zu können. Weiterhin sollten Echokardiographien im Verlauf erfolgen, um den medikamentösen Therapieerfolg abbilden und das Ansprechen auf die Medikamente einschätzen zu können.

1.4.1 iNO-Beatmung zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie

Körpereigenes NO wird in den Endothelzellen gebildet und dient unter anderem dazu, das Gleichgewicht von Relaxation und Kontraktion der Blutgefäße und damit den Gefäßdurchmesser aufrechtzuerhalten (Koch, 1997). Es wird durch das Enzym NO-Synthase aus der Aminosäure Arginin hergestellt (Carvajal, 2000). NO steigert den Spiegel an zyklischem Guaninmonophosphat (cGMP) und setzt eine Kaskade in Gang, die den Calcium-Spiegel senkt und damit auch eine Relaxation der glatten Gefäßmuskelzellen bewirkt (Vukcevic et al., 2005). Diese wird vor allem bei der pulmonalen Hypertonie zu erreichen versucht. Inhalatives NO (iNO) ist ein übliches und weit verbreitetes Therapeutikum zur Behandlung von CDH-Patienten und der pulmonalen Hypertonie. Bei Patienten mit hypoxischem Lungenversagen gilt es längst als effizientes Therapeutikum und Mittel der Wahl (Barrington et al., 2017). Ein effektiver Nutzen bei der Therapie der pulmonalen Hypertonie ist für eine Dosierung mit 20 ppm (parts

per million) belegt (Barrington et al., 2017). Obwohl es keine Studien gibt, die den Nutzen bei Kindern mit einer Zwerchfellhernie hinreichend belegen, wird es standardmäßig in vielen Zentren wie auch in diesem Patientenkollektiv angewandt (Herich et al., 2019). Die bereits erwähnte aktuellste europäische Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit CDH wurde 2015 überarbeitet. Sie empfiehlt die Verabreichung von iNO bei Vorhandensein einer pulmonalen Hypertonie, wenn „die präduktale Sättigung unter 85 % sinkt oder es Zeichen einer verminderten Organperfusion gibt“ (Snoek et al., 2016). Kumar et al. führten eine retrospektive Untersuchung an CDH-Patienten durch, in der sie bewiesen, dass iNO den Oxygenierungsindex signifikant verbessert. Zusätzlich konnte beobachtet werden, dass der Sauerstoffpartialdruck nach der Beatmung mit iNO signifikant höher wurde. Oben genannte signifikante Ergebnisse kamen nur in der so genannten „iNO-responder“-Gruppe zustande (Kumar et al., 2018). Trotzdem zeigen auch andere jüngste Studien die positive Wirkung von iNO. So zögert iNO den Beginn einer ECMO-Behandlung hinaus, minimiert die Inanspruchnahme des Gebrauchs einer ECMO und senkt die Mortalität (Herich et al., 2019). Nichtsdestotrotz wird der Einsatz von iNO bei Patienten mit CDH kontrovers diskutiert. Schon im Jahr 1997 postulierte die NINOS (The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group) in ihrer Studie, dass der Einsatz von iNO weder die Mortalität senkt, noch die Inanspruchnahme einer ECMO-Behandlung hinauszögert oder reduziert (The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group, 1997). Außerdem ist die pulmonale Hypertonie bei Patienten mit CDH oft therapierefraktär auf iNO (Lakshminrusimha, 2013). Bereits mehrere experimentelle Studien nahmen sich dieses Themas an. Ein Grund des zum Teil schlechten Ansprechens könnte sein, dass es durch die Beatmung mit iNO zu einem Anstieg der Phosphodiesterasen komme (Chen et al., 2009). Auch Vukcevic et al. sind der Meinung, dass Phosphodiesterasen der Grund für das Ausbleiben eines positiven Effekts bei der Behandlung einiger Patienten mit iNO sein könnten. Sie postulieren allerdings einen anderen Mechanismus. Laut Vukcevic et al. ist dem Therapieversagen ein Herunterregulieren der Phosphodiesterase-5-Aktivität geschuldet. Da diese Phosphodiesterase vorwiegend pulmonal vorkommt, fällt dies vor allem in der Lunge ins Gewicht.

Die nicht gesenkte Aktivität der Phosphodiesterase-5 führt zu einem „exzessiven cGMP-Katabolismus und verminderten intrazellulären cGMP-Leveln“ (Vukcevic et al., 2005). Hier bedarf es weiterer Forschung, um endgültig klären zu können, wie der Wirkmechanismus von iNO das Gleichgewicht der Phosphodiesterasen beeinflusst. Nicht zuletzt für das Therapiemanagement ist dies von großer Bedeutung. Möglicherweise kann man durch den Einsatz von Phosphodiesterasehemmern wie Milrinon, die Wirkung von iNO positiv beeinflussen. De Bie et al. stellen in ihrer Veröffentlichung den Algorithmus vor, der die europäischen, kanadischen und ELSO ECMO Leitlinien zur Behandlung einer CDH vereint. In diesem wurde postuliert, dass bei ausbleibender Antwort auf iNO die Hinzunahme von Medikamenten, die einen anderen aber auch vasodilatatorischen Angriffspunkt bieten, erwägt werden sollte (De Bie et al., 2022).

1.4.2 Phosphodiesterasehemmer

Phosphodiesterasen sind Enzyme, die die zyklischen Nukleotide, zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) und zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP), abbauen. Sie befinden sich überall im Körper, sind aber unterschiedlich verteilt (Seybold, 2009). Durch die Aktivität der Phosphodiesterasen versucht der Organismus das Gleichgewicht an zyklischen Nukleotiden im Körper aufrechtzuerhalten. Damit dienen die Phosphodiesterasen als Angriffspunkt der Therapie bei CDH. Der second messenger cAMP, vor allem für seine kardiale Wirkung bedeutsam, reguliert die Kontraktionskraft des Herzens und die Herzfrequenz (Zaccolo and Movsesian, 2007). Die wichtigste Wirkung von cGMP ist die Wirkung auf die glatte Muskulatur, die eine Relaxation und Vasodilatation hervorruft. In diesem Prozess werden Proteinkinasen aktiviert und die Calcium-Konzentration innerhalb der Zelle vermindert (Vukcevic et al., 2005). Bei CDH-Patienten macht man sich die Vielzahl an Phosphodiesterasen mit ihren reichlichen

Wirkungen zu Nutze. Die verschiedenen Medikamente haben unterschiedliche Angriffspunkte, im Sinne der unterschiedlichen Phosphodiesterasen. Die Phosphodiesterase-5 beispielsweise ist cGMP-spezifisch. Durch ihre Hemmung kommt es zur Relaxation der glatten Muskelzellen und damit verbundener Vasodilatation. Die Phosphodiesterase-3 katalysiert vor allem den Abbau von cAMP. Ihre Hemmung hat positive Wirkung auf kardiale Funktionen. Sie ist aber nicht spezifisch (Amsallem et al., 2005). Werden die Phosphodiesterasen nun gezielt durch Medikamente gehemmt, erreicht man höhere Spiegel der zyklischen Nukleotide und damit gewünschte Effekte bei Patienten mit CDH.

1.4.2.1 Milrinon

Milrinon ist ein Phosphodiesterase-3-Hemmer, welcher meistens intravenös verabreicht wird und durch seine Wirkung den cAMP-Spiegel in glatten Muskelzellen und dem Myokard ansteigen lässt (El-Khuffash et al., 2018). Es wirkt dadurch positiv inotrop und lusitrop, steigert die systolische Kontraktilität des Herzens und erleichtert entsprechend die diastolische Füllung (Lakshminrusimha et al., 2017), außerdem wirkt es pulmonal und systemisch gefäßerweiternd (Lakshminrusimha, 2013). Der positive Nutzen von Milrinon am Herzen ist in einer Studie der Gruppe um Hoffman beschrieben. Die PRIMACORP-Studie (The purpose of the prophylactic intravenous use of Milrinone after Cardiac Operation in Pediatrics) belegt, dass Milrinon positive Auswirkungen bei Patienten mit kongenitalem Herzfehler hat. Es wurde untersucht, ob Milrinon einen positiven Einfluss auf die kardiale Auswurfraction nach einer Herzoperation bei Kindern leisten kann. Eingeschlossen in diese Studie wurden Kinder, die jünger als 6 Jahre sind und sich wegen kongenitalen Herzfehlern einer Operation unterziehen mussten. Die Operation musste folgende Charakteristika enthalten: Sie sollte an beiden Ventrikeln stattfinden und das Legen eines kardiopulmonalen Bypasses sollte erfolgen (Hoffman et al., 2002). Ziel war es, durch die Gabe von Milrinon das Risiko eines „low cardiac output Syndroms“ postoperativ zu vermindern. Dies konnte bewiesen werden (Hoffman et al., 2003). Eine weitere Studie, die die positive Wirkung von

Milrinon bei Patienten mit kongenitalem Herzfehler bestätigt, ist die von Bianchi et al. Sie haben die Wirkung des Medikaments bei Kindern mit chronischem Herzfehler (CHD = chronic heart disease) untersucht, und dabei festgestellt, dass es bei 28% innerhalb der ersten 48 h nach Milrinon-Infusion einen signifikant verbesserten kardialen Output erreichen konnte. Des Weiteren konnten sie zeigen, dass sich unter Milrinon-Infusion die Fluss-Geschwindigkeit in der A. mesenterica superior und in den cerebralen Arterien signifikant verbesserte (Bianchi et al., 2015). Milrinon hat demnach auch Auswirkungen auf den Blutfluss. Auch bei Neugeborenen mit CDH wird Milrinon gegen eine pulmonale Hypertonie eingesetzt, obwohl es keinerlei Therapieschemata oder „Evidenz angemessen entworfener randomisierter kontrollierter Studien“ hierfür gibt (Kraemer et al., 2018). Ob ein positiver Effekt von Milrinon auch bei diesen Patienten nachvollzogen werden kann, ist das Ziel aktueller Studien. Es gibt einige Versuche, den Effekt von Milrinon bei oben genannten Patienten nachzuweisen. Kumar et al. haben beschrieben, dass sich nach Milrinongabe die linksventrikuläre Ejektionsfraktion signifikant verbesserte und der rechtsventrikuläre Druck signifikant absank (Kumar et al., 2018). In ihrer retrospektiven Studie an Neugeborenen mit CDH konnten sie auch eine Verbesserung der Oxygenierung nach Milrinon-Infusion zeigen. Auch Patel et al. fanden in ihrer retrospektiven Studie an 6 CDH-Kindern signifikante Ergebnisse nach Milrinon-Infusion. Die Wirkungen des Medikaments gingen einher mit einer Verminderung des Oxygenierungsindex, der inspiratorischen Sauerstofffraktion (FiO₂) und dem mittleren Atemwegsdruck (MAP = mean airway pressure). Diese Ergebnisse beinhalteten auch signifikante Veränderungen der früh-diastolischen Geschwindigkeiten im rechten Ventrikel nach 72 h Milrinon-Infusion (Patel, 2012). Meist wird das Medikament zusammen mit inhalativem NO verabreicht, welches die „First-Line-Therapie“ der pulmonalen Hypertonie darstellt (Reiss et al., 2010). Die Wechselwirkungen von iNO und Milrinon sind noch nicht abschließend verstanden. In einer retrospektiven Studie an Kindern mit CDH, die unter einer pulmonalen Hypertonie litten, wurde die Kohorte in 3 Gruppen aufgeteilt (kein iNO, iNO-responder, iNO-nonresponder). Man konnte beobachten, dass es zu einem

signifikanten Abfall des Oxygenierungsindex unter Milrinonbehandlung kam. Dies wurde vor allem in der Gruppe der iNO-responder beobachtet (Kumar et al., 2018). Demnach kann man davon ausgehen, dass die zwei Medikamente iNO und Milrinon parallel angewandt gut einsetzbar sind. In einer weiteren Studie an Patienten ohne CDH aber mit echokardiographisch bestätigter pulmonaler Hypertonie konnte man nach Verabreichung von iNO keine verbesserte Oxygenierung nachweisen. Wurde zusätzlich das Medikament Milrinon verabreicht, kam es zu einer signifikanten Verminderung des Oxygenierungsindex mit einer signifikanten Verbesserung der Herzfrequenz (McNamara et al., 2006). Des Weiteren kam es nicht zu einer systemischen Hypotension, im Gegenteil ging der Trend zu einer Erhöhung des mittleren Blutdruckes (McNamara et al., 2006). Man kann daraus schließen, dass weitere randomisiert-kontrollierte Studien nötig sind, um den Zusammenhang und Wirkmechanismus dieser Medikamente insbesondere bei CDH-Patienten zu verstehen. Herauszufinden gilt es auch, ob Milrinon überhaupt einen positiven Einfluss für CDH-Patienten mit sich bringt. So hat die Gruppe um Mears eine retrospektive Studie durchgeführt mit der Frage, ob das Medikament einen Nutzen bei mild-moderaten Zwerchfellhernien aufweist. Ähnlich wie in oben genannten Studien quantifizierten sie den Erfolg anhand des Oxygenierungsindex und zusätzlich dem Pulmonalarteriendruck (PAP=pulmonary artery pressure). Es ergaben sich für beide Variablen keine signifikanten Veränderungen und der Nutzen von Milrinon konnte nicht nachgewiesen werden (Mears et al., 2020).

Gründe für den Einsatz von Milrinon bei CDH

Die schlechte Oxygenierungsreaktion auf iNO und andere Vasodilatoren bei Säuglingen mit CDH ist möglicherweise auf eine Kombination aus rechts- und linksventrikulärer Dysfunktion zurückzuführen. Die Remodellierung der pulmonalen Gefäße bei CDH führt zu einer schweren PH, die eine rechtsventrikuläre Dysfunktion zur Folge hat. Ein inotroper Vasodilatator wie Milrinon verbessert die diastolische Funktion des rechten Ventrikels und erhöht

die systolische Geschwindigkeit des rechten Ventrikels bei CDH, was zu einer verbesserten pulmonalen Durchblutung und Oxygenierung führt (Patel, 2012). Dies lässt sich gut durch die im nächsten Abschnitt erläuterten echokardiographischen Scores, Nakata-Index und McGoon-Index quantifizieren.

