

Postpartales Outcome bei angeborenen
Herzfehlbildungen mit prä- oder postnataler
Diagnose

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereiches Medizin
der Justus – Liebig – Universität Gießen

vorgelegt von
Helene Valerie Holtmann
aus Münster

Gießen, 2022

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität
Gießen

Aus dem Zentrum für Gynäkologie und Geburtshilfe
Abteilung für Pränatalmedizin und gynäkologische
Sonographie

Gutachter: Prof. Dr. Axt - Fliedner

Gutachter: Prof. Dr. Akintürk

Tag der Disputation: 27.01.2022

Gender Erklärung

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Dissertation die Sprachform des generischen Maskulinums angewendet. Es wird an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die ausschließliche Verwendung der männlichen Form geschlechtsunabhängig verstanden werden soll.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Ultraschalluntersuchungen gemäß der Mutterschaftsrichtlinien	6
1.2. Feindiagnostik / Organscreening	8
1.3. Postnatale Überwachung	11
1.4. Hypoplastisches Linksherz (HLH)	11
1.5. Transposition der großen Arterien (TGA)	16
2. Fragestellung	18
3. Patienten und Methoden	19
3.1. Ein- und Ausschlusskriterien	19
3.2. Indikationen für eine dringliche Intervention	21
3.3. Statistische Auswertung der Daten	21
4. Ergebnisse	22
4.1. Herzfehlbildungen und Interventionen innerhalb unseres Kollektivs	23
4.2. Perinatale Daten sowie postnataler Verlauf innerhalb beider Gruppen (Pränatale vs. Postnatale Diagnosegruppe)	27
4.3. Subgruppenanalyse Outcome HLH/HLHC und TGA	32
5. Diskussion	36
6. Zusammenfassung	47
7. Summary	49
8. Abkürzungsverzeichnis	50
9. Abbildungsverzeichnis	51
10. Tabellenverzeichnis	51
11. Literaturverzeichnis	52
12. Publikationsverzeichnis	59

13. Erklärung zur Dissertation60

1. Einleitung

Angeborene Herzfehlbildungen zählen zu den häufigsten angeborenen Fehlbildungen und haben insgesamt eine Häufigkeit von 75-100/10.000 Lebendgeburten. Durch die Assoziation zu chromosomalen und extrakardialen Fehlbildungen ist die Inzidenz in der Schwangerschaft zu Beginn am höchsten und nimmt dann bis zum Geburtstermin ab [17][28][29]. Dies ist auch durch eine erhöhte Fruchttodrate und auch durch eine gewisse Anzahl an Schwangerschaftsabbrüchen bedingt.

Die Unterteilung der angeborenen Herzfehlbildungen kann anhand unterschiedlicher Kriterien erfolgen [34].

Eine gängige Unterteilung der angeborenen Herzfehlbildungen ist die Einteilung zwischen zyanotischen und azyanotischen Herzfehlbildungen [34]. Beispiele für zyanotische Herzfehlbildungen sind u.a. die Transposition der großen Arterien und die Fallot'sche Tetralogie.

Angeborene Herzfehler, die während der Neonatalperiode symptomatisch werden können, lassen sich in folgende Gruppen unterteilen:

Gruppe	Beispiele
Herzfehler mit ductusabhängiger Systemperfusion (Linksherzobstruktionen)	Kritische AS, HLHS, unterbrochener Aortenbogen, kritische Aortenisthmusstenose (CoA) (ISTA)
Herzfehler mit ductusabhängiger Lungenperfusion (Rechtsherzobstruktionen)	Kritische PS, PA-iVS, PA- VSD, ausgeprägte Form einer Fallot Tetralogie, schwere Ebstein Anomalie, TA mit PA oder hochgradiger PS
Herzfehler mit parallel geschalteten Kreisläufen	TGA
Komplexe Herzfehlbildungen und Herzfehlbildungen mit intrakardialer Mischung von oxygeniertem und nicht-oxygeniertem Blut	TAPVC, univentrikuläres Herz, großer VSD, kompletter Atrioventrikulärer Septumdefekt (AVSD), großer PDA, aortopulmonales Fenster

Tabelle 1: Angeborene Herzfehler, die während der Neonatalperiode symptomatisch werden können [23]

Bei einem ductusabhängigen Herzfehler ist das Überleben von der Persistenz bzw. dem Offenhalten des Ductus arteriosus Botalli nach der Geburt abhängig. Die ductusabhängigen Herzfehlerbildungen erlauben zwar meist eine problemlose intrauterine Entwicklung des Fetus, postnatal kommt es allerdings nach der Kreislaufumstellung mit dem Verschluss der notwendigen Shunts und Kurzschlussverbindungen zu erheblichen Problemen, da je nach Herzfehlerbildung die Lungen- oder Körperkreislaufdurchblutung nicht mehr gewährleistet sein kann. Beim Ductus arteriosus Botalli handelt es sich beim fetalen Kreislauf um eine physiologische, notwendige Verbindung zwischen dem Lungenkreislauf und der Aorta descendens. Intrauterin wird das Blut des rechten Ventrikels unter Umgehung der Lunge zu großen Teilen in die Aorta descendens gepumpt. Nach der Geburt verschließt sich der Ductus arteriosus Botalli innerhalb von Stunden bis Tagen spontan, der Lungengefäßwiderstand sinkt und die Zirkulation in der Lunge nimmt zu [27]. Oxygeniertes Blut erreicht den linken Vorhof über die Lungenvenen. Die Kreislaufsituation pränatal versus postnatal ist in folgendem Schema aufgezeigt:

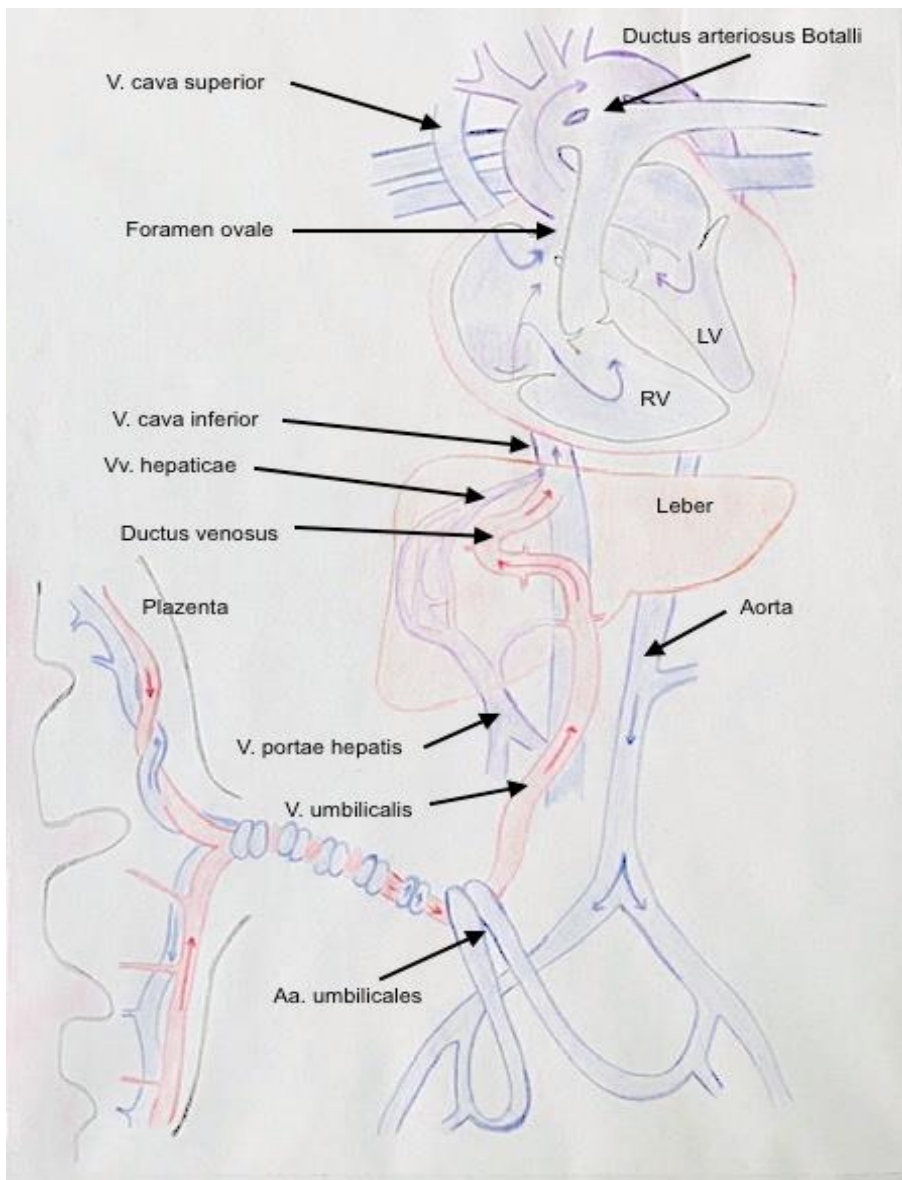


Abb 1: Fetaler Kreislauf RV = Rechter Ventrikel, LV= Linker Ventrikel

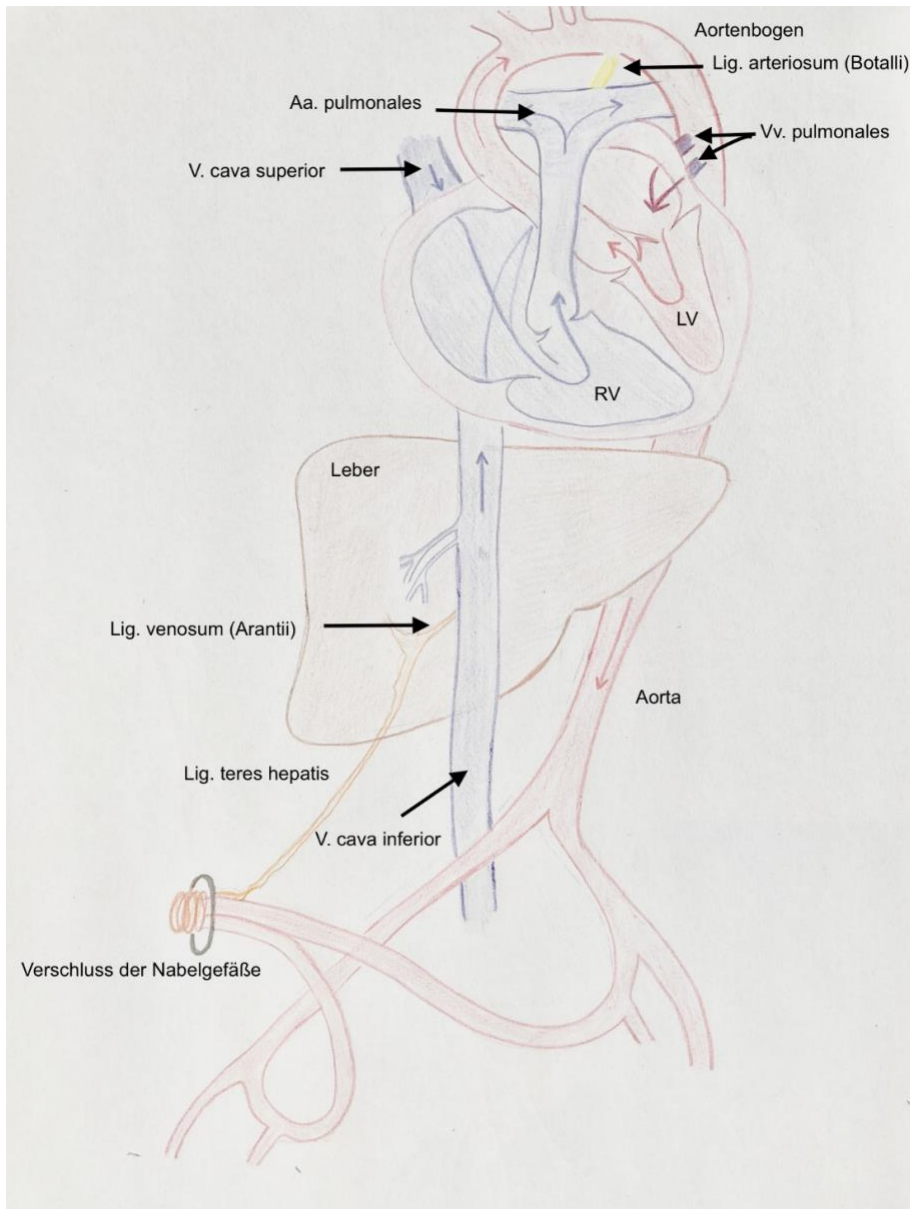


Abb 2: Postnataler Kreislauf RV = Rechter Ventrikel, LV= Linker Ventrikel

Liegt ein ductusabhängiger Herzfehler vor, so kann der Ductus arteriosus Botalli durch die Gabe von Prostaglandin E1 (PGE) offen gehalten werden [27].

In einigen Fällen ist ein schnelles medizinisches Handeln bei kritischen, ductusabhängigen Herzfehlbildungen innerhalb der ersten Lebensstunden unerlässlich [15]. Grund dafür ist, dass bei diesen Herzfehlern ein Verlängern und Stabilisieren des medizinischen Zustandes z.B. durch Prostaglandin-E1-Infusionen oft nicht möglich ist [46]. Nur durch zeitnahe Interventionen zum Eröffnen der fetalen Shuntverbindungen (z.B. Katheterinterventionen) kann das Überleben der Neugeborenen gesichert werden. Nicht zuletzt das verbesserte perioperative Management und die Fortschritte

in der Technik, bezogen auf die Operationen und Katheterinterventionen, leisten hierbei einen großen Beitrag. Ein Beispiel für eine solche Herzfehlbildung ist die Transposition der großen Arterien mit restriktiver interatrialer Kommunikation.

Da der Verschluss des Ductus arteriosus Botalli meist erst in den ersten Lebenstagen erfolgt, sind viele Neugeborene mit kritischen, ductusabhängigen Herzfehlbildungen zunächst asymptomatisch.

In diesen Fällen kann die Vorkenntnis über eine mögliche Herzfehlbildung ein wichtiger Faktor sein, denn in Deutschland werden die meisten Patientinnen mit ihren Neugeborenen nach unkomplizierter Spontangeburt spätestens am dritten Tag nach der Entbindung aus der Klinik entlassen. Bis zu diesem Tag ist auch der Ductus arteriosus Botalli meist noch geöffnet, sodass ein pränatal nicht bekannter Herzfehler bei fehlender Symptomatik unentdeckt bleiben kann.

Dies führt unter Umständen zu einem wichtigen Zeitverlust bis zur korrekten Diagnosestellung der Herzfehlbildung und dem Einleiten nötiger Transporte in geeignete Zentren.

Herzfehlbildungen können aber pränatal schon erkannt werden.

Was das pränatale Screening auf fetale Fehlbildungen - insbesondere fetaler Herzfehlbildungen - angeht, gibt es innerhalb Europas erhebliche Unterschiede.

Die Mutterschaftsrichtlinien in Deutschland umfassen Vorsorgeuntersuchungen und Leistungen, die einer Schwangeren gesetzlich in Deutschland zustehen. Das Ziel der frühen Erkennung von Risikoschwangerschaften und -geburten soll einerseits durch eine enge Anbindung nach standardisiertem Vorgehen und andererseits durch die multiprofessionelle Zusammenarbeit inklusive der Nutzung von Spezialzentren gewährleistet werden [9]. Alle im folgenden aufgeführten Maßnahmen *„dienen der Sicherung einer nach den Regeln der ärztlichen Kunst und unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ausreichenden, zweckmäßigen und wirtschaftlichen ärztlichen Betreuung der Versicherten während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (§§ 2 Absatz 1, 12 Absatz 1, 28 Absatz 1, 70 Absatz 1 und 73 Absatz 2 SGB V)“* [9].

Nach den Mutterschaftsrichtlinien sind in Deutschland drei Ultraschalluntersuchungen, jeweils eine Untersuchung pro Trimenon, vorgeschrieben.

1.1. Ultraschalluntersuchungen gemäß der Mutterschaftsrichtlinien

Abhängig von der jeweiligen Schwangerschaftswoche umfasst das Screening standardisierte Inhalte, die dazu dienen, eine Schwangerschaft bestmöglich zu überwachen.

Das pränatale Ultraschallscreening der Mutterschaftsrichtlinien sieht folgende Untersuchungen gemäß Anlage 1a) vor:

1. Trimenon: Untersuchung von 8 + 0 bis 11 + 6 SSW (1. Screening)
Sie dient der Feststellung eines intrauterinen Sitzes der Schwangerschaft, der Darstellung eines Embryos sowie der positiven Herzaktion. Weiterhin sollte bei dieser Untersuchung eine Mehrlingsschwangerschaft festgestellt werden. Die Biometrischen Daten beinhalten die Scheitelsteißlänge (SSL) oder den Biparietalen Durchmesser (BPD). Es werden auffällige Befunde dokumentiert und gegebenenfalls weiterführende Untersuchungen veranlasst.
2. Trimenon: 18+0 bis 21+6 SSW (2.Screening)
Es werden Kindslage, Plazentalokalisation und -struktur und die Fruchtwassermenge beurteilt. Weiterhin wird eine fetale Biometrie durchgeführt.
3. Trimenon: 28+0 bis 31+6 SSW (3.Screening)
Die Screeninguntersuchung im dritten Trimenon erfasst erneut die Kindslage, Herzaktion sowie die biometrischen Daten. Liegen Hinweise für eine Entwicklungsstörung gemäß dem 2. Screening vor, werden hier die Befunde erneut kontrolliert und gegebenenfalls weiterführende Untersuchungen beim Spezialisten veranlasst.

Seit 2013 besteht im 2. Trimenon die Möglichkeit einer „erweiterten Basis Ultraschalluntersuchung“, die sogenannte B-Sonographie [9]. Sie beinhaltet zusätzlich zur Biometrie auch die morphologische Beurteilung des Fetus, um mögliche Fehlbildungen der verschiedenen Organsysteme festzustellen. Insbesondere wird hier auch die Darstellung des 4-Kammerblicks (4KB) gefordert. Weiterhin sollte auf die Beurteilung des Kopfes (Ventrikeldarstellung, Kopfform und Kleinhirn), des Halses und Rückens (Unregelmäßigkeit der dorsalen Hautkontur), des Thorax (auffällige Herz/Thorax-Relation, Linksseitige Herzposition, Persistierende Arrhythmie im

Untersuchungszeitraum, wie oben beschrieben Darstellbarkeit des Vier-Kammer-Blicks) und des Rumpfes (Konturunterbrechung an der vorderen Bauchwand, Darstellbarkeit des Magens im linken Oberbauch, Darstellbarkeit der Harnblase) geachtet werden [9]. Diese erweiterte Basisuntersuchung kann vom Gynäkologen angeboten werden. Wird darüber hinaus von der Patientin ein weiterführendes Organscreening gewünscht, kann sie zu einem spezialisierten, zertifizierten Ultraschalluntersucher verwiesen werden. Bei Nicht-Vorliegen von Risikofaktoren der Schwangeren handelt es sich um eine sogenannte individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) und die Kosten müssen von der Patientin übernommen werden.

ULTRASCHALL- UNTERSUCHUNGEN											
Bemerkungen:			(z.B. Ergebnisse aus vorausgegangener Ultraschalluntersuchung)								
Datum	SSW (LR)	SSW korrigiert	I. Screening 8 + 0 bis 11 + 6 SSW				FS	SSL	BPD	Biometrie I	
			Intrauteriner Sitz:	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	Zeitgerechte Entwicklung:	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein			
			Embryo darstellbar:	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein		<input type="radio"/> Kontrolle				
			Herzaktion:	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	Konsiliaruntersuchung veranlasst:	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja	Bemerkungen:		
			Mehrlinge:	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja						
			monochoorial:	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja						
			Auffälligkeiten:	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein						
Datum	SSW (LR)	SSW korrigiert	II. Screening 18 + 0 bis 21 + 6 SSW				BPD	FOD/KU	ATD	APD/AU	FL
			a)			Thorax:	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein			
			Einling:	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	Auffällige Herz/Thorax-Relation (Blickdiagnose)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein			
			Herzaktion:	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	Linksseitige Herzposition	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	Kontrollbedürftige Befunde hinsichtlich		
			Plazentalok./-struktur:	<input type="radio"/> normal	<input type="radio"/> Kontrolle	Persistierende Arrhythmie im Untersuchungszeitraum	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	Fruchtwassermenge:	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
			Kommentar:			Darstellbarkeit des Vier-Kammer-Blicks	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	körperl. Entwicklung:	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
			Zeitgerechte Entwicklung:	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> Kontrolle			Konsiliaruntersuchung veranlasst:	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
			b)			Rumpf:	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	Bemerkungen:		
			Kopf:			Konturunterbrechung an der vorderen Bauchwand	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	Biometrie II		
			Ventrikelauffälligkeiten	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	Darstellbarkeit des Magens im linken Oberbauch	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein			
			Auffälligkeiten der Kopfform	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	Darstellbarkeit der Harnblase	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein			
			Darstellbarkeit des Kleinhirns	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein						
			Hals und Rücken:								
			Unregelmäßigkeiten der dorsalen Hautkontur	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein						
Datum	SSW (LR)	SSW korrigiert	III. Screening 28 + 0 bis 31 + 6 SSW				BPD	FOD/KU	ATD	APD/AU	FL
			Einling:	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	Kontrollbedürftige Befunde hinsichtlich					
			Kindslage:	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	Fruchtwassermenge:	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja			
			Herzaktion:	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	körperl. Entwicklung:	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja			
			Plazentalok./-struktur:	<input type="radio"/> normal	<input type="radio"/> Kontrolle				Bemerkungen:		
			Kommentar:			Konsiliaruntersuchung veranlasst:	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja	Biometrie III		
			Zeitgerechte Entwicklung:	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> Kontrolle					

Abb 3: Mutterpass mit Darstellung der vorgesehenen Ultraschalluntersuchungen gemäß der Schwangerschaftswoche

Die Aufnahme des 4KB im Zweittrimester-Screening der Mutterschaftsrichtlinie ist entscheidend für die pränatale Entdeckung einiger Herzfehlbildungen, insbesondere univentrikulärer Herzen. Leider zeigte die PAN-Studie (Prävalenz angeborener Herzfehler bei Neugeborenen), dass die Detektionsrate in Deutschland in der Routineuntersuchung nur bei etwa 20% liegt und somit weit entfernt ist von einer erreichbaren Erkennungsrate von 40-50% bei exakter Durchführung des reinen 4KB - Screenings [37].

Bei zusätzlicher Darstellung der Ausflusstrakte ergänzend zum 4KB-Screening wird die pränatale Detektionsrate von pränatalen Herzfehlbildungen noch erhöht, da konotrunkale Anomalien im 4KB in der Regel nicht erkannt werden können. Eine Steigerung der Erkennungsrate um weitere 20-30% ist durch die Mitbeurteilung der Ausflusstrakte möglich [1][51][53]. Die Detektionsrate ist nicht nur abhängig von der Ausstattung mit hochauflösenden Geräten, sondern in erheblichem Maße auch von der theoretischen und praktischen Ausbildung des Untersuchers und dem Untersuchungszeitpunkt. Ein 4KB-Screening vor der 18.SSW geht mit niedrigeren Entdeckungsraten einher [7].

1.2. Feindiagnostik / Organscreening

In Deutschland existiert kein detailliertes Fehlbildungsscreening, welches allen Schwangeren als Krankenkassenleistung auch ohne Vorliegen von Gründen zugänglich ist.

Die sogenannte „Feindiagnostik“ gehört bei nicht vorliegender Risikoschwangerschaft zu den individuellen Gesundheitsleistungen (IGeL) und wird daher nicht von den Krankenkassen übernommen. Auf Wunsch der Patientin kann diese Untersuchung zwischen der 20. und 22. SSW als Selbstzahlerleistung wahrgenommen werden.

Als Indikationen, die zu einer detaillierten Fehlbildungsdiagnostik als Kassenleistung führen können, gelten zum Beispiel Schwangere über 35 oder unter 18 Jahren, Fehlbildungen in der Familie, schwere Allgemeinerkrankungen der Mutter, Zustand nach Sterilitätsbehandlung, wiederholte Aborte oder Frühgeburten, Zustand nach Uterusoperationen (z.B. Sectio, Myom, Fehlbildung) oder Komplikationen bei vorangegangenen Entbindungen. Aktuelle Auffälligkeiten in der Schwangerschaft, wie z.B. Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen, Anämie unter 10 g/100 ml (g %), Diabetes mellitus, uterine Blutung, Mehrlinge, pathologische Kindslagen oder durch die sonographischen Untersuchungen festgestellte Auffälligkeiten beim Feten sowie auffällige Laborergebnisse gelten ebenso als Indikationen zur detaillierten Fehlbildungsdiagnostik [9].

Viele Neugeborene mit angeborenen Herzfehlbildungen gehören allerdings keinem Risikokollektiv an [21]. Dies bedeutet, dass eine hohe Entdeckungsrate von Herzfehlbildungen nur über ein generelles Screening aller Feten, auch derjenigen Feten im Niedrig-Risikokollektiv, erreicht werden kann [7].

Bei der Feindiagnostik werden durch erfahrene, zertifizierte Untersucher und entsprechende hochauflösende Ultraschallgeräte systematisch alle darstellbaren Organe des Ungeborenen in teilweise mehreren Schnittebenen dargestellt und im Hinblick auf Auffälligkeiten nach den Richtlinien der nationalen und internationalen Fachgesellschaften (DEGUM, ISUOG) untersucht. Diese Untersuchung beinhaltet auch die fetale Echokardiographie und die dopplersonographische Darstellung von Blutströmen im kindlichen Kreislauf, in der Nabelschnur und den mütterlichen uterinen Gefäßen.

Bei der fetalen Echokardiographie sollten Herzgröße, Lage, Symmetrie der Herzkammern, Herzachse sowie Rhythmus beurteilt werden. Im 4KB können insbesondere die Atrioventrikular (AV) - Klappen sowie das Ventrikelseptum beurteilt werden [7]. Ein Beispiel für eine pränatale Darstellung eines unauffälligen 4 KB ist in Abbildung 4 dargestellt.

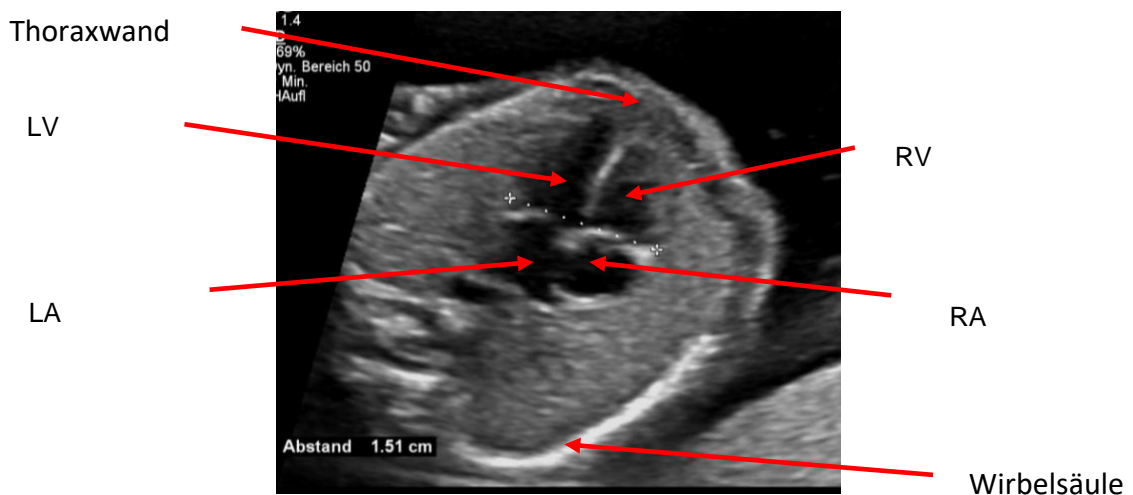


Abb 4: 4 KB RA = Rechtes Atrium, RV = Rechter Ventrikel, LA = Linkes Atrium, LV= Linker Ventrikel

Da nicht alle angeborenen Herzfehlbildungen mit einem auffälligen 4KB einhergehen, ist die Untersuchung des Herzens auch auf Ausflusstraktanomalien von Bedeutung. Hierzu zählt die Darstellung des links- und rechtsventrikulären Ausflusstraktes sowie die Darstellung des 3 Gefäßblicks. Weiterhin sollte der Einstrom der Pulmonalvenen in den linken Vorhof dargestellt werden sowie der Verlauf der Kopf-Hals-Gefäße beurteilt werden.

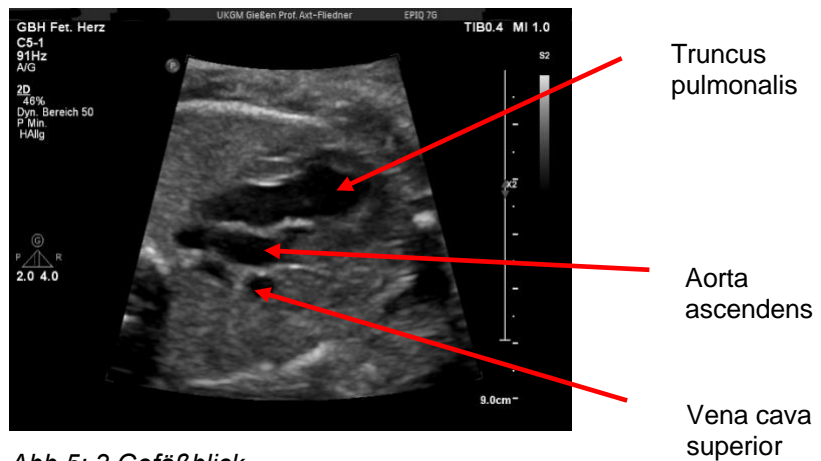


Abb 5: 3 Gefäßblick

Zu den Herzfehlbildungen, die nicht primär im 4KB-Screening detektiert werden können, zählen unter anderem die Transposition der großen Arterien, Double-outlet right ventricle, Fallot'sche Tetralogie, Diskrete Stenose in den Ausflusstrakten, sehr kleiner ASD, kleiner Ventrikelseptumdefekt (VSD, oft nur farbdopplersonographisch darstellbar) und die partielle Lungenvenenfehleimündung [50]. Anomalien der AV Klappen (Ebstein Anomalie, Mitralklappenatresie, Trikuspidalklappenatresie), größere Defekte des Ventrikelseptums, Hypoplasien oder Hypertrophien der Ventrikel, Größen- und Lageveränderungen und Arrhythmien können in der Regel im 4KB-Screening über sekundäre morphologische Veränderungen der Ventrikel oder primäre anatomische Auffälligkeiten entdeckt werden [7]. Während durch die Beurteilung des 4 KB 40-50% aller Herzfehlbildungen vorgeburtlich entdeckt werden können, kann die Entdeckungsrate um weitere 20-30% gesteigert werden, wenn zusätzlich die Beurteilung der Ausflusstrakte hinzugezogen wird [1][51][53]. In spezialisierten Zentren können Entdeckungsraten von bis zu 95% erreicht werden. Wie bereits oben erwähnt, liegt die pränatale Detektionsrate für Herzfehlbildungen in Deutschland nach der PAN-Studie für alle Herzfehler bei nur unter 20%. Die Detektionsrate in dieser Studie variierte je nach Herzfehler: die höchste Detektionsrate wurde für univentrikuläre Herzfehler und Ebstein-Anomalie, die im 4KB auffallen, mit 68.4% und 59.1% angegeben [37].

1.3. Postnatale Überwachung

2016 wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Kinderuntersuchung U1/U2 um das Pulsoxymetrie – Screening (Messung der Sauerstoffsättigung) erweitert [10]. Die Einführung des Screenings und Aufnahme in die Routineuntersuchung innerhalb der ersten 24-48 Stunden dient der Aufdeckung von angeborenen Herzfehlbildungen, die während der Schwangerschaftsvorsorge oder der Geburt nicht bekannt waren.

Liegt die gemessene Sauerstoffsättigung am Fuß $> 96\%$, so ist ein Herzfehler unwahrscheinlich. Andernfalls erfolgt postnatal eine Echokardiographie zur weiteren Diagnostik [10].

Einige Herzfehlbildungen führen nicht unmittelbar nach der Geburt zur hämodynamischen Kreislaufinstabilität (Beispiel: VSD, Fallot'sche Tetralogie) und andere Herzfehlbildungen, wie z.B. die Pulmonalklappenatresie mit intaktem Ventrikelseptum, können nach der Geburt durch Offenhalten des Ductus arteriosus Botalli stabil gehalten werden. Dem gegenüber stehen die Herzfehlbildungen, die eine unmittelbare Intervention postnatal erfordern, wie z.B. Transposition der großen Arterien mit geschlossenem Vorhofseptum oder die Totale Lungenvenenfehlmündung.

Auf die Pathophysiologie der folgenden Herzfehlbildungen, HLH und TGA, soll im Folgenden ausführlich eingegangen werden, da es sich hierbei um die beiden größten Gruppen innerhalb unserer Auswertung handelt.

1.4. Hypoplastisches Linksherz (HLH)

Das hypoplastische Linksherzsyndrom gehört zu den zyanotischen Herzfehlbildungen und bezeichnet einen komplexen Herzfehler, der bei 4,8-9% der kongenitalen Herzfehlbildungen mit einer Inzidenz von 0,16 - 0,36:1000 Lebendgeburten auftritt [6][22][29][52].

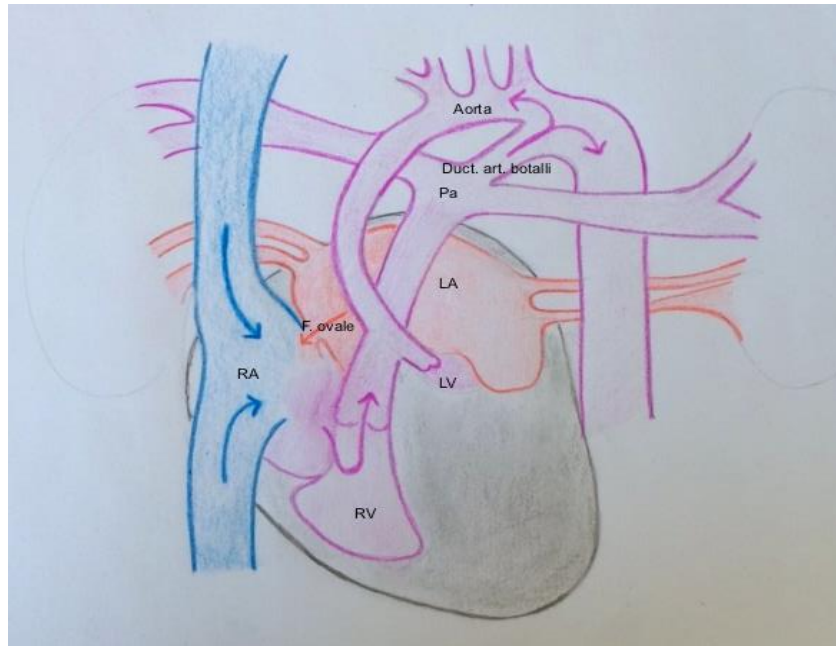


Abb 6: HLH. RA = Rechtes Atrium, RV = Rechter Ventrikel, F. ovale = Foramen ovale, LA = Linkes Atrium, LV= Linker Ventrikel, Pa = Pulmonalarterie, Duct. art. botalli = Ductus arteriosus botalli

Neben einer Hypoplasie unterschiedlichen Ausmaßes liegt eine Stenose, Atresie oder Hypoplasie der Mitralklappe sowie der Aortenklappe vor. Daraus resultierend ist das HLH vergesellschaftet mit einer Hypoplasie der ascendierenden Aorta und des Aortenbogens. Die Konsequenz ist nachgeburtlich eine univentrikuläre Zirkulation, bei der der rechte Ventrikel als Systemventrikel agiert [54]. Die Koronarperfusion und die Perfusion des Körpers hängt postpartal bei Vorliegen eines HLH zunächst vom Offenhalten der vorgeburtlich physiologischen Shuntverbindungen, wie dem Foramen ovale und dem Ductus arteriosus Botalli, ab. Ein zu enges, restriktives Foramen ovale, was zu einem nicht ausreichenden Links-Rechts-Shunt beim HLH führen kann, wird postpartal durch eine Katheterintervention eröffnet und der Ductus arteriosus Botalli kann durch eine Prostaglandin-E1-Infusion zunächst offengehalten werden.