Kürzlich wurde in einer Fallserie aus Australien festgestellt, dass die mittels Gewebedoppler am ersten und zweiten Lebenstag gemessene rechtsventrikuläre diastolische Dysfunktion bei Säuglingen mit CDH mit der Aufenthaltsdauer und der Dauer der Beatmungsunterstützung korreliert (Moenkemeyer and Patel, 2014). Im Vergleich zu anderen PPHN-Ursachen haben Säuglinge mit linksseitiger CDH eine signifikant geringere linksventrikuläre Masse, und es wurde festgestellt, dass Säuglinge, die eine ECMO benötigten, eine geringere linksventrikuläre Masse aufwiesen als Säuglinge, die keine ECMO benötigten (Schwartz et al., 1994), (Siebert et al., 1984). Es wird vermutet, dass die geringere linke Ventrikelmasse mit einer Funktionsstörung zusammenhängt, die zu einem erhöhten Druck im linken Vorhof und einer pulmonalvenösen Hypertonie führt. Dies könnte erklären, warum iNO und andere pulmonal-arterielle Dilatatoren bei Säuglingen mit CDH weniger wirksam sind (Patel and Kipfmueller, 2017). Diese Wirkstoffe können die Oxygenierung bei Vorliegen einer pulmonalvenösen Hypertonie und/oder einer Herzfunktionsstörung häufig verschlechtern (Lakshminrusimha, 2012). Milrinon, ein "Inodilator" (Inotropin mit gefäßerweiternden Eigenschaften) (Lakshminrusimha, 2013), kann die linksventrikuläre Funktion verbessern und potenziell die Herzfunktion fördern.

1.4.2.2 Sildenafil

Sildenafil ist ein „selektiver und potenter Phosphodiesterase-5-Hemmer“ (Samiee-Zafarghandy et al., 2014). Durch Vasodilatation übt er Wirkung auf die pulmonale Hypertonie aus. Die AWMF Leitlinie Zwerchfellhernie der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie gibt die Empfehlung, bei persistierender

pulmonaler Hypertonie den Lungengefäßwiderstand durch Sildenafil zu senken (Loff, 2016). Sildenafil dämpft den Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes einerseits und andererseits mindert es das vaskuläre Remodelling, wirkt dementsprechend antiproliferativ (Sebkhi et al., 2003). Der Nutzen der Wirkung konnte auch durch eine verbesserte Oxygenierung und einen signifikanten Abfall des Verhältnisses von pulmonalarteriellem Druck zu systemischem Druck nachgewiesen werden (Kipfmueller et al., 2018). Die Anwendung von Sildenafil hängt zum einen von dem Nutzen des Medikaments ab, zum anderen aber auch von der Sicherheit der Anwendung. Die STARTS-2-Studie hat eine unerklärliche erhöhte Mortalität in einer ihrer Subgruppen unter Behandlung von Sildenafil festgestellt (Barst et al., 2014). Bezugnehmend auf die Studie von Barst et al. hat die FDA Drug Safety Communication eine Empfehlung gegeben, Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie bei Kindern zwischen 1 und 17 Jahren wegen erhöhter Mortalität und Nebenwirkungen zu vermeiden (FDA Drug Safety Communication, 2012). Im Jahr 2014 wurde diese Aussage teilweise revidiert und festgelegt, dass nach individuellem Risiko-Nutzen-Abwägen und insbesondere nach Ausschöpfen anderer Therapien Sildenafil auch bei Kindern mit pulmonaler Hypertonie angewendet werden kann (FDA Drug Safety Communication, 2014). Einen neuen anderen Ansatz der Therapie bietet die pränatale Anwendung einer Sildenafil-Therapie. Die Gruppe um Mous ist der Meinung, dass die pränatale Gabe von Sildenafil bedeutsam ist, um das Gefäßremodelling möglichst gering zu halten und eine verbesserte Lungenmorphologie zu erreichen (Mous et al., 2016). Dies konnten sie in einer tierexperimentellen Studie an Nagetieren bestätigen. Diese wurden ab Tag 17,5 bis Tag 20,5, entsprechend der ungefähr 20. Schwangerschaftswoche beim Menschen, mit Sildenafil behandelt und bestätigten oben aufgestellte Hypothese. Diese pränatalen Wirkungen durch Sildenafil konnten auch in einer Studie an Ratten schon im Jahr 2011 erzielt werden (Luong et al., 2011). Die Gruppe um Luong fügten dem Ergebnis an, dass es zu keinerlei Auswirkungen auf die Gehirnentwicklung und die retinale Funktion kam (Luong et al., 2011). Aus diesem Grund wird das pränatale Einsetzen von Sildenafil diskutiert. Der vermutete Zusammenhang zwischen pränatalem Sildenafil und schwerer

Retinopathie muss in prospektiven Studien und dosisabhängig weiter untersucht werden (Kholdebarin et al., 2011).

1.5 Zielsetzung der Arbeit

Es gibt viele Meinungen über die Effizienz und das Therapieregime bei Patienten mit CDH. In diesem Zusammenhang wird viel diskutiert über den Nutzen verschiedener Medikamente wie z.B. Milrinon und iNO oder das bestmögliche pränatale und postpartale Management. Die Effizienz vieler Maßnahmen ist weiterhin nicht eindeutig mit Studien belegt. Bei der Versorgung von CDH-Patienten hält man sich an aktuelle Leitlinien, durch die man einen Zustand des Kindes erreichen möchte, der einen operativen Zwerchfellverschluss erlaubt. Klarzustellen gilt, dass die CDH eine mit Morbidität und Mortalität verbundene angeborene Fehlbildung darstellt, die nicht als isoliertes Problem zu betrachten ist. Durch die kardiale und pulmonale Beteiligung, verbunden mit der vasalen Problematik, wird das Therapiemanagement weiterhin eine Herausforderung darstellen. Ebenso herausfordernd ist die unterschiedlich schwere Ausprägung, die in einer individuellen Anpassung des Behandlungsstranges mündet. Zani-Ruttenstock et al. haben in ihrer Studie verschiedene Risikofaktoren für eine 30-Tages-Mortalität beschrieben. Dazu gehören ein geringes Geburtsgewicht, geringes Gestationsalter, niedriger APGAR-Wert nach 1 und 5 Minuten und kardiale Risikofaktoren (Zani-Ruttenstock et al., 2019). Bis heute gibt es keinen etablierten Parameter, der zuverlässig die Prognose eines Patienten mit CDH beschreibt. Weiterhin wichtig für das Vorgehen bei der Behandlung und das Outcome sind Scoring-Systeme, die das Handling, die Einschätzung des Kindszustandes und die medikamentöse Therapie erleichtern. Es gibt Verfahren, die in einigen Studien als nützliche Prediktoren für die Mortalität bei Neugeborenen mit CDH beschrieben werden. Diese sind der McGoan-Index (MGI) und der Nakata-Index (NI) (Takahashi et al., 2009). Scores, die

echokardiographisch erhoben werden und unter anderem den Durchmesser der Pulmonalarterien, den Durchmesser der absteigenden Aorta, die Querschnittsfläche der Pulmonalarterien und die Körperoberfläche mit einbeziehen. Unter dem Punkt „Echokardiographische Daten“ im zweiten Teil der Arbeit wird gesondert auf die beiden Indices eingegangen. Bis heute gibt es aber keine Scoring-Systeme, die das postpartale Management effizient standardisieren. Aus diesem Grund haben wir ein eigenes Scoring-System entwickelt, welches nicht nur die üblichen Faktoren wie Oxygenierungsindex (OI), periphere kapilläre Sauerstoffsättigung (SpO₂) und Herzfrequenz (HF) enthält, sondern auch andere schon etablierte Scoring-Systeme wie MGI und NI mit einbezieht. Laut unseres Wissens ist es die erste Studie, die den McGoon-Index und den Nakata-Index auswerten, nachdem Milrinon und iNO verabreicht wurden. Dies ist ein neuer Ansatz, durch den wir uns erhoffen, das präoperative Management von CDH-Patienten zu verbessern und den gegenwärtigen Gesundheitszustand und das Outcome des Patienten besser einschätzen zu können.

Der Schwerpunkt dieser Studie liegt vor allem auf dem Effekt der Medikamente **Milrinon** und **iNO** auf:

- den Nakata-Index
- den McGoon-Index
- den MARCHE-Score

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die vorliegende retrospektive Studie wurde an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderheilkunde II des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt. Sie untersucht bereits vorhandene Daten von Kindern, die sich in oben genannter Klinik in Behandlung befanden. Gegenstand der Studie waren Daten aus den Jahren 2004 bis 2020. Alle Patienten dieses Zeitraums, die den Studienkriterien entsprachen, wurden in die Studie aufgenommen. Dies waren 21 Kinder, 31 Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen. In diesem Zusammenhang ist die Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen nicht als sogenanntes „high volume center“ in der Behandlung von CDH-Patienten anzusehen. Die Studie gilt als unizentrische Studie, da die Daten an nur einem medizinischen Zentrum ausgewertet wurden.

2.2 Patientenkollektiv

Die Kinder, die für die Studie in Betracht kamen, wurden ermittelt aus der elektronischen Patienten-Datenbank (PDMS = Patient data management system) des Universitätsklinikums Tübingen. Über eine Auswertungsanfrage an den Geschäftsbereich Informationscontrolling wurde eine Liste über alle Kinder mit der Diagnose Zwerchfellhernie, codiert nach ICD-10 durch K44.9 (Zwerchfellhernie) und Q79.0 (angeborene Zwerchfellhernie), die in Tübingen zwischen den Jahren 2004 und 2020 in Behandlung waren, erstellt. Patienten, deren CDH pränatal sowie direkt postnatal gestellt wurde und die zudem Milrinon, iNO oder beides verabreicht bekommen haben und die Patienten, deren Defekt nicht Teil eines Syndroms war, wurden in die Studie aufgenommen. In die Studie eingeschlossen wurden 21 Patienten, darunter

waren 10 weibliche Patientinnen und 11 männliche Patienten. Insgesamt 31 Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, da ihre CDH Teil eines Syndroms war, andere Fehlbildungen vorlagen oder sie eine ECMO-Therapie benötigten. Die Entscheidung ob, wie lange und ab wann die jeweiligen Medikamente verabreicht wurden, unterlag erfahrenen Intensivmediziner, die nach klinischem Zustand und echokardiographischen Daten entschieden haben. Die Kinder wurden in 2 Gruppen aufgeteilt. Gruppe (A) bestand aus Patienten, die iNO bekommen haben. Die Messungs-Zeitpunkte waren 30 min vor, 0 min (Start), 30 min, 60 min und 240 min nachdem die iNO-Beatmung begonnen wurde. Milrinon wurde in dieser Gruppe, wenn überhaupt, frühestens 60 min nach dem Beginn der iNO-Beatmung begonnen. Dies war bei 3 Kindern dieser Gruppe der Fall. Bei 2 Kindern wurde Milrinon 3 h nach iNO-Beginn appliziert, bei den restlichen Kindern lag der Milrinon-Beginn außerhalb der Messzeitpunkte von iNO. Gruppe (B) erhielt eine Milrinon-Infusion bei bereits laufender iNO -Therapie. Messzeitpunkte waren 30 min vor, 0 min (Start), 30 min, 60 min und 240 min nach Beginn der Milrinon-Infusion.

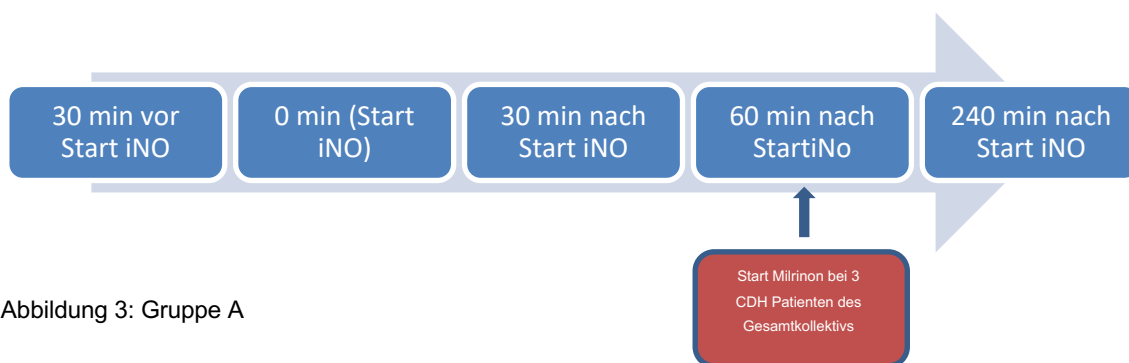


Abbildung 3: Gruppe A

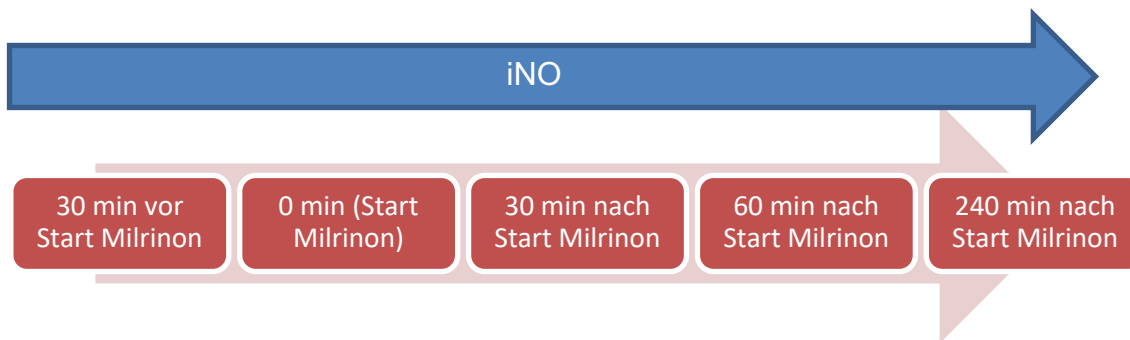


Abbildung 4: Gruppe B

2.3 Votum der Ethikkommission

Die Studie wurde vom Ethikkomitee der Universität Tübingen am 05.03.2020 genehmigt (Approval No. 080/2020B02). Auf weitere Zustimmungs-Auflagen wurde verzichtet, da wir die Daten mit nicht persönlichen Informationen analysiert haben.

2.4 Echokardiographische Daten

Zur Sichtung der Echokardiogramme wurde das Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem PACS (picture archiving and communication system) in Gebrauch genommen. Die Echokardiogramme wurden von erfahrenen Intensivmedizinern und/oder Kinderkardiologen durchgeführt. Sie wurden von uns nur weiter analysiert, wenn der Zeitpunkt der Aufzeichnung in einem Zeitfenster von 24 bis 72 h nach Verabreichung von Milrinon und iNO lag. Wir haben für unsere Auswertung den geschätzten rechtsventrikulären Druck (RVP = right ventricular pressure) dokumentiert. Dieser wurde durch die bei Trikuspidalinsuffizienz vorherrschende maximale Rückflussgeschwindigkeit des Blutes, als ein Zeichen für pulmonale Hypertonie, gemessen. Dies geschah mit dem continuous-wave-Doppler Verfahren. Die myokardiale Funktion wurde durch das Aorten-Velocity-Time-Integral (aVTI) gemessen. Außerdem wurde

noch die Aufweitung des rechten Ventrikels und/oder rechten Vorhofs und die Wölbung des interventrikulären Septums ausfindig gemacht. Gemessen wurde zudem der McGoon-Index (MGI) und der Nakata-Index (NI). Die Querschnittsfläche der Pulmonalarterien wurde auf Höhe der Aorta gemessen, die Körperoberfläche wurde nach der Formel von DuBois berechnet.