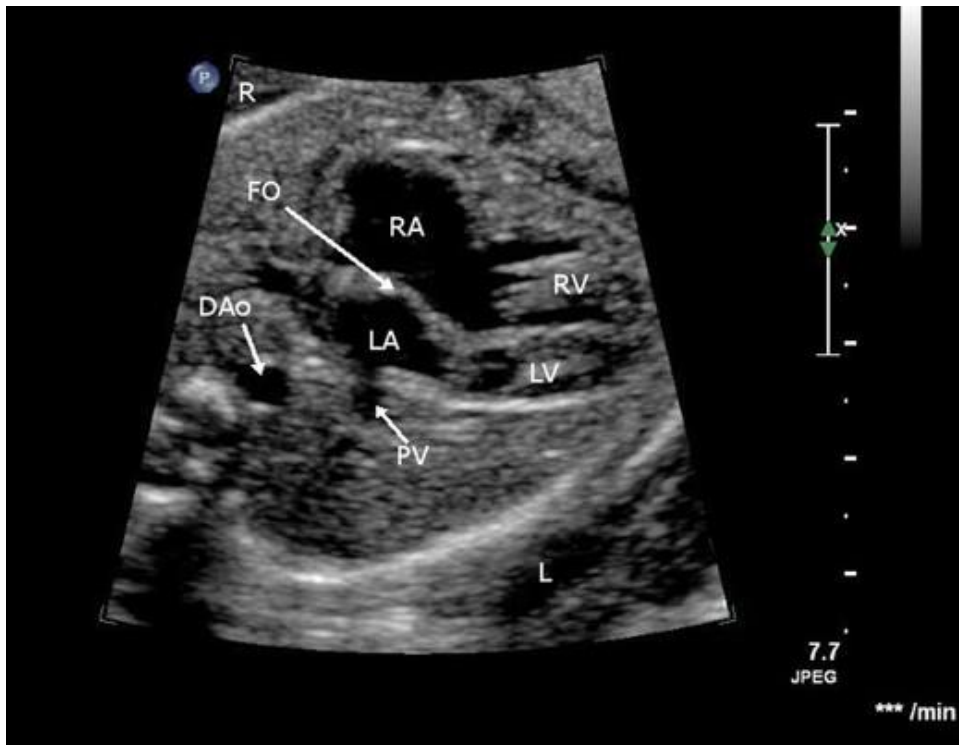


Abb. 7: Fetale Echokardiographie bei HLH. FO = Foramen ovale, RA = rechter Vorhof, LA= linker Vorhof, RV = rechter Ventrikel, LV = linker Ventrikel DAo = Aorta descendens

Beim klassischen HLH ist eine biventrikuläre Korrektur nicht möglich, es handelt sich bei der operativen Therapie immer um eine univentrikuläre Palliation. Es existieren zwei verschiedene Therapieverfahren: das klassische Norwood-Verfahren und das Gießen-Hybrid-Verfahren mit bilateralem Pulmonalarterienbanding durch Thorakotomie und Ductus-Stenting als kombiniertem herzchirurgischem und interventionellen Eingriff. Die operative Palliation wird in drei operativen Schritten, den klassischen Operationen nach Norwood, durchgeführt. Sie finden nach der Geburt bis ca. zum dritten Lebensjahr statt.

1. Schritt: Norwood I: in den ersten Lebenstagen

- Durchtrennung des Ductus arteriosus botalli
- Atrioseptostomie
- Abtrennung des Arteria pulmonalis Stammes vom Herzen
- Erweiterung und Eröffnung der verkümmerten Aorta mit Hilfe eines Homografts bis in den deszendierten Bereich

- End-zu-Seit Anastomose des proximalen Endes der Erweiterungsplastik mit dem Stamm der Pulmonalarterie
- Erstellung eines sogenannten Blalock – Taussig - Shunts mit Hilfe eines Kunststoffprothesenrohres zwischen Truncus brachiocephalicus und rechter Pulmonalarterie

Der Lungen- und der Körperkreislauf werden durch diese Operation unphysiologisch parallelgeschaltet. Die beiden noch folgenden Operationen dienen dazu, die Kreisläufe zu trennen und wieder seriell zu schalten [54].

2. Schritt: Norwood II (Hemi – Fontan): im Alter von 5-6 Monaten

- Entfernung des Shunts
- Durch eine Verbindung der oberen Hohlvene mit der Pulmonalarterie wird eine kavopulmonale Anastomose geschaffen (Glenn Anastomose), die Lunge wird dadurch mit venösem Blut der oberen Körperhälfte durchströmt
- Die Mündung der oberen Hohlvene in den rechten Vorhof wird mit einem Kunststoffdeckel verschlossen, da das Blut der unteren Hohlvene noch in den Systemkreislauf fließt

3. Schritt: Norwood III (Fontan Komplettierung): Im Alter von einem Lebensjahr

- Komplettierung der Anastomose durch die totale kavopulmonale Anastomose
- Anlage eines Kunststoffprothesentunnels an der seitlichen Innenwand des rechten Vorhofs, um das Blut der unteren Hohlvene in den rechten Vorhof zu führen
- Das gesamte venöse Blut wird dadurch zunächst in die Lunge geleitet [54]

Auch in spezialisierten kinder-kardiologischen Zentren ist die Prognose des HLH durch eine hohe Sterblichkeitsrate von bis zu 20% während der ersten Norwood Operation belastet [54]. Weiterhin sterben einige der Patienten zwischen der ersten und der zweiten Norwood Operation: die Interstage Mortalität zwischen Norwood I und II wird zwischen 0 und 15% angegeben [2][19]. Grund dafür ist unter anderem der hohe Lungengefäßwiderstand, welcher meist im sechstem Lebensmonat zu kritischen Situationen führen kann, sowie die Volumenbelastung durch nur eine Herzkammer [2][54]. Das längerfristige Outcome jenseits der Adoleszenz ist noch Gegenstand der Untersuchungen [24][40]. Bei einem großen Teil der Patienten, die das junge Erwachsenenalter erreichen, wird im Laufe des Lebens eine Herztransplantation notwendig.

Diese Vorgehensweise nach Norwood mit ihren Modifikationen bedeutet in den ersten Lebenstagen eine Operation an der Herz-Kreislaufmaschine mit Hypothermie und Kreislaufstillstand. Neben der Mortalität haben Bedenken zur kurz- und mittelfristigen Morbidität, vor allem auch im Hinblick auf die neuromotorische Entwicklung der kleinen Patienten, dazu geführt, nach geeigneten Alternativen zur Norwood Prozedur zu suchen. Gerade am Kinderherzzentrum in Gießen wurde die sogenannte Hybrid Vorgehensweise intensiv erforscht und angewandt. Hierbei handelt es sich im Wesentlichen um die Idee, den fetalen Kreislauf in die Neonatalzeit zu verlängern, um unter anderem die erste große Operation an der Herz-Lungen-Maschine zu einem späteren Lebenszeitpunkt durchzuführen. Es handelt sich beim Hybrid Verfahren um ein kombiniertes interventionelles und herzchirurgisches Verfahren. Per Thorakotomie wird ein bilaterales Pulmonalarterienbanding vorgenommen und per interventionellem Vorgehen wird der Ductus arteriosus Botalli mit einem Stent (Ductus Stent) versehen und eventuell eine restriktive Vorhofkommunikation eröffnet. In weiteren Schritten werden dann die Norwood I-II nach mehreren Lebensmonaten und dann die Komplettierung der Fontanzirkulation vorgenommen. Dies gilt für das klassische HLH. Ein Vorteil des Hybridverfahrens ist neben der Vermeidung des großen Eingriffes unmittelbar nach der Geburt, in vielen Fällen mit möglichem Potential des Wachstums von Linksherzstrukturen nach der Geburt, unter anderem beim sogenannten Hypoplastischen Linksherzkomplex oder anderen komplexen Herzfehlbildungen mit Unterentwicklung von Linksherzstrukturen, dass Zeit gewonnen wird, um die Entscheidung hinsichtlich der endgültigen Zirkulation hinauszuzögern und das Wachstum der unterentwickelten Herzstrukturen nachgeburtlich zu beobachten [3][14][31][61][62].

Eine weitere Option ist die Herztransplantation. Diese wird auf Grund der langen Wartezeit und der sich währenddessen oftmals klinischen Verschlechterung der Neugeborenen leider nur selten durchgeführt. Dabei ist die Einjahresüberlebensrate nach Säuglingstransplantation mit 80 Prozent ausgezeichnet [54]. Leider limitiert der Mangel an Spenderherzen die Zahl der Transplantationen [54].

Als Nachteile der Herztransplantation sind grob die lebenslange Immunsuppression sowie die Gefahr der chronischen Abstoßung zu nennen.

Das HLH kann pränatal echokardiographisch detektiert werden. Es begünstigt die operative Planung und verbesserte Vorbereitung. Besonders unter Berücksichtigung der Möglichkeit der Palliation durch die Norwood Operation, der Hybrid-Prozedur oder einer Transplantation wird der Vorteil der pränatalen Diagnostik noch deutlicher. Mit den vorgestellten operativen und interventionellen Möglichkeiten scheint das HLH keine schicksalhafte Erkrankung mehr zu sein und führt daher in vielen Fällen nicht mehr zum Schwangerschaftsabbruch [54]. Andererseits gibt es auch die Möglichkeit der compassionate care, d.h. die Eltern tragen die Schwangerschaft aus, aber entscheiden sich gegen eine postnatale operative Palliation.

1.5. Transposition der großen Arterien (TGA)

Die Transposition der großen Arterien ist mit 5-10% aller kongenitalen Herzfehlbildungen ein häufiger zyanotischer Herzfehler, der sich ohne pränatale Diagnostik rasch postnatal zeigt und direktes Handeln erfordert [45].

Postnatal sind der Lungenkreislauf und der Körperkreislauf bei der d-TGA parallelgeschaltet. Nur durch das Vorhandensein von Kurzschlussverbindungen (Ductus arteriosus Botalli und Foramen ovale) kommt es zum Austausch von sauerstoffreichem Blut. Dabei entspringt die Pulmonalarterie aus dem anatomisch linken Ventrikel und die Aorta aus dem anatomisch rechten Ventrikel. Gelegentlich besteht ein Ventrikelseptumdefekt, der nachgeburtlich gemeinsam mit einem ausreichend großen Foramen ovale die Versorgung mit oxygeniertem Blut sicherstellt. In anderen Fällen besteht kein Ventrikelseptumdefekt und das Foramen ovale kann restriktiv sein. Die unmittelbare postpartale Therapie besteht, in erster Linie zum Schutz vor einer Hypoxie, aus einer Prostaglandin-E1-Infusion zum Offenhalten des Ductus arteriosus Botalli. Weiterhin ist ein ausreichend offenes Foramen ovale unerlässlich. Es erfolgt daher oftmals als Notfallmaßnahme das Rashkind Manöver. Diese Ballon-Atrioseptostomie erfolgt meist unter echokardiographischer Kontrolle und

beinhaltet das Verschieben eines Katheters über die Nabelvene oder die Vena femoralis in den rechten, und über das Foramen ovale in den linken Vorhof. Dort erfolgt das Aufblasen des Ballons und das ruckartige Zurückziehen in den rechten Vorhof. Dadurch wird eine Erweiterung des Foramen ovale erreicht. Sie dient, zusammen mit einer Prostaglandin-E1-Infusion (PGE), als Überbrückung und zur Stabilisierung bis zur Verlegung in ein Herzzentrum zur weiteren operativen Korrektur.

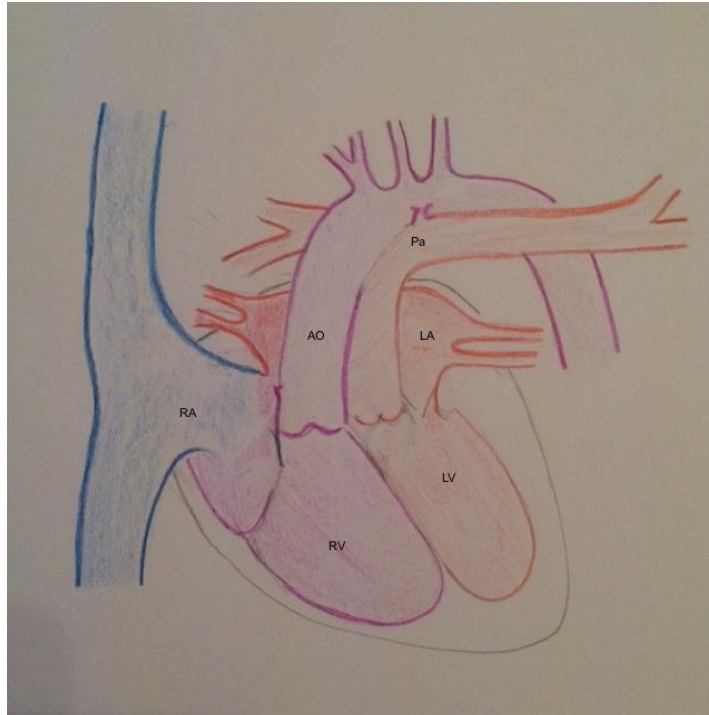


Abb 8: TGA: RA = Rechtes Atrium, RV = Rechter Ventrikel, LA = Linkes Atrium, LV = Linker Ventrikel, Pa = Pulmonalarterie, AO = Aorta

Die Korrekturoperation erfolgt meist innerhalb der ersten zehn Lebensstage. Es wird ein „arterial switch“ durchgeführt. Nur noch selten wird die Vorhofumkehr nach Mustard/Senning vorgenommen. Mit zunehmender Verbesserung der operativen Möglichkeiten gilt die Langzeitprognose nach arterieller switch Operation mit einer Überlebensrate > 90% heutzutage als sehr gut [13].

2. Fragestellung

Einige angeborene kritische Herzfehlbildungen bei Neugeborenen erfordern bereits kurz nach der Geburt eine kardiale Intervention (z.B. Katheterintervention) oder eine Operation, um das Überleben zu sichern. Zu diesen Herzfehlbildungen zählen unter anderem die Transposition der großen Arterien mit restriktivem atrialen Septum, die totale Lungenvenenfehlmündung und das hypoplastische Linksherzsyndrom mit intaktem atrialen Septum [46].

Um die Morbidität und Mortalität der betroffenen Kinder zu senken und damit das Outcome zu verbessern, ist ein schnelles medizinisches Handeln innerhalb der ersten Lebensstunden oft unerlässlich [15].

Häufig werden Herzfehler pränatal nicht erkannt, was dazu führt, dass besonders bei angeborenen kritischen Herzfehlbildungen ein rasches medizinisches Handeln nach der Geburt nicht möglich ist. Dies kann dazu führen, dass Neugeborene mit kritischen Herzfehlbildungen spät dem Kinderherzchirurgen oder Kinderkardiologen vorgestellt werden. Nicht selten befinden sich diese Neugeborenen in einem klinisch beeinträchtigten Zustand bis hin zur manifesten Azidose [8][33][42][43].

In dieser Arbeit wird das perinatale Kurzzeit-Outcome bei Kindern mit Herzfehlbildungen, die innerhalb der ersten 48 Lebensstunden eine Katheter- oder operative Intervention benötigten, untersucht. Der Vergleich des perinatalen Outcomes bei Patienten mit pränatal diagnostizierten Herzfehlbildungen, welche überwiegend in der Abteilung für pränatale Medizin und gynäkologische Sonographie unter Leitung von Prof. Dr. R. Axt-Fliedner der Frauenklinik des Universitätsklinikum Gießen diagnostiziert und betreut wurden, versus Kinder mit erst postnatal diagnostizierten Herzfehlbildungen, die dann nachgeburtlich von extern ins Kinderherzzentrum des Universitätsklinikum Gießen eingewiesen wurden, wird im Folgenden erörtert.

Ein weiteres Ziel unserer Auswertung war die Untersuchung der Verteilung der Herzfehlbildungen sowie Detektionsrate von Herzvitien in der pränatalen versus postnatalen Diagnosegruppe.

3. Patienten und Methoden

3.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Es handelt sich um eine deskriptive retrospektive Datenanalyse, die sich aus dem Patientenkollektiv der Datenbank der Abteilung für Pränatalmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen und dem Kinderherzzentrum Gießen zusammensetzt.

Dabei wurden insgesamt 132 Neugeborene mit pränatal und postnatal diagnostizierten Herzfehlbildungen im Zeitraum von 2005 bis 2015 ausgewertet, die innerhalb der ersten 48 Lebensstunden eine Katheterintervention oder einen Herzchirurgischen Eingriff benötigten. Das Einverständnis der Eltern vorausgesetzt wurden die Daten der Kinder erhoben. Eine Zustimmung vom Ethikkomitee (Protokoll Nummer 195/15) war erfolgt. Wir legten den Zeitraum von 48 Stunden fest, da Neugeborene nach Spontanpartus im Normalfall am 3. Tag entlassen werden.

Alle Patienten mit Herzfehlbildungen, die erst nach 48h behandelt wurden, sowie Neugeborene ohne Herzfehler oder Neugeborene mit elektiver oder zumindest nicht dringlicher Intervention innerhalb der ersten 48h postnatal wurden aus der Studie ausgeschlossen.

In der pränatalen Diagnosegruppe waren Neugeborene, bei denen bereits vorgeburtlich bekannt war, dass ein Herzfehler besteht. Die Diagnose wurde überwiegend in der Abteilung für Pränatalmedizin unter der Leitung von Prof. Dr. Axt-Fliedner am Universitätsklinikum Gießen gestellt und die Schwangeren dort im weiteren Schwangerschaftsverlauf betreut. Es erfolgte dort eine interdisziplinäre Beratung gemeinsam mit Pränataldiagnostikern, Geburtshelfern, Kinderkardiologen und Kinderherzchirurgen des Kinderherzzentrums Gießen sowie ggf. Genetikern und Psychosomatikern, um die Entbindungsplanung, die bestmögliche Therapie der Kinder und Notwendigkeit von Interventionen zu besprechen.

Eine Überweisung der Schwangeren in die Pränataldiagnostik erfolgte teilweise durch niedergelassene Gynäkologen zum Screening bei Risikoschwangerschaften oder bei Verdacht auch Fehlbildungen sowie durch Pränataldiagnostiker bei vordiagnostiziertem Herzfehler zur Diagnosebestätigung und weiteren Betreuung sowie postnatalen Anbindung. In der Abteilung für Pränatalmedizin erfolgte im Anschluss in allen Fällen eine komplette, standardisierte Sonographie des Fetus.

Es wurde die transabdominelle sequentielle Echokardiographie mit Transversal - und longitudinalen Schnitten gemäß der DEGUM Richtlinien (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin) und der Empfehlungen der ISUOG (International Society for Ultrasound in Obstetrics and Gynecology) durchgeführt.

Die Echokardiographie-Untersuchungen in diesen Zeiträumen erfolgten mit dem Toshiba Aplio XG System (Toshiba Medical System Corporation, Ottawa, Tochigi, Japan) mit einem 1-5 Hz Mhz Ultraschallkopf (PVT-375BT, Toshiba Medical Systems Corporation, Ottawa, Tochigi, Japan).

Die fetale Echokardiographie sowie ein kompletter detaillierter Fehlbildungsausschluss wurde unter Anwendung des B-Mode, Farb-, Puls-/oder continuous-wave Doppler durchgeführt. Die Speicherung der Messdaten wurde in einer Datenbank (PIA fetal database, Viewpoint Version 5.6.9.483.) vorgenommen. Die pränatalen Daten bezüglich Herzfehlbildung, anamnestische Daten zur schwangeren Patientin sowie extrakardiale Fehlbildungen und Ergebnisse nach invasiver Diagnostik (Karyotyp und ggf. Array) konnten aus dieser Datenbank entnommen und aufgearbeitet werden.

In der postnatalen Diagnosegruppe handelte es sich um Neugeborene, bei denen die Diagnose erst postnatal gestellt wurde und die Kinder somit von extern ins Kinderherzzentrum des Universitätsklinikum Gießen eingewiesen wurden. Die Mütter dieser Kinder waren dementsprechend nicht in der Abteilung für Pränatalmedizin bekannt und hatten mehrheitlich keine spezialisierte Ultraschalldiagnostik während der Schwangerschaft in Anspruch genommen, sondern lediglich die Routine-Untersuchungen bei ihrem Frauenarzt erhalten.

Die ausgewerteten postnatalen Daten der Kinder beider Gruppen wurden aus Geburtsberichten, kinderkardiologischen Arztbriefen, Operations- und Katheterberichten sowie Bildgebungsbefunden entnommen.

Ziel unserer Untersuchung war der Vergleich des Kurzzeit-Outcomes von Patienten der Gruppe mit pränataler Diagnose versus Patienten der Gruppe mit postnataler Diagnose, die innerhalb von 48 Stunden postnatal eine Intervention benötigten. Primärer Endpunkt bezüglich des Outcome-Vergleichs war das 30 - Tage - Überleben in beiden Gruppen. Zum Vergleich der sekundären Zielparameter dienten perinatale Daten wie Schwangerschaftsalter bei Geburt, Geburtsgewicht, Geburtsmodus, niedrigster pH-Wert und höchster Laktatwert präinterventionell, Länge des Krankenhausaufenthaltes/ Dauer der intensivmedizinischen Überwachung und Notwendigkeit der Intubation.

Die Hypothese war, dass bei pränataler Diagnose eines Herzfehlers das Outcome im Vergleich zu erst postnataler Diagnosestellung besser sei.

3.2 Indikationen für eine dringliche Intervention

Es wurden nur Patienten mit dringlichen Interventionen innerhalb der ersten 48 Stunden postnatal eingeschlossen. Als dringlich klassifiziert wurde eine Intervention, wenn folgende Kriterien vorlagen: hämodynamische Instabilität, zunehmende Zyanose, zunehmende Azidose oder Verschlechterung trotz intensivmedizinischer Betreuung.

3.3. Statistische Auswertung der Daten

Für die statistische Auswertung der Daten wurde SPSS 21 (IBM) verwendet.

Die kontinuierlichen Variablen wurden bei Normalverteilung notiert mit +/- SD oder dem Mittelwert. Kategorische Daten wurden als Häufigkeiten und Prozentangaben angegeben und mit Hilfe des T-Tests verglichen. Ein P-Wert von $<0,05$ wurde als signifikant bewertet.

Die Daten wurden aus der pränatalen Datenbank, der geburtshilflichen Dokumentation und den postnatalen Arztbriefen und OP-Berichten entnommen. Es wurden Daten im Zeitraum von 2005 bis 05/2015 ausgewertet.

4. Ergebnisse

Es wurden initial insgesamt 132 Neugeborene mit prä- und postnataler Diagnose einer Herzfehlbildung im Zeitraum von 2005-05/2015 aus der Datenbank erfasst. Alle erhielten innerhalb der ersten 48 Stunden postnatal eine dringliche Katheterintervention oder eine Operation.

Sieben von 132 Fälle mussten ausgeschlossen werden, da anhand der vorhandenen Dokumentation nicht eindeutig nachvollziehbar war, ob die Diagnose prä- (extern) oder postnatal gestellt worden war. Weitere 14 Patienten mussten ausgeschlossen werden, da es sich entsprechend unserer Einschlusskriterien nicht um eine eilige, dringliche Intervention handelte. Bei 111/132 der Patienten wurde die Intervention als eilig eingestuft, diese wurden eingeschlossen und ausgewertet. 52 der 111 Patienten (46,8%) hatten eine pränatale Diagnosestellung des Herzvitiums, in den 59 anderen Fällen (53,2%) wurde die Diagnose erst postnatal gestellt und die Patienten zur weiteren Diagnostik und Therapie in das Kinderherzzentrum des Universitätsklinikum Gießen überwiesen. In diesen Fällen waren die Mütter während der Schwangerschaft nicht in der Abteilung für Pränatalmedizin der Uniklinik Gießen vorstellig und hatten in den überwiegenden Fällen nur die Routine-Ultraschalluntersuchungen beim niedergelassenen Gynäkologen erhalten. Bei den Fällen mit pränataler Diagnosestellung konnte die pränatale Diagnose postnatal in allen Fällen bestätigt werden.

13/111 (11,7%) Fälle waren innerhalb von 30 Tagen postnatal lost-for-follow-up, bei 98/111 (88,2%) Patienten mit eiliger Intervention lag mindestens ein 30 Tage follow-up vor. Das mittlere follow-up der überlebenden Patienten betrug 30,9 Monate.

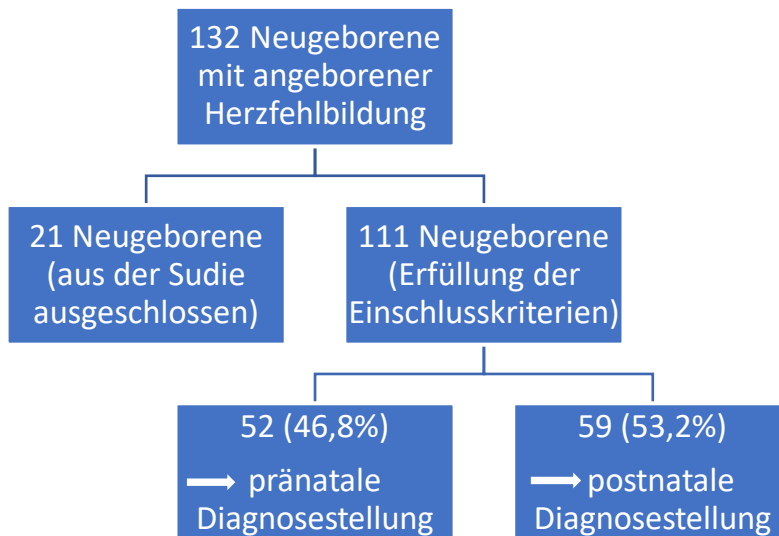


Abb.9: Ausgewertete Studiengruppe

4.1. Herzfehlbildungen und Interventionen innerhalb unseres Kollektivs

Bei den Herzfehlbildungen der ausgewerteten Kinder handelte es sich überwiegend um HLH/HLHC sowie TGA.

Eine Übersicht über die vorliegenden Herzfehlbildungen sowie erfolgter Intervention innerhalb der beiden Gruppen, pränatale Diagnosegruppe und postnatale Diagnosegruppe unseres Kollektivs, sind in Tabelle 2 und 3 dargestellt. Die Rate an extrakardialen Fehlbildungen sowie chromosomalen Anomalien war in beiden Gruppen, pränatale versus postnatale Diagnosegruppe, vergleichbar (s. Tabelle 4).

Innerhalb der Gruppe mit pränataler Diagnosestellung war die häufigste Herzfehlbildung HLH/HLHC (20/52, 38,5%), innerhalb der Gruppe mit postnataler Diagnosestellung war die häufigste Herzfehlbildung eine TGA (31/59, 52,5%).

In der Gruppe mit pränataler Diagnosestellung handelte es sich in über der Hälfte der Fälle (28/52, 53,8%) um Herzfehlbildungen, die allein durch die Darstellung des 4KBs vermutet werden können wie das HLH, während 46,2% (24/52) der diagnostizierten Herzfehlbildungen nur durch zusätzliche Beurteilung der Ausflusstrakte pränatal diagnostiziert werden können.

In der Gruppe mit postnataler Diagnosestellung, die nur pränatale Routine-Ultraschalluntersuchungen hatten, war die Verteilung wie folgt: Bei 8 von 59 (13,6%) diagnostizierten Herzfehlbildungen handelte es sich um eine Herzfehlbildung, die pränatal durch die alleinige Darstellung des 4KBs hätte erkannt werden können. 51/59 (86,4%) der Herzfehlbildungen innerhalb dieser Gruppe hätten pränatal nur unter Hinzunahme der Ausflusstrakt - Darstellung erkannt werden können.

Tabelle 2: Patienten mit **pränatal** diagnostizierter Herzfehlbildung und Intervention innerhalb von 48 Stunden postpartal

Angeborenes Herzvitium (Pränatal diagnostiziert)	52	Intervention
HLH	16	Gießen Hybrid – Prozedur BPAB (+PDA Stent) = 6 (2/6 mit PDA Stent) BAS = 8 (OP nach 48h bzw Exitus letalis periinterventionell) Membraneröffnung (bei Cor triatrum sinister) = 1 Norwood I = 1
TGA	10	BAS = 10 (Switch OP nach 48 Stunden)
HLHC	4	BAS = 1 Ballonvalvuloplastie =1 BPAB = 2
PA mit intaktem Kammerseptum	3	Ballonvalvuloplastie = 3
Fallot Tetralogie	2	PA Stamm Eröffnung =1 ECMO bei Lungenhypoplasie = 1
Kritische PS	2	Ballonvalvuloplastie =2
DORV	2	PDA Stent = 2
AS	2	Ballonvalvuloplastie =2
Isolierter AV- Block	2	Implantation Herzschrittmacher = 2
TAC	1	Operative Korrektur =1
Unterbrochener Aortenbogen	1	Rekonstruktion Aortenbogen= 1

Ebstein Anomalie mit Dysplasie der Trikuspidalklappe	1	Herz-Lungenmaschine, ECMO = 1
PA mit Dysplasie der Trikuspidalklappe	1	BAS = 1
PA + VSD	1	Aortapulmonaler Shunt = 1
DOLV + DILV+ Hypoplastischer rechter Ventrikel	1	BPAB, PDA Stent = 1
Heterotaxie, AVSD + DORV + TAPVC	1	Stent der Vena verticalis = 1
Heterotaxie, AVSD, AV – Block	1	PDA Ligatur+ Implantation Herzschrittmacher = 1
Komplexer AVSD, AA, Balancierte Ventrikel	1	BPAB = 1

HLH= Hypoplastisches Linksherz

HLHC= Hypoplastisches Linksherzkomplex

PA= Pulmonalatresie

AV- Block= Atrioventrikulärer Block

DOLV= Double outlet left ventricle

DILV= Double inlet left ventricle

AA= Aortenklappenatresie

BPAB = Bilaterales Pulmonalarterien - Banding

PDA Stent= Stent im Ductus arteriosus botalli

BAS = Ballonatrioseptostomie nach Rashkind

ECMO= extrakorporale Membranoxygenierung

Tabelle 3: Patienten mit **postnatal** diagnostiziertem Vitium cordis und Intervention innerhalb von 48 Stunden postpartal

Angeborenes Herzvitium (Postnatal diagnostiziert)	59	Intervention
TGA	31	BAS = 29 Arterielle Switch Operation = 1 Ballonangioplastie (TGA mit VSD und Koarktation) = 1
TAPVC	6	Operative Korrektur TAPVC = 4 ECMO, Geplante Operation =1 Stent der Vena verticalis =1
AS	5	Ballonvalvuloplastie = 5
HLHC	4	BAS = 1 PDA Stent + Ballonvalvuloplastie = 1 PDA Stent = 2
HLH	3	BAS = 1 Septostomie + PDA Stent = 1 BPAB = 1
PA mit intaktem Kammerseptum	3	Ballonvalvuloplastie = 3
Fallotsche Tetralogie	3	Ballonvalvuloplastie = 3
PS	2	Ballonvalvuloplastie = 2
AVSD + DORV + Heterotaxie	1	PDA Stent = 1
Trikuspidalklappenatresie + PA	1	PDA Stent = 1

4.2. Perinatale Daten sowie postnataler Verlauf innerhalb beider Gruppen (Pränatale vs. Postnatale Diagnosegruppe)

Die 30 Tage Überlebensrate der Kinder war in beiden Gruppen, pränataler versus postnataler Diagnosestellung, vergleichbar und es konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. So überlebten 37/52 (71.2%) innerhalb der Gruppe mit pränataler Diagnosestellung. Innerhalb der Gruppe mit postnataler Diagnosestellung überlebten 43/59 (72.9%), ($p > 0,1$).

Insgesamt verstarben in unserem Kollektiv 18/111 (16,2%) Patienten innerhalb der ersten 30 Tage. Bei diesen Neugeborenen lag in der Mehrzahl der Fälle ein HLH oder HLHC vor (10/18; 55,6%).

Zu den 18 verstorbenen Neugeborenen zählten 12 Fälle mit pränataler Diagnosestellung und 6 Fälle mit postnataler Diagnosestellung:

In der pränatalen Diagnosegruppe lag bei 5/12 Neugeborenen ein HLH vor. Bei einem Kind in dieser Gruppe mit HLH wurde ein periinterventioneller Tod dokumentiert, es verstarb während der Ballonatrioseptostomie aufgrund einer Herzbeutelamponade. Die 4 weiteren Kinder mit HLH in der pränatalen Diagnosegruppe verstarben auf Grund von Komplikationen im Rahmen von Kreislaufversagen, Oxygenierungs- und Ventilationsversagen, Herzbeutelamponade und intraabdomineller Blutung. Bei einem Kind mit HLH wurde die Therapie bei schlechter Prognose (Hypoxie, Bradykardie, Azidose) beendet.

Die Entscheidung der Eltern für eine Beendigung weiterer Therapiemaßnahmen und compassionate care bei sehr schlechter Prognose ihrer Kinder nach zunächst erfolgter eiliger Intervention wurde in insgesamt 4/12 Fällen (33,3%) innerhalb der pränatalen Diagnosegruppe getroffen.

In der Gruppe mit pränataler Diagnosestellung verstarb ein Kind periinterventionell mit Ebstein Anomalie am 1. Tag postpartal aufgrund von kardiorespiratorischem Versagen während der Notfall-Operation.

Ein weiteres Kind mit pränatal diagnostiziertem TAC und geringem kardialen Auswurf starb 15 Tage pp an Herzversagen, Lungenödem und Sepsis.

Ein Kind innerhalb dieser Gruppe verstarb 25 Tage pp an einem Multiorganversagen bei pränatal diagnostiziertem Heterotaxiesyndrom, AVSD+DORV+TAPVC.

Zuletzt ist in dieser Gruppe ein Kind mit unterbrochenem Aortenbogen, Kraniosynostose, syndromalen Merkmalen an Herzversagen, Lungenödem und intraventrikulärer Blutung verstorben.

In der postnatalen Diagnosegruppe der Kinder mit Herzvitien starben 5/6 Neugeborene, welche ein HLH/HLHC mit restriktivem atrialen Septum hatten. In einem dieser Fälle wurde ein periinterventioneller Tod dokumentiert, es handelte sich um ein Kind mit HLH und restriktivem Foramen ovale, bei dem es während der eiligen postnatalen Ballonatrioseptostomie zum Herzversagen kam.

Ein Kind innerhalb dieser Gruppe hatte eine totale Lungenfehlmündung sowie eine Ösophagusatresie und syndromale Merkmale.

In diesem Fall und einem Fall der Neugeborenen mit HLH (in insgesamt 2/6 Fällen (33,3%) innerhalb der postnatalen Diagnosegruppe) entschieden sich die Eltern nach zunächst erfolgter eiliger Intervention für eine Beendigung weiterer Therapiemaßnahmen und compassionate care bei sehr schlechter Prognose ihrer Kinder.

Eine ausführliche Auflistung der 18 Todesfälle innerhalb beider Gruppen ist Tabelle 5 zu entnehmen.

Die lost-for follow-up-Rate innerhalb 30 Tagen postnatal war in der postnatalen Diagnosegruppe mit 16,9% recht hoch, in der pränatalen Diagnosegruppe betrug sie 5,7 % (s. Tabelle 4).

Die perinatalen Daten zeigen, dass die Kaiserschnitt Rate in der pränatalen Diagnosegruppe höher lag als in der postnatalen Diagnosegruppe (59,6% vs 33,9%, $p=0,01$). Das Schwangerschaftsalter bei Geburt in der pränatalen Diagnosegruppe war im Mittel geringer als in der postnatalen Diagnosegruppe (37,6 SSW vs. 39,5 SSW, $p<0,001$), wobei in beiden Gruppen im Mittel nach abgeschlossener Frühgeburtlichkeit entbunden wurde.

Das mittlere Geburtsgewicht in der pränatalen Diagnosegruppe war entsprechend signifikant niedriger als in der postnatalen Diagnosegruppe (2956,9g vs. 3393,5g, $p<0,01$), wobei es bei beiden Gruppen deutlich über 2500g lag.

Die Länge des Krankenhausaufenthaltes war bei beiden Gruppen vergleichbar ($p=0,14$).