Der MGI wurde festgelegt als:

[Durchmesser der linken Pulmonalarterie (LPA = left pulmonary artery) + Durchmesser der rechten Pulmonalarterie (RPA = right pulmonary artery) / Durchmesser der absteigenden Aorta].

Der NI wurde quantifiziert durch die Formel:

[Querschnittsfläche der RPA und LPA] / Körperoberfläche.

2.5 Demographische Daten und Studienparameter

Die einzelnen Parameter und Variablen wurden mithilfe des Softwareprogramms SAP, das vor Ort verwendete Krankenhausinformationssystem, ermittelt. Demographische Daten wurden in Form von Geschlecht, Geburtsgewicht, Größe bei Geburt, Zwerchfellhernie links oder rechts, APGAR 1/5/10 und Gestationsalter dokumentiert. Des Weiteren hat man Vitalparameter wie Herzfrequenz, Blutdruck und Sauerstoffsättigung zu den verschiedenen Messzeitpunkten dokumentiert. Auch die respiratorische Unterstützung wurde festgehalten. Alle Patienten wurden zu den Messzeitpunkten beatmet, entweder durch konventionelle Beatmung oder durch Hochfrequenzbeatmung. Parameter, die hierbei von Bedeutung waren, sind die inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO_2), mittlerer arterieller Blutdruck (MAP = mean arterial pressure) und die Blutgasanalyse. Der Zeitpunkt des

Beginns von Milrinon und iNO, sowie die Dosierung zu den unterschiedlichen Zeiten wurden ebenfalls dokumentiert. Außerdem hielt man fest, ob zusätzlich zu den oben genannten Medikamenten noch Sildenafil, Surfactant und/oder Hydrocortison verabreicht wurde. Um die Menge an kardiopulmonaler Unterstützung durch Katecholamine zu quantifizieren, nutzte man den „vasoactive inotropic score“ (VIS-Score). Dieser setzt sich zusammen aus: Dopamin Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) + Dobutamin Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) + 100 x Epinephrin Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) + 10 x Milrinon Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) + 10000 x Vasopressin Dosis ($\text{U}/\text{kg}/\text{min}$) + 100 x Norepinephrin Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Außerdem wurde auch der Oxygenierungsindex zu den verschiedenen Messzeitpunkten dokumentiert ($\text{OI} = \text{FiO}_2 \times \text{MAP} \times 100 / \text{PaO}_2$). Für den Nakata-Index hat man die Körperoberfläche nach DuBois berechnet. Außerdem wurden noch die Beatmungsdauer, Intensivzeit und die Krankenhausverweilzeit errechnet.

2.6 Statistische Analyse

Die Auswertung der Daten und die statistische Analyse wurden mit Hilfe der Software Sigma Plot 2000 und SPSS, Chicago, IL, USA durchgeführt. Nominal- und ordinalskalierte Variablen wurden als Häufigkeiten und Prozente angegeben. Kontinuierliche Variablen wurden angegeben mithilfe des Mittelwerts und der Standardabweichung. Mithilfe von Box- und Whisker-Plots sind die Verteilungen grafisch dargestellt worden. Die Tests, um festzustellen, ob es sich um signifikante Unterschiede beim Vergleich zweier Gruppen oder eine Variable zu verschiedenen Zeitpunkten handelt, werden im Folgenden erläutert. Für normalverteilte Daten wurde der gepaarte t-Test verwendet. Daten, welche keine Normalverteilung aufwiesen, wertete man mit dem Friedman-Test aus. Unterschiede zwischen Gruppenmittelwerten wurden mithilfe der ANOVA festgestellt. Der Dunn´s Test und die Fisher LSD Methode wurden herangezogen, wenn man paarweise multiple Vergleiche durchzuführen hatte. Für kategoriale Variablen wurde der χ^2 -Test verwendet. Es wurde bei

allen Tests ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ angenommen. Korrelationen wurden mithilfe des Pearson's Korrelationskoeffizienten herausgefunden.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Analyse

3.1.1 Deskriptive Analyse der patientenbezogenen Daten

Es konnten 21 Kinder in die Studie eingeschlossen werden. Hiervon waren 48 % weiblich (n = 10) und 52 % männlich (n = 11). Das mittlere Geburtsgewicht lag bei 3060 g bei einer Standardabweichung von 410 g. Der Mittelwert des Gestationsalters betrug 37,8 Wochen bei einer Standardabweichung von 1,4 Wochen, darunter 1 Frühgeborenes < 37. Schwangerschaftswoche. Von den 21 Patienten wurde die Zwerchfellhernie bei 86 % (n= 18) linksseitig und bei 14 % (n = 3) rechtsseitig diagnostiziert. Des Weiteren wurde der APGAR-Wert erhoben, dieser hatte nach 5 Minuten eine Spannweite von 5 (5-10). Zur weiteren Untersuchung wurden die Krankenhausverweilzeiten, die im Mittel bei 42,9 Tagen bei einer Standardabweichung von 23,2 Tagen lagen, ermittelt. Die Dauer des Aufenthaltes auf Intensivstation wurde mit einem Mittelwert von 32,6 Tagen bei einer Standardabweichung von 22,2 Tagen ermittelt. Die Beatmungsdauer der 21 Patienten lag bei einem Mittel von 27,8 Tagen und einer Standardabweichung von 20,2 Tagen. Diese deskriptiven Kenngrößen sind für eine bessere Übersicht nochmals in Tabelle 1 dargestellt.

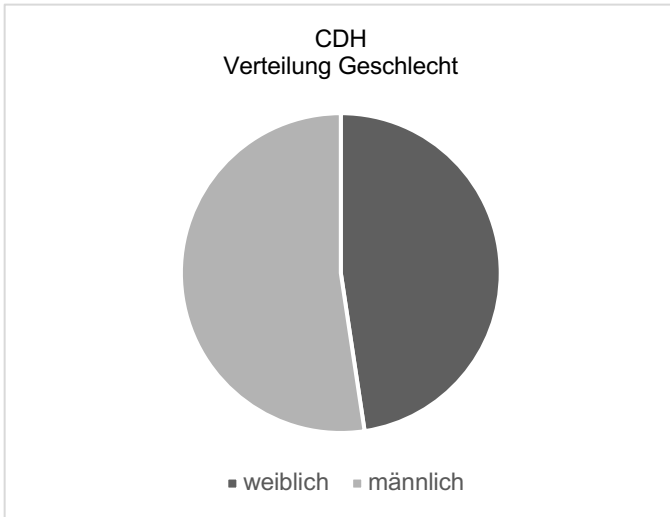


Abbildung 5: CDH Verteilung Geschlecht

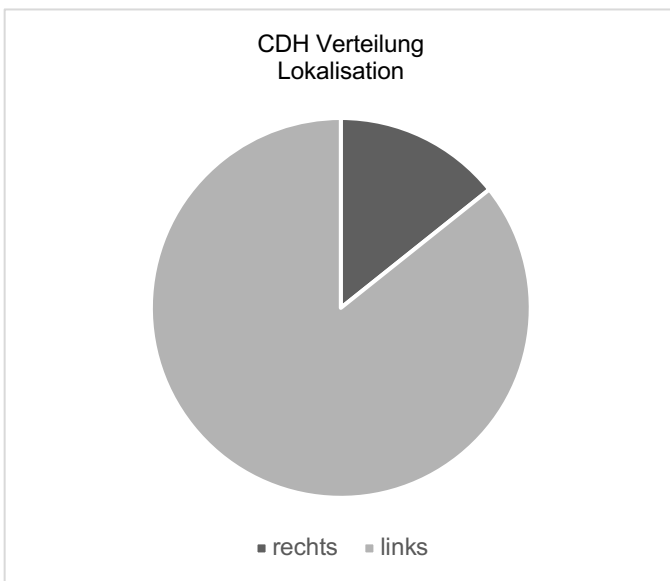


Abbildung 6: CDH Verteilung Lokalisation

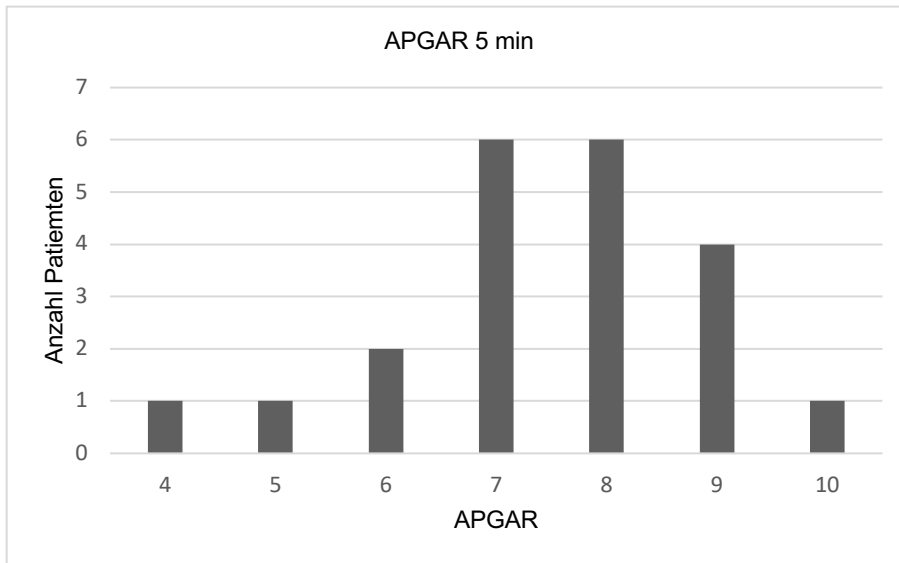


Abbildung 7: APGAR Spannweite nach 5 min.

Tabelle 1: Deskriptive Analyse der patientenbezogenen Daten von Kindern mit CDH

Gestationsalter in Wochen	37,8 ± 1,4
Geburtsgewicht (g)	3060 ± 410
Geschlecht (weiblich) n (%)	10 (48)
Geschlecht (männlich) n (%)	11 (52)
APGAR Wert zum Zeitpunkt 5 min (Spannbreite)	5 (5-10)
CDH linksseitig n (%)	18 (86)
CDH rechtsseitig n (%)	3 (14)
Überleben (%)	95,2
Beatmungszeit (Tage)	27,8 ± 20,2
Dauer der Behandlung auf Intensivstation (Tage)	32,6 ± 22,2
Hospitalisierungszeit (Tage)	42,9 ± 23,2

Daten ausgedrückt als Mittelwert ± 1 Standardabweichung, g=gramm

3.1.2 Deskriptive Analyse der studienbezogenen Daten

Für die Studie war es in erster Linie von Bedeutung, ob die Medikamente iNO und Milrinon verabreicht wurden. Alle Kinder, bis auf eines, haben inhalatives NO erhalten (n = 20). Die Spannweite über den jeweils gesamten Behandlungszeitraum der einzelnen Patienten lag hier bei 21 ppm (4-25ppm). Milrinon haben 15 Patienten erhalten. Die Spannweite lag bei 0,899 µg/kg/min (0,11-1,0 µg/kg/min). 14 Patienten (66,6 %) haben sowohl iNO als auch Milrinon erhalten. Insgesamt 16 Patienten haben Sildenafil erhalten, von diesen haben alle die inotropen Medikamente Norepinephrin und Epinephrin erhalten. Weitere Medikamente, deren Verabreichung untersucht wurde, waren Hydrocortison und Surfactant. 48 % der 21 Patienten haben Hydrocortison erhalten (n=10), und 9,5 % wurde Surfactant intratracheal verabreicht (n=2). Zur Übersicht sind die Werte in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Deskriptive Analyse der studienbezogenen Daten bei Kindern mit CDH

Surfactant n (%)	2 (9,5)
Sildenafil n (%)	16 (43,2)
iNO ppm (Spannweite)	21 (4 -25) n 20
Milrinon µg/kg/min (Spannweite)	0,899 (0,11 – 1,0) n 15
iNO und Milrinon n (%)	14 (66,6)
Hydrocortison n (%)	10 (48)

Daten ausgedrückt in Prozent und n=Anzahl oder Spannweite

3.2 Inferenzstatistische Auswertung

Alle Parameter wurden hinsichtlich ihrer Unterschiede zwischen den zwei Gruppen A=iNO und B=Milrinon zu den unterschiedlichen Zeitpunkten untersucht.

3.2.1 Auswertung der Studienparameter

Die Herzfrequenz sank nach der Gabe von iNO signifikant. Lag sie beim Start der NO-Beatmung durchschnittlich noch bei einem Mittel von 158,3 Schlägen pro Minute, so betrug sie nach 240 Minuten noch 131,6 bpm. Dies ist ein signifikantes Ergebnis mit einem p-Wert von 0,035 bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Hingegen konnte in unserer Studie bei der Verabreichung von Milrinon kein signifikanter Unterschied der Herzfrequenz beobachtet werden. Auch der CO₂- Partialdruck konnte in unserem Patientenkollektiv durch die Beatmung mit iNO signifikant gesenkt werden (paCO₂ bei Start von iNO= 60,0 mmHG, paCO₂ nach 240 min= 45,1 mmHg, p= 0,007). Der pH-Wert war nach der Verabreichung von iNO signifikant höher als zuvor (pH bei Start iNO 7,22, pH nach 240 min 7,31, p = 0,009). In unserer statistischen Auswertung konnte man hinsichtlich des Oxygenierungsindex den Trend zu niedrigeren Werten nach iNO-Beatmung erkennen, dies war jedoch nicht signifikant (OI bei Start iNO=11,8, OI nach 240 min=8,4). Bezüglich Milrinon konnten keine signifikanten Ergebnisse anhand der erhobenen Studienparameter erzielt werden. Zwar konnte man erkennen, dass die Herzfrequenz nach Milrinongabe sank (Herzfrequenz bei Start Milrinon = 148,6 bpm, Herzfrequenz nach 240 min = 141,4 bpm), jedoch nicht signifikant. Der VIS-Score zeigte sowohl nach Beginn einer iNO-Therapie als auch nach Beginn von Milrinon keine signifikanten Änderungen. Bezüglich des Laktats konnte man nach Start der Milrinon-Infusion den Trend zu niedrigeren Laktat-Werten beobachten. Dieses Ergebnis war nicht statistisch signifikant. Nach Beginn einer iNO-Therapie konnte kein eindeutiger Trend zu niedrigeren Laktat-Werten beobachtet werden.

Die Ergebnisse der Studienparameter sind im Folgenden nochmals tabellarisch aufgelistet (Tabelle 3).