In der postnatalen Diagnosegruppe benötigten die Kinder häufiger eine Intubation als in der pränatalen Diagnosegruppe Gruppe (32,7% versus 52,5%, $p=0,05$).

Eine Übersicht über die perinatalen Daten sowie den postnatalen Verlauf innerhalb beider ausgewerteten Gruppen ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Perinatale Daten und postnataler Verlauf innerhalb der beiden Gruppen unseres Patientenkollektivs (pränatale versus postnatale Diagnosegruppe)

Parameter	Pränatal diagnostiziert = 52	Postnatal diagnostiziert =59	Gesamt = 111	p
Tod < 30 Tage	12 (23,1%)	6 (10,2%)	18 (16,2%)	0,19
30 Tage Überleben	37 (71,2%)	43 (72,9%)	80 (72,1%)	0,19
Kein „Follow-up“	3 (5,7%)	10 (16,9%)	13 (11,7%)	0,08
Geburtsgewicht (g)	2956,9 (1600- 4300)	3393,5 (1980- 4680)	3191,0 (1600- 4680)	<0,001
Schwangerschaftswoche	37,6 (31,4-41- 1)	39,5 (32,4- 42,1)	38,6 (31,4- 42,1)	<0,001
Arterieller pH- Wert	7,33 (7,18- 7,42)	7,29 (7,16 – 7,41)	7,31 (7,18 – 7,42)	0,001
Spontangeburt	18 (34,6%)	36 (61,0%)	54 (48,6%)	0,01
Sectio	31 (59,6%)	20 (33,9%)	51 (45,9%)	0,01
Vakuumentraktion	2 (3,8%)	1 (1,7%)	3 (2,7%)	0,60
Unbekannter Geburtsmodus	1 (1,9%)	2 (3,4%)	3 (2,7%)	0,6
Intensivstation Dauer (Tage)	13,1 (0-42)	12,0 (0-59)	12,5 (0- 59)	0,67
Dauer Krankenhaus- aufenthalt insgesamt	26,4 (8-70)	21,4 (3-84)	23,6 (3- 84)	0,14
Extrakardiale Malformation	7 (13,5%)	4 (6,8%)	11 (9,9%)	0,34
Auffälligkeiten im Karyotyp	1 (1,9%) (45 X)	1 (1,7%) ohne klinische Relevanz	2 (1,8%)	1,0

Notwendigkeit einer Intubation	17 (32,7%)	31 (52,5%)	48 (43,2%)	0,05
Niedrigster präoperativer pH- Wert	7,23 (6,82-7,43)	7,25 (6,60 – 7,40)	7,24 (6,60 – 7,43)	0,46
Höchster präoperativer Laktatwert	4,03 (1,5-15,9)	5,37 (0,8-30,0)	4,70 (0,8-30,0)	0,25

Tabelle 5: Todesfälle innerhalb 30 Tage postpartum innerhalb der pränatalen Diagnosegruppe und postnatalen Diagnosegruppe

Angeborenes Herzvitium (Pränatal diagnostiziert)	Todeszeitpunkt	Todesursache
Ebstein Anomalie mit Dysplasie der Trikuspidalklappe	1 Tag pp, Exitus in tabula	Schocksituation während OP, Notwendigkeit der ECMO, Dekompensation
TAC	15 Tage pp	Geringer kardialer Auswurf, Herzversagen, Lungenödem, Sepsis
HLH	1 Tag pp nach der Intervention	Beendigung der weiteren Maßnahmen a.G. von schlechter Prognose (Hypoxie, Bradykardie, Azidose)
HLH	1 Tag pp	Kreislaufversagen auf Grund von hypoplastischer aufsteigender Aorta
HLH	1 Tag pp während der Intervention	Herzbeutelamponade während der Operation
HLH	17 Tage pp	Ventilations- und Oxygenierungsversagen
HLH (anatomisch korrigierte Transposition der großen Gefäße mit	11 Tage pp	Intraabdominelle Blutung, Nierenversagen, geringer kardialer Auswurf

hypoplastischem rechten Ventrikel, Dysplasie der Trikuspidalklappe und der Mitralklappe)		
Heterotaxie, AVSD+DORV+TAPVC	25 Tage pp	Multiorganversagen
d- TGA	15 Tage pp	Nierenversagen, Herzinsuffizienz, intrakranielle Hämorrhagie, Entscheidung zur Beendigung der Maßnahmen bei schlechter neurologischer Prognose
Unterbrochener Aortenbogen Kraniosynostose, Verdacht auf Syndrom	14 Tage pp	Herzversagen, Lungenödem, Intraventrikuläre Blutung
PA + VSD, Ösophagusatresie, Cerebellumhypoplasie, Verdacht auf Syndrom	11 Tage pp	Sepsis, Hypoxischer Hirnschaden nach Reanimation, Entscheidung zur Beendigung der Maßnahmen bei schlechter Prognose
Fallotsche Tetralogie mit fehlender Pulmonalklappe	15 Tage pp	Lungenhypoplasie, Bronchomalazie, Notwendigkeit der ECMO, Entscheidung zur Beendigung der Maßnahmen bei schlechter Prognose
Angeborenes Herzvitium (Postnatal diagnostiziert)	Todeszeitpunkt	Todesursache
HLH	10 Tage pp	Sepsis, reduzierten Koronarperfusion bei präduktaler Isthmusstenose

HLH	Tag der Geburt nach misslungener BAS	Herzversagen
HLH + PAPVR + DORV	8 Tage pp	Ischämie des Zentralen Nervensystems nach Hirnblutung, Entscheidung zur Beendigung der Maßnahmen bei schlechter Prognose
TAPVC + Ösophagusatresie, Verdacht auf Syndrom	1 Tag pp	Kreislaufversagen, Notwendigkeit der ECMO, respiratorisches Versagen, Entscheidung zur Beendigung der Maßnahmen bei schlechter Prognose
HLHC, Frühgeburtlichkeit (32+3 SSW)	7 Tage pp	Kardiogener Schock, Lungenödem, Prärenales Nierenversagen
HLHC	4 Tage pp	Multiorganversagen, Ischämie des Zentralen Nervensystems

PAPVR= Partielle Lungenvenenfehlöffnung

4.3. Subgruppenanalyse Outcome HLH/HLHC und TGA

Die Analyse der Herzfehler-Subgruppe mit HLH/HLHC innerhalb unserer Kohorte zeigt, dass innerhalb der postnatalen Diagnosegruppe eine höhere neonatale Todesrate (innerhalb 30 Tagen postnatal) als in der pränatalen Diagnosegruppe (5/7, 71.4 % vs 5/20, 25.0 %; $p = 0.075$, s. Tabelle 6) vorlag.

Betrachtet man die beiden häufigsten Subgruppen mit HLH/HLHC und d-TGA so wird deutlich, dass bei der Mehrheit der insgesamt 27 Kinder mit HLH/HLHC, die in unser Kinderherzzentrum eingewiesen wurden, die Diagnose pränatal bekannt war (74.1%, $n = 20$ in pränataler Diagnosegruppe vs $n = 7$ in postnataler Diagnosegruppe), wohingegen die Mehrzahl der insgesamt 41 TGA-Fälle nicht pränatal bekannt war (24.3%, $n = 10$ in pränataler Diagnosegruppe vs $n = 31$ in postnataler

Diagnosegruppe).

Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes, Aufenthalt auf der Intensivstation, Anzahl von chromosomalen oder extrakardialen Auffälligkeiten, Schwangerschaftswoche bei Geburt und Geburtsgewicht betreffend, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der pränatalen versus postnatalen Diagnosegruppe innerhalb der HLH/HLHC Subgruppe festgestellt werden. Allerdings lag der niedrigste präoperative pH- Wert in der pränatalen Diagnosegruppe höher als in der postnatalen Diagnosegruppe (7,25 vs 7,07) und der höchste Laktatwert wurde bei einem Kind innerhalb der postnatalen Diagnosegruppe dokumentiert (12,08 vs. 3,89).

Eine Übersicht der Daten innerhalb der HLH/HLHC-Subgruppe ist in Tabelle 6 aufgezeigt.

Tabelle 6: Perinatale Parameter und klinische Daten der Fälle mit HLH/HLHC bei pränataler versus postnataler Diagnosestellung

Parameter	Pränatal diagnostiziert = 20	Postnatal diagnostiziert =7	p
Tod < 30 Tage	5 (25,0%)	5 (71,4%)	0,075
30 Tage Überleben	13 (65,0%)	2 (28,6%)	0,075
Kein „Follow up“	2 (10,0%)	0 (0%)	0,99
Geburtsgewicht (g)	3006,8	3308,6	0,36
Schwangerschaftswoche	38,3	38,0	0,70
Arterieller pH- Wert	7,34	7,26	0,003*
Spontangeburt	8 (40,0%)	5 (71,4%)	0,38
Sectio	11 (55,0%)	2 (28,6%)	0,38
Vakuumentextraktion	1 (5,0%)	0 (0%)	0,99
Unbekannter Geburtsmodus	0	0	1,0
Intensivstation Dauer (Tage)	11,5	12,0	0,92
Dauer Krankenhausaufenthalt insgesamt	25,7	39,5	0,40

Extrakardiale Malformation	3 (15,0%)	0 (0%)	0,55
Auffälligkeiten im Karyotyp	1 (5,0%)	0 (0%)	1,0
Notwendigkeit einer Intubation	6 (30,0%)	5 (71,4%)	0,08
Niedrigster präoperativer pH- Wert	7,25	7,07	0,19
Höchster präoperativer Laktatwert	3,89	12,80	0,17

In der TGA-Subgruppe konnte innerhalb der beiden Diagnosegruppen kein Unterschied zwischen der Dauer des Krankenhausaufenthaltes oder Dauer des Intensivstationaufenthaltes, chromosomalen oder extrakardialen Auffälligkeiten, Notwendigkeit einer Intubation, Geburtsgewicht oder präoperativer Azidose gesehen werden.

Eine Übersicht der Daten innerhalb der TGA-Subgruppe ist in Tabelle 7 aufgezeigt.

Tabelle 7: Perinatale Parameter und klinische Daten der Fälle mit d-TGA bei pränataler versus postnataler Diagnosestellung

Parameter	Pränatal diagnostiziert = 10	Postnatal diagnostiziert =31	p
Tod < 30 Tage	1 (10,0%)	0 (0 %)	0,27
30 Tage Überleben	8 (80%)	24 (77,4 %)	0,27
Kein „Follow-up“	1 (10,0%)	7 (22,6 %)	0,65
Geburtsgewicht (g)	3337,0	3449,5	0,61
Schwangerschaftswoche	38,4	39,9	0,02*
Arterieller pH- Wert	7,32	7,29	0,22
Spontangeburt	3 (30,0%)	21 (67,7%)	0,12
Sectio	5 (50,0%)	10 (32,3 %)	0,45
Vakuumentzug	1 (10,0%)	0 (0%)	0,24
Unbekannter Geburtsmodus	1 (10%)	0	0,24

Intensivstation Dauer (Tage)	15,2	10,7	0,07
Dauer Krankenhausaufenthalt insgesamt	25,3	19,7	0,11
Extrakardiale Malformation	0	0	1,0
Auffälligkeiten im Karyotyp	0	0	1,0
Notwendigkeit einer Intubation	5 (50,0%)	17 (54,8%)	0,99
Niedrigster präoperativer pH- Wert	7,24	7,28	0,12
Höchster präoperativer Laktatwert	4,24	3,60	0,56

5. Diskussion

Ziel der Arbeit war der Vergleich des perinatalen und neonatalen Outcomes bei Patienten mit pränatal diagnostizierten Herzfehlbildungen versus Kinder mit erst postnatal diagnostizierten Herzfehlbildungen, bei denen innerhalb von 48 Stunden eine operative oder Katheterintervention notwendig war.

Ein weiteres Ziel unserer Auswertung war die Untersuchung der Verteilung der Herzfehlbildungen sowie Detektionsrate von Herzfehlbildungen in der pränatalen und postnatalen Diagnosegruppe.

Hierfür wurde ein Kollektiv von insgesamt 111 auswertbaren Neugeborenen analysiert, die zwischen 2005 und Mai 2015 innerhalb der ersten 48 Lebensstunden eine dringliche kardiale Intervention oder Operation am Kinderherzzentrum des UKGM Gießen erhielten. Das Kollektiv bestand sowohl aus Patienten, bei denen die Herzfehlbildung schon pränatal diagnostiziert wurde als auch aus Patienten, bei denen die Diagnose erst postnatal gestellt wurde. Der Großteil der Patienten innerhalb der pränatalen Diagnosegruppe war in der Schwangerschaft in der Abteilung für Pränatalmedizin der Uniklinik Gießen unter Leitung von Prof. Dr. med. Axt-Fliedner vorstellig gewesen. Nach der Diagnostik und der interdisziplinären Beratung wurde die Entbindung nach Rücksprache mit den kinder-kardiologischen Kollegen in diesen Fällen schließlich am Universitätsklinikum Gießen geplant, um die Kinder postnatal am Kinderherzzentrum Gießen versorgen zu können. Innerhalb der postnatalen Diagnosegruppe waren mehrheitlich Kinder, die keine speziellen, pränataldiagnostischen Untersuchungen inklusive fetaler Echokardiographie hatten, sondern bei denen nur die Basis-Screening-Untersuchungen beim niedergelassenen Frauenarzt durchgeführt wurde. Erst postnatal wurden sie von extern bei V.a. Vitium cordis ins Kinderherzzentrum Gießen eingewiesen.

In der erweiterten Routine-B-Ultraschalluntersuchung nach Mutterschaftsrichtlinien ist die Darstellung des 4KBs gefordert, nicht aber einer detaillierte fetale Echokardiographie mit Darstellung der Ausflusstrakte [9].

Die Datenlage zu Outcome-Vergleichen zwischen pränataler versus postnataler Diagnosestellung ist gering [36][46].

Was die primäre Fragestellung unserer Arbeit betrifft, dem Vergleich des 30-Tage Überlebens in der pränatalen versus postnatalen Diagnosegruppe, so konnte, wenn man das Gesamtkollektiv betrachtet, kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

In der pränatalen Diagnosegruppe waren mehr Todesfälle innerhalb der ersten 30 Tage postnatal als in der postnatalen Diagnosegruppe zu verzeichnen, allerdings ohne signifikanten Unterschied ($p = 0.19$).

Ein Grund hierfür könnte sein, dass die Gruppen mit pränataler versus postnataler Diagnosestellung heterogen waren: innerhalb der pränatalen Diagnosegruppe waren schwerwiegendere Fälle mit teilweise auch extrakardialen Fehlbildungen, sodass diese Patienten möglicherweise auf Grund dieser Auffälligkeiten während des Basis-Screenings beim Frauenarzt eher aufgefallen sind und zur weiterführenden Diagnostik an ein Pränatalzentrum verwiesen wurden. In der postnatalen Diagnosegruppe hingegen waren weniger sehr schwerwiegende Herzfehlbildungen, beispielsweise weniger univentrikuläre Herzen, da diese im 4KB-Screening in der Schwangerenvorsorge auffallen und erkannt werden sollten. Die Rate der extrakardialen Malformationen war in der Gruppe der mit pränatal diagnostizierten Herzfehlbildungen mit 13,5% (7/52) fast doppelt so hoch wie in der Gruppe mit erst postnatal erkannten Herzfehlbildungen, wo die Häufigkeit bei nur 6,8% (4/59) lag, auch wenn der Unterschied nicht signifikant war ($p = 0.34$).

Ein Trend zu besserer Überlebensrate innerhalb der pränatalen Diagnosegruppe konnte bei Betrachtung der Untergruppe mit HLH/HLHC gezeigt werden: Hier zeigte sich durchaus ein Trend zum besseren Überleben innerhalb der Gruppe mit pränataler Diagnosestellung ($p = 0.075$). In der zweitgrößten Subgruppe mit dTGA konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens zwischen der Gruppe mit pränataler versus postnataler Diagnosestellung entdeckt werden.

Die Problematik des Vergleichs von Outcome bei Herzfehlbildungen mit pränataler versus postnataler Diagnosestellung wird aufgrund des fast immer vorliegenden Selektionsbias mit schwerwiegenderen, komplexeren Fällen innerhalb der pränatalen Diagnosegruppe in der Literatur bei beispielweise Fallot-Herzfehlbildungen beschrieben und diskutiert [44][56].

Auch wenn in der Gesamtkohorte keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das 30 - Tage - Überleben festgestellt werden konnten, so zeigten sich doch einige Unterschiede innerhalb der Gruppen der kurzfristigen postnatalen Daten. Es fiel auf, dass eine bereits pränatal erkannte Herzfehlbildung in weniger Fällen zur Intubation führte, wohingegen sich der präinterventionelle pH-Wert sowie Lactat-Wert bei beiden Gruppen nicht unterschieden.

Betrachtete man die Subgruppe mit HLH/HLHC innerhalb unserer Analyse, so zeigte sich wie oben beschrieben allerdings ein leichter Trend hinsichtlich niedrigerer Mortalität innerhalb der pränatalen Diagnosegruppe.

Gerade die Fälle mit HLH und restriktivem Foramen ovale oder intaktem Vorhofseptum haben aufgrund ihrer pulmonalen Vaskulopathie eine hohe Mortalität [5][16][17].

Des Weiteren wurde in unserer Analyse der niedrigste pH-Wert und höchste präoperativer Laktatwert in der HLH-Subgruppe mit postnataler Diagnosestellung beobachtet. Diese ist in Übereinstimmung mit Literaturdaten von Pruetz et al. [47]. Hier könnte das in Deutschland gut organisierte Neugeborenen-Transportwesen mit den kurzen Wegen zum nächsten Zentrum signifikante Unterschiede bei so wichtigen Parametern wie dem präoperativen pH- oder Laktatwert verhindern. Diese treten, wie in der Literatur beschrieben, in Flächenländern und Ländern mit niedrigerem Versorgungslevel zu Tage [38][39]. Aus diesem Grund ist es schwer, einen Unterschied in der Mortalität und Morbidität von Kindern mit pränatal diagnostizierten Herzfehlbildungen im Vergleich zu postnatal diagnostizierten Herzfehlbildungen herauszuarbeiten, und somit den Benefit einer pränatalen Diagnosestellung mit medizinischen Fakten zu untermauern.

Nicht unerwarteterweise konnte der Benefit der pränatalen Diagnosestellung eines HLH nur bedingt herausgearbeitet werden. Dies lässt sich durch folgende Aspekte erklären und ist auch auf die anderen Herzfehlbildungen bedingt übertragbar. Einerseits verschleiert, wie oben bereits beschrieben, das sehr gut entwickelte Transportwesen in Deutschland den Nachteil einer postnatalen Diagnosestellung. Der Unterschied pränataler versus postnataler Diagnosestellung wäre in Regionen mit längeren Transportwegen sowie einem niedrigeren postnatalen Versorgungsstandard sehr wahrscheinlich deutlicher zum Ausdruck gekommen, zumindest ist dies in der Literatur beschrieben [26][35][38][39].

Einer Studie in Schweden ist zu entnehmen, dass insbesondere bei langen Transportwegen das Outcome der Kinder bei Begleitung durch ein spezialisiertes Team besser war. Neben einer Verbesserung der operativen Möglichkeiten und Ausbildung der Fertigkeiten im Umgang mit angeborenen Herzfehlbildungen gehört ebenso das schnelle und sichere Erreichen dieser Zentren als Voraussetzung für das Einleiten weiterer Maßnahmen dazu [26].

Auch in einer weiteren Studie aus Bangladesch ist zu entnehmen, dass durch das Errichten und Einführen von Kinderherzzentren und -intensivstationen in Krankenhäusern eine bessere Überlebenschance bei Kindern mit angeborenen Herzfehlbildungen erreicht werden konnte [32].

Es ist außerdem davon auszugehen, dass sich der Ductus arteriosus Botalli bei einigen Kindern mit angeborenen ductusabhängigen Herzfehlbildungen oftmals vor der Entlassung schließt, sodass ein Herzfehler schnell erkannt werden kann und weitere

Untersuchungen und Maßnahmen eingeleitet werden können, bevor die Neugeborenen in einem schlechten klinischen Zustand in ein Kinderherzzentrum von zu Hause verlegt werden. Auf das frühzeitige Erkennen von Herzfehlbildungen vor der Entlassung zielt auch das in Deutschland durchgeführte Screening durch Messung der Pulsoxymetrie ab. Dieses trägt dazu bei, angeborene Herzfehlbildungen zu erkennen, noch bevor die Kinder symptomatisch werden [48]. Bei Auffälligkeiten dieses Screenings, welches eine Sensitivität von 75% hat und regelhaft bei Neugeborenen >24h vor Entlassung durchgeführt wird, werden weitere Untersuchungen in Hinblick auf angeborene Herzfehlbildungen oder andere Ursache der Hypoxämie (Sepsis, Erkrankungen der Atemwege etc.) veranlasst.

Auch der Einschluss in die Auswertung all derjenigen Patienten, die ohne die fetalpathologische Sicherung und damit Kenntnis eines Herzfehlers verstorben sind und diejenigen, die verstarben noch bevor sie ein Herzzentrum zur operativen Palliation erreichten, hätte den Vorteil einer pränatalen Diagnosestellung sicherlich noch besser herausgearbeitet [4][30]. Dieser Selektionsbias, welcher zusätzlich durch intrauterinen Fruchttod bzw. durch Schwangerschaftsabbruch hervorgerufen wird, sowie eine vergleichsweise kleine Studienkohorte mit verschiedenen Voraussetzungen durch ein variables Angebot an Vorsorgeuntersuchungen, spiegelt sich in den Ergebnissen der vorgelegten Untersuchung in einer hoch selektierten Kohorte wider.

Pränatale Screening - Programme scheinen die Erkennungsrate der Kinder mit angeborenen Herzfehlbildungen zu verbessern [7]. Die pränatale Entdeckungsrate fetaler Herzfehlbildungen liegen in Ländern mit etablierten Screeningprogrammen (Westeuropa etwa bei 20 - 48 %) höher als in solchen ohne feste Screeninguntersuchungen (Niederlande, Dänemark, Osteuropa; 8 - 11 %) [20]. Der Grund unserer Untersuchung war, herauszufinden, ob es bereits kurzfristig innerhalb von 30 Tagen postnatal einen Benefit durch die pränatale Diagnostik von Herzfehlbildungen gibt. Hierfür erfolgte der Vergleich einer Gruppe mit pränataler versus postnataler Diagnosestellung bei kritischen Herzfehlbildungen, die innerhalb von 48 Stunden eine Intervention benötigen. Auch wenn sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Überlebens gezeigt haben, so gibt es sicher einige „schwer messbare“ Vorteile. Diese liegen in der besseren Planbarkeit und Anbindung an spezialisierte Zentren und der Vorbereitung der Schwangeren und deren Familie. Denn nicht nur die organische Sorge um den Herzfehler, sondern vor allem auch die emotionale Sorge und Aufklärung der Eltern inklusive des Bereitstellens und Anbieten von Unterstützungsmaßnahmen durch Hilfsorganisationen, psychologischer Betreuung und Vereinen für die Betroffenen, stellt einen besonders großen Vorteil dar.

Auch die enge, interdisziplinäre Zusammenarbeit mit Pränatalmedizinerinnen und weiterem involvierten Fachpersonal (Kinderkardiologen, pädiatrische Krankenschwestern, OP-Team etc.) stellt einen nicht unbeträchtlichen Faktor dar und gibt den Eltern, wie sie es auch häufig äußern, ein Sicherheitsgefühl. Leider ist dieser nur schwer zu messen und in Zahlen nicht auszudrücken [55].

In unserer Analyse konnte der Benefit der pränatalen Diagnostik bei Herzfehlbildungen nur bedingt herausgearbeitet und gezeigt werden. Dieses lässt sich durch folgende Faktoren begründen: 1. ist das ausgewertete Kollektiv bestehend aus Neugeborenen, die mit einem angeborenen Herzfehler geboren wurden und innerhalb der ersten 48 Stunden eine Intervention benötigten, relativ klein. Besonders die Subgruppen mit dTGA und HLH waren klein, sodass die Aussagekraft der analysierten Daten gering ist. 2. wurde nur das kurzfristige 30Tage Überleben als Kriterium herangezogen und nicht das Langzeitüberleben. Inwiefern eine pränatale Diagnosestellung sowie das perioperative Management und die Art der Intervention Einfluss auf das Langzeitoutcome der Kinder und deren mentale Entwicklung hat, ist noch unklar. Ein wesentlicher Punkt ist, dass die Rate von Kindern mit postnataler Diagnosestellung einer schweren Herzfehlbildung und damit verbundenem frühem Tod unterrepräsentiert ist und in unserer Datenanalyse somit nicht berücksichtigt werden. Dies liegt daran, dass diese Kinder unter Umständen unser Zentrum nicht erreicht haben, da sie den Transport nicht überlebt haben, die Diagnose postmortem gestellt wurde oder überhaupt keine Diagnose gestellt wurde.

Ein weiteres Ziel unserer Auswertung war die Untersuchung der Verteilung der Herzfehlbildungen sowie Detektionsrate von Herzvitien in der pränatalen versus postnatalen Diagnosegruppe.

Bei der Analyse der Patientendaten fiel auf, dass innerhalb der postnatalen Diagnosegruppe mehr Fälle mit Herzfehlbildungen verzeichnet wurden, die nicht durch die alleinige Darstellung des im 4KB hätten diagnostiziert werden können. Innerhalb der pränatalen Diagnosegruppe hingegen war der Anteil von Herzfehlbildungen, die durch die alleinige Darstellung des 4KB diagnostiziert werden können und dementsprechend im besten Fall in der Routineuntersuchung beim Gynäkologen auffallen, größer.

74,1% der Patienten mit einem HLH/HLHC als Herzfehlbildung, welches im 4KB diagnostiziert werden kann, wurde bereits pränatal diagnostiziert. Allerdings gab es dennoch 7 von 27 (25.9%) Fälle mit HLH/HLHC, die in der postnatalen Diagnosegruppe

waren und entsprechend vorgeburtlich bei der gynäkologischen Routineuntersuchung nicht aufgefallen sind.

Obwohl im zweiten Trimester die Möglichkeit eines erweiterten Basisscreenings existiert, wird das HLH als grobe Vierkammerblickauffälligkeit dennoch in 26% der Fälle vorgeburtlich nicht entdeckt und fällt später in der postnatalen Phase auf. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit der weitergehenden, stetigen Ausbildung der Untersucher oder einer Zentralisierung der pränatalen Untersuchungen, bzw. einem Angebot zum Screening aller Schwangeren durch einen entsprechend qualifizierten Untersucher für die detaillierte Fehlbildungsdiagnostik, um die Zahl der vorgeburtlichen Diagnosen von Herzfehlbildungen zu erhöhen.

Denn „nur“ 20% der Herzfehler treten bei Feten auf, die einer Risikogruppe angehören. Das Ziel der pränatalen Aufdeckung angeborener Herzfehler bei den restlichen 80% der Neugeborenen kann demnach nur durch die Untersuchung aller Feten erreicht werden [58][60].

Dabei muss beachtet werden, dass eine intrauterine Entwicklung von Herzfehlbildungen beschrieben ist (s. Axt-Flidner UOG, Beschreibung Aortenklappenstenose zum HLH). Darüber hinaus ist gut bekannt, dass nicht zu jedem Zeitpunkt in der Schwangerschaft die Diagnose der angeborenen Herzfehlbildungen gleich gut möglich ist, wobei der Schwerpunkt der Diagnosestellung ab dem 2. Trimenon zu sehen ist.

Was die Subgruppe der Patienten mit d-TGA betrifft, für deren Diagnosestellung die Darstellung der Ausflusstrakte erforderlich ist, so lag die Detektionsrate innerhalb der pränatalen Diagnosegruppe nur bei 24,3%. Alle diese Patienten erhielten aus verschiedenen Gründen, wie z.B. Risikoschwangerschaft aufgrund von Alter oder Vorerkrankungen, eine spezielle pränatale Ultraschalldiagnostik.

Dieser Aspekt verdeutlicht erneut, wie wichtig die Mitaufnahme der Darstellung der Ausflusstrakte in die Mutterschaftsrichtlinien ist. Denn es existieren einige Herzfehlbildungen, die im 4KB normalerweise nicht erfasst werden können und nur durch die zusätzliche Darstellung der Ausflusstrakte auffallen. Zu diesen Herzfehlbildungen, die im Vierkammerblick nur schwer zu erkennen sind, gehören die konotrunkalen Anomalien. Hierzu zählen die Fallot'sche Tetralogie, der Double outlet right ventricle, der Truncus arteriosus communis und die d-TGA [7].

Eine Möglichkeit, die Entdeckungsrate für Herzfehlbildungen flächendeckend auch im Basisscreening zu erhöhen, wäre die Beurteilung der fetalen Herzachse zusätzlich zum 4KB.

Denn verschiedene Arbeitsgruppen, unter anderem die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Axt-Flidner, konnten zeigen, dass bei konotrunkalen Anomalien - insbesondere Fallot'scher Tetralogie, Double outlet right ventricle und Truncus arteriosus communis, jedoch nicht

typischerweise der dTGA - eine überdrehte abnormale Herzachse vorliegt [18][49][57]. Aus der Arbeitsgruppe von Axt-Fliedner wurde der Vorschlag gemacht, dass möglicherweise die Analyse der Herzachse im Basisscreening durch den Frauenarzt zu einer erhöhten Rate an Diagnosen der konotrunkalen Anomalien führen könnte. Es wurde herausgearbeitet, dass die Herzachse im Vierkammerblick bei Vorliegen einer konotrunkalen Anomalie nach links überdreht ist. Dies könnte als ein Indiz für das Vorliegen einer konotrunkalen Anomalie gewertet werden und dann zu einer Zuweisung zur detaillierten fetalen Echokardiographie führen.

Die Beurteilung der Herzachse ist einfach und erfordert im Gegensatz zur Darstellung der Ausflusstrakte nicht viel Übung, sodass dadurch die Entdeckungsrate im Screening im Gegensatz zur alleinigen Darstellung des 4KBs erhöht werden könnte [57].

Innerhalb der pränatalen Diagnosegruppe konnte bei allen HLH oder d-TGA-Fällen ein restriktives Vorhofseptum korrekt diagnostiziert werden, sodass optimale Voraussetzungen für die postnatale Versorgung (Anwesenheit Katheterteam) des Neugeborenen geschaffen werden konnten.

Die Kenntnis eines restriktiven Vorhofseptums vor der Geburt des Neugeborenen ermöglicht im Gegensatz zur einer postnatalen Diagnosestellung eine optimale medizinische Vorbereitung des perinatologischen Settings (mit Bereitschaft des Katheterlabors) und kann schwere Hypoxämien verhindern [12].

Um diesen Vorteil zu verdeutlichen, wird im Folgenden jeweils exemplarisch ein Fall vom HLH und TGA in der postnatalen Diagnosegruppe vorgestellt, die beide ein restriktives Foramen ovale aufwiesen.

Im ersten Fall handelt es sich um ein reifes Neugeborenes mit vorgeburtlich unbekanntem HLHS, da die Mutter bewusst auf Vorsorgeuntersuchungen und diagnostische Maßnahmen während der Schwangerschaft verzichtet hatte. Die Geburt erfolgte im Geburtshaus, komplizierter Spontanpartus in der 39. Schwangerschaftswoche aus grünem Fruchtwasser, protrahierte Geburt bei Schulterdystokie. Das Neugeborene zeigte sich postnatal stöhnend und intermittierend schreiend, die initiale Sauerstoffsättigung bei Eintreffen des NEF betrug 65%, unter Maskenbeatmung mit 3l O₂ waren 75% erreichbar. Bei zunehmender Dyspnoe wurde Diazepam intravenös verabreicht und unter nasotrachealer Beatmung erfolgte die zügige Verlegung in das Universitätsklinikum Gießen. Es wurde eine kalkuliert antibiotische Therapie, Volumengabe und Katecholamintherapie eingeleitet. Nach Ankunft erfolgte die rasche echokardiographische Diagnosestellung eines HLHS mit restriktivem PFO, sodass eine Notfall Ballon-Atrioseptostomie nach Rashkind erfolgte.

Der erste Versuch erfolgte über einen venösen Zugang über die V. femoralis dexter unter Echokontrolle auf der Station. Bei fehlendem Erfolg wurde der Versuch der Sondierung des PFO unter Sicht ins Herzkatheterlabor verschoben. Die Sauerstoffsättigung bei Eintreffen im Herzkatheterlabor betrug 50%. Die Versuche der Sondierung blieben frustan. Es kam im Verlauf zur Perforation und einem Hämato-perikard durch Drahtmanipulation, Punktionsversuche des Perikardergusses gelangen nicht. Auf Grund der Gesamtkonstellation trat der Exitus letalis ein.

Im zweiten Fall handelt es sich um ein Neugeborenes mit postnatal diagnostizierter TGA und restriktivem PFO. Die spontane Geburt erfolgte in der 41. Schwangerschaftswoche in einem Krankenhaus ohne Kinderherzzentrum. Postnatal wurde bei zyanotischem Kind echokardiographisch der Verdacht auf eine TGA gestellt. Es erfolgte die Verlegung in das Kinderherzzentrum der Universität Gießen unter Minprogtherapie zum Offenhalten des Ductus arteriosus Botalli sowie unter Intubation bei Sättigungswerten um 50%.

In Gießen erfolgte nach der Diagnosebestätigung ein Rashkind Manöver über die Vena femoralis rechts. Nach erfolgreicher PFO Erweiterung zeigte sich eine gute Blutdurchmischung, die Sauerstoffsättigung betrug im Verlauf 90%.

Eine arterielle Switch Operation konnte am sechsten Lebenstag erfolgreich durchgeführt werden.

Gerade in diesen beiden Beispielen lässt sich der Vorteil einer pränatalen Diagnosestellung ableiten.

Die Schaffung von optimalen medizinischen Bedingungen gelingt nur, wenn die Diagnose über eine angeborene Herzfehlbildung schon in der Schwangerschaft gestellt wird. Dann kann die Geburt in einem geeigneten Zentrum erfolgen und therapeutische Maßnahmen können zu jeder Zeit in einem vorbereiteten Setting eingeleitet werden.

Bezogen auf die Fallot'sche Tetralogie wurden insgesamt 5 Fälle ausgewertet, in zwei Fällen wurde die Herzfehlbildung pränatal erkannt und in drei Fällen wurde sie postnatal entdeckt.

In einem Fall in der pränatalen Diagnosegruppe starb das Neugeborene am 15. Tag bei fehlender Pulmonalklappe nach stattgefundener ECMO an Kreislaufversagen.

Intrauterin war bereits in der 24. SSW ein RVOT - Verschluss mittels Okkluder (PA Stamm) vorgenommen worden. Bei diesem Neugeborenen wurde zudem eine Lungenhypoplasie links sowie eine Bronchomalazie bds festgestellt. Bei dem zweiten Neugeborenen mit Fallot'scher Tetralogie in der pränatalen Diagnosegruppe lag eine Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt vor. Es erfolgte postnatal eine PA Stamm Eröffnung innerhalb der ersten 48 Stunden.

In den drei Fällen in der postnatalen Diagnosegruppe wurde jeweils eine Ballonvalvuloplastie vorgenommen.

Obwohl Schwangere in Deutschland einer umfangreichen Schwangerenvorsorge mit mindestens 3 Ultraschalluntersuchungen unterzogen werden, ist die flächendeckende pränatale Entdeckungsrate für Herzfehlbildungen in Deutschland niedrig. Nach den Daten der PAN-Studie lag die pränatale Gesamt-Detektionsrate für alle Herzfehler in Deutschland bei unter 20% [37]. Die Gesamtprävalenz von Herzfehlbildungen in Deutschland liegt bei knapp über 1 % [37] und ist somit deutlich höher als die Prävalenz von autosomalen Trisomien wie zum Beispiel Trisomie 21. Die Detektionsrate in dieser Studie variierte je nach Herzfehlbildung: die höchste Detektionsrate wurde für univentrikuläre Herzfehler und Ebstein-Anomalie, die im 4KB auffallen, mit 68.4% und 59.1% dokumentiert [37].

Grund für die niedrige pränatale Entdeckungsrate ist sicherlich unter anderem die nicht flächendeckend durchgeführte, detaillierte fetale Echokardiographie durch einen entsprechend ausgebildeten Untersucher [11][41][53].