Tabelle 3: inferenzstatistische Auswertung der Studienparameter

Messzeitpunkt bezogen auf das Medikament	-30 min	0 min	30 min	60 min	240 min	Signifikanzniveau
HR iNO (bpm)	152,3 ± 20,1	158,3 ± 22,8	138,4 ± 22,3	138,0 ± 24,6	131,6 ± 25,3	0.035
HR Milrinon (bpm)	154,9 ± 20,1	148,6 ± 24,4	147,7 ± 24,0	142,4 ± 24,4	141,4 ± 22,4	-
MAPR iNO (mmHg)	45,7 ± 6,1	41,3 ± 7,3	39,5 ± 6,4	38,7 ± 5,1	40,1 ± 5,5	-
MAPR Milrinon (mmHg)	48,1 ± 10,3	44,7 ± 8,5	43,6 ± 8,0	42,8 ± 8,7	41,6 ± 3,9	-
paCO ₂ iNO (mmHg)	62,1 ± 15,2	60,0 ± 16,9	50,3 ± 11,7	45,3 ± 12,3	45,1 ± 7,4	0.007
paCO ₂ Milrinon (mmHg)	46,9 ± 12,4	39,8 ± 14,2	45,4 ± 15,0	48,3 ± 6,2	45,8 ± 13,7	-
pH iNO	7,23 ± 0,10	7,22 ± 0,09	7,32 ± 0,08	7,34 ± 0,08*	7,31 ± 0,06	0.009
pH Milrinon	7,28 ± 0,12	7,36 ± 0,09	7,30 ± 0,12	7,31 ± 0,05	7,32 ± 0,11	-
OI iNO	10,4 ± 5,8	11,8 ± 8,95	8,2 ± 6,5	10,9 ± 11,0	8,4 ± 6,6	-

OI Milrinon	9,7 ± 5,9	10,2 ± 7,4	10,7 ± 8,7	9,4 ± 6,1	9,9 ± 6,9	-
VIS iNO	6,5 ± 13,6	7,5 ± 13,5	8,0 ± 13,3	9,8 ± 13,2	12,3 ± 12,5	-
VIS Milrinon	8,3 ± 10,9	15,4 ± 12,4	13,6 ± 12,8	17,7 ± 14,9	19,7 ± 18,1	-
Laktat iNO	1,6 ± 0,9	1,9 ± 1,2	1,4 ± 0,7	1,7 ± 0,8	1,8 ± 0,95	-
Laktat Milrinon	4,1 ± 3,6	3,0 ± 2,2	3,3 ± 2,2	2,3 ± 1,4	2,7 ± 1,7	-

3.2.2 Auswertung der echokardiographischen Daten

Echokardiographisch beobachtet wurden wie berichtet der rechtsventrikuläre Druck (RVP) und das Aorten-Velocity-Time-Integral (aVTI) als Zeichen der myokardialen Funktion. Bezüglich Milrinon zeigten unsere Ergebnisse anhand der aVTI eine signifikante Verbesserung der myokardialen Funktion.

In den ersten 24 h nach Beginn von Milrinon lag der Wert bei 8,18, bei Messung in den ersten 72 h bei 11,93 ($p = 0,0319$). Der rechtsventrikuläre Druck war unter Milrinoninfusion nur minimal niedriger (RVP Milrinon in den ersten 24 h = 35,7, RVP in den ersten 72 h = 34,5). Bezüglich der Anwendung von iNO konnten anhand der echokardiographischen Daten keine signifikanten Veränderungen dargestellt werden. Zur Übersichtlichkeit sind die Werte in Tabelle 4 dargestellt. Die signifikant verbesserte linksventrikuläre Funktion ist in Abbildung 1 mithilfe eines Boxplots dargestellt.

Tabelle 4: Inferenzstatistische Auswertung der echokardiographischen Daten

aVTI iNO	11,3 ± 3,8	9,96 ± 3,1	-
aVTI Milrinon	8,2 ± 2,7	11,9 ± 3,9	0.0319
RVP iNO	46,4 ± 24,3	51,3 ± 9,5	-
RVP Milrinon	35,7 ± 13,1	34,5 ± 19,5	-

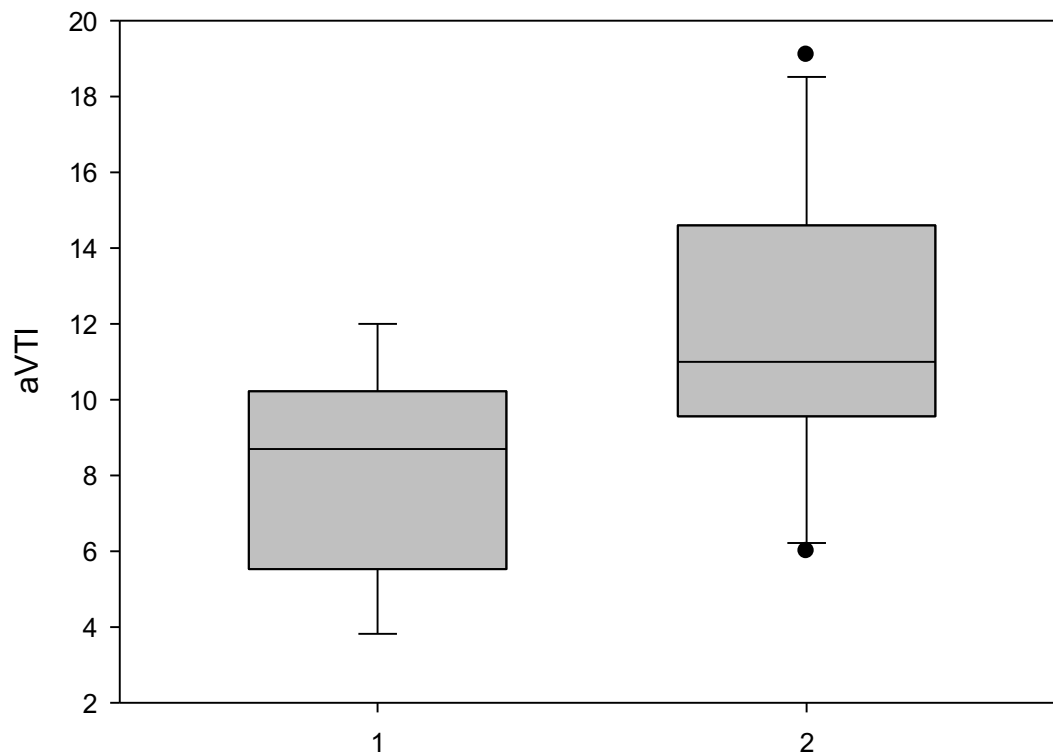


Abbildung 8: Aorten-Velocity-Time-Integral (aVTI) unter Milrinoninfusion

(1) In den ersten 24 h: Mittelwert 8,18 ± 2,74 cm

(2) In den ersten 72 h: Mittelwert 11,93 ± 3,88 cm; p 0.0319

3.2.3 Auswertung der Scoring-Systeme

Um herauszufinden, ob die Verabreichung von iNO oder Milrinon Auswirkungen auf die Pulmonalarterien hat, haben wir den Nakata-Index und den McGoon-Index jeweils in den ersten 24 und 72 Stunden nach Milrinon bzw. iNO-Verabreichung errechnet. Bezüglich iNO konnte man keine Verbesserung beider Indices erkennen. Hingegen scheint Milrinon einen Einfluss auf den Durchmesser der Pulmonalarterien zu haben. So waren der McGoon- und der Nakata-Index nach Milrinongabe signifikant höher. Der Nakata-Index erreichte innerhalb von 24 Stunden nach Milrinongabe einen Mittelwert von 393,78 mm²/Körperoberfläche, wohingegen er innerhalb von 72 Stunden einen Mittelwert von 627,75 mm²/KÖF erreichte, dieser Unterschied war signifikant (p=0,011). Auch der McGoon-Index verbesserte sich unter Milrinon-Infusion signifikant. Der Mittelwert lag bei der ersten Messung bei 1,66 cm, bei der zweiten Messung erreichte er einen Mittelwert von 2,15 cm. Dieser Unterschied war mit einem p-Wert von 0,011 signifikant. Die Boxplots zu diesen zwei signifikanten Veränderungen sind in Abbildung 2 und Abbildung 3 dargestellt. Diese neue Erkenntnis, die signifikante Veränderungen des MGI und NI unter Milrinoninfusion darstellen, führte uns dazu, ein neues Scoring-System zu entwickeln. Das Scoring-System namens MARCHE (Medical Approach to Congenital diaphragmatic Hernia Evaluating Score) könnte das präoperative Management bei CDH Patienten erleichtern und das Ansprechen der konservativen Therapie besser beurteilen (Abbildung 4). Wir errechneten den Score zu Beginn der Milrinon- bzw. iNO-Verabreichung und 240 Minuten danach. Um den Score bei fehlenden Werten nicht zu verfälschen, teilten wir den Score durch die Anzahl an erhobenen Items. Wie man in Abbildung 5 feststellen kann, kam es 240 Minuten nach Milrinon-Infusion zu signifikanten Ergebnissen. Der MARCHE-Score betrug zu Beginn der Milrinon-Infusion einen Mittelwert von 1,0. 72 Stunden nach Beginn der Milrinon-Gabe betrug der Mittelwert 1,28, dies ist mit einem p-Wert von 0,028 signifikant. Hingegen ergab

der MARCHE-Score unter iNO-Verabreichung keine signifikanten Veränderungen (Abbildung 4).

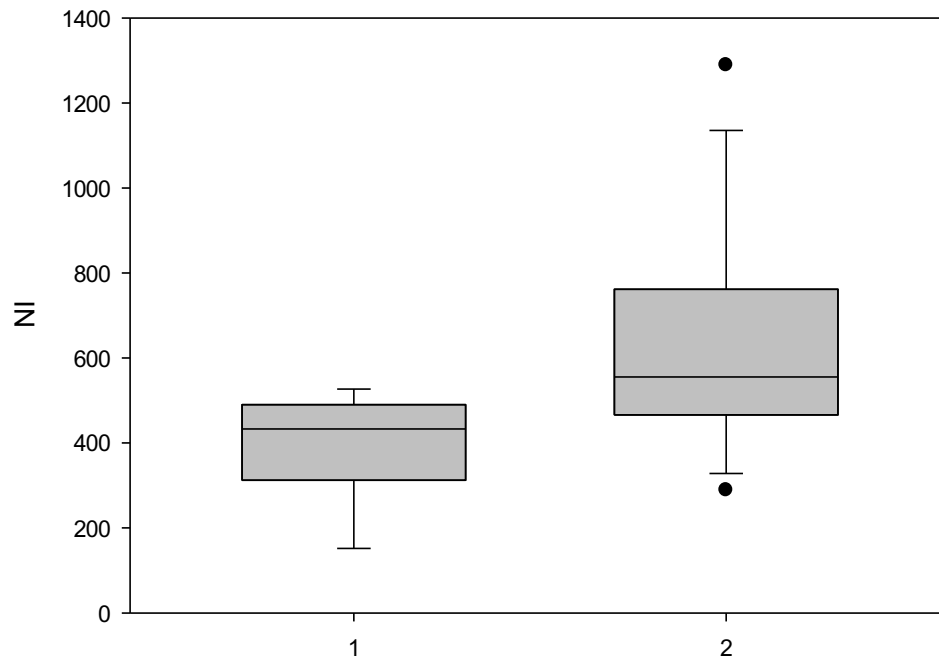


Abbildung 9: Nakata-Index (NI) unter Milrinoninfusion, NI = mm²/Körperoberfläche.

(1) innerhalb der ersten 24 Stunden: Mittelwert 393,78 ± 2,74 mm²/Körperoberfläche

(2) innerhalb von 72 Stunden: Mittelwert 627,75 ± 254,71 mm²/Körperoberfläche; p=0.011.

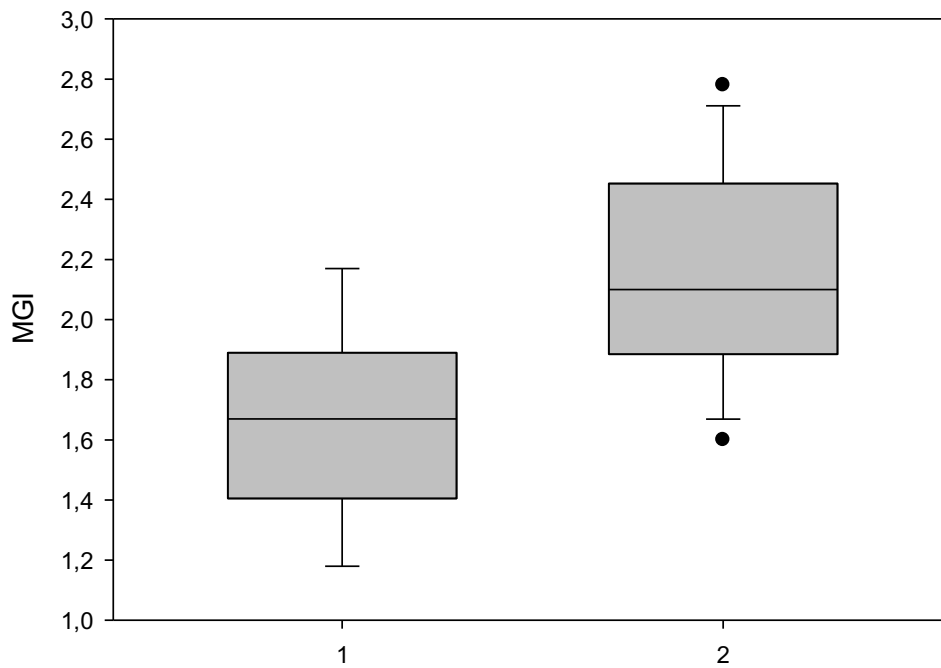


Abbildung 10: McGoon-Index (MGI) unter Milrinoninfusion

(1) innerhalb der ersten 24 Stunden: Mittelwert $1,66 \pm 0,31$ cm

(2) innerhalb von 72 Stunden: Mittelwert $2,15 \pm 0,34$ cm; $p=0.009$.

MARCHE-Score	2	1	0	Amount
OI	<10	<10 – 15	>15	
aVTI cm	>16	10 -16	<10	
MAP mmHg	>45	40-45	<40	
HR bpm	<130	130 – 160	>160	
SpO ₂ preductal %	>90	80 – 90	<80	
MGI	>1,8	1,6 – 1,8	<1,6	
IVS	round	flat	paradox	

Abbildung 11: MARCHE-Score (Medical Approach to Congenital diaphragmatic Hernia Evaluating-Score).