Erst beim Vorliegen bestimmter Risikofaktoren oder Auffälligkeiten in den Routineuntersuchungen der Schwangeren werden Überweisungen in pränatale Zentren zur weiteren Diagnostik veranlasst. Alle weitergehenden Untersuchungen in spezialisierten Zentren bei Schwangeren mit unauffälligen Untersuchungsergebnissen und ohne Risikofaktoren zählen zu den individuellen Gesundheitsleistungen. Sie werden daher von den Krankenkassen nicht übernommen und sind für die Patientinnen mit Kosten verbunden.

Dabei liegt das Potenzial, Herzfehlbildungen pränatal zu entdecken, deutlich höher: die pränatale Detektionsrate von angeborenen Herzfehlbildungen durch eine fetale Echokardiographie liegt in spezialisierten Zentren bei über 80 % [25][59].

In Deutschland umfassen die Mutterschaftsrichtlinien Vorsorgeuntersuchungen und Leistungen, die einer Schwangeren gesetzlich zustehen. Das Ziel der frühen Erkennung von Risikoschwangerschaften und -geburten soll einerseits durch standardisiertes Vorgehen und andererseits der multiprofessionellen Zusammenarbeit inklusive der Nutzung von Spezialzentren gewährleistet werden. Gemäß den Mutterschaftsrichtlinien gibt es im zweiten Trimenon neben einer einfachen Fetometrie die Möglichkeit einer erweiterten Basis-Ultraschalluntersuchung [9]. In dieser erweiterten B-Sonographie ist unter anderem die Darstellung des fetalen 4KBs gefordert. Eine weiterführende, detaillierte fetale Echokardiographie mit Darstellung der Ausflusstrakte neben der Darstellung des 4KBs wird in Deutschland im Regelfall nur durch spezialisierte Untersucher durchgeführt.

Man kann sagen, dass je auffälliger demnach der 4KB, desto eher gelingt eine pränatale Diagnose im Screening durch den niedergelassenen Frauenarzt. Entsprechend werden jedoch konotrunkale Anomalien wie Fallot-Tetralogie, d-TGA und Double outlet right ventricle, die durch Darstellung der Ausflusstrakte diagnostiziert werden, in dieser Routine-Untersuchung durch das 4KB Screening normalerweise nicht erfasst.

In einem solchen Fall erfolgt bei sonst unauffälligem Schwangerschaftsverlauf und keinerlei Risikofaktoren keine erweiterte Ultraschalluntersuchung durch einen Spezialisten, sodass die Herzfehlbildung im Regelfall erst postnatal diagnostiziert wird.

Ein weiterer wichtiger Aspekt zur Erklärung der niedrigen Todesrate innerhalb der postnatalen Diagnosegruppe ist zum einen eine recht hohe lost-for follow-up Rate in unserem Kollektiv.

Zum anderen bleiben einige schwere Herzfehlbildungen, wenn sie nicht pränatal bekannt sind, postnatal unerkannt, wenn die Neugeborenen aufgrund des schwerwiegenden Herzfehlers schon vor dem Transfer oder während des Transfers in ein Kinderherzzentrum versterben und auch keine Obduktion zur Diagnosestellung durchgeführt wird. Diese Todesfälle bei postnataler Diagnosestellung können somit für die Analyse nicht erfasst werden. Bei perinatalen Daten wie Frühgeburtsrate und Entbindungsmodus hat sich in unserer Analyse gezeigt, dass die Neugeborenen innerhalb der pränatalen Diagnosegruppe im Mittel in einer früheren Schwangerschaftswoche, allerdings nicht im Bereich der Frühgeburtlichkeit, geboren wurden, als die Neugeborenen mit erst postnataler Diagnosestellung. Weiterhin wurde in der Mehrzahl der Fälle durch Sectio caesarea entbunden.

Dieses Phänomen der erhöhten operativen Entbindungsrate bei pränatal bekannten Herzfehlbildungen ist in der Literatur bereits beschrieben worden [46]. Vermutlich lässt sich die hohe Sectio-Rate einerseits auf den Wunsch der Patientin aus Angst vor Komplikationen unter der Geburt bei bereits zusätzlich schon schwer krankem Kind zurückführen. Zum anderen spielt sicherlich die Vorstellung einer „geplanten“ Geburt, bei weiterer Anreise zur Entbindung in einem Zentrum mit angeschlossenem Kinderherzzentrum, eine große Rolle. Nicht zuletzt könnte ein Faktor sein, dass die Toleranzschwelle bezüglich suspekten CTG-Registrierungen bei Geburtshelfern bei einem bekannt kranken Kind sicherlich niedriger ist und somit gegebenenfalls schneller die Entscheidung zum operativen Entbindungsmodus fällt als bei einem scheinbar gesunden Kind.

Inwiefern der Geburtsmodus Auswirkungen auf das Langzeit-Outcome herzkranker Kinder hat, wäre ein interessanter Aspekt für zukünftige Untersuchungen.

In jedem Fall sollte die Patientin pränatal ausführlich über die Vorteile des Spontanpartus im Vergleich zur geplanten Sectio caesarea mit entsprechenden peri- und postoperativen Risiken aufgeklärt werden.

Von zentraler Bedeutung für das Outcome und die weitere Entwicklung des herzkranken Neugeborenen ist die Anbindung an ein Zentrum mit interdisziplinärer Zusammenarbeit. Insbesondere die Verbesserung im perioperativen Management, sowie Verbesserung der operativen Techniken tragen dazu bei, dass sich die Mortalität bei Kindern mit Herzfehlbildungen über die Jahre verringert hat [3][19]. Aus- und Weiterbildung des Personals sowie regelmäßige Teambesprechungen und Gespräche mit den Familien sind für die ganzheitliche Betreuung unerlässlich.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Ergebnisse dieser Auswertung einen gewissen Benefit der pränatalen Diagnosestellung von Herzfehlbildungen, die innerhalb der ersten 48 Stunden eine Intervention erhielten, aufzeigt. Es konnte ein Trend zu geringerer Mortalität bei Neugeborenen mit HLH festgestellt werden. Diese Neugeborenen zeigten vor allem einen höheren arteriellen pH- Wert, sowie einen niedrigeren präoperativen Laktatwert.

Eine pränatale Diagnosestellung des angeborenen Herzfehlers führte in unserem Kollektiv weiterhin zu einem etwas früheren Geburtszeitpunkt, allerdings ohne relevante Frühgeburtslichkeit, sowie eher zur Sectio caesarea als Geburtsmodus. Dennoch wären langfristig weitere Untersuchungen/Analysen in einem größeren Kollektiv und mit einem längerem postnatalen Follow-up für die Beurteilung der Relevanz der pränatalen Diagnostik sinnvoll und interessant. Außerdem ist der Benefit der pränatalen Diagnostik hier in unserem gut vernetzten System und der multiprofessionellen Zusammenarbeit vielleicht unterpräsentiert, denn gerade die postnatal diagnostizierten Fälle profitieren in unserer Region von den niedrigen Transportwegen und dem gut vernetzten System. Vielleicht wäre daher ein Unterschied hinsichtlich des Outcomes bei pränatal versus postnatal diagnostizierten Herzfehlbildungen in weniger gut vernetzten Gegenden mit längeren Transportwegen und einem niedrigerem Versorgungslevel stärker zum Ausdruck gekommen.

6. Zusammenfassung

Einleitung

Ziel dieser Arbeit war der Vergleich des 30-Tage Outcomes von Neugeborenen mit pränataler- versus postnataler Diagnosestellung einer kritischen Herzfehlbildung, die innerhalb der ersten 48 Stunden postnatal eine dringliche Intervention benötigten.

Material & Methoden

Es handelt sich um eine deskriptive, retrospektive Datenanalyse der Datenbank der Abteilung für Pränatalmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen und dem Kinderherzzentrum Gießen zwischen 2005 und 2015. Bei 52/111 (46.8 %) eingeschlossenen, auswertbaren Patienten mit Herzfehlbildungen und Notwendigkeit einer dringlichen Intervention wurde die Diagnose pränatal gestellt, in 59/111 (53.2 %) Fällen, die nach Geburt in unser Kinderherzzentrum überwiesen wurden ohne spezielle pränatale Ultraschalldiagnostik in der Schwangerschaft, erfolgte die Diagnosestellung erst postnatal.

Ergebnisse

In 98/111 (88.2 %) Fällen lag mindestens ein 30 Tage Follow-up vor.

Was das Gesamtkollektiv betrifft, war das 30-Tage Überleben innerhalb der pränatalen versus postnatalen Diagnosegruppe nicht signifikant unterschiedlich (71.2 % vs 72.9 %; $p > 0.1$).

Neugeborene mit pränataler Diagnosestellung wurden eher mittels Sectio caesarea entbunden (33.9 %, $p = 0.01$). Bei Kindern mit postnataler Diagnosestellung war häufiger eine Intubation notwendig (32.7% vs 52.5%; $p < 0.05$).

Eine Subgruppenanalyse der HLH/HLHC zeigte eine etwas höhere Anzahl an Todesfällen innerhalb 30 Tage postnatal in der postnatalen Diagnosegruppe. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant, es zeigte sich aber eine Tendenz zu niedrigerer Todesrate bei pränataler Diagnosestellung (5/7, 71.4 % vs 5/20, 25.0 %; $p = 0.075$). Diese Neugeborenen zeigten außerdem einen höheren arteriellen pH- Wert, sowie einen niedrigeren präoperativen Laktatwert.

Schlussfolgerung

Unsere Ergebnisse zeigen einen gewissen Benefit der pränatalen Diagnosestellung für Kinder mit Herzfehlbildungen, die innerhalb der ersten 48 Stunden eine Intervention erhielten. Es konnte zumindest ein Trend zu geringerer Mortalität bei Neugeborenen mit HLH gesehen werden. Des Weiteren wurde in unserer Analyse der niedrigste pH-Wert und höchste präoperativer Laktatwert in der HLH-Subgruppe mit postnataler Diagnosestellung beobachtet. Die Todesrate in der postnatalen Diagnosegruppe ist sicherlich unterrepräsentiert. Dies liegt daran, dass diese Kinder unter Umständen unser Zentrum nicht erreicht haben, da sie den Transport nicht überlebt haben, die Diagnose postmortem gestellt wurde, oder überhaupt keine Diagnose gestellt wurde.

Weitere Untersuchungen in einem größeren Kollektiv und mit einem längerem postnatalen Follow-up für die Beurteilung des unterschiedlichen Langzeitoutcomes bei pränataler versus postnataler Diagnosestellung wären sinnvoll und interessant.

7. Summary

We evaluated perinatal outcome of neonates with prenatal and postnatal diagnosis of Congenital Heart Disease (CHD) presenting in our pediatric heart centre between 2005-05/2015 who underwent a surgery or catheter intervention within 48 hours postpartum. In 111/132 patients the intervention was classified as urgent and those were included. In 52/111 (46.8 %) patients CHD was diagnosed prenatally, in 59/111 (53.2 %) the diagnosis was only made postnatally. Those 59 patients had no specialized fetal echocardiography. In 98/111 (88.2 %) patients 30 day outcome was known.

Regarding the entire cohort including all CHD, 30 day survival did not differ significantly in prenatal and postnatal diagnosis group (71.2 % vs 72.9 %; $p > 0.1$).

Infants with prenatal diagnosis were more likely to be born by caesarean section (59.6 % vs. 33.9 %, $p = 0.01$). Neonates with postnatal diagnosis had a significantly higher need for intubation ($p < 0.05$).

Regarding the subgroup with hypoplastic left heart (HLH) or hypoplastic left heart complex (HLHC), we observed higher number of neonatal deaths within 30 days of life in the postnatal diagnosis group compared to prenatal diagnosis group, the difference nearly reached significance (5/7, 71.4 % vs 5/20, 25.0 %; $p = 0.075$).

In conclusion, our results point towards lower neonatal death rate after prenatal diagnosis in a subset of fetuses predominantly for neonates with HLH/HLHC. Prenatal diagnosis resulted in increased rate of caesarean section and earlier deliveries in the total cohort. Demonstrating a benefit of prenatal diagnosis in CHD remains challenging.

8. Abkürzungsverzeichnis

AA= Aortenklappenatresie
AO = Aorta
ASD= Vorhofseptumdefekt
AS= Aortenklappenstenose
AV- Block= Atrioventrikulärer Block
AVSD= Atrioventrikulärer Septumdefekt
BAS = Ballonatrioseptostomie nach Rashkind
BPAB = Bilaterales Pulmonalarterien - Banding
CoA= Aortale Koarktation
DAo = Aorta descendens
DILV= Double inlet left ventricle
DOLV= Double outlet left ventricle
DORV= Double outlet right ventricle
Duct. art. botalli = Ductus arteriosus botalli
ECMO= extrakorporale Membranoxygenierung
F. ovale = Foramen ovale
HLHS= Hypoplastisches Linksherzsyndrom
HLH= Hypoplastisches Linksherz
HLHC= Hypoplastisches Linksherzkomplex
ISTA= Aortenisthmusstenose (CoA)
LA = Linkes Atrium
LV= Linker Ventrikel
Pa = Pulmonalarterie
PA= Pulmonalatresie
PAPVR= Partielle Lungenvenenfehlöffnung
PA-iVS: Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum
PA-VSD: Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt
PDA= Peristierender Ductus arteriosus Botalli
PDA Stent= Stent im Ductus arteriosus botalli
PS= Pulmonalklappenstenose
RA = Rechtes Atrium
RV = Rechter Ventrikel,
SV= Singulärer Ventrikel
TA= Trikuspidalatresie
TAC= Truncus arteriosus communis

TAPVC: Totale Lungenvenenfehlmündung

TGA: Transposition der großen Arterien

VSD= Ventrikelseptumdefekt

9. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Fetaler Kreislauf, selber angefertigt

Abb. 2: Postnataler Kreislauf, selber angefertigt

Abb. 3: Mutterpass mit Darstellung der vorgesehenen Ultraschalluntersuchungen gemäß der Schwangerschaftswoche

Abb. 4: 4KB, Abteilung für Pränatalmedizin und gynäkologische Sonographie unter Leitung von Prof. Dr. med. Roland Axt-Flidner

Abb. 5: 3 Gefäßblick, Abteilung für Pränatalmedizin und gynäkologische Sonographie unter Leitung von Prof. Dr. med. Roland Axt-Flidner

Abb. 6: HLH, selber angefertigt

Abb. 7: Fetale Echokardiographie bei HLH, Abteilung für Pränatalmedizin und gynäkologische Sonographie unter Leitung von Prof. Dr. med. Roland Axt-Flidner

Abb. 8: TGA, selber angefertigt

Abb. 9: Ausgewertete Studiengruppe

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Angeborene Vitien, die während der Neonatalperiode symptomatisch werden

Tabelle 2: Patienten mit **pränatal** diagnostiziertem Vitium cordis und Notfallintervention innerhalb von 48 Stunden postpartal

Tabelle 3: Patienten mit **postnatal** diagnostiziertem Vitium cordis und Notfallintervention innerhalb von 48 Stunden postpartal

Tabelle 4: Perinatale Daten und postnataler Verlauf innerhalb der beiden Gruppen unseres Patientenkollektivs (pränatale versus postnatale Diagnosegruppe)

Tabelle 5: Todesfälle innerhalb 30 Tage postpartum innerhalb der pränatalen Diagnosegruppe und postnatalen Diagnosegruppe

Tabelle 6: Perinatale Parameter und klinische Daten der Fälle mit HLH/HLHC bei pränataler versus postnataler Diagnosestellung

Tabelle 7: Perinatale Parameter und klinische Daten der Fälle mit d-TGA bei pränataler versus postnataler Diagnosestellung

11. Literaturverzeichnis

- [1] ACHIRON, R ; GLASER, J ; GELERNTER, I ; HEGESH, J ; YAGEL, S: Extended fetal echocardiographic examination for detecting cardiac malformations in low risk pregnancies. In: *BMJ (Clinical research ed.)* Bd. 304, BMJ (1992), Nr. 6828, S. 671–4
- [2] AKINTUERK, HAKAN ; MICHEL-BEHNKE, INA ; VALESKE, KLAUS ; MUELLER, MATTHIAS ; THUL, JOSEF ; BAUER, JUERGEN ; HAGEL, KARL-JUERGEN ; KREUDER, JOACHIM ; U. A.: Stenting of the arterial duct and banding of the pulmonary arteries: basis for combined Norwood stage I and II repair in hypoplastic left heart. In: *Circulation* Bd. 105 (2002), Nr. 9, S. 1099–103
- [3] AKINTÜRK, HAKAN ; MICHEL-BEHNKE, INA ; VALESKE, KLAUS ; MUELLER, MATTHIAS ; THUL, JOSEF ; BAUER, JUERGEN ; HAGEL, KARL-JUERGEN ; SCHRANZ, DIETMAR: Hybrid Transcatheter–Surgical Palliation. In: *Pediatric Cardiology* Bd. 28 (2007), Nr. 2, S. 79–87
- [4] AR, AL MESNED ; AA, AL AKHFASH ; M, SAYED: Waiting time for transfer of patients with prostaglandin dependant congenital heart defects to tertiary cardiac centers. In: *Journal of the Saudi Heart Association* Bd. 24, J Saudi Heart Assoc (2012), Nr. 2
- [5] AXT-FLIEDNER, R ; ENZENSBERGER, C ; FASS, N ; VOGEL, M ; KAWECKI, A ;