Der Score wurde dividiert durch die aktuelle Anzahl an erhobenen Items. Der MARCHE-Score wurde nicht errechnet, wenn weniger als 3 Parameter verfügbar waren. OI=Oxygenierungsindex, aVTI=Aorten-Velocity-Time-Integral, MAP=mittlerer arterieller Druck, HR=Herzfrequenz, SpO₂=periphere Sauerstoffsättigung, MGI=McGoon-Index, IVS=intraventrikuläres Septum, mmHg=Millimeter Quecksilbersäule, bpm=Schläge pro Minute, cm=Zentimeter

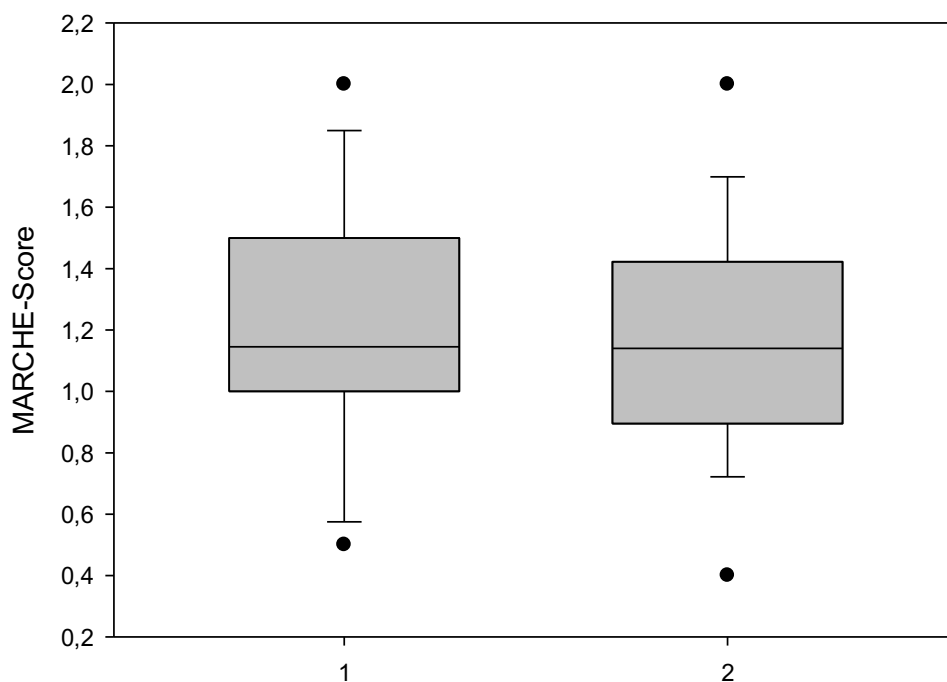


Abbildung 12: MARCHE-Score unter NO-Verabreichung

(1) nach Beginn der NO-Verabreichung: Mittelwert $1,21 \pm 0,41$

(2) 240 min. danach: Mittelwert $1,18 \pm 0,37$; $p=0.83$.

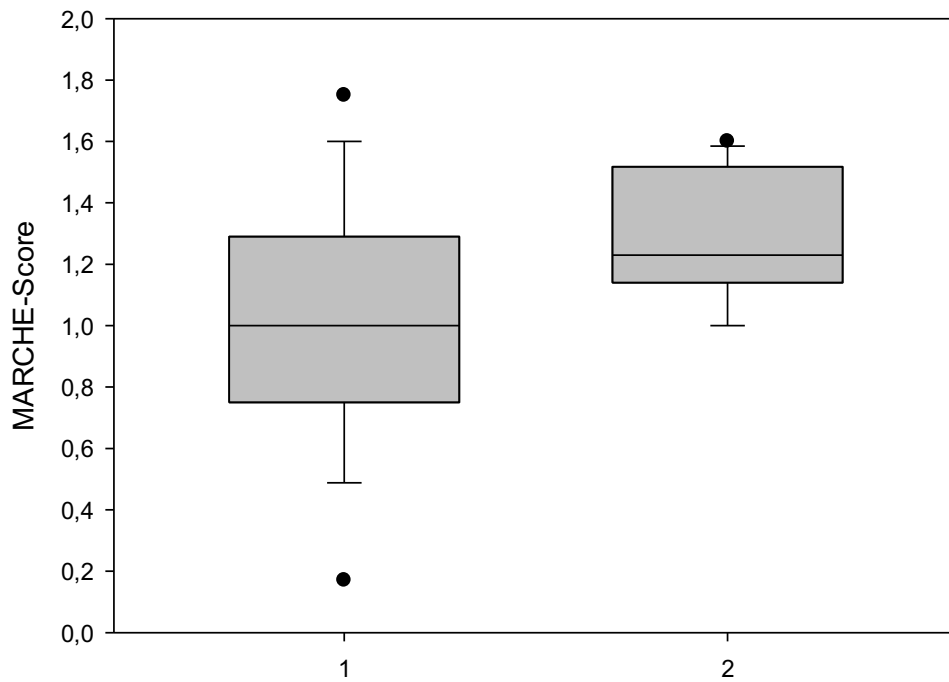


Abbildung 13: MARCHÉ-Score unter Milrinoninfusion (1) und 240 min. danach (2).

(1) nach Beginn der Milrinoninfusion:) Mittelwert $1,0 \pm 0,39$

(2) 240 min. danach: Mittelwert $1,28 \pm 0,21$; $p=0.028$

4 Diskussion

4.1 Relevanz der Fragestellung

Die kongenitale Zwerchfellhernie (CDH) ist eine angeborene Fehlbildung, bei der es durch unvollständigen Verschluss des Zwerchfells zur Herniation von Abdominalorganen in den Thoraxraum kommt. Die größte Herausforderung in der Therapie einer CDH ist die Vielfältigkeit ihres Auftretens mit den pulmonalen, kardialen aber auch gefäßassoziierten Problemen. Zwar habe sich die Mortalität in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert, erreicht aber laut Gupta et al. heutzutage noch Werte von 25-30% (Gupta and Harting, 2020). Eine der großen Herausforderungen der neonatalen Intensivmedizin ist es, den praktizierenden Ärzten einen Algorithmus an die Hand zu geben, die Behandlung von CDH-Patienten zu erleichtern und auch im bestmöglichen Fall zu standardisieren. Hierfür sind verschiedene Kompetenzen der Intensivmedizin gefordert, einerseits manuelle Skills, das Kreislaufmanagement, Beatmungstherapie, bis hin zu ECMO, andererseits gilt es die bestmöglichen äußeren Umstände für die Geburt eines CDH-Patienten zu schaffen. Hierbei ist es wünschenswert, dass CDH-Patienten in einem „high volume center“ zur Welt kommen. Dies ist kapazitätstechnisch und umsetzungstechnisch nicht immer möglich und möglicherweise auch nicht nötig. An der vorliegenden Studie kann man erkennen, dass viele CDH - Patienten auch in kleineren Zentren zur Welt kommen und dort neonatologisch-intensivmedizinisch versorgt werden müssen. Umso wichtiger erscheint die Erarbeitung eines Algorithmus und eines standardisierten Vorgehens für weniger trainierte Teams. Im Rahmen dieser Studie liegt der Fokus auf der medikamentösen Behandlung von CDH-Patienten, insbesondere der Behandlung der pulmonalen Hypertonie. Zur besseren Veranschaulichung wurde ein Schaubild benutzt (Abbildung 10), welches den vorgeschlagenen Therapiealgorithmus darstellt. Dieses Schaubild ist auf Grundlage eines Algorithmus entstanden, der die europäische, kanadische und ELSO ECMO Leitlinie vereint (De Bie et al., 2022).

Vor allem im diagnostischen Teil wurde das Schaubild um Ergebnisse dieser Studie erweitert.

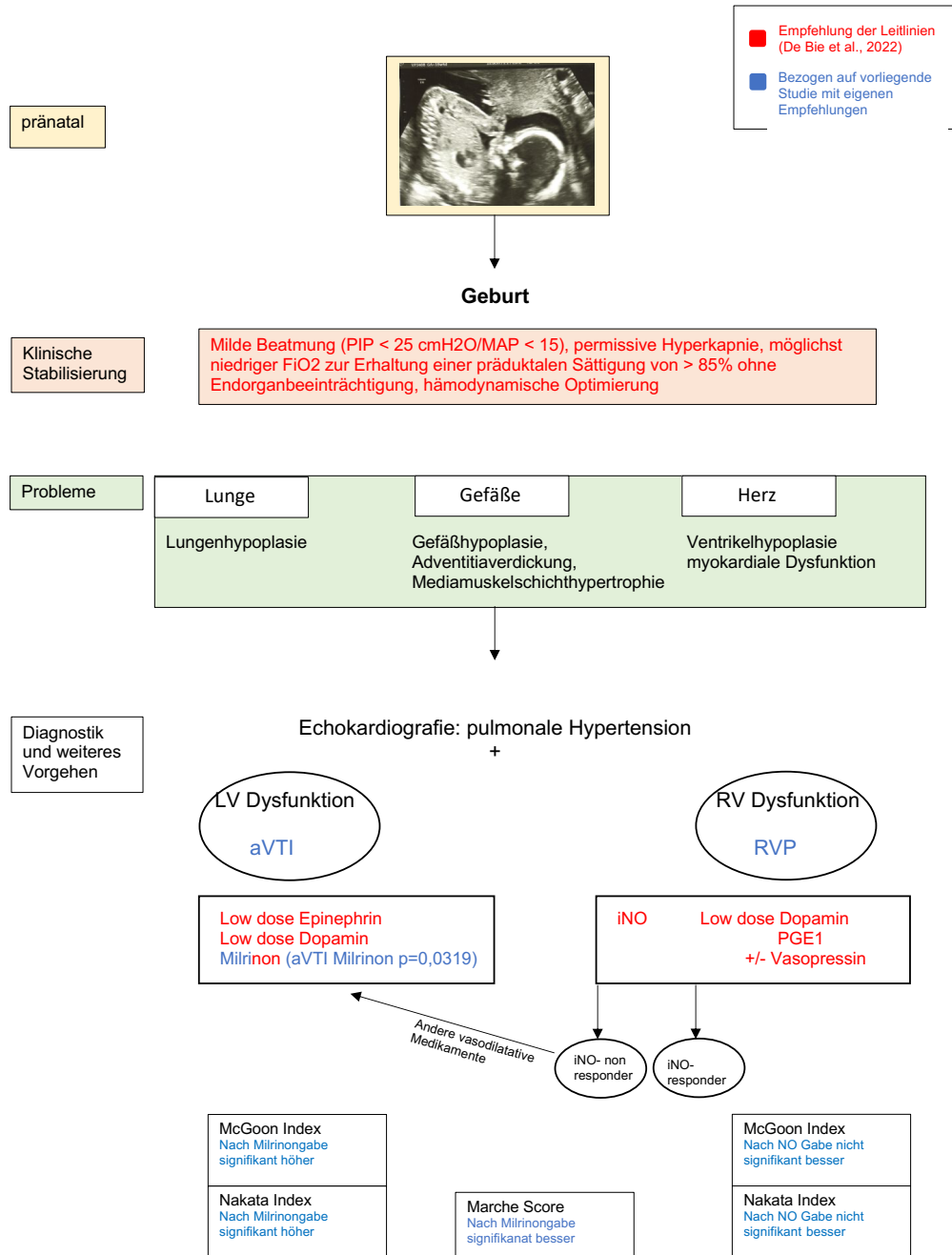


Abbildung 14: Algorithmus zur CDH-Behandlung mit Empfehlungen aus vorliegender Studie

4.2 Studiendesign und Methoden

Die vorliegende Arbeit ist als retrospektive Studie konzipiert, die die Daten aller in Betracht kommender Patienten aus dem Jahr 2004 bis 2020 an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin in Tübingen als Grundlage hatte. Die Tatsache, dass in vorliegendem Studiendesign Daten aus der Vergangenheit ausgewertet wurden, bringt einige Vor- und auch Nachteile mit sich. Retrospektive Studien, wie die hier vorliegende, sind meist ethisch unbedenklich. Dies wurde im Rahmen des Ethikantrages von der Ethikkommission geprüft und gewährleistet, dass die Studie wichtige humanitäre Rechte respektiert. Retrospektive Studien im Allgemeinen sind dazu in der Lage Hypothesen zu bekräftigen und diese mit empirischer Evidenz zu untermauern, sie können keine Kausalzusammenhänge herstellen. So kann es in einem solchen Design sein, dass eine dritte, möglicherweise unbekannte Variable, als Confounder wirkt und die angenommene Ursache das Outcome nicht oder zumindest nicht alleine bewirkt (Euser et al., 2009). Bezogen auf unsere Studie und die Medikamentenwirkungen kann nicht sicher gesagt werden, dass signifikante Ergebnisse, wie beispielsweise die verbesserte linksventrikuläre Funktion nach Milrinoninfusion, nur auf dieses Medikament zurückzuführen ist oder die Interaktion verschiedener Medikamente ursächlich ist. Bezüglich des herangezogenen Patientenkollektivs ist anzumerken, dass wir alle Kinder, die für die Studie in Betracht kamen, aus der elektronischen Patienten-Datenbank des Universitätsklinikums Tübingens mithilfe von codierten ICD-10 Ziffern ermittelten. Hierdurch war das Patientenkollektiv klar definiert. Das Patientenkollektiv der Studie bestand aus 21 Patienten, die Milrinon, iNO oder beide Medikamente vor dem operativen Verschluss verabreicht bekommen haben. Patienten, die nicht unseren Studienkriterien entsprachen, wurden ausgeschlossen. Die Zahl der ausgeschlossenen Patienten war mit 31 relativ groß. Patienten, deren Defekt Teil eines Syndroms war, weitere Fehlbildungen vorlagen oder ungenügend Daten zur Verfügung standen, wurden ausgeschlossen.

Die vorliegende Studie ist eine unizentrische Studie. Im Gegensatz zu multizentrischen Studien ist anzunehmen, dass deshalb die externe Validität und Repräsentativität eingeschränkt ist (Röhrig, 2009). Laut Javid et al. ist bei CDH-Patienten eine Geburt in sogenannten „High-volume-centers“ anzustreben, da die Überlebenschancen dort höher sind (Javid et al., 2004). Die Kinderklinik der Universitätsklinik Tübingen ist in diesem Kontext nicht als „High-volume-center“ anzusehen. Anhand der dortigen Geburtenzahl an CDH-Patienten wird jedoch deutlich, dass nicht alle Kinder mit einer solchen Fehlbildung an ausgewiesenen Zentren geboren werden und auch nicht geboren werden können. Die Schlussfolgerung hieraus ist, dass auch weniger trainierte Teams standardisierte Handlungsempfehlungen benötigen, um eine bestmögliche Versorgung zu gewährleisten.

Eines der vorherrschenden diagnostischen Instrumente zur Versorgung von CDH-Patienten und zur Abschätzung der Schwere des Defekts ist die Echokardiographie. In der vorliegenden Arbeit wurden die echokardiographischen Untersuchungen von erfahrenen Intensivmedizinerinnen oder Kinderkardiologen durchgeführt. Die Auswertung der Echokardiographien erfolgte durch das Auswertungsteam (1 Kinderkardiologin). Durch die möglicherweise entstandenen interindividuellen Unterschiede der Untersucher betreffend, mag ein gewisses Maß an Objektivität verloren gehen. Man sollte aber erwähnen, dass es im klinischen Alltag kaum eine andere Möglichkeit der Durchführung gibt und das Vorgehen durch Schulungen, standardisierte echokardiographische Schnitte und Erfahrung der Intensivmediziner nahezu standardisiert ist.

4.3 Inhalatives NO

Die Medikamente Milrinon und iNO zur Behandlung von Neugeborenen mit Zwerchfellhernien sind vieldiskutiert. So ist iNO ein effizienter Vasodilatator zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie bei Neugeborenen mit respiratorischem Versagen (Barrington et al., 2017). In einer Meta-Analyse von Barrington et al. wurden 17 kontrolliert randomisierte Studien ausgewertet, die den Einfluss von iNO bei Kindern mit Hypoxämie untersuchten. Sie konnten belegen, dass das Medikament das Outcome der Patienten verbesserte und seltener eine ECMO-Therapie benötigt wurde. Der Oxygenierungsindex konnte bei 50 % der Patienten durch iNO verbessert werden. Kann man diese Ergebnisse nun auf die Wirkung von iNO bei CDH-Patienten übertragen? In der Literatur gibt es einige Empfehlungen zur Anwendung von iNO bei pulmonaler Hypertonie und CDH-Patienten, die versuchen eine Standardisierung in die CDH-Therapie zu bringen und die Therapie und das Outcome dieser Patienten zu verbessern. Durch die Komplexität und Vielschichtigkeit dieser Erkrankung gestaltet sich die Empfehlung eines standardisierten Vorgehens schwierig. Auch in vorliegender Studie erfolgte die Gabe der Medikamente nicht ausschließlich einem rein standardisierten Vorgehen, sondern auch nach Ermessen und Erfahrung der betreuenden Intensivmediziner und der Einschätzung des klinischen Zustandes des Kindes.

Snoek et al. empfehlen iNO bei CDH-Patienten bei Vorhandensein einer pulmonalen Hypertonie zu beginnen. Dies detektiert durch eine präduktale SpO₂ unter 85% oder Zeichen einer verminderten Organperfusion (Snoek et al., 2016). Obwohl es keine Studien gibt, die den Nutzen bei Kindern mit einer Zwerchfellhernie hinreichend belegen, wird es standardmäßig in vielen Zentren auch in diesem Patientenkollektiv angewendet (Herich et al., 2019). Die Gruppe um Herich fand ebenfalls heraus, dass iNO den Beginn einer ECMO-Behandlung bei CDH-Patienten hinauszögert, die Inanspruchnahme des

Gebrauchs einer ECMO minimiert und die Mortalität senkt. Kumar et al. führten eine retrospektive Untersuchung an CDH-Patienten durch, in der sie bewiesen, dass iNO den Oxygenierungsindex signifikant senkte. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung unterstützen diese Beobachtungen. Die Verabreichung von iNO hatte positive Auswirkungen auf die Herzfrequenz, den Kohlenstoffdioxidpartialdruck und den pH-Wert, diese Parameter waren nach Gabe von iNO signifikant besser. Bezüglich des Oxygenierungsindex konnte man eine positive Tendenz beobachten. Eine Erklärung für die nicht-signifikante Verbesserung des Oxygenierungsindex unter iNO-Therapie in der vorliegenden Studie könnte das interindividuell unterschiedliche Ansprechen auf dieses Medikament sein. Dieser Fragestellung nahmen sich Lawrence et al. an. Sie konnten in ihrer retrospektiven Studie an CDH-Patienten unter iNO-Therapie eine verbesserte Oxygenierung nachweisen. Diese konnte aber nur in einer Untergruppe nachgewiesen werden. Die Patienten mit besserem Oxygenierungsindex unter iNO-Therapie hatten eine pulmonale Hypertonie vorzuweisen und eine normale linksventrikuläre systolische Funktion (Lawrence, 2019). Demnach unterteilten sie ihre Population in „iNO-responders“ und „iNO-nonresponders“. „Responders“ wurden klassifiziert als Patienten, die nach iNO Gabe einen signifikanten Anstieg des paO_2 aufwiesen und einen signifikant besseren Oxygenierungsindex hatten. Diese Patienten hatten weniger oft eine ECMO-Behandlung und wiesen eine verbesserte Oxygenierung auf (Lawrence, 2019). Auch Herich et al. diskutierten in ihrer Studie die unterschiedlichen Effekte von iNO bezüglich „respondern“ und „nonrespondern“. Auch sie konnten einen positiven Effekt von iNO bei einem Teil der Patienten nachweisen. So konnte bei 30,9 % der CDH-Patienten eine signifikante Erniedrigung des Oxygenierungsindex nachgewiesen werden. Unter diesen als „responder“ klassifizierten Patienten konnte die iNO-Therapie einen reduzierten ECMO-Bedarf, eine längere Zeit bis zur ECMO-Behandlung und eine geringere Mortalität hervorrufen (Herich et al., 2019). In der vorliegenden Studie wurde aufgrund der geringeren Patientenzahl, des retrospektiven Studiendesigns und des auf den beiden Medikamenten Milrinon

und iNO liegenden Fokus keine weitere Unterteilung der Subgruppe mit iNO-Therapie gemacht.

Möglicherweise kann die Unterteilung in „iNO-responder“ und „iNO-nonresponder“ auch als Hilfestellung und Unterstützung über die Hinzunahme anderer Medikamente dienen. So ist der aktuellen Leitlinien zu Folge iNO die „first-line-Therapie“ zur Behandlung von CDH-Patienten mit pulmonaler Hypertonie und Hypoxie (Snoek et al., 2016). Dem CDH-PH Algorithmus folgend, sollten bei fehlender Antwort auf iNO und rechtsventrikulärer Dysfunktion weitere Medikamente erwogen werden (De Bie et al., 2022). Über die Weiterführung von iNO bei ausbleibender Antwort auf ebendieses Medikament gibt es im CDH-PH Algorithmus keine endgültigen Empfehlungen. Die kanadische Leitlinie empfiehlt das Beenden des Medikaments bei Ausbleiben klinischer oder echokardiographischer Verbesserung innerhalb von 24 Stunden (Collaborative, 2018). Im praktischen Klinikalltag wird das selten durchgeführt. Die Gruppe um Herich et al. diskutierten in ihrer retrospektiven Studie unter anderem diese Fragestellung. Sie kamen zu folgender Schlussfolgerung; „Obwohl sich keine signifikanten vorteilhaften Effekte bei den „nonrespondern“ zeigte, sollte iNO weiterhin als zentraler Behandlungspfeiler während der Stabilisierungsperiode von CDH-Patienten betrachtet werden (Herich et al., 2019). Gegenstand zukünftiger Forschung wird es auf jeden Fall sein, ob die iNO-Therapie bei Vorhandensein einer pulmonalen Hypertonie und fehlender Verbesserung des klinischen Zustandes des Patienten, im praktischen Alltag weitergeführt oder beendet werden soll. Bei Empfehlung einer Beendigung gilt es noch zu überprüfen, ob diese beendet oder ausgeschlichen werden sollte.

Eine weitere mögliche Erklärung für das in dieser Studie nicht eindeutige Ergebnis bezüglich iNO und Verbesserung des Oxygenierungsindex, könnte neben der ausbleibenden Unterteilung in „responder“ und „nonresponder“ sein, dass die Auswirkungen von iNO auf den Lungengefäßwiderstand, durch die vorherrschende biventrikuläre Dysfunktion von CDH-Patienten nicht zum Tragen kommen. Das kardiale Output dieser Patienten ist vermindert. Die

fehlende Wirkung von iNO wäre demnach auf die kardiale Überbelastung zurückzuführen. Diese These wird unterstützt durch die Beobachtungen um Lawrence et al. In ihrer bereits im vorangehenden Teil erläuterten Studie hatten die als „iNO-nonresponder“ klassifizierten Patienten häufiger eine linksventrikuläre Dysfunktion als die „iNO-responder“ (Lawrence, 2019). Dagegen hatten die „iNO-responder“ eine normale linksventrikuläre systolische Funktion. In den neuesten Leitlinien ist diese Überlegung eingearbeitet, so sollte iNO nur bei rechtsventrikulärer und nicht bei linksventrikulärer Dysfunktion angewendet werden (De Bie et al., 2022). Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen diese Annahme. Nimmt man das aVTI als Maß für die linksventrikuläre systolische Funktion, so sieht man, dass die Patienten dieser Studie im Mittel eine unter der Norm liegende linksventrikuläre systolische Funktion besitzen. Der Mittelwert der aVTI nach 24 Stunden iNO beträgt 11,3 cm, der Mittelwert der aVTI nach 24 Stunden Milrinon beträgt 8,2 cm, verglichen dazu betragen Normwerte gesunder Neonaten laut Pees et al. im Mittel 13,8 cm (Pees et al., 2013). Unter iNO-Therapie kann man in vorliegender Studie keine Verbesserung der aVTI erkennen, es konnte sogar eine Reduktion unter iNO-Therapie festgestellt werden. Demgegenüber sieht man in dieser Studie im Verlauf steigende und signifikant bessere Werte der aVTI nach 72h Milrinon-Infusion. Die Empfehlung für die Anwendung von iNO setzt eine rechtsventrikuläre Dysfunktion und die Tatsache, dass iNO eine klinisch oder echokardiographisch nachgewiesene Verbesserung innerhalb von 24 h nach Gabe herbeiführt, voraus (Collaborative, 2018). Laut De Bie et al. könne iNO bei Vorliegen einer linksventrikulären Dysfunktion sogar „ein Lungenödem auslösen, der Gasaustausch verschlechtert werden und der linksventrikuläre und linksatriale Druck erhöht werden“ (De Bie et al., 2022). Die schlechter werdende linksventrikuläre Funktion unter iNO-Therapie wurde in vorliegender Studie bestätigt. Die Daten dieser Studie legen daher nahe, bei linksventrikulärer Dysfunktion sollte auf iNO verzichtet werden.

Abschließend kann man für das weitere Vorgehen festhalten, dass die Durchführung einer Echokardiographie mit Feststellung der linksventrikulären und rechtsventrikulären Funktion vor iNO-Gabe unabdingbar ist. Bei

linksventrikulärer Dysfunktion ist eine iNO-Therapie nicht empfohlen, dies wurde durch vorliegende Studie bestätigt.

Bei Fehlen einer linksventrikulären Dysfunktion sollte iNO begonnen werden und es muss das Ansprechen der Patienten auf iNO betrachtet werden. Je nach Ansprechen kommen möglicherweise andere Medikamente, wie Milrinon zum Einsatz, welches im Folgenden diskutiert werden soll.

4.4 Milrinon und das Zusammenwirken von Milrinon und iNO

Folgt man dem oben genannten Ansatz der Leitlinie weiter, so könnte Milrinon als inotropes, lusitropes und gefäßerweiterndes Medikament genau hier eingreifen und gegebenenfalls die Wirkung von iNO positiv beeinflussen. Deb et al. konnten an einer Studie mit Ratten nachweisen, dass sowohl iNO alleine, als auch Milrinon alleine positive Auswirkungen auf die pulmonale Hypertonie hatten. Die Kombination beider Medikamente hatte zusätzlich positive Effekte, so reduzierte sie den pulmonalarteriellen Druck und den Lungengefäßwiderstand auf Normwerte (Deb et al., 2000). Die Eigenschaft des Medikaments einerseits am Herzen, und andererseits am Gefäßbett zu wirken, kann man sich im Rahmen der CDH-Behandlung zunutze machen. In den letzten Jahren wurden viele Studien an CDH-Patienten mit pulmonaler Hypertonie durchgeführt. Patel et al. führten eine erste retrospektive Studie bezüglich der Anwendung von Milrinon an 6 CDH-Patienten an der Royal Kinderklinik in Melbourne durch. Sie konnten nach Milrinoninfusion einen statistisch signifikant niedrigeren Oxygenierungsindex feststellen (Patel, 2012). Ebenso einen niedrigeren Oxygenierungsindex nach Milrinoninfusion konnten McNamara et al. nachweisen. Sie führten eine retrospektive Studie an Neugeborenen mit pulmonaler Hypertonie durch. Diese erhielten nach fehlender Verbesserung auf eine iNO-Therapie zusätzlich Milrinon. Hier konnte gezeigt werden, dass sich innerhalb der ersten 24 Stunden der Oxygenierungsindex signifikant reduzierte. Ebenso konnte eine signifikante Verbesserung der Herzfrequenz nach Milrinoninfusion gezeigt werden

(McNamara et al., 2006). In vorliegender Studie hatte Milrinon lediglich die Tendenz, eine verbesserte Herzfrequenz zu verursachen. Demgegenüber konnte man hier eine statistisch signifikante Verbesserung kardialer Parameter beobachten. So fand man eine signifikante Verbesserung der aVTI unter Milrinoninfusion. Sie diene als Marker der linksventrikulären Funktion. Diese positiven Auswirkungen auf kardiale Funktionen konnten Kumar et al. mit ihrer Studie aus dem Jahr 2018 bestätigen. Sie führten eine retrospektive Studie an CDH-Patienten durch und unterteilten ihr Patientenkollektiv in 3 Gruppen, „iNO-responder“, „iNO-nonresponder“ und kein iNO. 33% der „iNO-responder“ und 30% der „iNO-nonresponder“-Patienten erhielten Milrinon. Es konnte gezeigt werden, dass Milrinon den rechtsventrikulären Druck signifikant senkte, ebenso konnte eine verbesserte Ejektionsfraktion nachgewiesen werden (Kumar et al., 2018). Patel et al. konnten in ihrer oben genannten Studie aus Melbourne eine signifikante Verbesserung der systolischen und diastolischen Funktion im rechten Ventrikel nachweisen. Die ausbleibende signifikante Verbesserung der linksventrikulären Funktion in ihrer Studie erklärten sie sich mit der Tatsache, dass die pulmonale Hypertonie vorzugsweise verbunden ist mit einer diastolischen Dysfunktion des rechten Herzens, die vor allem aus einer erhöhten rechtsventrikulären Nachlast rührt (Patel, 2012). Die Tatsache der Wirkung von Milrinon auf kardiale Strukturen scheint schon aufgrund des Wirkungsmechanismus unumstritten. In vorliegender Studie konnte durch Milrinon eine verbesserte linksventrikuläre Funktion bei CDH-Patienten gezeigt werden. Eine Verbesserung der rechtsventrikulären Funktion durch Milrinon konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden. Ein Grund hierfür könnte sein, dass die aVTI auch unter relativ schlechten echokardiographischen Bedingungen relativ unkompliziert zu quantifizieren ist. Demgegenüber ist die Quantifizierung der Funktion des rechten Ventrikels schwieriger und fehleranfälliger, da nicht jeder CDH-Patient eine messbare Trikuspidalinsuffizienz vorweist und diese zur Abschätzung der Funktion des rechten Ventrikels genutzt wurde. Kritisch anzumerken ist an dieser Stelle die niedrige Patientenzahl in dieser Studie.

In der neuesten Empfehlung des CDH-PH Algorithmus wird die Gabe von Milrinon abhängig gemacht von der, mittels Echokardiographie nachgewiesenen, kardialen Dysfunktion und des vorherigen Ansprechens auf iNO im Sinne von „responder“ oder „nonresponder“. So schlussfolgerten Kumar et al. nach ihrer Studie, dass die Kombination beider Medikamente, iNO und Milrinon, verbunden sind mit einer verbesserten Oxygenierung und einem verbesserten Outcome (Kumar et al., 2018). Allerdings teilte die Gruppe um Kumar ihre Kohorte in 3 Gruppen ein (kein iNO, iNO-responder, iNO-nonresponder) und sie zeigten, dass die positive Antwort bezüglich der Oxygenierung insbesondere in der Gruppe der „iNO-responder“ auffiel. Kontroverse Ergebnisse konnten McNamara et al. in ihrer retrospektiven Studie finden. Sie fanden heraus, dass die positive Wirkung von Milrinon auf die Oxygenierung vor allem bei Patienten zum Tragen kam, die auf das vorher gegebene iNO keine Reaktion zeigten (McNamara et al., 2006). Dies mag die Annahme eines positiven Synergismus dieser Medikamente unterstützen, insbesondere bei „iNO-nonrespondern“ und befürwortet das Vorgehen nach dem CDH-PH Algorithmus, welcher Milrinon bei rechtsventrikulärer Dysfunktion nur empfiehlt, wenn zuvor keine Antwort auf iNO erfolgte. Den neuesten Leitlinien zufolge ist Milrinon sowohl bei rechtsventrikulärer Dysfunktion und „iNO-nonrespondern“ als auch bei linksventrikulärer Dysfunktion empfohlen (De Bie et al., 2022).

Die Aufteilung der Gruppen in vorliegender Studie erfolgte nach Maßgabe des Startzeitpunktes der jeweiligen Medikamente. Gruppe (A) iNO, Messungszeitpunkte 30 min vor, 0 min (Start), 30 min, 60 min und 240 min nachdem die iNO-Beatmung begonnen wurde. Milrinon wurde in dieser Gruppe, wenn überhaupt, frühestens 60 min nach dem Beginn der iNO- Beatmung begonnen. Dies war bei 3 Kindern dieser Gruppe der Fall. Bei 2 Kindern wurde Milrinon 3 h nach iNO-Beginn appliziert, bei den restlichen Kindern lag der Milrinon-Beginn außerhalb der Messzeitpunkte von iNO. Dies postuliert, dass bei Betrachtung der Auswirkung von iNO möglichst wenige bis keine Effekte des Zusammenwirkens von iNO und Milrinon entstanden sein mögen. Die zweite Gruppe war Gruppe (B) iNO wurde schon appliziert und zusätzlich begann man

nun mit einer Milrinon-Infusion. Messzeitpunkte waren 30 min vor, 0 min (Start), 30 min, 60 min und 240 min nach Beginn der Milrinon-Infusion. Hier sollte man nun kritisch betrachten, dass alle Kinder, deren Daten unter Milrinon-Infusion erhoben wurden, zusätzlich unter dem Einfluss von iNO standen. Dies mag kritisch betrachtet werden, da man sagen könnte, dass dadurch nicht sicher zu sagen ist, ob der Effekt nun von Milrinon rührt oder aus der Kombination beider Medikamente entstand. Würde man der Hypothese von McNamara et al weiter folgen, so ist anzunehmen, dass in vorliegender Studie verhältnismäßig viele „iNO-nonresponder“ waren und der Effekt von Milrinon daher besser zum Tragen kommt.

Bezüglich des Synergismus von Milrinon und iNO kann durch vorliegende Studie aber kein endgültiges Ergebnis festgehalten werden, da die Unterscheidung des Effekts der beiden Medikamente durch das retrospektive Studiendesign, die Überlappung der Gabe beider Medikamente schwierig nachzuvollziehen ist und keine Unterteilung in „iNO-responder“ und „iNO-nonresponder“ unternommen wurde.

Letztendlich kann man ableiten, dass es nicht möglich ist, die beiden Medikamente iNO und Milrinon im Rahmen der CDH-Behandlung komplett unabhängig voneinander zu betrachten. Ebenso spielt die kardiale Funktion eine große Rolle in der Entscheidung der Anwendung dieser beiden Medikamente.

Weitere Forschungsgrundlage sollte sein, wie sich diese Medikamente gegenseitig beeinflussen, dies vor allem hinsichtlich der Betrachtung auf „iNO-responder“ und „iNO-nonresponder“ und im Hinblick auf die Unterteilung in rechts- und linksventrikuläre Dysfunktion, welche durch eine Echokardiographie erhoben wurde.

4.5 Abschätzen der Morbidität und des Outcomes von CDH-Patienten durch Scores

Viele Studien beschäftigen sich mit den Risikofaktoren von CDH-Patienten oder haben Scores entwickelt, um das Outcome, die Behandlungsintensität und die Mortalität vorhersagen zu können. Bezüglich des postnatalen Outcomes gibt es verschiedene Faktoren, unabhängig von der Behandlung mit Medikamenten, die von Bedeutung sind. Diese sind das Geburtsgewicht (Casaccia et al., 2006), ein geringes Gestationsalter, niedriger APGAR-Wert nach 1 und 5 Minuten, kardiale Risikofaktoren (Zani-Ruttenstock et al., 2019), die Unterscheidung zwischen „liver-up“ und „liver-down“ Zwerchfellhernien (Kitano et al., 2005), und die o/e Lung-to-head-Ratio (Jani et al., 2007). Des Weiteren wurden Scores, wie der MGI und NI, entwickelt, welche Mittel sind, um eine zusätzliche Risikoabschätzung des Outcomes vorhersagen zu können, möglicherweise eine Veränderung des medikamentösen Therapieregimes erwirken und die Mortalität bei CDH-Patienten besser einschätzen helfen. Casaccia et al. und Takahashi et al. berichteten, dass der MGI ein reliables System sei, um die Mortalität vorherzusagen (Casaccia et al., 2006), (Takahashi et al., 2009). Bezüglich der Güte der beiden Scores haben Takahashi et al. in ihrer Studie festgestellt, dass der NI der nützlichere Score bei der Risikoabschätzung sei. Er sei weniger anfällig für Messfehler als der MGI, da hier unter anderem der Durchmesser der absteigenden Aorta echokardiographisch erhoben wird. Thema dieser Studie war, wie sich die beiden Scores, MGI und NI, nach Beginn der Medikamente iNO und Milrinon veränderten. Diese Beobachtungen sollen helfen, das präoperative Management zu vereinfachen und den Effekt der Medikamente auf den pulmonalarteriellen Durchmesser zu untersuchen. Resultat war ein signifikant besserer Wert des MGI und NI unter Milrinoninfusion (Abbildung 5 und Abbildung 6). Die Ergebnisse unter Verabreichung von iNO ergaben weder für den NI noch für den MGI signifikante Werte. Entweder iNO hat keinen Effekt auf den pulmonalarteriellen Durchmesser oder in unserem Kollektiv gab es vergleichsweise viele „iNO-

nonresponder“, wie schon weiter oben vermutet wurde. Außerdem bekamen in vorliegender Studie 20 Kinder gleichzeitig iNO und Milrinon. Während iNO meist sehr früh in der Behandlung verabreicht wurde, bekamen die Neugeborenen Milrinon zwar durchschnittlich zu einem etwas späteren Zeitpunkt, die Gabe der beiden Medikamente überlappte sich jedoch zum Großteil. Der Effekt von Milrinon auf den MGI und NI ist dementsprechend unter gleichzeitiger iNO-Therapie zustande gekommen.

Ein Ansatz für weitere Forschung könnte die Detektion von „iNO-nonrespondern“ und „iNO-respondern“ in prospektiven Studien sein, und dann die gegebenenfalls alleinige Untersuchung des Effekts von Milrinon auf beide Scores unter vorheriger Absetzung von iNO.

In Anlehnung an oben genannte Erkenntnisse und die aktuelle Forschungslage zu Milrinon und iNO wurde in Zusammenhang mit vorliegender Studie ein neues Scoring-System entwickelt (MARCHE-Score). Es soll dabei helfen, die konservative Therapie in den ersten Lebenstagen vor OP einzuschätzen und den Nutzen der Medikamente abzuschätzen. In den neuen Score wurden Items integriert, die dieser Studie zufolge, einen Bezug zu den Medikamenten iNO und Milrinon haben. Diese sind der Oxygenierungsindex, die Herzfrequenz, das Aorten-Velocity-Time-Integral, das interventrikuläre Septum und der McGoon-Index. Außerdem wurden in den Score auch Elemente mit einbezogen, deren Erhebung laut dem CDH Euro Consortium Consensus zum postnatalen Management von Kindern mit Zwerchfellhernie gehören. Dazu zählen unter anderem die periphere Sauerstoffsättigung und der mittlere arterielle Blutdruck (Snoek et al., 2016). Ziel war es, den MARCHE-Score zu Beginn und nach Verabreichung der Medikamente zu erheben. Der zweite Erhebungszeitpunkt lag bei 240 Minuten nach Start der Milrinoninfusion bzw. iNO-Beatmung. Es konnte ein signifikant verbesserter MARCHE-Score 240 Minuten nach Milrinoninfusion festgestellt werden. Für iNO waren die Ergebnisse bezüglich des MARCHE-Scores nicht signifikant. In dieser Studie scheint es, als hätte Milrinon einen entscheidenden Einfluss auf das frühe Management von CDH-

Neugeborenen. Es kann sein, dass dies ein Mechanismus mit direkter Wirkung ist. Man kann die positiven Effekte von Milrinon auf die gefäßerweiternde Wirkung oder aber auf die Verbesserungen kardialer Dysfunktionen zurückführen. Die Wirkungen können aber auch aufgrund des Synergismus mit dem meist gleichzeitig angewendeten iNO zustande gekommen sein oder aber auch durch die Wechselwirkung mit weiteren Medikamenten wie Sildenafil oder Dobutamin. Diese vermuteten Zusammenhänge sollten in prospektiven Studien weiter untersucht werden. Um CDH-Patienten mit der Vielfältigkeit ihrer interindividuellen Probleme postnatal annähernd gerecht zu werden, werden noch viele Studien nötig sein und ein einheitliches standardisiertes Vorgehen über verschiedene Zentren hinaus möglicherweise unmöglich sein. Durch diese Studie wurde versucht, die unterschiedlichen Parameter, die eine Unterstützung zur Vorhersage des Outcomes von CDH-Patienten bieten, herauszuarbeiten und weiterzuentwickeln. Ziel der Entwicklung des MARCHE-Scores ist einerseits das Outcome besser vorhersagen zu können, andererseits einen Score entwickelt zu haben, der bereits etablierte Vorhersageparameter vereint. Durch die Verbindung der Trias (Cor, Pulmo und Vas) in einem einzigen Score, wird versucht, der Komplexität einer Zwerchfellhernie gerecht zu werden und das Outcome von CDH-Patienten reliabler vorhersagen zu können. Hier sind weitere Studien vonnöten, die das Outcome unter Anwendung verschiedener Scores beobachten.

5 Zusammenfassung

Die kongenitale Zwerchfellhernie ist eine Fehlbildung, bei der es durch unvollständigen Verschluss des Zwerchfells zur Herniation von Abdominalorganen in den Thoraxraum kommt. Durch die Komplexität und Vielfältigkeit ihres Auftretens mit pulmonalen, kardialen, aber auch gefäßassoziierten Dysfunktionen, gehört sie zu einer der großen neonatologischen intensivmedizinischen Herausforderungen. Eine Standardisierung der Therapie, inklusive der postpartalen und präoperativen Behandlung von Patienten mit CDH und pulmonaler Hypertonie ist im aktuellen praktischen Alltag noch nicht hinreichend gelungen. Um Mortalität und Morbidität möglichst gering zu halten, werden Leitlinien in Kombination mit neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen genutzt. In dieser retrospektiven Studie lag der Fokus auf der medikamentösen Therapie der pulmonalarteriellen Hypertonie, im Speziellen auf Milrinon und iNO und der linksventrikulären Funktion. Die beiden Medikamente wurden in dieser retrospektiven Studie hinsichtlich ihrer Wirkung auf Vitalparameter, echokardiographische Parameter und Scoring-Systeme untersucht. Außerdem wurde ein neues Scoring-System entwickelt, der MARCHE-Score, welches bisher etablierte Parameter und Scoring-Systeme unter Beachtung der Medikamente Milrinon und iNO zueinander in Bezug setzt. Die Medikamente Milrinon und iNO wurden vor allem hinsichtlich ihrer Anwendung und ihres Ansprechens bei Patienten mit kongenitaler Zwerchfellhernie untersucht. Die Erkenntnisse dieser Studie sollen das medikamentöse postpartale und präoperative Management von CDH-Patienten erleichtern und somit helfen, den Zustand des Kindes soweit zu stabilisieren, dass eine Operation möglich ist.

Bezüglich der Wirkung der Medikamente konnte durch die vorliegende Studie eine signifikante Besserung der Herzfrequenz, des Kohlenstoffdioxidpartialdrucks und des pH-Werts nach iNO-Therapie gezeigt werden. Milrinon hatte insbesondere positive Auswirkungen auf die kardiale

Funktion. So konnte auch die aVTI, als Maß für die linksventrikuläre Funktion, nach Milrinon-Infusion signifikant verbessert werden.

Zur Einschätzung des Zustandes von CDH-Patienten und deren Outcome werden Scores angewendet, wie der MGI und der NI. Um das Outcome solcher Patienten noch besser abschätzen zu können, wurde im Rahmen dieser Studie ein weiteres Scoring-System, der MARCHE-Score entwickelt. Er sollte zur Beurteilung des Patientenzustandes und Prognoseabschätzung zukünftig evaluiert werden. Dieser vereint etablierte Prognoseparameter wie z.B. OI, aVTI, HR, SpO₂ mit bereits bestehenden Scoring-Systemen wie dem MGI. Er versucht durch die Einbeziehung der Problematik des Gefäßbetts der Vielfältigkeit einer Zwerchfellhernie gerechter zu werden. Hier kamen wir zu dem Ergebnis, dass der MARCHE-Score nach Milrinoninfusion signifikant besser war. Wir nehmen an, dass Milrinon entweder primär oder sekundär im Zusammenspiel mit iNO positive Auswirkungen auf die pulmonale Hypertonie und die kardiale Funktion von CDH-Patienten hat.

Forschungsschwerpunkt weiterer prospektiver Studien sollte es sein, die Kausalzusammenhänge bezogen auf diese beiden Medikamente zu untersuchen, aber auch der ventrikulären Funktion des CDH-Patienten besondere Aufmerksamkeit zu schenken. Abschließend kann man zusammenfassen, dass die postpartale Adaptation bei allen Neugeborenen ein Risiko darstellt, CDH-Patienten stellen uns jedoch vor eine besondere Herausforderung. Insbesondere die Versorgung dieser Neugeborenen in den ersten Lebensminuten trägt zu deren Outcome bei (Horn-Oudshoorn et al., 2020). Die Realisation einer zentrumsübergreifenden Standardisierung in der Behandlung einer Zwerchfellhernie sollte weiterhin das Ziel sein. Durch diese Studie wurde versucht das Outcome von CDH-Patienten einerseits besser einschätzen zu können, andererseits darzustellen, wie das Outcome der Patienten durch medikamentöse Therapien verbessert werden kann. Die Behandlung von Kindern mit CDH und ihrer Vielfältigkeit wird weiterhin eine Herausforderung für die Zukunft darstellen.

6 Literaturverzeichnis

- ALTIT, G., et al. 2018. Diminished Cardiac Performance and Left Ventricular Dimensions in Neonates with Congenital Diaphragmatic Hernia. *Pediatr Cardiol*, 39, 993-1000.
- AMSALLEM, E., et al. 2005. Phosphodiesterase III inhibitors for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, CD002230.
- BARRINGTON, K. J., et al. 2017. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev*, 1, CD000399.
- BARST, R. J., et al. 2014. STARTS-2: long-term survival with oral sildenafil monotherapy in treatment-naive pediatric pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 129, 1914-23.
- BIANCHI, M. O., et al. 2015. The Effect of Milrinone on Splanchnic and Cerebral Perfusion in Infants With Congenital Heart Disease Prior to Surgery: An Observational Study. *Shock*, 44, 115-20.
- BOHN, D. 2002. Congenital diaphragmatic hernia. *Am J Respir Crit Care Med*, 166, 911-5.
- CARVAJAL, J. A., GERMAIN, A.M., HUIDOBRO-TORO, J.P., WEINER, C.P. 2000. Molecular mechanism of cGMP-mediated smooth muscle relaxation. *Journal of Cellular Physiology*.
- CASACCIA, G., et al. 2006. Birth weight and McGoon Index predict mortality in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*, 41, 25-8; discussion 25-8.
- CHEN, B., et al. 2009. Regulation of phosphodiesterase 3 in the pulmonary arteries during the perinatal period in sheep. *Pediatr Res*, 66, 682-7.
- COLLABORATIVE), C. T. C. C. D. H. 2018. Diagnosis and management of congenital diaphragmatic hernie: a clinical practice guideline.
- DAO, D. T., et al. 2020. Early Left Ventricular Dysfunction and Severe Pulmonary Hypertension Predict Adverse Outcomes in "Low-Risk" Congenital Diaphragmatic Hernia. *Pediatr Crit Care Med*.
- DE BIE, F. R., et al. 2022. Neonatal and fetal therapy of congenital diaphragmatic hernia-related pulmonary hypertension. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 107, 458-466.
- DEB, B., et al. 2000. Additive effects of inhaled nitric oxide and intravenous milrinone in experimental pulmonary hypertension. *Crit Care Med*, 28, 795-9.
- DEPREST, J., et al. 2004. Fetoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe congenital diaphragmatic hernia: evolution of a technique and preliminary results. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 24, 121-6.
- EL-KHUFFASH, A., et al. 2018. The use of milrinone in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn - a randomised controlled trial pilot study (MINT 1): study protocol and review of literature. *Matern Health Neonatol Perinatol*, 4, 24.

- EUSER, A. M., et al. 2009. Cohort studies: prospective versus retrospective. *Nephron Clin Pract*, 113, c214-7.
- FDA DRUG SAFETY COMMUNICATION. 2012. FDA recommends against use of Revatio (Sildenafil) in children with pulmonary hypertension. Available: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-recommends-against-use-revatio-sildenafil-children-pulmonary> [Accessed 30.08.2012].
- FDA DRUG SAFETY COMMUNICATION. 2014. FDA clarifies Warning about Pediatric Use of Revatio (sildenafil) for Pulmonary Arterial Hypertension. Available: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-clarifies-warning-about-pediatric-use-revatio-sildenafil-pulmonary>.
- GUPTA, V. S. & HARTING, M. T. 2020. Congenital diaphragmatic hernia-associated pulmonary hypertension. *Semin Perinatol*, 44, 151167.
- HEDRICK, H. L. 2013. Management of prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg*, 22, 37-43.
- HERICH, K., et al. 2019. iNO Therapy in Patients with Congenital Diaphragmatic Hernia – Discrepancy between Widespread Use and Therapeutic Effects. *Klinische Pädiatrie*, 231, 320-325.
- HOFFMAN, T. M., et al. 2002. Prophylactic intravenous use of milrinone after cardiac operation in pediatrics (PRIMACORP) study. Prophylactic Intravenous Use of Milrinone After Cardiac Operation in Pediatrics. *Am Heart J*, 143, 15-21.
- HOFFMAN, T. M., et al. 2003. Efficacy and safety of milrinone in preventing low cardiac output syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease. *Circulation*, 107, 996-1002.
- HORN-OUDSHOORN, E. J. J., et al. 2020. Perinatal stabilisation of infants born with congenital diaphragmatic hernia: a review of current concepts. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 105, 449-454.
- JANI, J., et al. 2007. Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 30, 67-71.
- JAVID, P. J., et al. 2004. Survival rate in congenital diaphragmatic hernia: the experience of the Canadian Neonatal Network. *J Pediatr Surg*, 39, 657-60.
- KHOLDEBARIN, R., et al. 2011. Pulmonary development considerations in the surgical management of congenital diaphragmatic hernia. *Early Hum Dev*, 87, 755-8.
- KIPFMUELLER, F., et al. 2018. Continuous intravenous sildenafil as an early treatment in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Pulmonol*, 53, 452-460.
- KITAGAWA, M., HISLOP, A., BOYDEN, E. 1971. Lung Hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. A quantitative study of airway, artery, and alveolar development.

- KITANO, Y., 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, 1827-32.
- KOCH, K. 1997. Das wundersame NO.
- KRAEMER, U. S., et al. 2018. Characteristics of Infants With Congenital Diaphragmatic Hernia Who Need Follow-Up of Pulmonary Hypertension. *Pediatr Crit Care Med*, 19, e219-e226.
- KUMAR, V. H. S., et al. 2018. Response to pulmonary vasodilators in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int*, 34, 735-742.
- LAKSHMINRUSIMHA, S. 2012. The pulmonary circulation in neonatal respiratory failure. *Clin Perinatol*, 39, 655-83.
- LAKSHMINRUSIMHA, S., et al. 2017. Milrinone in congenital diaphragmatic hernia - a randomized pilot trial: study protocol, review of literature and survey of current practices. *Matern Health Neonatol Perinatol*, 3, 27.
- LAKSHMINRUSIMHA, S., STEINHORN, R. 2013. Inodilators in Nitric Oxide Resistant Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Pediatr Crit Care Med*, 14, 103-4.
- LAWRENCE, K. M. M., S.; ADAMS, S.; HERKERT, L.; PERANTEAU, W.; MUNSON, D. A.; HOPPER, R. K.; AVITABILE, C. M.; RINTOUL, N. E.; HEDRICK, H. L. 2019. Inhaled Nitric Oxide is Associated with Improved Oxygenation in a Subpopulation of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia and Pulmonary Hypertension. *The Journal of Pediatrics*.
- LOFF, S. 2016. S1 Leitlinie 006/087: Zwerchfellhernie, Zwerchfelldefekt (Congenital Diaphragmatic Hernia [CDH]) *AWMF online*.
- LUONG, C., et al. 2011. Antenatal sildenafil treatment attenuates pulmonary hypertension in experimental congenital diaphragmatic hernia. *Circulation*, 123, 2120-31.
- MATHEW, B. & LAKSHMINRUSIMHA, S. 2017. Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn. *Children (Basel)*, 4.
- MCNAMARA, P. J., et al. 2006. Milrinone improves oxygenation in neonates with severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Crit Care*, 21, 217-22.
- MEARS, M., et al. 2020. Is Milrinone Effective for Infants with Mild-to-Moderate Congenital Diaphragmatic Hernia? *American Journal of Perinatology*, 37, 258-263.
- MEBUS, S., APITZ, C., DILLER G.-P., HOEPER, M., MIERA, O., GORENFLO, M. 2015. Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) im Kindes- und Jugendalter.
- MOENKEMEYER, F. & PATEL, N. 2014. Right ventricular diastolic function measured by tissue Doppler imaging predicts early outcome in congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Crit Care Med*, 15, 49-55.
- MOUS, D. S., et al. 2016. Clinically relevant timing of antenatal sildenafil treatment reduces pulmonary vascular remodeling in congenital diaphragmatic hernia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 311, L734-L742.
- PATEL, N. 2012. Use of milrinone to treat cardiac dysfunction in infants with pulmonary hypertension secondary to congenital diaphragmatic hernia: a review of six patients. *Neonatology*, 102, 130-6.

- PATEL, N. & KIPFMUELLER, F. 2017. Cardiac dysfunction in congenital diaphragmatic hernia: Pathophysiology, clinical assessment, and management. *Semin Pediatr Surg*, 26, 154-158.
- PATEL, N., et al. 2009. Assessment of right ventricular function using tissue Doppler imaging in infants with pulmonary hypertension. *Neonatology*, 96, 193-9; discussion 200-2.
- PEES, C., et al. 2013. Reference values of aortic flow velocity integral in 1193 healthy infants, children, and adolescents to quickly estimate cardiac stroke volume. *Pediatr Cardiol*, 34, 1194-200.
- REISS, I., et al. 2010. Standardized postnatal management of infants with congenital diaphragmatic hernia in Europe: the CDH EURO Consortium consensus. *Neonatology*, 98, 354-64.
- RÖHRIG, B. D. P., JEAN-BAPTIS, BLETNER; MARIA 2009. Studiendesign in der medizinischen Forschung. *Deutsches Ärzteblatt*, Jg. 106, Heft 11.
- ROTTIER, R. & TIBBOEL, D. 2005. Fetal lung and diaphragm development in congenital diaphragmatic hernia. *Semin Perinatol*, 29, 86-93.
- SAMIEE-ZAFARGHANDY, S., et al. 2014. Safety of sildenafil in infants*. *Pediatr Crit Care Med*, 15, 362-8.
- SCHWARTZ, S. M., et al. 1994. Evaluation of left ventricular mass in children with left-sided congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr*, 125, 447-51.
- SEBKHI, A., et al. 2003. Phosphodiesterase type 5 as a target for the treatment of hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation*, 107, 3230-5.
- SEYBOLD, J. E. 2009. Phosphodiesterasen: Molekulare Regulation und therapeutisches Potential bei Lungenerkrankungen.
- SIEBERT, J. R., et al. 1984. Left ventricular hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*, 19, 567-71.
- SIEBERT, J. R. H., J. E.; BECKWITH, J. B. 1984. Left ventricular hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia.
- SLUITER, I., et al. 2013. Premature differentiation of vascular smooth muscle cells in human congenital diaphragmatic hernia. *Exp Mol Pathol*, 94, 195-202.
- SNOEK, K. G., et al. 2016. Standardized Postnatal Management of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus - 2015 Update. *Neonatology*, 110, 66-74.
- STEGE, G., FENTON, A., JAFFRAY, B. 2003. Nihilism in the 1990s: The True Mortality of Congenital Diaphragmatic Hernia. *Pediatrics*.
- SUDA, K., BIGRAS, J.-L., BOHN, D., ET AL. 2000. Echocardiographic predictors of outcome in newborns with diaphragmatic hernia. *Pediatrics*.
- TAKAHASHI, S., et al. 2009. Evaluating mortality and disease severity in congenital diaphragmatic hernia using the McGoon and pulmonary artery indices. *J Pediatr Surg*, 44, 2101-6.
- THE NEONATAL INHALED NITRIC OXIDE STUDY GROUP, N. 1997. Inhaled Nitric Oxide and Hypoxic Respiratory Failure in Infants With Congenital Diaphragma Hernia. *Pediatrics*.
- THÉBAUD, B., MERCIER J.-C., DINH-XUAN, A.T. 1998. Congenital Diaphragmatic Hernia. A Cause of persistent pulmonary hypertension of the newborn which lacks an effective therapy. *Biol Neonate*, 74, 323-336.

- VUKCEVIC, Z., et al. 2005. Nitrovasodilator responses in pulmonary arterioles from rats with nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*, 40, 1706-11.
- ZACCOLO, M. & MOVSESIAN, M. A. 2007. cAMP and cGMP signaling cross-talk: role of phosphodiesterases and implications for cardiac pathophysiology. *Circ Res*, 100, 1569-78.
- ZANI-RUTTENSTOCK, E., et al. 2019. First Population-Based Report of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia: 30-Day Outcomes from the American College of Surgeons National Quality Improvement Program. *Eur J Pediatr Surg*, 29, 62-67.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Abteilung II (Schwerpunkt: Kinderkardiologie, Intensivmedizin, Pulmologie) unter Betreuung von PD Dr. med. Felix Neunhoeffler durchgeführt

Die Konzeption der Studie erfolgte durch PD Dr. med. Felix Neunhoeffler und Dr. med. Timo Merz.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch PD Dr. med. Felix Neunhoeffler und Dr. med. Timo Merz durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Anleitung durch PD Dr. Felix Neunhoeffler verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den
[Unterschrift]

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die an der Fertigstellung meiner Dissertation mitgewirkt haben.

Ein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Privatdozent PD Dr. med. Felix Neunhoeffer und meinem Mentor Dr. med. Timo Merz, die mir bei allen Fragen geduldig zur Seite standen und zum Gelingen der Dissertation beigetragen haben.

Außerdem bedanke ich mich bei meinen Eltern und meiner Schwester, die mich jederzeit beim Abschluss meines Studiums und der Erlangung des Doktorgrades unterstützt haben.