- WEICHERT, J ; KOHL, T ; GEMBRUCH, U ; U. A.: Fetal diagnosis of hypoplastic left heart, associations and outcomes in the current era. In: *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)* Bd. 33 (2012), Nr. 7, S. E51–E56
- [6] BARRON, DAVID J ; KILBY, MARK D ; DAVIES, BEN ; WRIGHT, JOHN GC ; JONES, TIMOTHY J ; BRAWN, WILLIAM J: Hypoplastic left heart syndrome. In: *The Lancet* Bd. 374 (2009), Nr. 9689, S. 551–564
- [7] BERG, CHRISTOPH ; GEIPEL, A ; GEMBRUCH, U: Der Vier-Kammer-Blick in der fetalen Echokardiografie. In: *Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound* Bd. 28 (2007), Nr. 02, S. 132–157
- [8] BONNET, D ; COLTRI, A ; BUTERA, G ; FERMONT, L ; LE BIDOIS, J ; KACHANER, J ; SIDI, D: Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality. In: *Circulation* Bd. 99, *Circulation* (1999), Nr. 7, S. 916–8
- [9] BUNDESAUSSCHUSS, GEMEINSAMER: *Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“)*
- [10] BUNDESAUSSCHUSS, GEMEINSAMER: *Zusammenfassende Dokumentation Screening auf kritische angeborene Herzfehler mittels Pulsoxymetrie bei Neugeborenen*
- [11] CARVALHO, J S ; MAVRIDES, E ; SHINEBOURNE, E A ; CAMPBELL, S ; THILAGANATHAN, B: Improving the effectiveness of routine prenatal screening for major congenital heart defects. In: *Heart (British Cardiac Society)* Bd. 88, BMJ Publishing Group (2002), Nr. 4, S. 387–91
- [12] CESTER, MADDALENA ; NANHORNGUE, KIMTA ; PASCOLI, IRENE ; GAROFANO, GRETA ; SURICO, NICOLA ; PATERNOSTER, DELIA MARIA: Hypoplastic left heart syndrome with intact atrial septum: case report. In: *Journal of Prenatal Medicine* Bd. 1, CIC Edizioni Internazionali (2007), Nr. 2, S. 32
- [13] CHAN, ALICE ; AIJAZ, AMNA ; ZAIDI, ALI N: Surgical outcomes in complex adult congenital heart disease: a brief review. In: *Journal of thoracic disease* Bd. 12, AME Publications (2020), Nr. 3, S. 1224–1234
- [14] CORNO, ANTONIO FRANCESCO: Functionally univentricular hearts: impact of prenatal diagnosis. In: *Frontiers in pediatrics* Bd. 3, Frontiers Media SA (2015), S. 15
- [15] ECKERSLEY, LUKE ; SADLER, LYNN ; PARRY, EMMA ; FINUCANE, KIRSTEN ;

- GENTLES, THOMAS L: Timing of diagnosis affects mortality in critical congenital heart disease. In: *Archives of disease in childhood* Bd. 101 (2016), Nr. 6, S. 516–520
- [16] ENZENSBERGER, C ; AXT-FLIEDNER, R ; DEGENHARDT, J ; KAWECKI, A ; TENZER, A ; KOHL, T ; KRAPP, M: Pulmonary Vasoreactivity to Materno-Fetal Hyperoxygenation Testing in Fetuses with Hypoplastic Left Heart. In: *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)* Bd. 37 (2016), Nr. 2, S. 195–200
- [17] ENZENSBERGER, C ; VOGEL, M ; DEGENHARDT, J ; FASS, N ; KAWECKI, A ; KOHL, T ; WIDRIANI, E ; AXT-FLIEDNER, R. ; U. A.: Fetal pulmonary venous flow and restrictive foramen ovale in hypoplastic left heart. In: *Ultraschall in Med* Bd. 33 (2012), Nr. 7, S. 38–45 — ISBN 1438-8782 (Electronic)n0172-4614 (Linking)
- [18] ES, SINKOVSKAYA ; R, CHAOUI ; K, KARL ; E, ANDREEVA ; L, ZHUCHENKO ; AZ, ABUHAMAD: Fetal cardiac axis and congenital heart defects in early gestation. In: *Obstetrics and gynecology* Bd. 125, Obstet Gynecol (2015), Nr. 2
- [19] FURCK, ANKE KATHARINA ; UEBING, ANSELM ; HANSEN, JAN HINNERK ; SCHEEWE, JENS ; JUNG, OLAF ; FISCHER, GUNTHER ; RICKERS, CARSTEN ; HOLLAND-LETZ, TIM ; U. A.: Outcome of the Norwood operation in patients with hypoplastic left heart syndrome: a 12-year single-center survey. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* Bd. 139 (2010), Nr. 2, S. 359–65
- [20] GARNE, E ; LOANE, M ; DOLK, H ; DE VIGAN, C ; SCARANO, G ; TUCKER, D ; STOLL, C ; GENER, B ; U. A.: Prenatal diagnosis of severe structural congenital malformations in Europe. In: *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* Bd. 25, Ultrasound Obstet Gynecol (2005), Nr. 1, S. 6–11
- [21] GEMBRUCH, U ; GEIPEL, A: Indications for fetal echocardiography: screening in low- and high-risk populations. In: *Fetal cardiology*. London : Yagel, S Silverman NH, Gembruch U (Hrsg), 2003, S. 89–106
- [22] GRAZIANO, J N ; HEIDELBERGER, K P ; ENSING, G J ; GOMEZ, C A ; LUDOMIRSKY, A: The influence of a restrictive atrial septal defect on pulmonary vascular morphology in patients with hypoplastic left heart syndrome. In: *Pediatric cardiology* Bd. 23 (2002), Nr. 2, S. 146–51
- [23] 28.1 Grundlagen. In: HAAS, N. A. ; KLEIDEITER, U. (Hrsg.): *Kinderkardiologie*. Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 2011 — ISBN 9783131490018
- [24] HAGEMO, PETTER S ; SKARBØ, ANNE-BRITT ; RASMUSSEN, MAGNHILD ;

- FREDRIKSEN, PER MORTEN ; SCHAGE, STEIN: An extensive long term follow-up of a cohort of patients with hypoplasia of the left heart. In: *Cardiology in the young* Bd. 17, *Cardiol Young* (2007), Nr. 1, S. 51–5
- [25] HARTGE, DAVID R ; WEICHERT, JAN ; KRAPP, MARTIN ; GERMER, UTE ; GEMBRUCH, ULRICH ; AXT-FLIEDNER, ROLAND: Results of early foetal echocardiography and cumulative detection rate of congenital heart disease. In: *Cardiology in the young* Bd. 21 (2011), Nr. 5, S. 505–17
- [26] HELLSTRÖM-WESTAS, L ; HANSÉUS, K ; JÖGI, P ; LUNDSTRÖM, N R ; SVENNINGSSEN, N: Long-distance transports of newborn infants with congenital heart disease. In: *Pediatric cardiology* Bd. 22, *Pediatr Cardiol* (2001), Nr. 5, S. 380–4
- [27] HERBERG, U.: Fetal und neonataler Kreislauf. In: *Pädiatrie*. Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg, 2015, S. 1–6
- [28] HOFFMAN, J I: Incidence of congenital heart disease: II. Prenatal incidence. In: *Pediatric cardiology* Bd. 16, Nr. 4, S. 155–65
- [29] HOFFMAN, JULIEN I E ; KAPLAN, SAMUEL: The incidence of congenital heart disease. In: *Journal of the American College of Cardiology* Bd. 39 (2002), Nr. 12, S. 1890–900
- [30] HOLLAND, B. J. ; MYERS, J. A. ; WOODS, C. R.: Prenatal diagnosis of critical congenital heart disease reduces risk of death from cardiovascular compromise prior to planned neonatal cardiac surgery: a meta-analysis. In: *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* Bd. 45, John Wiley & Sons, Ltd (2015), Nr. 6, S. 631–638
- [31] HP, GUTGESELL ; DS, LIM: Hybrid palliation in hypoplastic left heart syndrome. In: *Current opinion in cardiology* Bd. 22, *Curr Opin Cardiol* (2007), Nr. 2
- [32] HUSSAIN, MANZOOR ; MAMUN, MOHAMMAD ABDULLAH AL ; HASAN, NURUL AKHTAR ; RIMA, REZOANA ; JABBAR, ABDUL: Establishing Pediatric Cardiac Intensive Care Unit in a Low Resource Setting: Bangladesh Perspective and Dhaka Shishu (Children) Hospital Paediatric Cardiac Intensive Care Unit Model. In: *Bangladesh Journal of Child Health* Bd. 39 (2017), Nr. 3, S. 141–147
- [33] JA, CONNOR ; R, THIAGARAJAN: Hypoplastic left heart syndrome. In: *Orphanet journal of rare diseases* Bd. 2, *Orphanet J Rare Dis* (2007)
- [34] KHALIL, M.: Herz und Gefäße. In: *Pädiatrie*. Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg, 2019, S. 453–483

- [35] LEE, JAE YOUNG: Global Burden of Congenital Heart Disease: Experience in Korea as a Potential Solution to the Problem. In: *Korean circulation journal* Bd. 50, The Korean Society of Cardiology (2020), Nr. 8, S. 691–694
- [36] LEVEY, ALLISON ; GLICKSTEIN, JULIE S ; KLEINMAN, CHARLES S ; LEVASSEUR, STEPHANIE M ; CHEN, JONATHAN ; GERSONY, WELTON M ; WILLIAMS, ISMEE A: The impact of prenatal diagnosis of complex congenital heart disease on neonatal outcomes. In: *Pediatric cardiology* Bd. 31, *Pediatr Cardiol* (2010), Nr. 5, S. 587–97
- [37] LINDINGER, A ; SCHWEDLER, G ; HENSE, H-W: Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). In: *Klinische Padiatrie* Bd. 222 (2010), Nr. 5, S. 321–6
- [38] MURNI, INDAH K ; MUSA, NDIDIAMAKA L: The Need for Specialized Pediatric Cardiac Critical Care Training Program in Limited Resource Settings. In: *Frontiers in pediatrics* Bd. 6, *Frontiers Media SA* (2018), S. 59
- [39] NOVICK, WILLIAM M ; MOLLOY, FRANK ; BOWTELL, KAREN ; FORSBERG, BRIAN ; PAVANIĆ, MARTINA ; POLIVENOK, IGOR ; RAO, SRI ; MUÑOZ, YAMILE ; U. A.: Pediatric Cardiac Service Development Programs for Low- and Middle-Income Countries in Need of Improving or Initiating Local Services. In: *Frontiers in pediatrics* Bd. 7, *Frontiers Media SA* (2019), S. 359
- [40] OHYE, RICHARD G ; SCHRANZ, DIETMAR ; D'UDEKEM, YVES: Current Therapy for Hypoplastic Left Heart Syndrome and Related Single Ventricle Lesions. In: *Circulation* Bd. 134, *Circulation* (2016), Nr. 17, S. 1265–1279
- [41] OTT, WILLIAM J.: The accuracy of antenatal fetal echocardiography screening in high- and low-risk patients. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology* Bd. 172 (1995), Nr. 6, S. 1741–1749
- [42] PM, VERHEIJEN ; LA, LISOWSKI ; P, STOUTENBEEK ; JF, HITCHCOCK ; GB, BENNINK ; EJ, MEIJBOOM: Lactacidosis in the neonate is minimized by prenatal detection of congenital heart disease. In: *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* Bd. 19, *Ultrasound Obstet Gynecol* (2002), Nr. 6
- [43] PM, VERHEIJEN ; LA, LISOWSKI ; P, STOUTENBEEK ; JF, HITCHCOCK ; JI, BRENNER ; JA, COPEL ; CS, KLEINMAN ; EJ, MEIJBOOM ; U. A.: Prenatal diagnosis of congenital heart disease affects preoperative acidosis in the newborn patient. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* Bd. 121, *J Thorac*

- Cardiovasc Surg (2001), Nr. 4
- [44] POON, L C Y ; HUGGON, I C ; ZIDERE, V ; ALLAN, L D: Tetralogy of Fallot in the fetus in the current era. In: *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* Bd. 29 (2007), Nr. 6, S. 625–7
- [45] PROF. PROF. H.C. DR. MED. ACHIM A. SCHMALTZ, ESSEN, GESCHÄFTSFÜHRER DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE KARDIOLOGIE (DGPK): *Transposition der großen Arterien (TGA) Ein Herzfehler, der seinen Schrecken verloren hat*
- [46] PRUETZ, JAY D ; CARROLL, CAITLIN ; TRENTO, LUCA U ; CHANG, RUEY-KANG ; DETTERICH, JON ; MILLER, DAVID A ; SKLANSKY, MARK: Outcomes of critical congenital heart disease requiring emergent neonatal cardiac intervention. In: *Prenatal diagnosis* Bd. 34 (2014), Nr. 12, S. 1127–32
- [47] PRUETZ, JD ; CARROLL, C ; TRENTO, LU ; CHANG, RK ; DETTERICH, J ; MILLER, DA ; SKLANSKY, M: Outcomes of critical congenital heart disease requiring emergent neonatal cardiac intervention. In: *Prenat Diagn.* Bd. 34 (2014), Nr. 12, S. 1127–32
- [48] RUSSELL, MARK W. ; CHUNG, WENDY K. ; KALTMAN, JONATHAN R. ; MILLER, THOMAS A.: Advances in the Understanding of the Genetic Determinants of Congenital Heart Disease and Their Impact on Clinical Outcomes. In: *Journal of the American Heart Association* Bd. 7 (2018), Nr. 6
- [49] SHIPP, T D ; BROMLEY, B ; HORNBERGER, L K ; NADEL, A ; BENACERRAF, B R: Levorotation of the fetal cardiac axis: a clue for the presence of congenital heart disease. In: *Obstetrics and gynecology* Bd. 85, Obstet Gynecol (1995), Nr. 1, S. 97–102
- [50] SOHN, CHRISTOF.: *Checkliste Sonographie in Gynäkologie und Geburtshilfe* : Thieme, 2001 — ISBN 3131088125
- [51] STÜMPFLEN, I ; STÜMPFLEN, A ; WIMMER, M ; BERNASCHEK, G: Effect of detailed fetal echocardiography as part of routine prenatal ultrasonographic screening on detection of congenital heart disease. In: *Lancet (London, England)* Bd. 348, Lancet (1996), Nr. 9031, S. 854–7
- [52] TALNER, C N: Report of the New England Regional Infant Cardiac Program, by Donald C. Fyler, MD, Pediatrics, 1980;65(suppl):375-461. In: *Pediatrics* Bd. 102 (1998), Nr. 1 Pt 2, S. 258–9

- [53] TEGNANDER, E ; WILLIAMS, W ; JOHANSEN, O J ; BLAAS, H-G K ; EIK-NES, S H:
Prenatal detection of heart defects in a non-selected population of 30,149
fetuses--detection rates and outcome. In: *Ultrasound in obstetrics & gynecology :
the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and
Gynecology* Bd. 27, Ultrasound Obstet Gynecol (2006), Nr. 3, S. 252–65
- [54] WEYAND, MICHAEL; KECECIOGLU, DENIZ; SCHULZE-EVERDING, ANNE; LOUWEN,
FRANK; TJAN, TONNY; ROEDER, NORBERT; HAMMEL, DIETER; VOGT, JOHANNES;
SCHELD, HANS HEINRICH: *Die chirurgischen Behandlungsmöglichkeiten des
Hypoplastischen Linksherzsyndroms*. URL
<https://www.aerzteblatt.de/archiv/13039>. - abgerufen am 2019-03-16
- [55] WOLTER, A. ; HOLTMANN, H. ; KAWECKI, A. ; DEGENHARDT, J. ; ENZENSBERGER, C. ;
GRAUPNER, O. ; AKINTÜRK, H. ; YEREBAKAN, C. ; U. A.: Perinatal outcomes of
congenital heart disease after emergent neonatal cardiac procedures. In:
Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine Bd. 31 (2018), Nr. 20
- [56] WOLTER, ALINE ; GEBERT, MARIE ; ENZENSBERGER, CHRISTIAN ; KAWECKI, ANDREA
; STESSIG, RÜDIGER ; DEGENHARDT, JAN ; RITGEN, JOCHEN ; THUL, JOSEF ; U. A.:
Outcome and Associated Findings in Individuals with Pre- and Postnatal
Diagnosis of Tetralogy of Fallot (TOF) and Prediction of Early Postnatal
Intervention. In: *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)* (2018)
- [57] WOLTER, ALINE ; KAWECKI, ANDREA ; STRESSIG, RÜDIGER ; RITGEN, JOCHEN ;
DEGENHARDT, JAN ; ENZENSBERGER, CHRISTIAN ; AXT-FLIEDNER, ROLAND: Fetal
Cardiac Axis in Fetuses with Conotruncal Anomalies. In: *Ultraschall in der
Medizin - European Journal of Ultrasound* Bd. 38 (2015), Nr. 02, S. 198–205
- [58] YAGEL, S. ; SILVERMAN, NH. ; AL., U. GEMBRUCH ET: Indications for fetal
echocardiography: screening in low- and high-risk populations. In: *Fetal
cardiology*. London : U. Gembruch, 2003, S. 89–106
- [59] YAGEL, S ; WEISSMAN, A ; ROTSTEIN, Z ; MANOR, M ; HEGESH, J ; ANTEBY, E ;
LIPITZ, S ; ACHIRON, R: Congenital heart defects: natural course and in utero
development. In: *Circulation* Bd. 96 (1997), Nr. 2, S. 550–5
- [60] YAGEL, SIMCHA ; SILVERMAN, NORMAN H. ; GEMBRUCH, ULRICH ; SILVERMAN,
NORMAN H. ; GEMBRUCH, ULRICH: Indications for fetal echocardiography:
screening in low- and high-risk populations, CRC Press (2008), S. 129–148
- [61] YEREBAKAN, CAN ; MURRAY, JOSEPHINE ; VALESKE, KLAUS ; THUL, JOSEF ;
ELMONTASER, HATEM ; MUELLER, MATTHIAS ; MANN, VALESKO ; OSTERMAYER,
STEFAN ; U. A.: Long-term results of biventricular repair after initial Giessen

hybrid approach for hypoplastic left heart variants. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* Bd. 149, J Thorac Cardiovasc Surg (2015), Nr. 4, S. 1112–20; discussion 1120-2.e2

- [62] YÖRÜKER, UYGAR ; AKINTÜRK, HAKAN: Giessen Procedure as Comprehensive Stage II Palliation With Aortic Arch Reconstruction After Hybrid Bilateral Pulmonary Artery Banding and Ductal Stenting for Hypoplastic Left Heart Syndrome. In: *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery. Pediatric cardiac surgery annual* Bd. 21, Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu (2018), S. 19–27

12. Publikationsverzeichnis

- [55] WOLTER, A. ; HOLTMANN, H. ; KAWECKI, A. ; DEGENHARDT, J. ; ENZENSBERGER, C. ; GRAUPNER, O. ; AKINTÜRK, H. ; YEREBAKAN, C. ; U. A.: Perinatal outcomes of congenital heart disease after emergent neonatal cardiac procedures. In: *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* Bd. 31 (2018), Nr. 20

13. Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift