

Pränataldiagnose und Outcome bei kongenital korrigierter Transposition der großen Arterien

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von Willomeit, Steven

geb. in Sondershausen

Gießen 2023

Pränataldiagnose und Outcome bei kongenital korrigierter Transposition der großen Arterien

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von Willomeit, Steven

geb. in Sondershausen

Gießen 2023

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Zentrum für pränatale Medizin und fetale Therapie

Gutachter: Prof. Dr. Axt-Fliedner

Gutachter: Prof. Dr. Akintürk

Tag der Disputation: 09.10.2023

1.	Einleitung	1
1.1.	Über diese Dissertation	1
1.2.	Gesundheit und Normalität	2
1.3.	Anatomie und Kreislaufverhältnisse bei (cc-)TGA	3
1.3.1.	Der normale Blutkreislauf	3
1.3.2.	Der Kreislauf bei kompletter TGA.....	4
1.3.3.	Der Kreislauf bei cc-TGA	5
1.3.4.	Embryologie und Anatomie der cc-TGA	6
1.3.5.	Das Reizleitungssystem bei cc-TGA.....	9
1.4.	Klinik und Prognose der cc-TGA.....	10
1.4.1.	Assoziierte Herzfehlbildungen	10
1.4.2.	Ausprägungsgrade klinischer Symptome	13
1.4.3.	Klinisch-diagnostische Befunde bei cc-TGA.....	14
1.4.4.	Differentialdiagnosen	16
1.5.	Therapie der cc-TGA	18
1.5.1.	Palliative Verfahren.....	18
1.5.2.	Physiologische Korrektur	20
1.5.3.	Anatomische Korrektur	20
2.	Methoden.....	23
2.1.	Studiendesign	23
2.2.	Erfassung klinischer Parameter	24
2.2.1.	Demografische Daten	24
2.2.2.	Daten zur Schwangerschaft	24
2.2.3.	Pränataldiagnostische Daten	24
2.2.4.	Geburtsparameter	25
2.2.5.	Nachverfolgung	25

2.3.	Pränatale Ultraschalluntersuchung	26
2.3.1.	Eingesetzte Ultraschallgeräte	26
2.3.2.	Die standardisierte fetale Echokardiographie	26
2.3.3.	Sonografische Diagnosekriterien für die cc-TGA.....	33
2.4.	Statistische Methoden	34
2.4.1.	Tabellarische Datenerfassung	34
2.4.2.	Elektronische Datenverarbeitung	37
2.4.3.	Konfidenzintervalle	37
3.	Ergebnisse.....	39
3.1.	Studienpopulation und bestätigte cc-TGA-Fälle.....	39
3.1.1.	Aborte.....	39
3.1.2.	Postnatale Diagnosebestätigung bei Lebendgeburten	40
3.1.3.	Bestätigte cc-TGA-Fälle gesamt	40
3.2.	Schwangerschaft und Geburt	42
3.2.1.	Maternale Parameter	42
3.2.2.	Genetische Parameter	42
3.2.3.	Risikofaktoren während der Schwangerschaft.....	43
3.2.4.	Postnatale Parameter bei Lebendgeburt	44
3.3.	Assoziierte Fehlbildungen.....	45
3.4.	Outcome	47
3.4.1.	Nachverfolgung des postnatalen Überlebens	47
3.4.2.	Operationen	48
4.	Diskussion	50
4.1.	Outcome und Überleben.....	50
4.2.	Assoziierte kardiale, extrakardiale und genetische Anomalien	51
4.3.	Methodenkritik	53

4.4.	Ausblick	55
5.	Zusammenfassung	56
6.	Summary.....	57
7.	Abkürzungsverzeichnis	58
8.	Abbildungsverzeichnis	60
9.	Tabellenverzeichnis	61
10.	Literaturverzeichnis	62
11.	Anhang	69
12.	Publikationsverzeichnis	82
13.	Erklärung zur Dissertation.....	83
	Ehrenwörtliche Erklärung	83
14.	Danksagung	84

1. Einleitung

1.1. Über diese Dissertation

Bei der kongenital korrigierten Transposition der großen Arterien (cc-TGA, engl. „congenitally corrected transposition of the great arteries“) handelt es sich um eine seltene angeborene Fehlbildung des Herzens mit einer Prävalenz von 0,15 auf 100 000 Lebendgeburten, womit sie ca. 0,1% der angeborenen Herzfehler ausmacht.¹ Erstbeschreiber dieses Herzfehlers war Claus von Rokitansky im Jahr 1875.²

Aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung existieren aktuell nur wenige Publikationen über pränatal diagnostizierte Fälle von cc-TGA, welche hauptsächlich aus Fallberichten³ oder Studien mit geringerer Patientenzahl⁴ bestehen.

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation sollen Fälle dieser Fehlbildung aus sieben europäischen Zentren für Pränataldiagnostik systematisch erfasst und retrospektiv analysiert werden, um Hinweise auf mögliche Korrelationen zwischen klinischen und echokardiografischen Befunden sowie Outcome-Parametern zu finden. Die Ergebnisse dieser Fallserie soll zur Hypothesenbildung für weiterführende Studien dienen, um die Behandlung von Neugeborenen mit cc-TGA in Zukunft zu verbessern.

Während des Erstellens dieser Dissertation veröffentlichten wir bereits einen Zeitschriftenaufsatz in „Ultraschall in der Medizin“ (Thieme-Verlag Stuttgart) unter dem Titel „Prenatal Diagnosis and Outcome of Congenital Corrected Transposition of the Great Arteries – A Multicenter Report of 69 Cases“.

¹ vgl. Fyler et al., 1980, S. 375–461.

² vgl. Schumacher et al., 2008, S. 402.

³ vgl. McEwing und Chaoui, 2004, S. 68–72; vgl. Pradhan und Strainic, 2020, S. 510–512; vgl. Rodriguez et al., 2005, S. 1163–1166; vgl. Shima et al., 2009, S. 557–559.

⁴ vgl. Krumholz et al., 2021, S. 1469–1481; vgl. Paladini et al., 2006, S. 281–285; vgl. Sharland et al., 2005, S. 1453–1458; vgl. Wan et al., 2009, S. 1276–1279.

1.2. Gesundheit und Normalität

Im alltäglichen Sprachgebrauch sind Adjektive wie „krank“, „krankhaft“, „abnormal“ oder „unnormal“ häufig negativ besetzt und haben einen abwertenden Charakter. Eine Definition des Gesundheitsbegriffes ist zudem nicht trivial, es existieren verschiedene Auffassungen und Sichtweisen.⁵ Die World Health Organization (WHO) beispielsweise definiert in ihrer Satzung Gesundheit als den „Zustand des vollständigen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlergehens und nicht nur als das Fehlen von Krankheit oder Gebrechen“⁶.

Ein zentrales Thema der vorliegenden Dissertation sind Fehlbildungen des Herzens, welche für sich genommen als Abweichungen vom „Normalzustand“ definiert sind. Dieser wiederum basiert auf objektivierbaren statistischen Daten einer vergleichbaren Allgemeinheit gemäß des „biostatistischen Gesundheitsmodells“ nach Boorse.⁷ Eine Abweichung von diesem Normalzustand muss allerdings, entgegen des oben genannten Modells, nicht zwangsläufig ein subjektiv-klinisches Symptom bzw. ein Leiden nach sich ziehen⁸, etwa beim Situs inversus (siehe Kapitel 1.4.1), sodass die Begriffe des „Normalen“ und „Abnormalen“ in dieser Arbeit nicht synonym zu „Gesundheit“ und „Krankheit“ zu verstehen sind.

⁵ vgl. Hick und Gommel, 2007, S. 229–234; vgl. Hurrelmann und Franzkowiak, 2015.

⁶ WHO, 2020, S. 6 (übersetzt).

⁷ vgl. Boorse, 1997, S. 1–134.

⁸ vgl. Hick und Gommel, 2007, S. 229–234.

1.3. Anatomie und Kreislaufverhältnisse bei (cc-)TGA

1.3.1. Der normale Blutkreislauf

Bei normalen Verhältnissen, wie in Abbildung 1 gezeigt, wird das venöse Blut aus dem Körper zunächst aus den Hohlvenen in den rechten Vorhof geleitet. Von dort aus gelangt das Blut in den rechten Ventrikel, wo es unter Kontraktion in die Pulmonalarterie gepumpt wird. Nach Anreicherung mit Sauerstoff in der Lunge wird das Blut über die Pulmonalvenen in den linken Vorhof transportiert. Anschließend gelangt es in den linken Ventrikel, aus welchem es über die Aorta in die Arterien des gesamten Körpers gepumpt wird. Diese Kreislaufverhältnisse stellen sich beim Menschen normalerweise unmittelbar nach der Geburt durch Belüftung der Lungen und Verschluss des Foramen ovale und des Ductus arteriosus ein.⁹

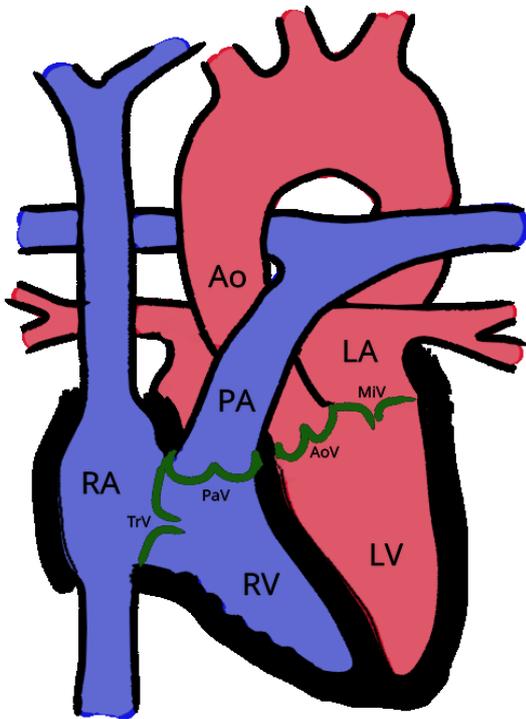


Abbildung 1: Schematische Zeichnung des gesunden Herzens. LA/RA: linker/rechter Vorhof. LV/RV linker/rechter Ventrikel. Ao: Aorta. PA: Pulmonalarterie. AoV: Aortenklappe. PaV: Pulmonalklappe. MiV: Mitralklappe. TrV: Trikuspidalklappe.

⁹ vgl. Schünke et al., 2015, S. 10–20.

1.3.2. Der Kreislauf bei kompletter TGA

Eine Transposition der großen Arterien (TGA, engl. „transposition of the great arteries“) bezeichnet dem Namen nach die vertauschte Anlage von Aorta und Pulmonalarterie, sodass die Aorta aus dem rechten Ventrikel und die Pulmonalarterie aus dem linken Ventrikel hervorgeht. Dieser Umstand wird auch als ventrikuloarterielle Diskordanz bezeichnet. Räumlich gesehen können die beiden Ventrikel ebenfalls verschoben sein, allerdings sind sie über ihre Morphologie, etwa die Wanddicke, eindeutig als rechter bzw. linker Ventrikel zu identifizieren. Deshalb wird im Folgenden jeweils vom morphologisch rechten Ventrikel (MRV) bzw. morphologisch linken Ventrikel (MLV) gesprochen.¹⁰

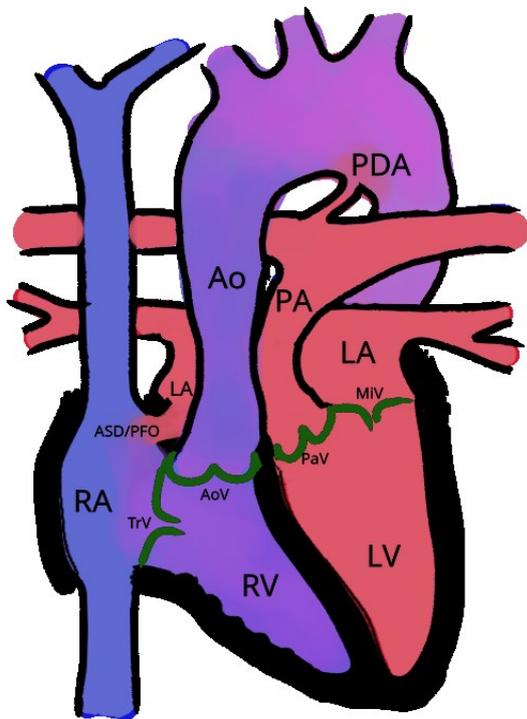


Abbildung 2: Schematische Zeichnung eines Herzens mit kompletter TGA und PDA sowie PFO oder ASD. LV/RV: linker/rechter Ventrikel. LA/RA: linkes/rechtes Atrium. Ao: Aorta. PA: Pulmonalarterie. AoV: Aortenklappe. PaV: Pulmonalklappe. MiV: Mitralklappe. TrV: Trikuspidalklappe. PDA: persistierender Ductus arteriosus Botalli. PFO: persistierendes Foramen ovale. ASD: Vorhofseptumdefekt.

Liegt diese Fehlbildung isoliert vor, so handelt es sich um eine komplette TGA. Unter der Annahme, dass keine weiteren Normabweichungen vorliegen, würde das Blut des

¹⁰ vgl. Gembruch et al., 2013, S. 185–186.

Körperkreislaufes aus den Hohlvenen über den rechten Vorhof und den MRV in die Aorta und damit zurück in den Körper gepumpt werden, des Weiteren gelänge das Blut aus den Lungen durch die Pulmonalvenen über den linken Vorhof und den MLV in die Pulmonalarterien und damit zurück in die Lunge. Körper- und Lungenkreislauf wären in diesem Fall also parallel geschaltet. Diese Verhältnisse sind mit dem Leben nicht vereinbar, da kein Sauerstoff aus der Lunge in der Körperperipherie ankommen würde.¹¹ Daher werden bei Patient/innen mit kompletter TGA für gewöhnlich Verbindungen zwischen diesen beiden Kreisläufen in Form von weiteren kardialen Fehlbildungen gefunden, beispielsweise ein persistierender Ductus Arteriosus Botalli (PDA) als Verbindung zwischen den Pulmonalarterien und der Aorta und/oder ein persistierendes Foramen ovale (PFO) bzw. ein Vorhofseptumdefekt (ASD, engl. „atrial septal defect“) als Verbindung zwischen linkem und rechtem Vorhof (siehe Abbildung 2).

1.3.3. Der Kreislauf bei cc-TGA

Wenn zusätzlich zur oben beschriebenen ventrikuloarteriellen Diskordanz auch eine atrioventrikuläre Diskordanz vorliegt, das heißt, die Verbindungen zwischen den Vorhöfen und den Ventrikeln ebenfalls vertauscht sind, dann spricht man von einer (kongenital) korrigierten Transposition, einer cc-TGA, siehe Abbildung 3. In diesem Fall ist der MLV mit dem rechten Vorhof verbunden und erhält damit das Blut des Körperkreislaufs aus den Hohlvenen, welches er über die Lungenarterien in den Lungenkreislauf pumpt. Dort kann es mit Sauerstoff angereichert werden und gelangt über die Lungenvenen und den linken Vorhof in den mit diesem verbundenen MRV, welcher es über die Aorta in den Körperkreislauf pumpt. Damit wird im Gegensatz zu den Verhältnissen bei der kompletten TGA ein Blutkreislauf hergestellt, der mit dem Leben prinzipiell vereinbar ist, da sowohl Körperperipherie als auch Lungen an den selben Kreislauf angeschlossen sind. Durch die atrioventrikuläre Diskordanz wird die ventrikuloarterielle Diskordanz also anatomisch „korrigiert“.¹²

¹¹ vgl. Gembruch et al., 2013, S. 185–186.

¹² vgl. Gembruch et al., 2013, S. 185–186.

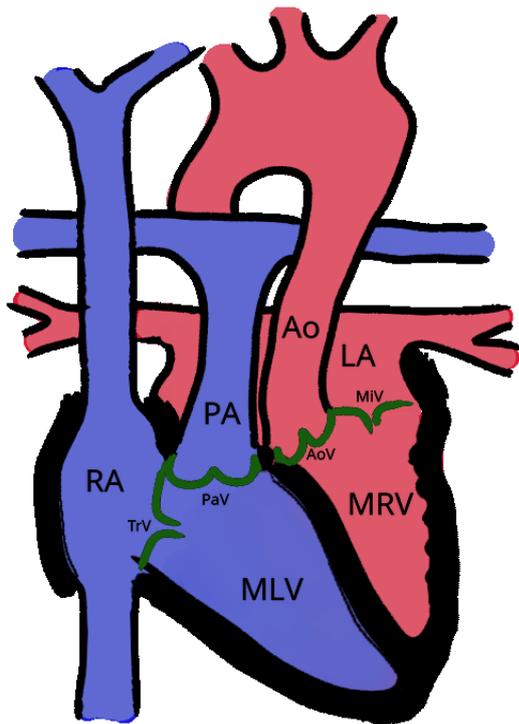


Abbildung 3: Schematische Zeichnung eines Herzens mit cc-TGA. LA/RA: linker/rechter Vorhof. MLV/MRV morphologisch linker/rechter Ventrikel. Ao: Aorta. PA: Pulmonalarterie. AoV: Aortenklappe. PaV: Pulmonalklappe. MiV: Mitralklappe. TrV: Trikuspidalklappe.

Mit der Inversion der Ventrikel sind auch die atrioventrikulären (AV-) Klappen in ihrer Position vertauscht, sodass die Trikuspidalklappe zwischen linkem Vorhof und MRV liegt und unter Systemdruck steht, während die Mitralklappe zwischen rechtem Vorhof und MLV liegt, siehe Abbildung 3.¹³ Dies ist sowohl für die Pathophysiologie von eventuellen assoziierten Klappenvitien (siehe Kapitel 1.4.1) als auch für die (pränatale) Ultraschall-Diagnostik der cc-TGA (siehe Kapitel 2.3) relevant.

1.3.4. Embryologie und Anatomie der cc-TGA

Bei der embryonalen Entwicklung des Herzens kommt es in der dritten Gestationswoche zur Ausbildung des sogenannten Herzschlauchs aus Mesoderm. Dieser besteht aus mehreren hintereinanderliegenden Auswölbungen, dem Sinus venosus als primitiven Einstromtrakt, dem primitiven Atrium communis, dem primitiven Ventriculus communis, dem Bulbus cordis und dem Truncus arteriosus als primitiven Ausstromtrakt (siehe Abbildung 4a). In der vierten Gestationswoche bilden der

¹³ vgl. Schumacher et al., 2008, S. 401.

Ventriculus communis und der Bulbus cordis die U-förmige Bulboventrikularschleife aus, welche im Normalfall nach rechts klappt (wie Abbildung 4c), man spricht von einem „D-Loop“ (dextro-Loop, lat. rechts).¹⁴ Selten kippt diese Schleife dagegen nach links, man spricht von einem „L-Loop“ (laevo-Loop, lat. links). Dadurch befindet sich der MRV nach abgeschlossener Embryonalentwicklung des Herzens auf der linken Herzseite, was zum Beispiel bei Dextrokardie, Situs inversus (siehe Kapitel 1.4.1), (cc-)TGA oder einer Kombination dieser Anomalien der Fall ist.¹⁵

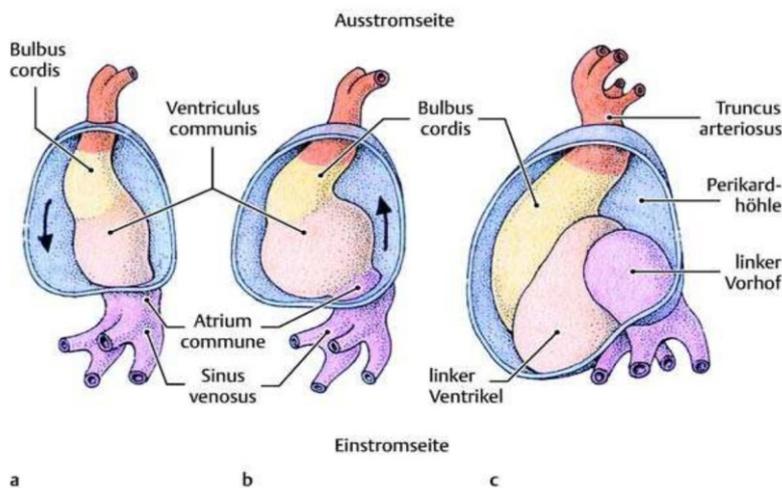


Abbildung 4: Entwicklung der Herzzschleife in der Normvariante (Situs solitus und D-Loop). a: 21. Tag. b: 22. Tag. c: 25. Tag.¹⁶

Bei einem normal angelegten Herzen überkreuzen sich Aorta und Pulmonalarterie (siehe Abbildung 1 auf Seite 3). Sowohl bei kompletter TGA als auch bei cc-TGA verlaufen die großen Arterien stattdessen parallel zueinander. Verläuft hierbei die Aorta rechts der Pulmonalarterie, so spricht man von einer Dextro-Transposition (D-TGA), welche in Kombination mit einem D-Loop bei kompletter TGA den häufigsten Fall ausmacht. Liegt die Aorta dagegen links von der Pulmonalarterie, so liegt eine Laevo-Transposition (L-TGA) vor.¹⁷

¹⁴ vgl. Ulfig, 2009, S. 81–88.

¹⁵ vgl. Maldjian und Saric, 2007, 39–49.

¹⁶ Abbildung aus Brand-Saberi, 2023, S. 83. © Georg Thieme Verlag KG.

¹⁷ vgl. Schumacher et al., 2008, S. 384–400.

Die häufigste anatomische Konfiguration der cc-TGA (84,4%¹⁸) ist ein linksseitig gelegener MRV (L-Loop) sowie eine links anterior aus diesem entspringende Aorta, welche links der Pulmonalarterie liegt (L-TGA). In selteneren Fällen kann die Aorta auch rechts der Pulmonalarterie verlaufen (D-TGA, 6,2%¹⁹), hierbei sind die Ventrikel so zueinander verdreht, dass der MRV links anterior des MLV liegt. In beiden Konfigurationen liegt ein Situs solitus vor (siehe Kapitel 1.4.1).

In den übrigen Fällen von cc-TGA (9,4%²⁰) liegt dagegen ein Situs inversus mit rechtsthorakaler Herzlage in Kombination mit einem rechtsseitig liegenden MRV (D-Loop) und einer rechts von der Pulmonalarterie verlaufenden Aorta (D-TGA) vor. Die theoretisch denkbare Variante einer L-TGA bei Situs inversus (entsprechend der selteneren D-TGA bei Situs solitus) ist bisher nicht beschrieben worden.²¹

In Abbildung 5 sind die vier anatomisch denkbaren Varianten sowie deren Häufigkeit in einer Studie aus 32 Fällen²² dargestellt.

¹⁸ vgl. Allwork et al., 1976, S. 910–923.

¹⁹ vgl. Allwork et al., 1976, S. 910–923.

²⁰ vgl. Allwork et al., 1976, S. 910–923.

²¹ vgl. Schumacher et al., 2008, S. 400.

²² vgl. Allwork et al., 1976, S. 910–923.

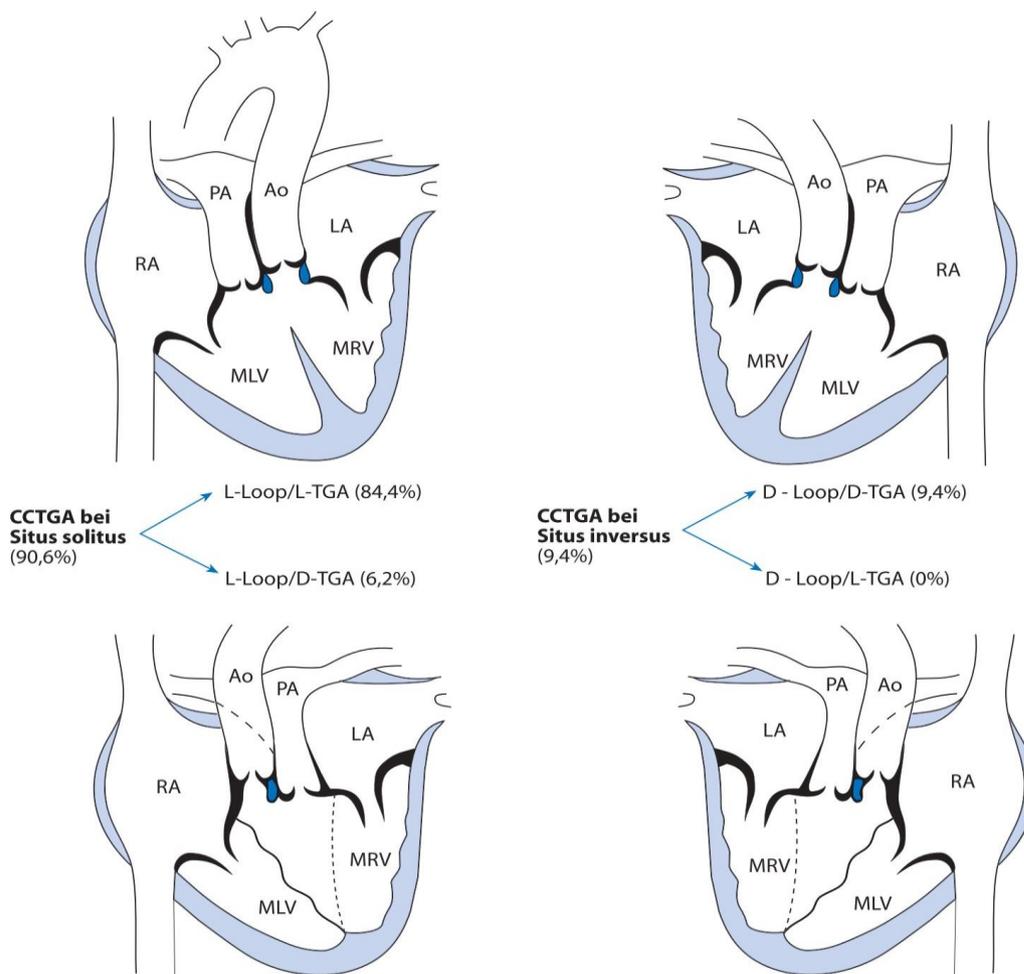


Abbildung 5: Einteilung der CCTGA nach morphologischen Kriterien, Häufigkeit unter 32 Patienten.²³ MLV/MRV: morphologisch linker/rechter Ventrikel. LA/RA: linkes/rechtes Atrium. Ao: Aorta. PA: Pulmonalarterie²⁴

1.3.5. Das Reizleitungssystem bei cc-TGA

Bei der cc-TGA liegt der AV-Knoten im Vergleich zum normalen Herzen eher anterior-lateral und das His-Bündel verläuft anterior der Pulmonalklappe. Diese Veränderungen können den Weg der Erregungsausbreitung sowohl zwischen Sinus- und AV-Knoten als auch innerhalb des His-Bündels verlängern, was die häufig assoziierten Herzrhythmusstörungen erklärt (siehe Kapitel 1.4.1). Außerdem stellt die veränderte Anatomie eine Herausforderungen bei Operationen dar.²⁵

²³ vgl. Allwork et al., 1976, S. 910–923.

²⁴ Abbildung aus Schumacher et al., 2008, S. 401. *Reproduced with permission from Springer Nature*

²⁵ vgl. Schumacher et al., 2008, S. 400.

1.4. Klinik und Prognose der cc-TGA

1.4.1. Assoziierte Herzfehlbildungen

Aufgrund der annähernd physiologischen Kreislaufverhältnisse wird eine isolierte cc-TGA häufig, wenn überhaupt, erst im späteren Leben auffällig.²⁶ Dieser Fall liegt allerdings nur bei 7-9% der Patient/innen mit cc-TGA vor, deutlich häufiger ist das Vorliegen weiterer assoziierter Herzfehlbildungen.²⁷ Zur Einschätzung der klinischen Schwere und damit der Prognose von Patient/innen mit cc-TGA ist es entscheidend, die assoziierten Herzfehler zu betrachten. Im Rahmen dieser Dissertation wurden folgende Fehlbildungen bzw. Abweichungen von der Norm berücksichtigt:

Kein Situs solitus. Als „Situs solitus“ wird die reguläre Lage der Thorax- und Bauchorgane bezeichnet. Angeborene Abweichungen davon bezeichnet man als „Situs inversus totalis“ bzw. „Situs ambiguus“, je nachdem ob alle oder nur ein Teil der Organe sich im Vergleich zum Normalzustand auf der gegenüberliegenden Körperhälfte befinden. Diese Lageanomalie hat für gewöhnlich keinerlei Krankheitswert.²⁸

Keine Lävokardie. Parallel dazu bezeichnet „Lävokardie“ die reguläre Anlage des Herzens auf der linken Seite des Thorax. „Dextrokardie“ bzw. „Mesokardie“ liegt vor, wenn das Herz im Rahmen der embryonalen Entwicklung in der rechten Thoraxhälfte bzw. mittig im Thorax zu liegen kommt. Davon abzugrenzen ist eine sekundäre Verlagerung des Herzens, etwa durch Hypoplasie der rechten Lunge oder eine Zwerchfellhernie. Dextro- oder Mesokardie kann im Rahmen eines situs inversus oder isoliert vorliegen und ist ebenfalls im Allgemeinen asymptomatisch.²⁹

Obstruktion des aortalen Ausflustraktes (AOTO, engl. „aortal outflow tract obstruction“). Wichtigste Ursache einer AOTO ist die Aorten(klappen)stenose (AS). Bei einer angeborenen AS im Gegensatz zur im höheren Alter (über 70 Jahre) häufigen erworbenen Form³⁰ handelt es sich hauptsächlich um eine Folgeerscheinung einer bikuspiden (seltener unikuspiden) Aortenklappe, welche mit einer Prävalenz von

²⁶ vgl. Anderson und Weinberg, 2005, S. 76–87.

²⁷ vgl. Schumacher et al., 2008, S. 400.

²⁸ vgl. Spoon, 2001, S. 59–63.

²⁹ vgl. Maldjian und Saric, 2007, 39–49.

³⁰ vgl. Mewis et al., 2006, S. 308–309.

0,9-2,0% die häufigste kongenitale Herzfehlbildung in der Gesamtbevölkerung darstellt.³¹ Darüberhinaus gibt es auch subvalvuläre Ursachen einer AOTO, siehe unten.

Obstruktion des pulmonalen Ausflusstraktes (POTO, engl. pulmonal outflow tract obstruction). In der Literatur taucht eher der Begriff der Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (RVOTO, engl. right ventricular outflow tract obstruction) auf, da aber bei der cc-TGA nicht der rechte Ventrikel sondern der MLV in die Pulmonalarterie mündet, handelt es sich entsprechend um eine linksventrikuläre Ausflusstraktobstruktion (LVOTO, engl. left ventricular outflow tract obstruction). Um begriffliche Klarheit zu verschaffen wird in dieser Dissertation daher der Begriff der POTO verwendet, wenn es sich um ein Herz mit cc-TGA handelt. Die häufigste Ursache einer RVOTO allgemein ist gemäß Literatur eine Stenose der Pulmonalklappe bzw. Pulmonal(klappen)stenose (PS). Darüberhinaus kann die Ursache auch supra-valvulär sein, zum Beispiel bei Stenose der Pulmonalarterie.³² Beide Pathophysiologien sind auch entsprechend für eine POTO bei cc-TGA plausibel. Eine subvalvuläre RVOTO dagegen, wie sie etwa im Rahmen der Ebstein-Anomalie auftreten kann (siehe unten), entspricht bei einer cc-TGA einer AOTO.³³

Ventrikelseptumdefekt (VSD). In ca. 78% der Fälle mit cc-TGA liegt ein VSD vor.³⁴ Dieser gilt als hämodynamisch relevant und damit dringend therapiebedürftig, wenn er einen Links-Rechts-Shunt herstellt, mit der Folge einer erheblichen Druck- und Volumenbelastung der Lungengefäße, sowie einer Volumenbelastung des linken Vorhofs und des linken Ventrikels (bzw. des MRV bei cc-TGA). Der Verschluss kann interventionell oder chirurgisch erfolgen.³⁵ Bei Nichtkorrektur des Links-Rechts-Shunts kommt es zur sogenannten Eisenmenger-Reaktion, einer irreversiblen Fluss-Umkehr zu einem Rechts-Links-Shunt aufgrund eines erheblichen Anstiegs des pulmonalarteriellen Widerstands mit der Folge einer chronischen Zyanose. Heutzutage treten Eisenmenger-Reaktionen im deutschsprachigen Raum allerdings eher selten auf, da die ursächlichen Herzvitien meist rechtzeitig erkannt und entsprechend therapiert werden.³⁶

³¹ vgl. Schumacher et al., 2008, S. 175–185.

³² vgl. Schumacher et al., 2008, S. 267–277.

³³ vgl. Schumacher et al., 2008, S. 244–253.

³⁴ vgl. Allwork et al., 1976, S. 910–923.

³⁵ vgl. Erdmann, 2011, S. 406–408.

³⁶ vgl. Erdmann, 2011, S. 423–424.

Herzrhythmusstörungen (HRS). Ein partieller oder kompletter AV-Block ist die häufigste Arrhythmie bei Patient/innen mit cc-TGA, bei nur 38% der 6- bis 7-jährigen liegt eine normale AV-Überleitung vor.³⁷ Zusätzlich kann es zu Vorhofdysrhythmien, paroxysmalen Tachykardien (meist im Rahmen eines Wolff-Parkinson-White-Syndroms [WPW-Syndroms]), Vorhofflattern und -flimmern sowie supraventrikulären (SVES) und ventrikulären Extrasystolen (VES) kommen.³⁸ Ursächlich für die häufigen Reizleitungsstörungen ist am ehesten die atypische Lage von Sinus- und AV-Knoten sowie His-Bündel zueinander aufgrund der anatomischen Veränderungen im Rahmen der cc-TGA selbst sowie der assoziierten Herzfehler, insbesondere des VSD. Meist äußern sich die HRS trotz angeborener Ursache erst mit zunehmendem Alter.³⁹

Anomalien der Trikuspidalklappe. Bei der Ebstein-Anomalie ist die Trikuspidalklappe in unterschiedlichem Ausmaß mit dem Endokard des rechten Ventrikels verwachsen, mit der Folge einer entsprechend unterschiedlich schweren Trikuspidalinsuffizienz (TI) und Entleerungsstörung des rechten Vorhofs. Bei der cc-TGA kommt es bei einer Ebstein-Anomalie meist entsprechend zur Verwachsung der linken AV-Klappe mit dem MRV. Aufgrund der Verwachsungen mit dem MRV kann es auch zu einer Obstruktion des Ausflusstrakts kommen, bei cc-TGA entsprechend zu einer AOTO.⁴⁰ Eine Trikuspidalatresie dagegen bezeichnet die rudimentäre Anlage oder Aplasie der Trikuspidalklappe mit der Folge einer fehlenden Verbindung zwischen rechtem Vorhof (bzw. linkem Vorhof bei cc-TGA) und (morphologisch) rechtem Ventrikel. Der Abfluss des venösen Blutes aus dem Körperkreislauf erfolgt durch ein PFO (66% der Fälle) oder einen ASD in den linken Vorhof (bzw. rechten Vorhof bei cc-TGA). Diese komplexe Fehlbildung hat eine schlechte Prognose mit einer durchschnittlichen Lebenserwartung ohne Operation von 5,8 Jahren und bedarf daher häufig einer operativen Korrektur.⁴¹

Aortenisthmusstenose (CoA, lat. coarctatio aortae). Der Aortenisthmus ist die physiologische Engstelle zwischen Abgang der Arteria subclavia sinister und dem Übergang des transversen Aortenbogens in die Aorta descendens. Eine deutliche

³⁷ vgl. Garson und Gillette, 1981, S. 383–388.

³⁸ vgl. Schumacher et al., 2008, S. 402.

³⁹ vgl. Schumacher et al., 2008, S. 400.

⁴⁰ vgl. Schumacher et al., 2008, S. 244–245.

⁴¹ vgl. Schumacher et al., 2008, S. 253–267.

Reduktion des Lumens auf 25-30% des Durchmessers der Aorta ascendens bezeichnet man als CoA. Bei der isolierten Form sind eine Druckbelastung des linken Ventrikels (bzw. des MRV bei cc-TGA) sowie eine arterielle Hypertonie häufige Folgeerscheinungen, die Lebenserwartung beträgt ohne Therapie 30-35 Jahre.⁴² Eine komplexe CoA geht zusätzlich mit weiteren kardiovaskulären Fehlbildungen, vor allem einem VSD, einher und hat eine deutlich schlechtere Prognose mit einer Sterblichkeit von 90% im ersten Lebensjahr ohne Therapie. Beide Formen können sowohl interventionell als auch operativ korrigiert werden⁴³

Ventrikelhypoplasie. In der Literatur ist vor allem das Hypoplastische Linksherzsyndrom ein Begriff. Hierbei führt die fehlende Anlage oder der (nahezu) vollständige Verschluss der Aortenklappe unter anderem zu einer Hypoplasie des linken Ventrikels.⁴⁴ Im Falle einer cc-TGA ist die Aortenklappe allerdings mit dem MRV verbunden, daher sollte bei gleicher Pathogenese eher eine Hypoplasie des rechten Ventrikels zu erwarten sein. Bei Patient/innen ohne cc-TGA ist eine Rechtsherzhypoplasie dagegen sehr selten und wird in der Literatur etwa als Folge einer schweren PS erwähnt.⁴⁵ Im Falle einer cc-TGA ließe sich dies wiederum auf die Hypoplasie des MLV übertragen.

1.4.2. Ausprägungsgrade klinischer Symptome

Nach Schumacher⁴⁶ lassen sich Patient/innen mit cc-TGA in die folgenden vier Gruppen unterteilen, welche das Vorhandensein assoziierter Herzfehler und daraus resultierende klinische Symptome berücksichtigt:

- **Gruppe I:** Asymptomatische Patient/innen ohne assoziierte Herzfehlbildungen oder mit nur geringgradiger Aorteninsuffizienz (AI) entsprechen einem Anteil von 11% aller cc-TGA-Fälle.
- **Gruppe II:** Patient/innen mit PS, ohne VSD und mit oder ohne zusätzlichen Ostium-secundum-Defekt des Vorhofseptums machen 5,5% der Fälle aus.

⁴² vgl. Schumacher et al., 2008, S. 213–223.

⁴³ vgl. Schumacher et al., 2008, S. 223–230.

⁴⁴ vgl. Schumacher et al., 2008, S. 190–198.

⁴⁵ vgl. Schumacher et al., 2008, S. 267–277.

⁴⁶ vgl. Schumacher et al., 2008, S. 402.

- **Gruppe III:** Ein VSD mit begleitender Herzinsuffizienz oder pulmonaler Hypertonie, je nach Defektgröße, liegt bei 41% der Patient/innen vor.
- **Gruppe IV:** Ist ein VSD mit einer hämodynamisch wirksamen PS kombiniert, so entsteht die Hämodynamik einer Fallot-Tetralogie, welche bei 42,5% der Patient/innen vorliegt.

Patient/innen der **Gruppe I** scheinen die beste Prognose und, zumindest bis zum jungen Erwachsenenalter, eine normale körperliche Belastbarkeit und keine erhöhte Mortalität aufzuweisen.⁴⁷ Die Prognose dieser zunächst asymptomatischen Patient/innen wird jedoch durch das Auftreten von Dysarrhythmien, fortschreitender Mitralinsuffizienz (MI), Dysfunktion des MRV oder infektiöser Endokarditis im Verlauf beeinträchtigt.⁴⁸

Unter den anderen drei Gruppen scheint die **Gruppe III** mit isoliertem größeren VSD im Vergleich zu den **Gruppen II** und **IV** die ungünstigste Prognose zu haben, da sich hier insbesondere eine frühzeitige pulmonale Hypertonie entwickeln kann.⁴⁹

Im Vergleich dazu wird eine komplette TGA je nach Vorliegen weiterer assoziierter Herzfehler, insbesondere eines VSD, überwiegend mit einer zentralen Zyanose, einer fortschreitenden Herzinsuffizienz oder beidem einhergehen.⁵⁰

1.4.3. Klinisch-diagnostische Befunde bei cc-TGA

Die Befunde in klinischen und apparativen Untersuchungen bei Kindern und Erwachsenen mit cc-TGA werden durch die besondere Anatomie des Herzens sowie durch assoziierte Herzfehler bestimmt.

Bei der **Auskultation** fällt regelmäßig ein betonter zweiter Herzton im zweiten Intercostalraum links parasternal auf, der Schlusston der dort liegenden Aortenklappe. Im zweiten Intercostalraum rechts parasternal lässt sich dagegen ein meist leiser oder ganz fehlender Pulmonalklappenschlusston hören. Die Auskultationsorte der verschiedenen Herzklappen sind aufgrund der anatomischen Besonderheiten verändert, was leicht zu Fehlinterpretationen von Herzgeräuschen führen kann.⁵¹

⁴⁷ vgl. Friedberg und Nadas, 1970, S. 1053–1059; vgl. Presbitero et al., 1995, S. 57–59.

⁴⁸ vgl. Schumacher et al., 2008, S. 407–408.

⁴⁹ vgl. Schumacher et al., 2008, S. 407–408.

⁵⁰ vgl. Schumacher et al., 2008, S. 384–400.

⁵¹ vgl. Schumacher et al., 2008, S. 405.

Das **EKG** zeigt bei isolierter cc-TGA (Gruppe I nach Schumacher) einen Linkslagety, je nach vorliegenden assoziierten Fehlbildungen kann stattdessen ein Rechtslagety (Gruppen II und IV) oder ein Indifferenz- oder Steiltyp (Gruppe III) beobachtet werden. Die AV-Überleitung ist bzw. wird im Verlauf häufig auffällig, siehe Kapitel 1.4.1. Aufgrund der verdrehten Ventrikel ist die Richtung der initialen Ventrikeldepolarisation verändert, was sich in einer sogenannten Q-Umkehr zeigen kann, also einer Ausbildung von Q-Zacken in den Ableitungen V₁, V₃, III und aVF sowie deren Fehlen in den linksseitigen Brustwandableitungen V₅ und V₆. Des Weiteren finden sich typischerweise positive T-Wellen in allen Brustwandableitungen, wobei die T-Wellen linksseitig (V₅, V₆) abgeflacht sind.⁵²

In der **Echokardiographie** kann aufgrund der Lageveränderung der Ventrikel und der Herzspitze in der normalen Schallkopfposition keine parasternale lange Achse eingestellt werden, was der erste wichtige Hinweis auf eine cc-TGA sein sollte. Es sollte zunächst der viszeroatriale Situs (Situs solitus, Situs ambiguus oder Situs inversus) definiert werden. Anschließend können sowohl die atrioventrikuläre als auch die ventrikuloarterielle Diskordanz nachgewiesen werden, indem linker und rechter Ventrikel anhand ihrer Morphologie (analog zur pränatalen Ultraschalldiagnostik, siehe Kapitel 2.3) unterschieden und ihre Verbindungen zu den Vorhöfen sowie den großen Arterien dargestellt werden. Zusätzlich lassen sich in der Echokardiographie gegebenenfalls assoziierte Herzfehler, zum Beispiel Klappenvitien, feststellen.⁵³

Im **Röntgen-Thorax** können Lageanomalien des Herzens (Dextro- oder Mesokardie) auffallen und den Verdacht auf eine cc-TGA erwecken. Bei Vorliegen einer MI mit lungenvenöser Stauung kann zudem eine vermehrte Lungengefäßzeichnung auffallen. Der Hauptstamm der Pulmonalarterien liegt bei der cc-TGA medial und wird daher auf der Röntgen-Bildgebung weder links noch rechts randbildend, auch nicht bei vermehrtem pulmonalen Flow bei ausgeprägtem Links-Rechts-Shunt oder bei pulmonaler Hypertonie.⁵⁴

⁵² vgl. Schumacher et al., 2008, S. 402.

⁵³ vgl. Schumacher et al., 2008, S. 403–405.

⁵⁴ vgl. Schumacher et al., 2008, S. 402–403.

1.4.4. Differentialdiagnosen

Da die cc-TGA häufig mit weiteren angeborenen Herzfehlern gemeinsam auftritt, ist eine sorgfältige Diagnostik erforderlich, um die einzelnen Bestandteile des klinischen Gesamtbildes zu isolieren.

Die differentialdiagnostischen Überlegungen sollten zum einen das isolierte oder kombinierte Auftreten der typischerweise mit cc-TGA assoziierten Fehlbildungen ohne das Vorliegen einer cc-TGA an sich beinhalten, also beispielsweise einen VSD, eine (valvuläre) PS, eine MI oder einen kongenitalen AV-Block III. Grades.⁵⁵ Zum anderen sind in der Literatur eine Vielzahl weiterer komplexer kardiovaskulärer Fehlbildungen des Herzens beschrieben, welche mit Lageanomalien der Ventrikel oder Ursprungsanomalien der großen Arterien einhergehen, von denen einige differentialdiagnostisch relevante Anomalien im Folgenden kurz vorgestellt werden sollen.

Die **komplette TGA** ohne AV-Diskordanz wurde bereits im Kapitel 1.3.2 beschrieben.

Die **anatomisch korrigierte Malposition der großen Arterien** (ACMGA) wurde 1895 durch Théremin⁵⁶ zuerst beschrieben und 1939 von durch Harris und Farber „anatomisch korrigierte Transposition“⁵⁷ genannt. Zur begrifflichen Abgrenzung zur cc-TGA und zur korrekteren anatomischen Beschreibung wurde 1971 durch Van Praagh stattdessen der Begriff der „Malposition“ vorgeschlagen⁵⁸. Bei der ACMGA befinden sich wie bei der cc-TGA die Pulmonalarterien und die Aorta in abnormer Lage zueinander, allerdings entspringen sie jeweils aus den korrekten morphologischen Ventrikeln, es besteht also ventrikuloarterielle Konkordanz. Das klinische Bild der ACMGA wird wie auch bei der cc-TGA durch die assoziierten Fehlbildungen geprägt, insbesondere auch durch einen VSD. In seltenen Fällen liegt zusätzlich eine atrioventrikuläre Diskordanz vor, man spricht dann von einer diskordanten Form der ACMGA (Häufigkeit: 6%⁵⁹), dabei liegen wie bei der kompletten TGA

⁵⁵ vgl. Schumacher et al., 2008, S. 405.

⁵⁶ vgl. Théremin E, 1895, S. 83.

⁵⁷ vgl. Harris JS und Farber S, 1939, S. 427.

⁵⁸ vgl. van Praagh, 1976, S. 2–4.

⁵⁹ vgl. van Praagh et al., 1975, S. 22.

Kreislaufverhältnisse vor, die nicht mit dem Leben vereinbar sind und der Korrektur durch assoziierte Herzfehler oder einer Operation bedürfen.⁶⁰

Bei einer **isolierten Ventrikelinversion** liegt eine atrioventrikuläre Diskordanz bei ventrikuloarterieller Konkordanz vor. Das bedeutet, dass die Ventrikel in ihrer Lage und ihrer Verbindung zu den Vorhöfen miteinander vertauscht sind, im weiteren Verlauf jedoch die Aorta regulär aus dem MLV und die Pulmonalarterie aus dem MRV entspringt. Auch dieser Kreislauf ist ohne Korrektur durch einen assoziierten Herzfehler oder eine Operation nicht mit dem Leben vereinbar.⁶¹

Als ein **Criss-Cross-Herz** wird das Phänomen beschrieben, dass die Ventrikel eines Herzens durch Rotation entlang der langen Achse in einer abnormalen Lage zueinander befinden.⁶² **Superior-inferiore Ventrikel**, also übereinanderliegende Ventrikel⁶³, dagegen entstehen durch eine Rotation der Ventrikel entlang der horizontalen Achse. Diese beiden Fehlbildungen kommen häufig kombiniert vor. Außerdem können beide Anomalien mit atrioventrikulärer oder ventrikuloarterieller Diskordanz assoziiert sein, müssen es aber nicht.⁶⁴

Bei **Ursprung beider großer Arterien aus dem rechten Ventrikel** (DORV, engl. „double outlet right ventricle“) sind die Semilunarklappen des Aorten- und des Pulmonalostiums zu mehr als der Hälfte oder vollständig dem rechtem Ventrikel zugeordnet. In 97% der Fälle liegt zudem ein VSD und in 47% der Fälle eine PS vor, was die Prognose positiv beeinflusst.⁶⁵

Bei einem **univentrikulärem Herzen** fließt das Blut aus einem gemeinsamen oder zwei getrennten Vorhöfen in einen einzigen Ventrikel, den sogenannten Hauptventrikel. Der zweite Ventrikel ist entweder nur rudimentär angelegt, sodass der Hauptventrikel das Blut auch direkt in die großen Gefäße pumpt, oder er hat eine Verbindung zu einer oder beiden großen Arterien und fungiert als Auslassventrikel, welcher vom Hauptventrikel über einen VSD versorgt wird.⁶⁶

⁶⁰ vgl. Schumacher et al., 2008, S. 409–410.

⁶¹ vgl. van Praagh und van Praagh, 1966, S. 395–406.

⁶² vgl. Anderson, 1982, S. 305–313.

⁶³ vgl. Alday und Juaneda, 1993, S. 238–241.

⁶⁴ vgl. Anderson, 1982, S. 305–313.

⁶⁵ vgl. Schumacher et al., 2008, S. 410–420.

⁶⁶ vgl. Schumacher et al., 2008, S. 423–434.

1.5. Therapie der cc-TGA

Neben konservativer, medikamentöser Therapie von assoziiert auftretenden Herzinsuffizienzen oder Herzrhythmusstörungen, beispielsweise durch Diuretika, Herzglykoside (Digitalisglykoside) oder Antiarrhythmika, steht bei der cc-TGA die chirurgische Therapie im Vordergrund.⁶⁷ Die Indikation zur Operation stellt sich durch das Vorliegen korrekturbedürftiger assoziierter Herzfehler oder eine Insuffizienz des überlasteten MRV bzw. der Trikuspidalklappe. Bei der physiologischen Korrektur, in der Literatur auch als klassische oder konventionelle Korrektur bezeichnet, werden die assoziierten Herzfehler entsprechend versorgt, die vorliegende ventrikuloarterielle und atrioventrikuläre Diskordanz wird aber beibehalten. Seit Ende der 1980er Jahre wird vermehrt das Verfahren einer anatomischen Korrektur angewendet, welches neben der Korrektur assoziierter Herzfehler außerdem den Anschluss des MRV an den Pulmonalkreislauf und des MLV an den Systemkreislauf zum Ziel hat.⁶⁸ Es ist noch nicht abschließend geklärt, welche der beiden Operationsstrategien sich langfristig als günstiger für die Patient/innen erweisen wird.⁶⁹ In bestimmten Fällen können auch palliative Verfahren zum Einsatz kommen.⁷⁰

1.5.1. Palliative Verfahren

Fontan-Palliation. Ist im Rahmen einer cc-TGA ein Ventrikel zu stark atresiert um funktionsfähig zu sein oder sind die Ventrikel nicht mehr chirurgisch voneinander zu trennen, so sollte eine univentrikuläre Zirkulation angestrebt werden. Um eine chronische Zyanose zu vermeiden muss dabei das sauerstoffarme Blut aus dem Körperkreislauf direkt in die Lungenarterien geleitet werden. Dieser auch als Fontan-Zirkulation bezeichnete Kreislauf wird üblicherweise in drei Operationsschritten hergestellt. Die erste, unmittelbar nach der Geburt stattfindende Operation, hat die Kontrolle des pulmonalen Zuflusses zum Ziel. Dazu wird eine aortopulmonale Anastomose, z.B. ein Blalock-Taussig-Shunt, oder eine Pulmonalarterien-Bündelung eingesetzt. In der zweiten Operation, zwischen dem vierten und zehnten Lebensmonat,

⁶⁷ vgl. Schumacher et al., 2008, S. 408.

⁶⁸ vgl. Ziemer und Haverich, 2010, S. 498–499.

⁶⁹ vgl. Duncan, 2003, S. 11–20; vgl. Hörer et al., 2008, S. 391–397; vgl. Imai et al., 2001, S. 16–33; vgl. Langley et al., 2003, S. 1229–1240; vgl. León et al., 2017, S. 707–715; vgl. Rutledge et al., 2002, S. 137–145.

⁷⁰ vgl. Ziemer und Haverich, 2010, S. 498–499.

wird mithilfe einer superioren cavopulmonalen Anastomose, z.B. eines bidirektionalen Glenn-Shunts, die Belastung des Systemventrikels weiter reduziert. Die eigentliche Fontan-Operation oder totale cavopulmonale Anastomose ist der dritte Operations-Schritt, welcher im Alter von 18 bis 24 Monaten durchgeführt wird und bei dem eine Verbindung der Vena cava inferior an die rechte Pulmonalvene erfolgt.⁷¹

Ein **modifizierter Blalock-Taussig-Shunt** ist eine artifizielle Verbindung zwischen der rechten Arteria subclavia bzw. dem Truncus brachiocephalicus und der rechten Pulmonalarterie, welcher über eine mediane Sternotomie und häufig ohne Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine implantiert wird. Es handelt sich also um einen aortopulmonalen Shunt. Der Shunt wird bei hochgradiger PS oder Pulmonalatresie vorbereitend vor einer späteren anatomischen Korrektur eingesetzt oder im Rahmen einer Fontan-Palliation.⁷²

Eine **Bändelung der Pulmonalarterie** (pulmonalarterial banding) bezeichnet die Verengung der Pulmonalarterie mit einem Kunststoffband. Dieses Verfahren hat bei der Therapie der cc-TGA zwei unterschiedliche Anwendungsgebiete. Zum einen kann bei Vorliegen eines VSD eine fixierte pulmonale Hypertonie vermieden werden, überbrückend bis zu einer späteren anatomischen Korrektur. Zum anderen kann bei intaktem Septum der Druck im MLV schrittweise bis auf Systemdruck erhöht werden, um ihn für die Arbeit im Systemkreislauf nach einer anatomischen Korrektur zu „trainieren“.⁷³

Ein **Bidirektionaler Glenn-Shunt** ist ein superiorer cavopulmonaler Shunt, welcher im Rahmen der Fontan-Palliation angewendet wird. Während der Operation wird ein cardiopulmonarer Bypass über eine Herz-Lungen-Maschine eingesetzt sowie in milder Hypothermie gearbeitet. Ein eventuell vorliegender Blalock-Taussig-Shunt wird verschlossen und entfernt. Anschließend wird die Vena cava superior vom rechten Vorhof getrennt, dieser durch eine Naht verschlossen, und die Hohlvene an die rechte Pulmonalarterie anastomosiert.⁷⁴

⁷¹ vgl. Fontan und Baudet, 1971, S. 240–248; vgl. Krane, 2013, S. 33–36.

⁷² vgl. Ziemer und Haverich, 2010, S. 498.

⁷³ vgl. Ziemer und Haverich, 2010, S. 498–499.

⁷⁴ vgl. Salik et al., 2020.

1.5.2. Physiologische Korrektur

Das Ziel dieser auch als klassische oder konventionelle Korrektur bezeichneten Behandlungsstrategie ist die Korrektur assoziierter Herzfehler, wobei der MRV im Systemkreislauf und der MLV im Lungenkreislauf verbleibt, also die eigentliche cc-TGA nicht korrigiert wird. Bei dieser Operation wird nach medianer Sternotomie zunächst ein kardiopulmonaler Bypass angelegt, das Herz mittels kardioplegischer Lösung stillgelegt und unter milder Hypothermie gearbeitet.⁷⁵

VSD-Verschluss. Ein vorliegender VSD kann in der Regel über den rechten Vorhof und die Mitralklappe erreicht und mit einem Patch verschlossen werden. Bei der Nahttechnik sollte auf die Schonung des Reizleitungssystems geachtet und auf der Seite des MRV genäht werden.⁷⁶

POTO-Korrektur. Eine rein valvuläre PS kann durch eine Kommissurotomie behoben werden. Die Korrektur einer Subpulmonalstenose birgt ebenfalls das Risiko der Gefährdung des Reizleitungssystems, die Implantation eines klappentragenden Conduits scheint dabei die effektivste Technik zu sein.⁷⁷

TI. Je nach Morphologie der Trikuspidalklappe kommt entweder eine Rekonstruktion oder die Implantation einer Klappenprothese in Frage.⁷⁸

Kompletter AV-Block. Sowohl im Rahmen der Grunderkrankung als auch aufgrund von notwendigen Operationen kann das Reizleitungssystem geschädigt werden, sodass eine AV-Überleitung nicht mehr möglich ist. In diesen Fällen wird die Implantation eines Herzschrittmachers notwendig, bei Kindern unter einem Gewicht von 15 kg wird ein DDD-System mit epimyokardial aufgenähten Sonden empfohlen.⁷⁹

1.5.3. Anatomische Korrektur

Bei dieser Operationsstrategie wird neben der Korrektur assoziierter Herzfehler eine Wiederherstellung der anatomischen Regelverhältnisse angestrebt, das heißt, dass der MLV und die Mitralklappe sich im Systemkreislauf und der MRV und die Trikuspidalklappe sich im Lungenkreislauf befinden sollten. Mit anderen Worten sollen

⁷⁵ vgl. Ziemer und Haverich, 2010, S. 499–501.

⁷⁶ vgl. Leval et al., 1979, S. 515–526.

⁷⁷ vgl. Doty et al., 1983, 1163–1169.

⁷⁸ vgl. Schumacher et al., 2008, S. 408.

⁷⁹ vgl. Ziemer und Haverich, 2010, S. 501.

sowohl die atrioventrikuläre als auch die ventrikuloarterielle Diskordanz korrigiert werden. Die Korrektur der atrioventrikulären Diskordanz wird auch als Vorhofumkehr bezeichnet und meist in der Technik nach Senning oder nach Mustard durchgeführt. Kombiniert findet eine Korrektur der ventrikuloarteriellen Diskordanz nach Rastelli oder mittels Arterial-Switch-Operation statt.⁸⁰

Vorhofumkehr nach Mustard bzw. Senning. Ziel dieser Operation ist eine Umleitung des systemvenösen Blutes in die Mitralklappe und des lungenvenösen Blutes in die Trikuspidalklappe. Die Operation ist zweizeitig angelegt. In der ersten, frühen Operation wird zunächst das Vorhofseptum in der Technik nach Blalock und Hanlon⁸¹ teilweise reseziert. Die zweite Operation findet üblicherweise im zweiten oder dritten Lebensjahr statt. Bei der Operationstechnik nach Mustard wird das Vorhofseptum komplett reseziert und ein Tunnel aus Patch-Material und Perikard des rechten Vorhofs gebildet, um das systemvenöse Blut in die Mitralklappe zu leiten.⁸² Nach Senning wird stattdessen ein Lappen aus dem Vorhofseptum zur Bildung des Tunneldachs benutzt. Das lungenvenöse Blut wiederum fließt dann, bei beiden Operationstechniken, an dem Tunnel vorbei und durch das resezierte Vorhofseptum in die Trikuspidalklappe.⁸³ Diese Operationstechnik ist zwar komplizierter als jene von Mustard, wird aber unter anderem aufgrund des geringeren Fremdmaterial-Einsatzes bevorzugt. Heute wird meist eine nach Brom modifizierte Variante angewendet, teilweise auch als Senning-Brom-Operation bezeichnet.⁸⁴

Rastelli-Operation. Bei dieser Operation handelt es sich um eine Korrektur der ventrikuloarteriellen Diskordanz auf Ventrikelebene, welche bei cc-TGA in Kombination mit einer Vorhofumkehr durchgeführt und dann **Senning-Rastelli-Operation** genannt wird. Die Voraussetzung für diese Operation ist das Vorliegen eines VSD und einer POTO. Der MLV wird hierbei über einen durch den VSD führenden Tunnelpatch mit der Aorta konnektiert. Die dys- oder hypoplastische Pulmonalklappe wird, wenn vorhanden, verschlossen und stattdessen ein Homo- oder Xenograft einer

⁸⁰ vgl. Ziemer und Haverich, 2010, S. 501–502.

⁸¹ vgl. Blalock und Hanlon, 1950, 1–15.

⁸² vgl. Mustard et al., 1964, S. 953–958.

⁸³ vgl. Senning, 1959, S. 966–980.

⁸⁴ vgl. Quaegebeur et al., 1977, S. 517–524; vgl. Krane, 2013, S. 22–28.

Aorten- oder Pulmonalklappe zur Verbindung des MRV durch Ventrikulotomie zu den Pulmonalarterien eingesetzt.⁸⁵

Arterial-Switch-Operation (ASO). Diese Operation hat ebenfalls eine Korrektur der ventrikuloarteriellen Diskordanz zum Ziel, allerdings auf Ebene der Arterien. Voraussetzung für die Durchführbarkeit dieser Operation ist ein intakter pulmoneller Ausflusstrakt, ansonsten (bei POTO) wird die Rastelli-Operation angewandt. Bei der ASO werden die Aorta und die Pulmonalarterie an den Ostien abgetrennt und so wieder angenäht, dass die Aorta aus dem MLV und die Pulmonalarterie aus dem MRV entspringt. Die größte technische Schwierigkeit besteht dabei darin, die Koronararterien ausreichend zu versorgen. Dafür werden diese zusammen mit einem Stück Pulmonalarterienwand exzidiert und an der Aorta angenäht. Zum Verschluss des dadurch entstandenen Defekts der Pulmonalarterien wird autologes Perikard oder sogar Dura Mater verwendet.⁸⁶ Die Kombination einer Vorhofumkehr-Operation (engl. „atrial switch operation“) und einer ASO, wie sie im Rahmen der anatomischen Korrektur einer cc-TGA häufig eingesetzt wird, wird auch als **Double-Switch-Operation (DSO)** bezeichnet.⁸⁷

⁸⁵ vgl. Rastelli, 1969, S. 1–12; vgl. Krane, 2013, S. 29–30.

⁸⁶ vgl. Yacoub et al., 1976, S. 1112–1114; vgl. Jatene et al., 1975, S. 461–464.

⁸⁷ vgl. Schumacher et al., 2008, S. 408; vgl. Krane, 2013, S. 30–33.

2. Methoden

2.1. Studiendesign

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine internationale multizentrische retrospektive Analyse von zwischen 2002 und 2017 pränatal gestellten Diagnosen einer cc-TGA in den folgenden sieben teilnehmenden Zentren für Pränatalmedizin:

- Bereich für Pränatalmedizin und gynäkologische Sonographie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Gießen, Deutschland
- Abteilung für fetale Kardiologie, Центр дитячої кардіології та кардіохірургії (Ukrainisches Zentrum für Kinderkardiologie und Kinderherzchirurgie), Kiew, Ukraine
- Abteilung für pränatale Kardiologie, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki (Polnisches Muttergedenkkrankenhaus - Forschungsinstitut), Łódź, Polen
- Pränatalpraxis „Praenatal plus“, Köln, Deutschland
- Abteilung für Geburtshilfe und Gynäkologie, Università di Roma Tor Vergata (Tor Vergata Universität Rom), Rom, Italien
- Bereich Pränatale Medizin, Facharzt-Zentrum amedes experts Hamburg, Hamburg, Deutschland
- Pränatalzentrum Stuttgart, Stuttgart, Deutschland

Als primäres Einschlusskriterium wurde der durch die Untersucherin oder den Untersucher in einer pränatalen Ultraschalluntersuchung gestellte Verdacht auf eine cc-TGA gewählt. Eine postnatale Bestätigung der Diagnose cc-TGA war anschließend die Voraussetzung für die Einbeziehung in weiterführende statistische Auswertungen.

2.2. Erfassung klinischer Parameter

Für alle in die Studie eingeschlossenen Fälle wurden aus den in den Pränataldiagnostik-Zentren vorliegenden Daten zahlreiche Parameter zusammengetragen, welche den Verlauf von Schwangerschaft und Geburt, prä- und postnatal diagnostizierte Auffälligkeiten sowie den weiteren Verlauf nach der Geburt widerspiegeln. Zur begrifflichen Klarstellung soll an dieser Stelle noch einmal darauf hingewiesen werden, dass in den eingeschlossenen Zentren zwar die Mütter in der Rolle als Patientinnen zur Pränataldiagnostik erschienen, allerdings in dieser Studie das Augenmerk auf die Kinder mit cc-TGA gelegt wird. Wenn von „Fällen“ oder „Patient/innen“ die Rede ist, ist daher stets der Fötus bzw. das Neugeborene gemeint und nicht die Kindsmutter.

2.2.1. Demografische Daten

Die verschiedenen Fälle sollten mit Bezug auf das jeweilige Zentrum pseudonymisiert und lediglich Geschlecht, Geburtsmonat und –jahr aufgenommen werden.

2.2.2. Daten zur Schwangerschaft

Es sollten das Alter der Mutter und des Vaters zu Beginn der Schwangerschaft erhoben werden. Es sollte erfragt werden, um die wievielte Schwangerschaft der Mutter es sich handelte und wie oft sie bisher entbunden hatte. Außerdem sollte nach Komplikationen im Verlauf der Schwangerschaft gefragt werden, im Einzelnen nach hypertonen Schwangerschaftserkrankungen wie Eklampsie, nach Konsum von Tabak, Alkohol und anderen Noxen, nach relevanten Infektionen wie HIV, Hepatitis B oder Lues sowie nach sonstigen Komplikationen.

2.2.3. Pränataldiagnostische Daten

Die Pränataldiagnostische Untersuchung stellt einen zentralen Fokus in dieser Studie dar. Es sollte zunächst erfasst werden, in welcher Gestationswoche die Diagnose einer cc-TGA erstmals gestellt wurde. Der Karyotyp, falls eine Bestimmung erfolgte, sollte ebenfalls dokumentiert werden, ebenso ob es Abweichungen von einem Situs solitus und einer Laevokardie gab. Im Weiteren wurde das Vorliegen verschiedener assoziierter Herzfehler erhoben, im speziellen einer AOTO, einer POTO, eines VSD, einer HRS, Anomalien der Trikuspidalklappe, CoA und Ventrikelhypoplasie. Zudem wurde erfasst, ob weitere extrakardiale Fehlbildungen vorliegen, namentlich Fehlbildungen der Niere,

des Gastrointestinaltraktes, des zentralen Nervensystems, des muskuloskeletalen Systems, der Sinnesorgane, der Haut oder anderer Organe oder Organsysteme.

2.2.4. Geburtsparameter

Unter der Voraussetzung einer Lebendgeburt sollte die Gestationswoche der Mutter bei Geburt des Kindes, Körpergewicht und –länge sowie der durchschnittliche Apgar-Score nach Geburt erhoben werden. Zudem sollten Geburtskomplikationen erfasst werden. Schließlich wurde erhoben, ob sich die Diagnose einer cc-TGA postnatal bestätigte und, wenn nicht, welche Differentialdiagnose sich stattdessen bestätigte.

2.2.5. Nachverfolgung

Es sollte erfasst werden, ob eine Lebendgeburt erfolgte oder es zum Abort im Sinne einer Fehlgeburt oder eines gewollten Schwangerschaftsabbruchs kam. Im Folgenden sollte außerdem erfasst werden, ob die ersten 28 Tage überlebt worden sind oder nicht (entspricht der Perinatalsterblichkeit) und ob das erste Lebensjahr erreicht wurde oder nicht (entspricht der Säuglingssterblichkeit). Im Todesfall sollte die Todesursache sowie das Alter zum Zeitpunkt des Todes erhoben werden. Darüber hinaus sollte nachverfolgt werden, ob eine medikamentöse oder chirurgische Therapie erfolgte und, bei letzterer, welche konkreten Operationen erfolgt sind. Außerdem sollte die Entwicklung des Kindes im weiteren Verlauf beurteilt werden, dabei sollte die Gewichts- und Größenentwicklung, die Entwicklung des Herz-Kreislauf-Systems, die sprachliche, motorische und soziale Entwicklung beurteilt werden.

2.3. Pränatale Ultraschalluntersuchung

Bei Neugeborenen, Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen ist es möglich, das Herz mittels verschiedener apparativer und nonapparativer Methoden zu untersuchen, etwa durch Auskultation, Elektrokardiographie, Echokardiographie, Röntgen oder dreidimensionale Bildgebung (siehe Kapitel 1.4.3). Pränatale Untersuchungsmethoden dagegen sind deutlich eingeschränkter und hauptsächlich auf die Ultraschalluntersuchung limitiert.⁸⁸

Diese Untersuchung, bestehend aus sonografischer Beurteilung der fetalen Anatomie sowie der fetalen Echokardiographie, wurde in den teilnehmenden Zentren nach standardisiertem Vorgehen entsprechend der internationalen Leitlinien der ISUOG („International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology“) von qualifizierten Untersucher/innen durchgeführt. Es wurden je nach Verfügbarkeit Daten aus Patient/innenakten, gespeicherten Ultraschallbildern und –videos für diese Studie herangezogen.

2.3.1. Eingesetzte Ultraschallgeräte

In den Untersuchungen wurden Konvex- und Sektorschallköpfe mit einer Frequenz von 5 MHz, 7,5 MHz oder 9 MHz verwendet. Es wurden Ultraschallgeräte folgender Hersteller eingesetzt:

- Toshiba Aplio 500, Toshiba Aplio XG (Toshiba Medical Neuss)
- Philips IU22, Philips Epiq7 (Philips Hamburg)
- Voluson 730 Expert, Voluson E8 (GE Healthcare Solingen)
- Acuson Sequoia 512 (Siemens Healthcare Erlangen)

Sowohl der Farbdopplerultraschall als auch die Pulswellenanalyse kamen zum Einsatz.

2.3.2. Die standardisierte fetale Echokardiographie

Die ISUOG empfiehlt eine schrittweise Analyse der verschiedenen Segmente des ungeborenen Herzens, um die einzelnen Bestandteile eines komplexen Herzfehlers, wie der cc-TGA mit eventuell assoziierten Fehlbildungen, systematisch zu erfassen. Dabei wird zwischen drei zentralen Segmenten des Herzens unterschieden: Den Vorhöfen, den

⁸⁸ vgl. Carvalho et al., 2005, S. 106; vgl. Yagel et al., 2001, S. 106.

Ventrikeln und den großen Arterien. Es wird sowohl auf die Verbindungen dieser Segmente untereinander, also zum Beispiel welcher Vorhof in welchen Ventrikel führt, als auch auf ihre räumliche Beziehung zueinander, also ob ein Ventrikel links- oder rechtsseitig liegt, geachtet. Die Identifikation der Ventrikel und Vorhöfe erfolgt dabei nicht anhand der Lage im Körper sondern anhand konsistenter morphologischer Kriterien.⁸⁹

Fetale Lagebestimmung. Zuallererst muss die aktuelle Lage des Fötus im Mutterleib bestimmt werden. Dazu wird die Wirbelsäule in einem abdominalen Schnitt aufgesucht, um die Richtungen „anterior“ und „posterior“ zu bestimmen. Anschließend wird der Kopf aufgesucht. Befindet er sich unterhalb des Abdomens, so liegt die linke Körperseite links von der Wirbelsäule im Ultraschallbild und die rechte Körperseite rechts im Bild. Ist der Kopf oberhalb des Abdominalschnittes, so sind die Seiten umgekehrt.⁹⁰ (siehe Abbildung 6)



Abbildung 6: Lagebestimmung in der fetalen Sonografie des Abdomens in Abhängigkeit von der Lage des Kopfes unterhalb (b) oder oberhalb (c) des Abdomens. sp: Wirbelsäule. ant: anterior. post: posterior.⁹¹

Herzposition im Thorax. Das fetale Herz kann entweder in der linken Thoraxhälfte (Levokardie), in der rechten Thoraxhälfte (Dextrokardie) oder mittig (Mesokardie) platziert sein. Zudem kann die Herzspitze nach rechts oder links zeigen. Es sollte allerdings beachtet werden, dass die Herzposition allein nicht immer direkt auf die interne segmentale Anordnung schließen lässt.⁹² Bei Situs solitus liegt in der Regel Levokardie bei nach rechts zeigender Herzspitze vor, aufgrund der Ventrikelinversion

⁸⁹ vgl. Carvalho et al., 2005, S. 105.

⁹⁰ vgl. Carvalho et al., 2005, S. 106.

⁹¹ Abbildung aus Carvalho et al., 2005, S. 106. © 2005 ISUOG. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

⁹² vgl. Carvalho et al., 2005, S. 110–111.

bei cc-TGA befindet sich der spitzenbildende MLV allerdings rechtsseitig und die Herzspitze zeigt nach links. Bei Situs inversus dagegen liegt in der Regel Dextrokardie bei nach links zeigender Herzspitze vor, bei cc-TGA würde die Herzspitze entsprechend nach rechts zeigen.

Atrialer Situs. Zur Feststellung, wie die Vorhöfe relativ zueinander sowie zu den Ventrikeln liegen, müssen zunächst linker und rechter Vorhof morphologisch eindeutig voneinander unterschieden werden. Die Herzohren (LAA/RAA, engl. „left/right atrial appendages“) sind dabei das konsistenteste morphologische Erkennungsmerkmal, wobei der morphologisch rechte Vorhof sich durch ein deutlich größeres Herzohr auszeichnet (siehe Abbildung 7). Die Lagebeziehung der Vorhöfe zueinander, also der atriale Situs, entspricht dann entweder einem Situs solitus, Situs inversus oder Situs ambiguus (siehe Abbildung 8). Der atriale Situs findet sich oft auch in den Lagebeziehungen der anderen unpaaren Bauchorgane, also dem anatomischen Situs, wieder.⁹³

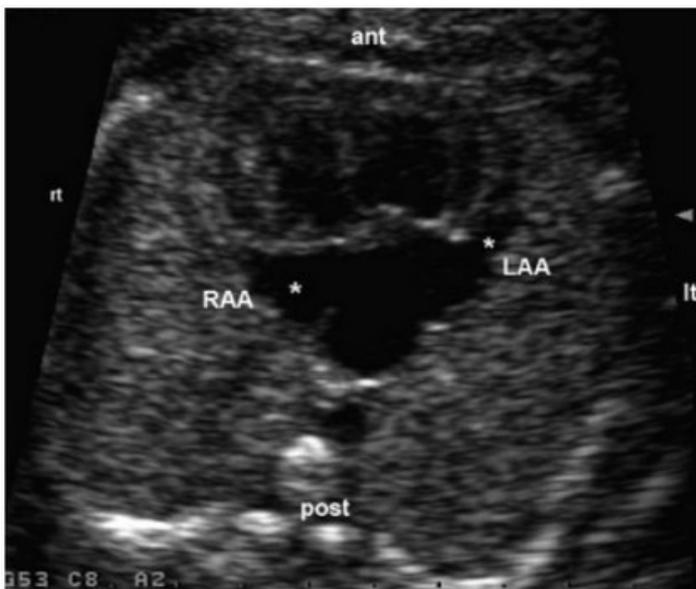


Abbildung 7: Unterscheidung der Vorhöfe. RAA: rechtes Herzohr. LAA linkes Herzohr. ant: anterior. post: posterior.⁹⁴

⁹³ vgl. Carvalho et al., 2005, S. 106–107.

⁹⁴ Abbildung aus Carvalho et al., 2005, S. 106. © 2005 ISUOG. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

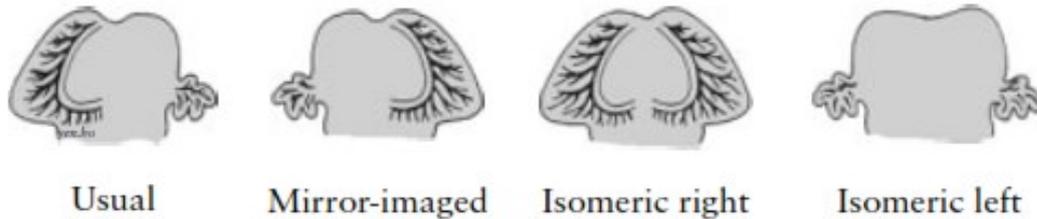


Abbildung 8: Bestimmung des atrialen Situs anhand der Morphologie der Herzohren. Von links nach rechts: Normalbefund (Situs solitus), gespiegelt (Situs inversus), Rechts-Isomerie, Links-Isomerie (jeweils Situs ambiguus).⁹⁵

Atrioventrikuläre Verbindung. Eine AV-Verbindung existiert dann, wenn eine tatsächliche oder potentielle Kontinuität zwischen dem Hohlraum eines Vorhofs und eines Ventrikels besteht. Ist jeder Vorhof mit einem eigenen Ventrikel verbunden, so liegt eine biventrikuläre AV-Verbindung vor, welche wiederum unterteilt werden kann in konkordant, diskordant oder ambigüös (bei atrialem Situs ambiguus, siehe Abbildung 9). Wenn beide Vorhöfe mit demselben Ventrikel verbunden sind („double-inlet ventricle“) oder ein Vorhof mit gar keinem Ventrikel verbunden ist, spricht man dagegen von einer univentrikulären AV-Verbindung.⁹⁶ Ebenso wie die Vorhöfe lassen sich auch die Ventrikel im Ultraschall anhand ihrer Morphologie eindeutig bestimmen, unabhängig ihrer anatomischen Lage im Herzen (siehe Abbildung 10-12). Der MRV verfügt über eine stärkere und rauere muskuläre Trabekulierung als der MLV sowie typischerweise über eine bälkchenförmige muskuläre Struktur, das sogenannte Moderatorband. Außerdem sind die Papillarmuskeln der dem MRV zugehörigen AV-Klappe, der Trikuspidalklappe, mit dem interventrikulären Septum und der Herzspitze verbunden, die der dem MLV zugeordneten Mitralklappe dagegen mit der gegenüberliegenden Ventrikelwand. Der MLV bildet zudem typischerweise die Herzspitze.⁹⁷ Eine biventrikuläre, diskordante AV-Verbindung ist eines der Diagnosekriterien für eine cc-TGA, welche im Rahmen dieser Studie angewandt wurden.

⁹⁵ Abbildung aus Carvalho et al., 2005, S. 106. © 2005 ISUOG. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

⁹⁶ vgl. Carvalho et al., 2005, S. 107–109.

⁹⁷ vgl. Gembruch et al., 2013, S. 185–186; vgl. Carvalho et al., 2005, S. 109.

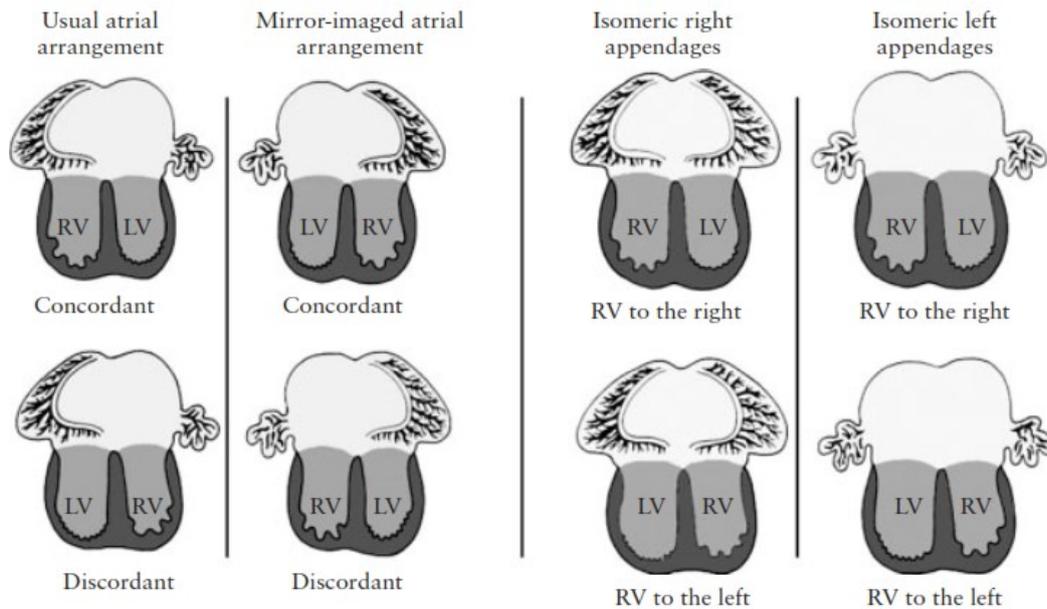


Abbildung 9: Schematische Darstellung möglicher Optionen einer atrioventrikulären Verbindung abhängig vom atrialen Situs. Bei atrialem Situs ambiguus (Zeichnungen der rechten Bildhälfte) kann die AV-Verbindung weder als konkordant noch als diskordant bezeichnet werden, man spricht von einer ambigüösen AV-Verbindung. RV: (Morphologisch) Rechter Ventrikel. LV: (Morphologisch) Linker Ventrikel.⁹⁸



Abbildung 10: Pränataler Ultraschall, apikaler Vierkammerblick bei einem Fall mit cc-TGA und Mesokardie. Der linke Vorhof (LA) ist mit dem (morphologisch) rechten Ventrikel (RV), erkennbar am charakteristischen Moderatorband, verbunden. Der rechte Vorhof (RA) ist mit dem (morphologisch) linken Ventrikel (LV), welcher die Herzspitze bildet, verbunden. L: Linke Seite des Fötus. R: Rechte Seite des Fötus.

⁹⁸ Abbildung aus Carvalho et al., 2005, S. 107. © 2005 ISUOG. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

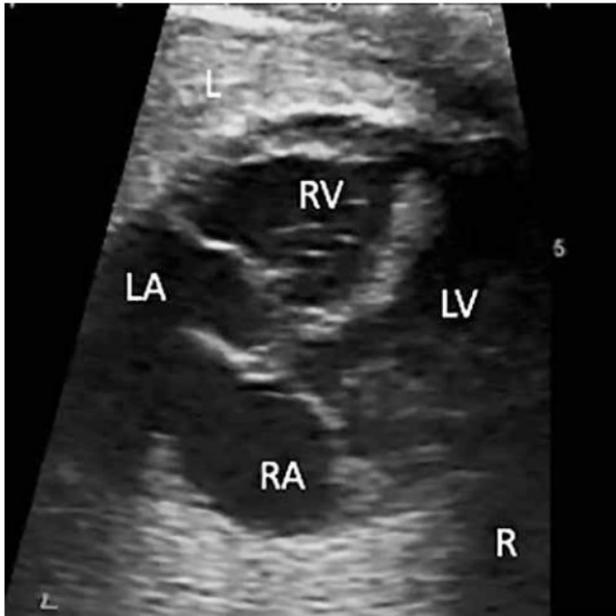


Abbildung 11: Pränataler Ultraschall, apikaler Vierkammerblick bei einem Fall mit cc-TGA. Linksseitig gelegene Trikuspidalklappe statt wie üblich inferior der Mitralklappe. LA: Linker Vorhof. RA: Rechter Vorhof. LV: (Morphologisch) Linker Ventrikel. RV: (Morphologisch) Rechter Ventrikel. L: Linke Seite des Fötus. R: Rechte Seite des Fötus.

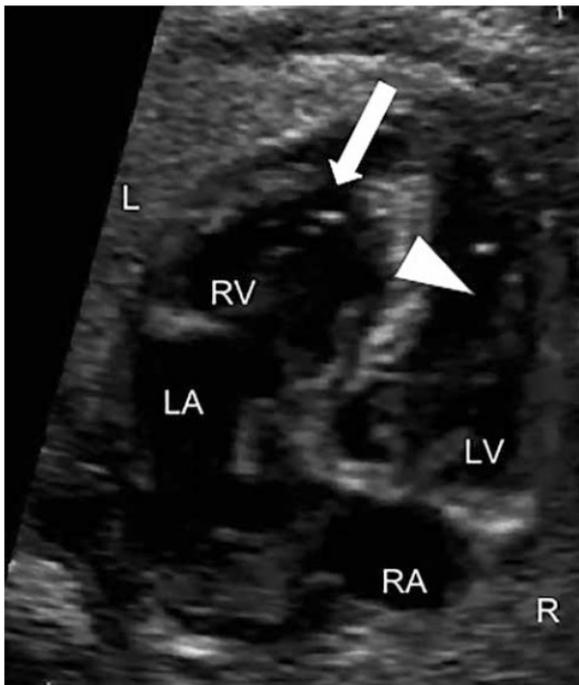


Abbildung 12: Pränataler Ultraschall, apikaler Vierkammerblick bei einem Fall mit cc-TGA. Die Papillarmuskeln der rechtsseitig gelegenen Mitralklappe sind an der lateralen Wand befestigt (Pfeilspitze) während die der linksseitig gelegenen Trikuspidalklappe an der apikalen Wand des MLV inserieren (Pfeil). LA: Linker Vorhof. RA: Rechter Vorhof. LV: (Morphologisch) Linker Ventrikel. RV: (Morphologisch) Rechter Ventrikel. L: Linke Seite des Fötus. R: Rechte Seite des Fötus.

Ventrikuloarterielle Verbindung. Die Unterscheidung der großen Arterien, also Pulmonalarterie und Aorta, im Ultraschall erfolgt anhand ihrer anatomischen Verläufe, etwa der Bifurkation der Pulmonalarterie kurz nach Austritt aus dem Herzen. Es werden vier Typen von ventrikuloarteriellen (VA-)Verbindungen unterschieden. Bei der konkordanten VA-Verbindung ist die Pulmonalarterie mit dem MRV und die Aorta mit dem MLV verbunden. Umgekehrt ist bei der diskordanten VA-Verbindung die Pulmonalarterie mit dem MLV und die Aorta mit dem MRV verbunden. Eine sogenannte Double-Outlet-VA-Verbindung liegt vor, wenn mehr als 50% der Öffnung sowohl der Pulmonalarterie als auch der Aorta aus demselben Ventrikel hervorgehen. Eine Single-Outlet-VA-Verbindung schließlich liegt vor, wenn nur eine der großen Arterien mit dem oder den Ventrikeln verbunden ist, etwa weil ein gemeinsamer Arterienstamm vorliegt oder die andere große Arterie atresiert ist.⁹⁹ Eine diskordante VA-Verbindung (VA-Diskordanz) ist das zweite Diagnosekriterium für eine cc-TGA, welches im Rahmen dieser Studie angewandt wurde. Bei dieser wird zudem typischerweise ein paralleler Verlauf der großen Arterien im Gegensatz zur üblichen Überkreuzung beobachtet, wie bereits in Kapitel 1.3.4 beschrieben (siehe Abbildung 13).

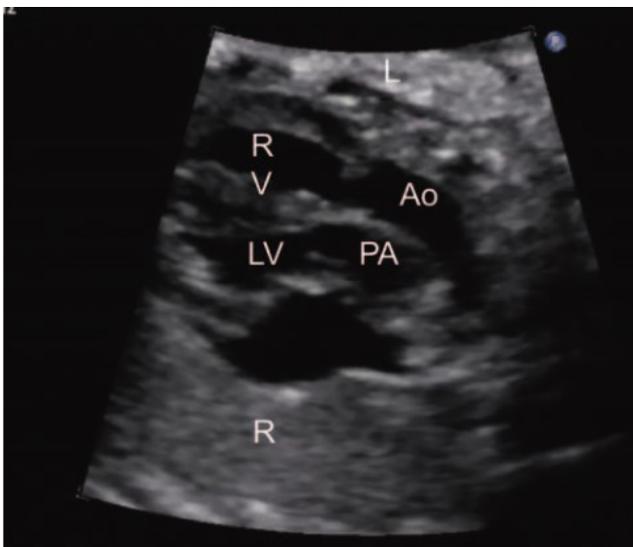


Abbildung 13: Pränataler Ultraschall bei einem Fall mit cc-TGA und D-Loop. Es wird die VA-Diskordanz sowie der parallele Verlauf der großen Arterien dargestellt. LV: (Morphologisch) Linker Ventrikel. RV: (Morphologisch) Rechter Ventrikel. Ao: Aorta. PA: Pulmonalarterie. L: Linke Seite des Fötus. R: Rechte Seite des Fötus.

⁹⁹ vgl. Carvalho et al., 2005, S. 110.

Assoziierte Fehlbildungen. Die drei Segmente werden anschließend nach weiteren Auffälligkeiten abgesucht. Ausgehend vom rechten Vorhof lässt sich der Verlauf der Vena cava superior und der Vena cava inferior sowie der regelrechte Eintritt letzterer in den Coronarsinus beurteilen. In den linken Vorhof sollten normalerweise vier Pulmonalvenen münden. Im Vierkammerblick lassen sich Hinweise auf Klappen- und Ventrikelseptumdefekte finden. Größe und Morphologie der Ventrikel werden dokumentiert. Zudem können Abnormalitäten der großen Arterien, wie Unterbrechungen des Aortenbogens oder eine CoA, identifiziert werden.¹⁰⁰

2.3.3. Sonografische Diagnosekriterien für die cc-TGA

Die Diagnose einer cc-TGA wurde gestellt, wenn sich entsprechend der vorliegenden Daten sowohl eine AV- als auch eine VA-Diskordanz nachweisen ließ. Im Vierkammerblick lässt sich dabei die Ventrikelinversion anhand des durch das Moderatorband und die stärkere Trabekulierung identifizierbaren MRV und des spitzenbildenden MLV nachweisen. Im Fünfkammerblick fällt eine Seit-zu-Seit-Stellung der Gefäße auf und im Drei-Gefäß-Trachea-Blick sind nur zwei Gefäße, der Aortenbogen und die Vena cava superior, darstellbar.¹⁰¹

¹⁰⁰ vgl. Carvalho et al., 2005, S. 110.

¹⁰¹ vgl. Gembruch et al., 2013, S. 185–186.

2.4. Statistische Methoden

2.4.1. Tabellarische Datenerfassung

Die fallbezogenen Daten wurden an den jeweiligen Zentren aus Patientendatenbanken erhoben, pseudonymisiert, tabellarisch zusammengeführt und für die weitere Datenanalyse einheitlich codiert:

- Allgemeine Daten
 - Zentrum (Gießen, Hamburg, Łódź, Rom, Stuttgart, Köln, Kiew)
 - zentrumsbezogene Fallnummer (Abkürzung des Zentrums durch zwei Buchstaben, gefolgt von einer Zahl, welche nur durch das entsprechende Zentrum auf den tatsächlichen Fall rückbezogen werden kann)
 - Geschlecht des Fötus bzw. des Kindes (m = männlich, f = weiblich)
 - tatsächlicher oder errechneter Geburtsmonat und -jahr (falls ein Abort erfolgte oder keine Nachverfolgung möglich war)
- Schwangerschaftsbezogene Daten
 - Alter der Mutter bei Beginn der Schwangerschaft
 - Alter des Vaters bei Beginn der Schwangerschaft
 - Anzahl der Schwangerschaften, inklusive der aktuellen
 - Anzahl der Lebengeburten vor der aktuellen Schwangerschaft
 - Hypertone Schwangerschaftserkrankungen (Diabetes, Eklampsie, HELLP-Syndrom)*
 - Konsum von Tabak in der Schwangerschaft*
 - Konsum von Alkohol in der Schwangerschaft*
 - Konsum von anderen Drogen in der Schwangerschaft*
 - relevante Infektionen während der Schwangerschaft (z.B. Hepatitis B, HIV, Lues, Röteln)*
 - andere Auffälligkeiten während der Schwangerschaft*
- Geburtsbezogene Daten
 - Schwangerschaftswoche (SSW) bei Entbindung (Wenn zusätzliche Tage angegeben wurden, wurde abgerundet. Entfällt bei Abort.)
 - Auftreten von Geburtskomplikationen*
 - Geburtsgewicht (Entfällt bei Abort)
 - Geburtslänge (Entfällt bei Abort)

- APGAR-Score nach Geburt (Wenn nur ein Wert angegeben wurde, wurde dieser eingetragen. Wurden drei Werte angegeben [bei Bestimmung 1, 5 und 10 Minuten nach Geburt¹⁰²], wurde stattdessen der Mittelwert gebildet)
- Pränataldiagnostische Daten
 - SSW bei cc-TGA-Erstdiagnose (Wenn zusätzliche Tage angegeben wurden, wurde abgerundet.)
 - Karyotyp, falls bestimmt („normal“ entspricht „46,XX“ bzw. „46,XY“, ansonsten wird der bestimmte Karyotyp angegeben.)
 - Vorliegen eines Situs solitus in der pränatalen Diagnostik*
 - Vorliegen einer Levokardie in der pränatalen Diagnostik*
 - Vorliegen einer AOTO in der pränatalen Diagnostik*
 - Vorliegen einer POTO in der pränatalen Diagnostik*
 - Vorliegen eines VSD in der pränatalen Diagnostik*
 - Vorliegen einer HRS in der pränatalen Diagnostik*
 - Vorliegen einer Trikuspidalklappenanomalie in der pränatalen Diagnostik*
 - Vorliegen einer CoA in der pränatalen Diagnostik*
 - Vorliegen einer Ventrikelhypoplasie in der pränatalen Diagnostik*
- Assoziierte Fehlbildungen
 - Fehlbildungen im Bereich des Herzens, inklusive der oben genannten*
 - Fehlbildungen der Nieren*
 - Fehlbildungen des Gastrointestinaltraktes*
 - Fehlbildungen des zentralen Nervensystems*
 - Fehlbildungen des Muskuloskeletalsystems*
 - Fehlbildungen der Sinnesorgane*
 - Fehlbildungen der Haut*
 - sonstige Fehlbildungen*
- Behandlung
 - postnatale Bestätigung der pränatal gestellten Verdachtsdiagnose einer cc-TGA*

¹⁰² vgl. Schneider et al., 2016, S. 1038–1039; vgl. Apgar, 1953, S. 260–267.

- falls die Diagnose cc-TGA nicht bestätigt werden konnte, Alternativdiagnose bzw. Grund für Nichtbestätigung
- Durchführung postnataler Operation(en)*
- Art der durchgeführten Operation(en)
- Verabreichung einer Medikation*
- Nachverfolgung bzw. Outcome
 - Lebendgeburt*
 - Alter des Kindes bei Datenerhebung in Jahren
 - regelrechte Gewichts- und Größenentwicklung*
 - regelrechte motorische Entwicklung*
 - regelrechte sprachliche Entwicklung*
 - regelrechte soziale Entwicklung*
 - regelrechte Herz-Kreislauf-Entwicklung*
 - postnatale Feststellung eines AV-Blocks*
 - Abort*
 - Alter bei Abort in SSW bzw. Alter bei Versterben in Tagen bzw. Monaten
 - perinataler Tod (Versterben innerhalb von 28 Tagen nach Geburt)*
 - Säuglingstod (Versterben innerhalb des ersten Lebensjahres)*
 - Todesursache wenn verstorben

Bei den mit * markierten Datenpunkten wurde das Vorliegen des entsprechenden Merkmals jeweils mit „1“ codiert und das Nichtvorliegen mit „0“, es handelt sich um dichotome Variablen.

Aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Studie konnten Lücken in der Datenerfassung trotz intensiver Nachforschung nicht vermieden werden. In der Datentabelle wurden die Zellen entsprechend freigelassen. Das paternale Alter sowie der Entwicklungsverlauf von Gewicht, Größe, Motorik, Sprache, sozialen Fertigkeiten und Herz-Kreislauf-System konnten nur bei sehr wenigen Fällen erfasst werden, weshalb sie in der folgenden Analyse nicht weiter betrachtet wurden. Die übrigen Parameter waren bei einer Großzahl der Fälle zu erheben, bei fehlenden Daten wird dies stets mit angegeben.

2.4.2. Elektronische Datenverarbeitung

Die Verarbeitung und Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm IBM® SPSS® Statistics 27 für Windows 10. Zur Überführung in dieses Programm wurden die Daten aus den einzelnen Zentren einheitlich in eine numerische Darstellung überführt.

Die in dieser Arbeit verwendeten Tabellen wurden mithilfe der SPSS-Software erstellt, zum besseren Verständnis wurden die Bezeichnungen der Zeilen und Spalten entsprechend angepasst.

2.4.3. Konfidenzintervalle

Für die Auswertung der Daten wurde ein Konfidenzintervall (KI) von 95%, entsprechend einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$, festgelegt. Eine Berechnung des Konfidenzintervalls ist bei normalverteilten Variablen sinnvoll.

Zur Berechnung der oberen und unteren Grenze des KI für eine erfasste Variable x mit dem Mittelwert \bar{x} und der Standardabweichung σ wird folgende Formel herangezogen:

$$\text{obere bzw. untere Grenze } (x) = \bar{x} \pm z_{1-\alpha/2} * \sigma.^{103}$$

Wie in Kapitel 2.4.1 ersichtlich, handelt es sich bei einem Großteil der erhobenen Parameter um dichotome Variablen, bei welchen unter n Datenpunkten k -mal das gesuchte Merkmal auftritt. Die Häufigkeit p , in Prozent, mit welcher das Merkmal in der betrachteten Stichprobe auftritt, beträgt dementsprechend

$$p = \frac{k}{n}$$

und die Varianz bzw. das Quadrat der Standardabweichung beträgt

$$\sigma^2 = n * p * (1 - p).^{104}$$

Zur Berechnung des KI wird k in die obige Formel eingesetzt:

$$\text{obere bzw. untere Grenze } (k) = k \pm z_{1-\alpha/2} * \sigma.$$

Die damit errechneten Grenzen beziehen sich allerdings auf die Anzahl k . Da das KI in Bezug auf p angegeben werden soll, muss entsprechend noch durch n dividiert werden:

¹⁰³ vgl. Bortz und Schuster, 2010, S. 93–94.

¹⁰⁴ vgl. Bortz und Schuster, 2010, S. 63–65.

$$\text{obere bzw. untere Grenze (Prozent)} = \frac{k}{n} \pm z_{1-\alpha/2} * \frac{\sigma}{n}.$$

Da $\alpha = 5\%$ festgelegt wurde, beträgt $z \approx 1,96$, welches hier zur vereinfachten Darstellung eingesetzt wird. Weiterhin werden p und σ eingesetzt und es ergibt sich folgende Formel zur Errechnung des KI bei dichotomen Variablen:

$$\text{obere bzw. untere Grenze (Prozent)} = p \pm 1,96 * \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}.$$

Im Fließtext wird das 95%-KI stets in eckigen Klammern nach einem Wert angegeben.

3. Ergebnisse

3.1. Studienpopulation und bestätigte cc-TGA-Fälle

Die primäre Studienpopulation besteht aus 69 Fällen, in denen die pränatale Verdachtsdiagnose einer cc-TGA gestellt wurde. Aus Tabelle 1 lässt sich entnehmen, wie sich diese auf die an dieser Studie teilnehmenden Zentren aufteilen.

Zentrum	Fälle	Prozent
Gießen	6	8,7
Hamburg	3	4,3
Kiew	20	29,0
Köln	28	40,6
Lodz	7	10,1
Rom	4	5,8
Stuttgart	1	1,4
Gesamt	69	100,0

Tabelle 1: Anzahl erhobener Verdachtsfälle pro Zentrum

3.1.1. Aborte

Nach Erfassung der Verdachtsdiagnosen wurde in den vorliegenden Daten an den Zentren der weitere Verlauf der Schwangerschaft nachverfolgt. Bei fünf Fällen (7,2%) wurde ein Abort bestätigt, bei drei weiteren Fällen war eine Nachverfolgung nicht möglich (siehe Tabelle 2). Unter den Fällen mit Abort konnte die Diagnose cc-TGA in zwei Fällen bestätigt werden, in einem Fall wurde die Diagnose nicht bestätigt und eine andere Diagnose (d-TGA) gestellt und in weiteren zwei Fällen ist keine Autopsie erfolgt (siehe Tabelle 3). Ob es sich bei den Aborten um einen geplanten Schwangerschaftsabbruch, eine Fehlgeburt oder eine Totgeburt handelte, ließ sich anhand der vorliegenden Daten nicht nachvollziehen.

	Häufigkeit	Prozent	
Abort	nein	61	88,4
	ja	5	7,2
keine Nachverfolgung möglich	3	4,3	
Gesamt	69	100,0	

Tabelle 2: Häufigkeit von Aborten unter allen Verdachtsfällen

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
postnatale	nein	1	20,0	33,3
Diagnosebestätigung	ja	2	40,0	66,7
fehlend (keine Autopsie)		2	40,0	
Gesamt (SS-Abbrüche)		5	100,0	

Tabelle 3: Bestätigte ccTGA-Diagnosen bei Aborten

3.1.2. Postnatale Diagnosebestätigung bei Lebendgeburten

Unter den 61 in der Nachverfolgung bestätigten Lebendgeburten wurde die Diagnose einer cc-TGA postnatal in 55 Fällen (90,2 % [83-98%]) bestätigt (siehe Tabelle 4). In fünf der sechs Fälle, in denen die Diagnose cc-TGA postnatal nicht gestellt wurde, konnte eine alternative Diagnose gestellt werden.

		Häufigkeit	Prozent	95%-KI
Postnatale	cc-TGA	55	90,2%	83-98%
Diagnose	ASD, RAA, R&L-SVC	1	1,6%	
	AV-Block	1	1,6%	
	AVSD/DORV	1	1,6%	
	D-TGA	1	1,6%	
	Heterotaxie/DORV/LVHyp	1	1,6%	
	unbekannt	1	1,6%	
Gesamt		61	100,0%	

Tabelle 4: Postnatale Diagnose bei Lebendgeburten. ASD = Vorhofseptumdefekt, RAA = rechtsseitiger Aortenbogen, R&L-SVC = rechts- und linksseitige vena cava superior, AVSD = atrioventrikulärer Septumdefekt, DORV = double outlet right ventricle, d-TGA = Dextro-Transposition der großen Arterien, LVHyp = linksventrikuläre Hyperplasie

3.1.3. Bestätigte cc-TGA-Fälle gesamt

In Abbildung 14 sind die in diesem Abschnitt beschriebenen Unterscheidungen übersichtlich dargestellt. Unter den 69 für diese Studie erfassten Fälle mit pränataler Diagnose einer cc-TGA konnte in insgesamt 57 Fällen (82,6% [74-92%]) die Diagnose einer cc-TGA postnatal bestätigt werden. In den folgenden Analysen werden ausschließlich diese Fälle betrachtet.

Die pränatale Diagnose einer cc-TGA wurde in diesen 57 Fällen durchschnittlich in der 26. SSW korrekt gestellt, frühestens bereits in der 16. SSW (siehe Tabelle 5)

	SSW bei Erstdiagnose ccTGA
gültige Fälle	57
Mittelwert	25,81
Median	25,00
Std.-Abweichung	5,917
Minimum	16
Maximum	37

Tabelle 5: Zeitpunkt der pränatalen Erstdiagnose einer cc-TGA

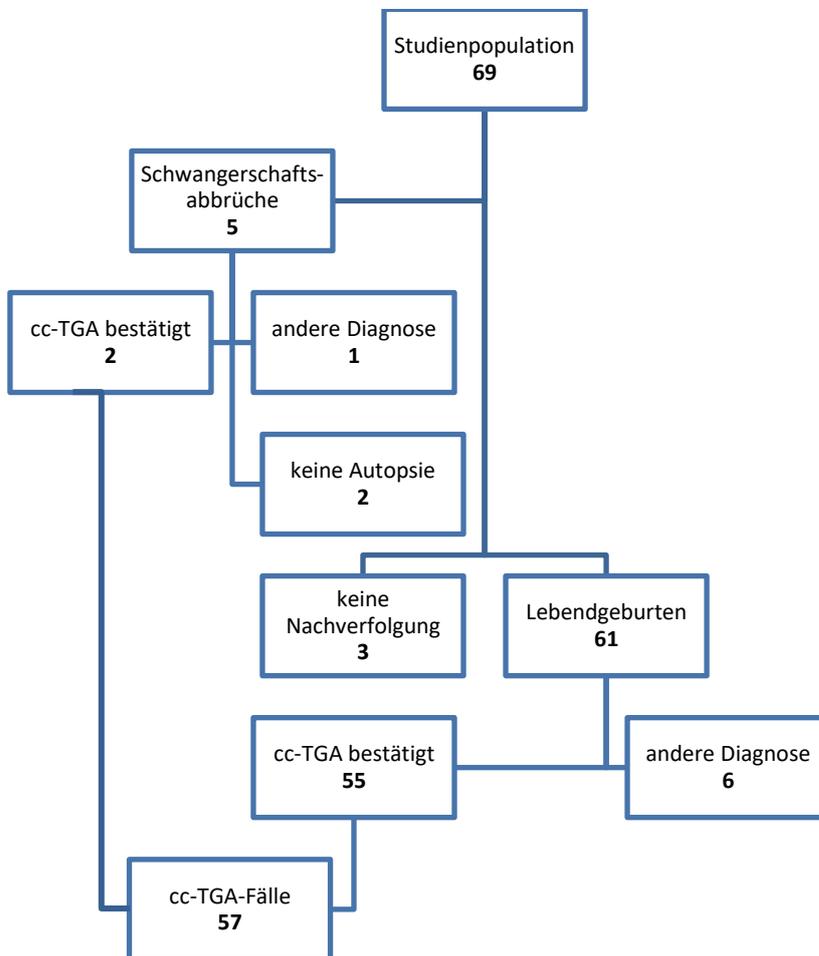


Abbildung 14: Übersicht über die Studienpopulation

3.2. Schwangerschaft und Geburt

3.2.1. Maternale Parameter

Bei den bestätigten Fällen von cc-TGA lag das maternale Alter (zum Zeitpunkt der Konzeption) durchschnittlich bei 30,3 Jahren [19,5-41,1]. In vier Fällen konnten keine anamnestischen Informationen über vorangehende Schwangerschaften und Geburten gewonnen werden, in den übrigen 53 Fällen ergab sich, dass es sich durchschnittlich um die 2,06-te [1-4,28] Schwangerschaft handelte und bisher durchschnittlich 0,38 [0-1,67] Fehlgeburten oder Schwangerschaftsabbrüche erfolgten. Siehe dazu Tabelle 6.

	n	Min.	Max.	Mittelwert	Std.-Abw.	95%-KI
Maternales Alter bei Konzeption	57	19	40	30,28	5,506	19,49-41,07
Anzahl Schwangerschaften	53	1	6	2,06	1,134	1-4,28
Anzahl Geburten	53	0	4	0,68	0,894	0-2,43
Anzahl Fehlgeburten und SS-Abbrüche	53	0	3	0,38	0,657	0-1,67

Tabelle 6: Maternale Parameter (Std.-Abw.: Standardabweichung)

3.2.2. Genetische Parameter

Unter den bestätigten Fällen mit cc-TGA fiel insgesamt eine annähernd ausgeglichene Geschlechterverteilung auf (siehe Tabelle 7). Bei 31 Fällen (54,4%) wurde im Rahmen der pränatalen Diagnostik der Karyotyp bestimmt, wobei dieser in den meisten Fällen (27 von 31, entspricht 87,1% [75-99%]) unauffällig war (siehe Tabelle 8).

	Geschlecht	Häufigkeit	Prozent
Gültig	männlich	30	52,6%
	weiblich	24	42,1%
	Gesamt	54	94,7%
Fehlend (keine Angabe)		3	5,3%
Gesamt		57	100,0%

Tabelle 7: Geschlechterverteilung

	Karyotyp	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent
Gültig	normal	27	47,4%	87,1%
	Chromosomen-5p-Duplikation	1	1,8%	3,2%
	del22q11.2	2	3,5%	6,5%
	Ivemark-Dysplasie-Syndrom	1	1,8%	3,2%
	Gesamt	31	54,4%	100,0%
Fehlend (keine Karyotypisierung)		26	45,6%	
Gesamt		57	100,0%	

Tabelle 8: Karyotyp (wenn bestimmt)

3.2.3. Risikofaktoren während der Schwangerschaft

In Tabelle 9 finden sich die erfassten Häufigkeiten für den angegebenen Konsum von Noxen (Tabak, Alkohol und andere Drogen) in der Schwangerschaft, das Vorliegen relevanter Infektionen, das Auftreten hypertoner Schwangerschaftserkrankungen sowie sonstige die Schwangerschaft verkomplizierende Auffälligkeiten. Die Angaben beziehen sich dabei auf die 39 Fälle (entspr. 68% der bestätigten cc-TGA-Fälle), bei welchen diese Angaben erhoben werden konnten, zu den übrigen 18 Fällen lagen keine Informationen diesbezüglich vor.

Risikofaktoren in der Schwangerschaft	Häufigkeit	Prozent
Rauchen	1	2,6%
Alkohol	1	2,6%
andere Drogen	1	2,6%
Infektionen (Hep B, HIV, Lues, Röteln,...)	2	5,1%
Hypertone SS-Erkrankungen (Diabetes, Eklampsie, HELLP)	3	7,7%
Sonstige Auffälligkeiten der SS	4	10,3%
Mindestens 1 der o.g. Faktoren	8	20,5%
Gesamt (gültige Einträge)	39	100,0%

Tabelle 9: Risikofaktoren in der Schwangerschaft. Hep. B = Hepatitis B, HIV = Humanes Immundefizienz-Virus, HELLP = HELLP-Syndrom, bestehend aus Hämolyse, Anstieg der Leberenzyme und Thrombozytopenie.

3.2.4. Postnatale Parameter bei Lebendgeburt

Unter den 55 Lebendgeburten mit bestätigter cc-TGA-Diagnose fanden sich die in Tabelle 10 zusammengefassten Geburtsparameter, wobei die Anzahl gültiger Datenpunkte jeweils mit angegeben wird. Die mittlere SSW bei Entbindung betrug 38,6 Wochen [34,8-42,3] bei einem mittleren Geburtsgewicht von 3231 [2199,90-4262,42] und einer mittleren Geburtslänge von 49,9 cm. Es kam bei 5 Fällen (9,1%) der Lebendgeburten zudem zu Geburtskomplikationen (siehe Tabelle 11).

		SSW bei Geburt	Geburtsgewicht	Geburtslänge	Apgar-Score
N	Gültig	55	50	38	32
	Fehlend	0	5	17	23
Mittelwert		38,58	3231,16	49,85	8,77
Median		39,00	3275,00	51,00	9,00
Std.-Abweichung		1,922	526,163	6,479	1,028
95%-KI		34,81-42,35	2199,90-4262,42		
Minimum		32	1390	17,4	6,0
Maximum		42	4640	59,0	10,0

Tabelle 10: Postnatale Parameter der lebendgeborenen Patient/innen mit bestätigter cc-TGA

Geburtskomplikationen	Häufigkeit	Prozent
nein	50	90,9%
ja	5	9,1%
Lebendgeburten	55	100,0%

Tabelle 11: Geburtskomplikationen

3.3. Assoziierte Fehlbildungen

Die Fälle mit postnatal bzw. per Autopsie bestätigter cc-TGA-Diagnose (57) wurden auf die in Kapitel 1.4.1 vorgestellten assoziierten Herzfehler untersucht und in Tabelle 12 zusammengetragen. Dabei fiel bei etwa drei Viertel der Fälle (44 Fälle, 77,2% [66,3-88,1%]) ein VSD auf. Die Mehrzahl dieser VSD waren größere Defekte, die auch das membranöse Septum einschlossen. Dies lässt sich am ehesten durch die bei cc-TGA vorliegende Fehlstellung des Vorhof- und Ventrikelseptums zueinander erklären. Es fiel bei etwa einem Drittel der Fälle eine POTO (21 Fälle, 36,8% [24,3-49,4%]) auf. Bei einem weiteren Drittel zeigten sich Trikuspidalklappenanomalien (20 Fälle, 35,1% [22,7-47,5%]), darunter dysplastische Klappensegel, auf dem VSD reitende Klappen mit der Folge einer signifikanten Trikuspidalinsuffizienz sowie Ebstein-Anomalien. Eine CoA fiel bei vier Fällen (7,0% [0,4-13,6%]) auf und wurde jeweils postnatal bestätigt. In einem dieser Fälle lag zusätzlich eine Aorten(klappen)stenose vor.

Insgesamt gab es lediglich neun Fälle (15,8% [6,3-25,3%]) ohne assoziierte Herzfehler (siehe Tabelle 12).

Assoziierte Herzfehler	Häufigkeit	Prozent	95%-KI
kein Situs solitus	8	14,0%	5,0-23,1%
keine Lävokardie	16	28,1%	16,4-39,7%
AOTO	1	1,8%	0,0-5,2%
POTO	21	36,8%	24,3-49,4%
VSD	44	77,2%	66,3-88,1%
HRS	10	17,5%	7,7-27,4%
Trikuspidalklappenanomalie	20	35,1%	22,7-47,5%
CoA	4	7,0%	0,4-13,6%
Ventrikelhypoplasie	6	10,5%	2,6-18,5%
keine assoziierten Herzfehler	9	15,8%	6,3-25,3%
Gesamt	57	100,0%	

Tabelle 12: Assoziierte Herzfehler bei bestätigter cc-TGA

Weiterhin wurden die Fälle nach Fehlbildungen in anderen Organen und Organsystemen untersucht (siehe Tabelle 13). Fehlbildungen an Nieren und Harnwegen traten in vier Fällen (7,0% [0,4-13,6%]) auf, Fehlbildungen in anderen Organsystemen vereinzelt.

Assoziierte Organfehler	Häufigkeit	Prozent	95%-KI
Herz	48	84,2%	74,7-93,7%
Nieren / Harnwege	4	7,0%	0,4-13,6%
GI-Trakt	3	5,3%	0-11,1%
ZNS	1	1,8%	0-5,2%
Andere Fehlbildungen	2	3,5%	0-8,3%
Gesamt Extrakardiale Fehlbildungen (mind. 1)	10	17,5%	7,7-27,4%
Gesamt	57	100,0%	

Tabelle 13: Assoziierte Organ(system)fehlbildungen bei bestätigter cc-TGA. GI-Trakt = Gastrointestinaltrakt, ZNS = Zentrales Nervensystem.

3.4. Outcome

3.4.1. Nachverfolgung des postnatalen Überlebens

Die untersuchten Outcome-Parameter beinhalteten zunächst die Frage, ob eine Lebendgeburt erfolgt ist oder es zu einem Abort kam (siehe Tabelle 14, vgl. auch Kapitel 3.1.1).

	Häufigkeit	Prozent	95%-KI
Lebendgeburt	55	96,5%	91,7-100%
Abort	2	3,5%	
Gesamt	57	100,0%	

Tabelle 14: Lebendgeburten bei bestätigter cc-TGA-Diagnose.

Die Frage nach einem postnatalen AV-Block wurde nur bei wenigen Fällen (21) beantwortet, in sechs Fällen darunter (28,6%) wurde ein AV-Block bestätigt (siehe Tabelle 15). Bei vier dieser sechs Fälle konnte eine Herzrhythmusstörung bereits in der pränatalen Untersuchung festgestellt werden. Die Fallzahl von 21 ist zu klein für die Angabe eines Konfidenzintervalls.

	Häufigkeit	Prozent
AV-Block postnatal	6	28,6%
Gültige Antworten	21	100,0%

Tabelle 15: AV-Block, nach der Geburt festgestellt.

Unter den Lebendgeburten mit bestätigter cc-TGA konnten in 53 der 55 Fälle Daten über das erste Lebensjahr erhoben werden (siehe Tabelle 16). Darunter verstarben drei Patient/innen (5,7% [0,0-11,9%]) während der Perinatalperiode, also innerhalb von 28 Tagen nach Geburt; eine Patientin nach zehn Tagen aufgrund von OP- und Post-OP-Komplikationen bei abnormalem Koronararterienverlauf, ein Patient nach vier Tagen aufgrund von Herzinsuffizienz und eine dritte Patientin nach drei Tagen ohne dass die Todesursache erfasst wurde. Eine weitere Patientin (1,9% [0,0-5,5%]) verstarb im Säuglingsalter, im Alter von fünf Monaten, an einem hypoxischen Hirnschaden. Die übrigen 49 Säuglinge (92,5% [85,3-99,6%]) überlebten mindestens das erste Lebensjahr.

	Häufigkeit	Prozent	95%-KI
Perinataler Tod	3	5,7%	0,0-11,9%
Säuglingstod	1	1,9%	0,0-5,5%
Ersten Geburtstag erreicht	49	92,5%	85,3-99,6%
Gültige Antworten (bei Lebendgeburten mit cc-TGA)	53	100,0%	

Tabelle 16: Ein-Jahres-Nachverfolgung

3.4.2. Operationen

Bei der Erhebung, ob nach der Geburt eine oder mehrere Operationen durchgeführt wurden, lagen in 43 der 55 Fälle (78,2%) Daten vor. In 28 dieser Fälle (65,1% [50,9-79,4%]), also etwa zwei Drittel, wurde mindestens eine postnatale Operation durchgeführt (siehe Tabelle 17).

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozenze	95%-KI
Gültig	keine OP	15	27,3%	34,9%	20,6-49,1%
	OP(s) nötig	28	50,9%	65,1%	50,9-79,4%
	Gesamt	43	78,2%	100,0%	
keine Information		12	21,8%		
Lebendgeburten mit bestätigter cc-TGA		55	100,0%		

Tabelle 17: Häufigkeit, dass mindestens eine Operation nach Geburt durchgeführt wurde. OP: Operation.

Es wurde weiterhin erhoben, um welche Operation bzw. Operationen es sich handelte. Bei diesen Angaben ist zu beachten, dass der Zeitpunkt der Erfassung von Fall zu Fall unterschiedlich ist, weshalb die Liste angegebener Operationen mitunter für den entsprechenden Fall nicht vollständig ist, da im Rahmen des Therapieplans noch zukünftig vorgesehene Operationen bei der Nachverfolgung nicht berücksichtigt werden konnten. Beispielsweise ist eine Fontan-Palliation (siehe Kapitel 1.5.1) üblicherweise dreizeitig angelegt, bei der Nachverfolgung ist es aber möglich, dass der letzte geplante Schritt, die totale cavopulmonale Anastomose, nicht erfasst wurde.

Anhand der zusammengetragenen Daten in Tabelle 18 wird ersichtlich, dass insbesondere Verfahren, die eine aortopulmonale Anastomose herstellen, z.B. ein

(modifizierter) Blalock-Taussig-Shunt (10 Fälle, 35,7%) oder eine Pulmonalarterien-Bündelung (8 Fälle, 28,6%), in der Frühphase der operativen Therapie der cc-TGA bei den Fällen dieser Studie eine wichtige Rolle spielten.

		Häufigkeit	Prozent	Prozent (der durchgeführten OPs)
Operationen	(m)BTSh	10	23,3%	35,7%
	PAB	8	18,6%	28,6%
	BDG	6	14,0%	21,4%
	ASO/DSO	2	4,7%	7,1%
mindestens 1 OP durchgeführt		28	65,1%	100,0%
Gesamt (Informationen über OPs vorliegend)		43	100,0%	

Tabelle 18: Häufigkeit spezifischer Operationen. (m)BTSh: (modifizierter) Blalock-Taussig-Shunt, PAB: pulmonalarterielles Banding, BDG: Bidirektionale Glenn-Anastomose, ASO/DSO: Arterial Switch bzw. Double Switch Operation (welche die ASO beinhaltet).

4. Diskussion

4.1. Outcome und Überleben

Bei der cc-TGA handelt es sich um einen seltenen Herzfehler, welcher durch zeitgleiche AV- und VA-Diskordanz definiert ist. In dieser Dissertation wurde nach bestem Wissen der natürliche Krankheitsverlauf und das Outcome der bisher größten Kohorte an pränatal diagnostizierten Feten mit cc-TGA ausgewertet.

Die Diagnose einer cc-TGA konnte in dieser Studie mithilfe eines pränatalen Ultraschalls durch erfahrene Untersucher/innen durchschnittlich in der 26. SSW gestellt werden, frühestens sogar bereits in der 16. SSW. Keiner der Fälle konnte bereits im ersten Trimester diagnostiziert werden, am ehesten aufgrund der schwierigen Beurteilbarkeit der ventrikulären Anatomie in der Frühschwangerschaft. Die Sensitivität dieser Untersuchung betrug dabei 82,6% [74-92%].

Eine frühzeitige Diagnosestellung kann die Entscheidung über eine (operative) Behandlungsstrategie und die Planung postnataler Operationen erleichtern. Es wurde eine Lebendgeburt rate von 96,5% [91,7-100%] errechnet sowie eine Überlebensrate bis zum vollendeten ersten Lebensjahr von 92,5% [85,3-99,6%], jeweils bezogen auf alle postnatal bzw. autopsisch bestätigten cc-TGA-Fälle. Die von uns erhobenen Daten decken sich dabei mit anderen Veröffentlichungen.¹⁰⁵ Aufgrund der kurzen Nachverfolgungszeit sind diese Daten in der Elternberatung als nur von begrenztem Nutzen zu betrachten. Sie sind aber dennoch aufgrund des Mangels an pränatalen Daten für die Beratung in der vorgeburtlichen Phase von Interesse und können die vorhandene Evidenzlage um Informationen zum natürlichen Krankheitsverlauf und kurzfristigen Outcome ergänzen.

¹⁰⁵ vgl. Paladini et al., 2006, S. 284–285; vgl. Sharland et al., 2005, S. 1457.

4.2. Assoziierte kardiale, extrakardiale und genetische Anomalien

Isolierte Fälle von cc-TGA ohne weitere kardiale oder extrakardiale Fehlbildungen sind selten. Dabei stellen extrakardiale Fehlbildungen mit insgesamt 17,5% [7,7-27,4%] eher eine Minderheit in der Studienpopulation dar, wobei auch diese Zahl bereits deutlich über der Fehlbildungsprävalenz deutschlandweit liegt, welche mit 6-7%¹⁰⁶ angegeben wird. Andererseits zeigt sich beispielsweise bei Fehlbildungen der Nieren und Harnwege (7,0% [0,4-13,6%]) keine signifikante Abweichung von Literaturdaten zur Fehlbildungsrate von Harnorganen, welche mit 2-6%¹⁰⁷ angegeben wird. Einschränkend ist hierbei zu erwähnen, dass knapp die Hälfte der eingeschlossenen Fälle nicht aus Deutschland, sondern dem europäischen Ausland (Polen, Ukraine und Italien) stammen (siehe Kapitel 3.1).

Im Gegensatz zu den assoziierten extrakardialen Anomalien ist die Häufigkeit von (zusätzlichen) Herzfehlbildungen bei cc-TGA mit 84,2% [74,7-93,7%] deutlich gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht, für Deutschland wird etwa eine Häufigkeit angeborener Herzfehler bei Lebendgeburten von 1%¹⁰⁸ angegeben. Der Anteil von cc-TGA-Patient/innen ohne assoziierte Herzfehler unter allen Fällen wird in der Literatur mit 7-9%¹⁰⁹ angegeben, was sich mit den erhobenen Daten deckt.

Es wurden bei 28,1% [16,4-39,7%] der Fälle Dextro- oder Mesokardie dokumentiert, ähnlich der Fallstudie von Paladini et al., in welcher in 16,6% der Fälle Dextro- oder Mesokardie beobachtet wurde.¹¹⁰ Darüberhinaus wurden in 14,0% [5,0-23,1%] der Fälle das Nichtvorliegen eines Situs solitus dokumentiert, ähnlich den Angaben aus der Studie von Allwork et al. von 9,4%¹¹¹. Diese Ergebnisse legen nahe, dass bei der Feststellung einer vermeintlich isolierten Dextro- bzw. Mesokardie oder eines Situs inversus in der pränatalen Diagnostik auch differentialdiagnostisch an eine cc-TGA gedacht werden sollte. Eine auffällige Lage des fetalen Herzens im Vierkammerblick sollte Anlass für eine detaillierte echokardiographische Untersuchung sein. Dies ist

¹⁰⁶ vgl. Queißer-Luft und Spranger, 2006, S. 2470.

¹⁰⁷ vgl. Stein et al., 2012, S. 31.

¹⁰⁸ vgl. Schumacher et al., 2008, S. 6.

¹⁰⁹ vgl. Schumacher et al., 2008, S. 400.

¹¹⁰ vgl. Paladini et al., 2006, S. 282.

¹¹¹ vgl. Allwork et al., 1976, S. 910–923.

insbesondere von Interesse, da etwa in Deutschland ein Ultraschall-Screening mit Vierkammerblick, aber ohne routinemäßige detaillierte Echokardiographie, den leitliniengerechten Standard darstellt.

Die häufigste diagnostizierte Fehlbildung war der VSD in 77,2% [66,3-88,1%] der bestätigten Fälle, gefolgt von PS und Trikuspidalklappenanomalien. Das Spektrum an assoziierten kardialen Fehlbildungen deckt sich mit den Angaben vorangehender Fallstudien¹¹². In dieser Studie wurden bei zehn Fällen (17,5% [7,7-27,4%]) pränatale HRS festgestellt; zur Frage, in wie vielen Fällen darunter ein vollständiger AV-Block vorliegt, lässt sich aufgrund von Erhebungslücken keine zuverlässige Aussage treffen (siehe Kapitel 3.4.1).

Chromosomale Anomalien wurden nur selten gefunden, eine Mikrodeletion 22q11.2 in zwei Fällen war dabei die häufigste, und scheiden als alleinige Ursache für die cc-TGA sehr wahrscheinlich aus. Auch klassische Risikofaktoren wie Rauchen oder Konsum von Alkohol und anderen Drogen während der Schwangerschaft sowie Infektionskrankheiten und hypertone Schwangerschaftserkrankungen traten nur selten (jeweils in 1-3 Fällen) auf, wodurch sich im Rahmen dieser Studie keine Hinweise ergeben, dass diese eine primäre Ursache für eine cc-TGA wären.

¹¹² vgl. Allwork et al., 1976, S. 910–923; vgl. Paladini et al., 2006, S. 281–285; vgl. Sharland et al., 2005, S. 1453–1458.

4.3. Methodenkritik

Der wichtigste Vorteil des gewählten Studiendesigns einer multizentrischen retrospektiven Studie war die relativ hohe Anzahl an eingeschlossenen Fällen. Es handelt sich hierbei um die größte Kohorte pränatal diagnostizierter Fälle von cc-TGA aller bis dato veröffentlichten Studien. Ein Nachteil des Studiendesigns war die unterschiedliche Art der Datenerfassung in verschiedenen Zentren, da wir auf die bereits während der regulären Anamnese erfassten Daten angewiesen waren und darauf keinen Einfluss nehmen konnten. Beispielsweise fehlen bei den Fällen aus Kiew durchgängig Daten zu Noxen in der Schwangerschaft, wie Rauchen, Alkohol oder Infektionen, sowie Karyotypisierungen. Ein dadurch bedingter systematischer Fehler ist nicht auszuschließen.

Ein weiterer Schwachpunkt der Studie ist die eher kurze und uneinheitliche Periode der Nachverfolgung, welche insbesondere auf die retrospektive Datenerfassung zurückzuführen ist. Zwar konnte in den meisten Fällen in Erfahrung gebracht werden, ob eine Lebendgeburt erfolgte, ob das erste Lebensjahr vollendet wurde und ob die Diagnose cc-TGA postnatal bzw. bei Schwangerschaftsabbruch autopsisch bestätigt wurde, detaillierte Informationen über Entwicklung und Gedeih der Kinder inklusive der Frage nach der postnatalen oder postoperativen Entwicklung eines AV-Blocks bzw. dessen Fortbestehen bei bereits pränatalem Vorliegen lagen dagegen nur selten vor. Ebenso konnte nicht in allen Fällen in Erfahrung gebracht werden, ob eine operative Korrektur der cc-TGA bzw. assoziierter Herzfehler erfolgte. An dieser Stelle ist eine leichte Überschätzung der Häufigkeit postnataler Operationen im Sinne eines systematischen Fehlers vorstellbar, da möglicherweise in Fällen ohne Operation eher keine Rückmeldung an das Zentrum erfolgte als in Fällen mit Operation. Eine über einen längeren Zeitraum angelegte prospektive Studie könnte hierbei eine zuverlässigere Nachbeobachtung gewährleisten.

Einzelne Parameter, welche zu Beginn der Studie als zu erfassende Parameter festgelegt wurden, stellten sich im Verlauf als ungünstig gewählt heraus, da diese offenbar allgemein nur selten erfasst werden. Das paternale Alter, obgleich ein sicherlich interessanter Faktor bei der Erforschung angeborener Erkrankungen, wurde offenbar nur in einzelnen Zentren (Łódź, Rom und Stuttgart) überhaupt in der Anamnese aufgenommen. Ebenfalls waren die unterschiedlichen Kategorien für die

Nachverfolgung der Entwicklung sehr offen gewählt und bis auf die Frage nach einer regelrechten Gewichtszunahme im Verlauf wahrscheinlich schwer eindeutig zu beantworten gewesen. Für eine zuverlässige und einheitliche Erfassung sollte ein strukturierter Fragenkatalog die unterschiedlichen Aspekte der frühkindlichen Entwicklung abfragen.

4.4. Ausblick

Aufbauend auf den oben benannten Einschränkungen dieser Studie könnte eine mögliche Fortführung der Forschung in dieser Richtung beispielsweise in einer prospektiven Studie bestehen. Dabei sollten möglichst viele Fälle von pränataldiagnostisch erkannter cc-TGA eingeschlossen und jeweils über einen längeren Zeitraum nach der Geburt weiter regelmäßig kontrolliert werden. Auf diese Weise könnten noch zuverlässigere Daten zur Prognose gewonnen werden, welche in der Elternberatung angewandt werden könnten. Da die cc-TGA eine sehr seltene Erkrankung ist, könnte für ein derartiges Studienformat erneut die multizentrische Rekrutierung von Fällen hilfreich sein.

5. Zusammenfassung

Bei der cc-TGA, der kongenital korrigierten Transposition der großen Arterien, handelt es sich um eine seltene angeborene Fehlbildung des Herzens, bei welcher gleichzeitig sowohl eine ventrikuloarterielle als auch eine atrioventrikuläre Diskordanz vorliegt. Dabei ergibt sich ein prinzipiell mit dem Leben zu vereinbarender Gesamtkreislauf und bei isolierter cc-TGA eine relativ gute Prognose. Allerdings liegen in den meisten Fällen assoziierte Herzfehler vor, welche zum Teil operativ korrigiert werden müssen und zu einer ungünstigeren Prognose führen.

In dieser Dissertation wurde eine retrospektive Analyse von Fällen pränatal diagnostizierter cc-TGA an sieben internationalen Zentren für Pränataldiagnostik durchgeführt. Die pränatale Sonografie und Diagnosestellung einer cc-TGA erfolgte dabei nach standardisierten Kriterien, zudem wurde die Korrektheit der Diagnose postnatal bzw. autopsisch überprüft. Des Weiteren wurden Daten zu assoziierten pränatal festgestellten Fehlbildungen des Herzens und anderer Organsysteme dokumentiert sowie zum Schwangerschaftsverlauf, der Geburt und der postnatalen Periode inklusive eventuell notwendiger Operationen. Die erhobenen Daten wurden pseudonymisiert, tabellarisch erfasst und elektronisch ausgewertet.

Insgesamt konnten 69 Fälle rekrutiert werden, unter denen sich 57 mal die Diagnose einer cc-TGA nach der Lebendgeburt bzw. in einer Autopsie bei Schwangerschaftsabbruch bestätigen ließ. In den meisten Fällen, 48 von 57, lag mindestens ein weiterer Herzfehler vor, wobei der Ventrikelseptumdefekt mit 44 Fällen mit Abstand am häufigsten auffiel. Unter 55 bestätigten Lebendgeburten mit cc-TGA überlebten 49 Säuglinge das erste Lebensjahr, vier verstarben, davon drei perinatal, und in zwei weiteren Fällen war eine Nachverfolgung nicht möglich.

Es handelt sich in dieser Dissertation um die bis dato größte Kohorte an pränatal diagnostizierten Fällen von cc-TGA, vor allem dank der multizentrischen Rekrutierung. Im Einklang mit den Literaturangaben bestätigt diese Studie den ausgesprochen hohen Anteil an assoziierten Herzfehlern bei Patient/innen mit cc-TGA. Der kurze Nachverfolgungszeitraum nach der Geburt stellt einen Schwachpunkt der Studie dar, wodurch die Ergebnisse in der Elternberatung nach pränataler Diagnosestellung nur bedingt einsetzbar sind.

6. Summary

The congenitally corrected transposition of the great arteries, abbreviated as cc-TGA, is a rare congenital malformation of the heart in which both a ventriculoarterial and an atrioventricular discordance are present at the same time. This results in a blood circulation that is still compatible with life and the patients have, in the case of isolated cc-TGA, a relatively benign prognosis. However, in most cases associated heart defects are present, some of which have to be corrected surgically and might lead to an unfavorable prognosis.

In this thesis, a retrospective analysis of cases which have been prenatally diagnosed with cc-TGA at seven international centers for prenatal diagnosis was performed. The prenatal sonography and diagnosis of a cc-TGA was carried out according to standardized criteria and the correctness of the diagnosis was checked postnatally or at autopsy. Furthermore, data on associated prenatal malformations of the heart and other organ systems were documented, as well as data on the course of pregnancy, birth and the postnatal period, including any necessary operations. The data collected was pseudonymised, tabulated and electronically evaluated.

A total of 69 cases could be recruited in total, of which 57 were confirmed with the diagnosis of cc-TGA after live birth or in an autopsy after termination of pregnancy. In most cases, 48 out of 57, at least one other heart defect was present, with the ventricular septal defect being by far the most common with 44 cases. Among 55 confirmed live births with cc-TGA, 49 infants survived the first year of life, another four died, three of them perinatally, and in two other cases no follow-up was possible.

This study includes the largest cohort of cases of cc-TGA diagnosed prenatally to date, mainly thanks to the multicenter recruitment. In accordance with the literature, this study confirms the extremely high proportion of associated heart defects in patients with cc-TGA. The rather short follow-up period after birth represents a weak point of the study, which means that the results can only be used to a limited extent in parent counseling after the prenatal diagnosis was made.

7. Abkürzungsverzeichnis

ACMGA	anatomisch korrigierte Malposition der großen Arterien
AI	Aorten(klappen)insuffizienz
Ao	Aorta
AOTO	Obstruktion des aortalen Ausflusstraktes
AoV	Aortenklappe
AS	Aorten(klappen)stenose
ASD	Vorhofseptumdefekt (atrium septum defect)
ASO	Arterial-Switch-Operation
AV-	atrioventrikulär (z. B. in AV-Knoten, AV-Block, AV-Diskordanz)
cc-TGA	kongenital korrigierte Transposition der großen Arterien
CoA	Aortenisthmusstenose (coarctatio aortae)
D-Loop	nach rechts gekippte Bulboventrikularschleife
D-TGA	Dextro-Transposition der großen Arterien
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.
DSO	Double-Switch-Operation
HRS	Herzrhythmusstörung
ISUOG	International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology
KI	Konfidenzintervall
L-TGA	Laevo-Transposition der großen Arterien
LA	linker Vorhof (Atrium)
LAA	linkes Herzohr (engl. „atrial appendage“)
L-Loop	nach links gekippte Bulboventrikularschleife
LV	linker Ventrikel
LVOTO	Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts

MI	Mitral(klappen)insuffizienz
MiV	Mitralklappe
MLV	morphologisch linker Ventrikel
MRV	morphologisch rechter Ventrikel
OP	Operation
PA	Pulmonalarterie
PDA	persistierender ductus arteriosus Botalli
PFO	persistierendes Foramen ovale
POTO	Obstruktion des pulmonalen Ausflusstraktes
PaV	Pulmonalklappe
PS	Pulmonal(klappen)stenose
RA	rechter Vorhof (Atrium)
RAA	rechtes Herzohr (engl. „atrial appendage“)
RV	rechter Ventrikel
RVOTO	Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
Std.-Abw.	Standardabweichung
SVES	Supraventrikuläre Extrasystole
TGA	Transposition der großen Arterien
TI	Trikuspidal(klappen)insuffizienz
TrV	Trikuspidalklappe
VA-	ventrikuloarteriell (z.B. VA-Diskordanz)
VES	Ventrikuläre Extrasystole
VSD	Ventrikelseptumdefekt
WPW-Syndrom	Wolff-Parkinson-White-Syndrom

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Zeichnung des gesunden Herzens. Eigene Darstellung.	3
Abbildung 2: Schematische Zeichnung eines Herzens mit kompletter TGA und PDA sowie PFO oder ASD. Eigene Darstellung.....	4
Abbildung 3: Schematische Zeichnung eines Herzens mit cc-TGA. Eigene Darstellung.	6
Abbildung 4: Entwicklung der Herzscheife in der Normvariante. Brand-Saberi, 2023, S. 83	7
Abbildung 5: Einteilung der CCTGA nach morphologischen Kriterien. Schumacher et al., 2008, S. 401	9
Abbildung 6: Lagebestimmung in der fetalen Sonografie des Abdomens. Carvalho et al., 2005, S. 106.	27
Abbildung 7: Unterscheidung der Vorhöfe. Carvalho et al., 2005, S. 106	28
Abbildung 8: Bestimmung des atrialen Situs anhand der Morphologie der Herzohren. Carvalho et al., 2005, S. 106	29
Abbildung 9: Schematische Darstellung möglicher Optionen einer atrioventrikulären Verbindung abhängig vom atrialen Situs. Carvalho et al., 2005, S. 107.....	30
Abbildung 10: Pränataler Ultraschall, apikaler Vierkammerblick bei einem Fall mit cc-TGA und Mesokardie.	30
Abbildung 11: Pränataler Ultraschall, apikaler Vierkammerblick bei einem Fall mit cc-TGA.....	31
Abbildung 12: Pränataler Ultraschall, apikaler Vierkammerblick bei einem Fall mit cc-TGA.....	31
Abbildung 13: Pränataler Ultraschall bei einem Fall mit cc-TGA und D-Loop.....	32
Abbildung 14: Übersicht über die Studienpopulation.....	41

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Anzahl erhobener Verdachtsfälle pro Zentrum.....	39
Tabelle 2: Häufigkeit von Aborten unter allen Verdachtsfällen	39
Tabelle 3: Bestätigte ccTGA-Diagnosen bei Aborten.....	40
Tabelle 4: Postnatale Diagnose bei Lebendgeburten.	40
Tabelle 5: Zeitpunkt der pränatalen Erstdiagnose einer cc-TGA.....	41
Tabelle 6: Maternale Parameter	42
Tabelle 7: Geschlechterverteilung.....	42
Tabelle 8: Karyotyp (wenn bestimmt)	43
Tabelle 9: Risikofaktoren in der Schwangerschaft.	43
Tabelle 10: Postnatale Parameter der lebendgeborenen Patient/innen mit bestätigter cc-TGA.....	44
Tabelle 11: Geburtskomplikationen.....	44
Tabelle 12: Assoziierte Herzfehler bei bestätigter cc-TGA	45
Tabelle 13: Assoziierte Organ(system)fehlbildungen bei bestätigter cc-TGA.	46
Tabelle 14: Lebendgeburten bei bestätigter cc-TGA-Diagnose.....	47
Tabelle 15: AV-Block, nach der Geburt festgestellt.	47
Tabelle 16: Ein-Jahres-Nachverfolgung.....	48
Tabelle 17: Häufigkeit, dass mindestens eine Operation nach Geburt durchgeführt wurde.	48
Tabelle 18: Häufigkeit spezifischer Operationen.....	49

10. Literaturverzeichnis

Alday, L. E.; Juaneda, E. (1993): Superoinferior ventricles with criss-cross atrioventricular connections and intact ventricular septum. In: *Pediatric cardiology* 14 (4), S. 238–241. DOI: 10.1007/BF00795379.

Allwork, Sally P.; Bentall, Hugh H.; Becker, Anton E.; Cameron, Hugh; Gerlis, Leon M.; Wilkinson, James L.; Anderson, Robert H. (1976): Congenitally corrected transposition of the great arteries: Morphologic study of 32 cases. In: *The American Journal of Cardiology* 38 (7), S. 910–923.

Anderson, R. H. (1982): Criss-cross hearts revisited. In: *Pediatric cardiology* 3 (4), S. 305–313. DOI: 10.1007/BF02427032.

Anderson, Robert H.; Weinberg, Paul M. (2005): The clinical anatomy of transposition. In: *Cardiology in the young* 15 Suppl 1, S. 76–87. DOI: 10.1017/s1047951105001083.

Apgar, V. (1953): A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. In: *Current researches in anesthesia & analgesia* 32 (4), S. 260–267.

Blalock, A.; Hanlon, C. R. (1950): The surgical treatment of complete transposition of the aorta and the pulmonary artery. In: *Surgery, gynecology & obstetrics* 90 (1), 1-15, illust.

Boorse, Christopher (1997): A Rebuttal on Health. In: James M. Humber und Robert F. Almeder (Hg.): *What is disease?* Totowa, N.J.: Humana Press (Biomedical Ethics Reviews, 1997), S. 1–134.

Bortz, Jürgen; Schuster, Christof (2010): *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*. 7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer (Springer-Lehrbuch).

Brand-Saberi, Beate (2023): *Kurzlehrbuch Embryologie*. 4., aktualisierte Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag (Kurzlehrbuch).

Carvalho, J. S.; Ho, S. Y.; Shinebourne, E. A. (2005): Sequential segmental analysis in complex fetal cardiac abnormalities: a logical approach to diagnosis. In: *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 26 (2), S. 105–111. DOI: 10.1002/uog.1970.

- Doty, D. B.; Truesdell, S. C.; Marvin, W. J. (1983): Techniques to avoid injury of the conduction tissue during the surgical treatment of corrected transposition. In: *Circulation* 68 (3 Pt 2), II63-9.
- Duncan, B. (2003): Results of the double switch operation for congenitally corrected transposition of the great arteries. In: *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 24 (1), S. 11–20. DOI: 10.1016/S1010-7940(03)00189-1.
- Erdmann, Erland (2011): *Klinische Kardiologie. Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße. 8., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage.* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Fontan, F.; Baudet, E. (1971): Surgical repair of tricuspid atresia. In: *Thorax* 26 (3), S. 240–248. DOI: 10.1136/thx.26.3.240.
- Friedberg, D. Z.; Nadas, A. S. (1970): Clinical profile of patients with congenital corrected transposition of the great arteries. A study of 60 cases. In: *The New England journal of medicine* 282 (19), S. 1053–1059. DOI: 10.1056/NEJM197005072821901.
- Fyler, D. C.; Buckley, L. P.; Hellenbrand, W. E. (1980): Report of the New England Regional Infant Cardiac Program. In: *Pediatrics*.
- Garson, Arthur; Gillette, Paul C. (1981): Electrophysiologic studies of supraventricular tachycardia in children. II. Prediction of specific mechanism by noninvasive features. In: *American Heart Journal* 102 (3), S. 383–388. DOI: 10.1016/0002-8703(81)90314-8.
- Gembruch, Ulrich; Hecher, Kurt; Steiner, Horst (2013): *Ultraschalldiagnostik in Geburtshilfe und Gynäkologie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Harris JS; Farber S (1939): Transposition of the great cardiac vessels with special reference to the phylogenetic theory of Spitzer. In: *Arch Path.* (28), S. 427.
- Hick, Christian; Gommel, Michael (2007): *Klinische Ethik. Mit Fällen.* Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg (Springer-Lehrbuch). Online verfügbar unter <http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10160465>.
- Hörer, J.; Schreiber, C.; Krane, S.; Prodan, Z.; Cleuziou, J.; Vogt, M. et al. (2008): Outcome after surgical repair/palliation of congenitally corrected transposition of the great arteries. In: *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 56 (7), S. 391–397. DOI: 10.1055/s-2008-1038665.

Hurrelmann, Klaus; Franzkowiak, Peter (2015): Gesundheit.

Imai, Y.; Seo, K.; Aoki, M.; Shin'oka, T.; Hiramatsu, K.; Ohta, A. (2001): Double-Switch operation for congenitally corrected transposition. In: *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery. Pediatric cardiac surgery annual* 4, S. 16–33.

Jatene, A. D.; Fontes, V. F.; Paulista, P. P.; Souza, L. C. de; Neger, F.; Galantier, M.; Souza, J. E. (1975): Successful anatomic correction of transposition of the great vessels. A preliminary report. In: *Arquivos brasileiros de cardiologia* 28 (4), S. 461–464.

Krane, Sybilla (2013):

Evaluation und Langzeitverlauf des operativen Ergebnisses von Patienten mit kongenital korrigierter Transposition der großen Arterien (ccTGA) . Dissertation, Humanmedizin. Technische Universität München, München.

Krummholz, Andrea; Gottschalk, I.; Geipel, A.; Herberg, U.; Berg, C.; Gembruch, U.; Hellmund, A. (2021): Prenatal diagnosis, associated findings and postnatal outcome in fetuses with congenitally corrected transposition of the great arteries. In: *Archives of gynecology and obstetrics* 303 (6), S. 1469–1481. DOI: 10.1007/s00404-020-05886-8.

Langley, Stephen M.; Winlaw, David S.; Stumper, Oliver; Dhillon, Rami; Giovanni, Joseph V. de; Wright, John G. et al. (2003): Midterm results after restoration of the morphologically left ventricle to the systemic circulation in patients with congenitally corrected transposition of the great arteries. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 125 (6), S. 1229–1240. DOI: 10.1016/S0022-5223(02)73246-7.

León, Luis E. de; Mery, Carlos M.; Verm, Raymond A.; Trujillo-Díaz, Daniel; Patro, Ankita; Guzmán-Pruneda, Francisco A. et al. (2017): Mid-Term Outcomes in Patients with Congenitally Corrected Transposition of the Great Arteries: A Single Center Experience. In: *Journal of the American College of Surgeons* 224 (4), S. 707–715. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.12.029.

Leval, M. R. de; Bastos, P.; Stark, J.; Taylor, J. F.; Macartney, F. J.; Anderson, R. H. (1979): Surgical technique to reduce the risks of heart block following closure of ventricular septal defect in atrioventricular discordance. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 78 (4), S. 515–526.

Maldjian, Pierre D.; Saric, Muhamed (2007): Approach to dextrocardia in adults: review. In: *AJR. American journal of roentgenology* 188 (6 Suppl), S39-49; quiz S35-8. DOI: 10.2214/AJR.06.1179.

McEwing, R. L.; Chaoui, R. (2004): Congenitally corrected transposition of the great arteries: clues for prenatal diagnosis. In: *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 23 (1), S. 68–72. DOI: 10.1002/uog.896.

Mewis, Christian; Riessen, Reimer; Spyridopoulos, Ioakim (2006): *Kardiologie compact*. 2. unveränderte Auflage. s.l.: THIEME. Online verfügbar unter <http://ebooks.thieme.de/9783131307422/1>.

Mustard, W. T.; Keith, J. D.; Trusler, G. A.; Fowler, R.; KIDD, L. (1964): The surgical management of transposition of the great vessels. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 48, S. 953–958.

Paladini, D.; Volpe, P.; Marasini, M.; Russo, M. G.; Vassallo, M.; Gentile, M.; Calabrò, R. (2006): Diagnosis, characterization and outcome of congenitally corrected transposition of the great arteries in the fetus: a multicenter series of 30 cases. In: *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 27 (3), S. 281–285. DOI: 10.1002/uog.2715.

Pradhan, Sarah; Strainic, James (2020): Congenitally corrected transposition and mitral atresia complicated by restrictive atrial septum. In: *Journal of clinical ultrasound : JCU* 48 (8), S. 510–512. DOI: 10.1002/jcu.22897.

Presbitero, P.; Somerville, J.; Rabajoli, F.; Stone, S.; Conte, M. R. (1995): Corrected transposition of the great arteries without associated defects in adult patients: clinical profile and follow up. In: *British heart journal* 74 (1), S. 57–59. DOI: 10.1136/hrt.74.1.57.

Quaegebeur, J. M.; Rohmer, J.; Brom, A. G. (1977): Revival of the Senning operation in the treatment of transposition of the great arteries. Preliminary report on recent experience. In: *Thorax* 32 (5), S. 517–524. DOI: 10.1136/thx.32.5.517.

Queißer-Luft, Annette; Spranger, Jürgen (2006): Fehlbildungen bei Neugeborenen. Congenital Malformations. In: *Deutsches Ärzteblatt* 103 (38), S. 2464–2471.

- Rastelli, G. C. (1969): A new approach to "anatomic" repair of transposition of the great arteries. In: *Mayo Clinic proceedings* 44 (1), S. 1–12.
- Rodriguez, Dina; Da Silva, A. Marinho; Guerra, Nuno; Sá e Melo, António (2005): Diagnóstico Pré-Natal de Transposição Congenitamente Corrigida das Grandes Artérias e Coarctação da Aorta – Caso Clínico. In: *Imagem em Cardiologia* (24 (9)), S. 1163–1166.
- Rutledge, J. M.; Nihill, M. R.; Fraser, C. D.; Smith, O'Brian E.; McMahon, C. J.; Bezold, L. I. (2002): Outcome of 121 patients with congenitally corrected transposition of the great arteries. In: *Pediatric cardiology* 23 (2), S. 137–145. DOI: 10.1007/s00246-001-0037-8.
- Salik, Irin; Mehta, Bhupen; Ambati, Shashikanth (2020): StatPearls. Bidirectional Glenn Procedure or Hemi-Fontan. Treasure Island (FL).
- Schneider, Henning; Husslein, Peter; Schneider, Karl-Theo M. (2016): Die Geburtshilfe. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Schumacher, Gebhard; Hess, John; Bühlmeier, Konrad (2008): Klinische Kinderkardiologie. Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler. 4., überarb. und erw. Aufl. Berlin: Springer (Springer E-book Collection).
- Schünke; Michael (u.a.); / ©@H.H. (Hg.) (2015): Prometheus LernAtlas - Innere Organe (4. Aufl. 2015).
- Senning, A. (1959): Surgical correction of transposition of the great vessels. In: *Surgery* 45 (6), S. 966–980.
- Sharland, G.; Tingay, R.; Jones, A.; Simpson, J. (2005): Atrioventricular and ventriculoarterial discordance (congenitally corrected transposition of the great arteries): echocardiographic features, associations, and outcome in 34 fetuses. In: *Heart (British Cardiac Society)* 91 (11), S. 1453–1458. DOI: 10.1136/hrt.2004.052548.
- Shima, Yoshio; Nakajima, Mizue; Kumasaka, Sakae; Migita, Makoto (2009): Prenatal diagnosis of isolated congenitally corrected transposition of the great arteries. In: *Archives of gynecology and obstetrics* 279 (4), S. 557–559. DOI: 10.1007/s00404-008-0739-8.

Spoon, J. M. (2001): Situs inversus totalis. In: *Neonatal network* : NN 20 (1), S. 59–63. DOI: 10.1891/0730-0832.20.1.63.

Stein, Raimund; Beetz, Rolf; Thüroff, Joachim Wilhelm (2012): *Kinderurologie in Klinik und Praxis*. 3. Aufl. s.l.: Georg Thieme Verlag KG. Online verfügbar unter <http://ebooks.thieme.de/9783136748039/1>.

Théremine E (1895): *Etudes sur les Affections Congénitales du Coeur*, S. 83.

Ulfig, Norbert (2009): *Kurzlehrbuch Embryologie*. Unter Mitarbeit von Günther Ritschel. 2., überarbeitete Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.

van Praagh, R. (1976): Editorial: The story of anatomically corrected malposition of the great arteries. In: *Chest* 69 (1), S. 2–4. DOI: 10.1378/chest.69.1.2.

van Praagh, R.; Durnin, R. E.; Jockin, H.; Wagner, H. R.; Korn, M.; Garabedian, H. et al. (1975): Anatomically corrected malposition of the great arteries (S, D, L). In: *Circulation* 51 (1), S. 20–31. DOI: 10.1161/01.cir.51.1.20.

van Praagh, Richard; van Praagh, Stella (1966): Isolated ventricular inversion. In: *The American Journal of Cardiology* 17 (3), S. 395–406. DOI: 10.1016/0002-9149(66)90222-0.

Wan, Andrea W.; Jevremovic, Alexandra; Selamet Tierney, Elif Seda; McCrindle, Brian W.; Dunn, Elizabeth; Manlhiot, Cedric et al. (2009): Comparison of impact of prenatal versus postnatal diagnosis of congenitally corrected transposition of the great arteries. In: *The American Journal of Cardiology* 104 (9), S. 1276–1279. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.06.047.

WHO (2020): *BASIC DOCUMENTS* Forty-ninth edition.

Yacoub, M. H.; Radley-Smith, R.; Hilton, C. J. (1976): Anatomical correction of complete transposition of the great arteries and ventricular septal defect in infancy. In: *British medical journal* 1 (6018), S. 1112–1114. DOI: 10.1136/bmj.1.6018.1112.

Yagel, S.; Cohen, S. M.; Achiron, R. (2001): Examination of the fetal heart by five short-axis views: a proposed screening method for comprehensive cardiac evaluation. In: *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 17 (5), S. 367–369. DOI: 10.1046/j.1469-0705.2001.00414.x.

Ziemer, Gerhard; Haverich, Axel (2010): Herzchirurgie. Die Eingriffe am Herzen und den herznahen Gefäßen. 3., völlig neu bearbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. Online verfügbar unter <http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10361981>.

11. Anhang

Anbei befindet sich die vollständige Tabelle aller erfassten Fälle sowie der entsprechend erhobenen Parameter. Die Fall-IDs wurden pseudonymisiert und mit einem Kürzel entsprechend dem Zentrum versehen. Bei dichotomen Variablen wurde das Vorliegen des Merkmals mit „1“ und das Nichtvorliegen des Merkmals mit „0“ gekennzeichnet, siehe auch Kapitel 2.4.1.

Nr	Zentrum	Fall-ID	Geschlecht	Geburtsmonat	Geburtsjahr	Alter d. Mutter (zu SS-Beginn)	Alter d. Vaters (zu SS-Beginn)	Anzahl Schwangerschaften	Anzahl Geburten	Hypertone SS-Erkrankungen (Diabetes, Eklampsie, HELLP)	Rauchen in SS	Akohol in SS	andere Drogen in SS	Infektionen (Hep B, HIV, Lues, Röteln,...)	Sonstige Auffälligkeiten der SS	SSW bei Geburt	Geburtskomplikationen	Geburtsgewicht	Geburtsgröße	Apgar-Score	SSW bei Erstdiagnose ccTGA
1	Gießen	GI 1	m	9	2009	27		1	0	1	0	0	0	0	0	39	0	3300	17,4	8,7	29
2	Gießen	GI 2	m	11	2011	20		1	0	0	0	0	0	0	0	35	0	2108	45	8,7	20
3	Gießen	GI 3	m	10	2015	37		2	1	0	0	0	0	0	0	38	0	3035	48	8,7	30
4	Gießen	GI 4				25		3	0	0	0	0	0	0	0		1				21
5	Gießen	GI 5				29		2	1	0	0	0	0	0	0	36	0	2990		9,7	16
6	Gießen	GI 6				35				0	0	0	0	0	0	39	0	3410		9,3	23
7	Hamburg	HH 1	w	4	2002	37		2	1	0	0	0	0	0	0	38	0	3415		8,3	19
8	Hamburg	HH 2	w	5	2008	30		2	1	1	0	0	0	1	0	36	0	2660		8	20
9	Hamburg	HH 3	w	7	2014	29		3	1	0	0	0	0	0	0	41	0	3370		8	33
10	Lodz	LZ 1	m	7	2009	27		1	0	0	0	0	0	0	0	40	0	3000		9	31
11	Lodz	LZ 2	w	8	2011	31	32	2	1	0	0	0	0	0	0	39	0	2820		9	26
12	Lodz	LZ 3	w	5	2011	27	30	2	0	0	0	0	0	0	0	37	0	2970		9	28
13	Lodz	LZ 4	m	6	2012	40		2	1	0	0	0	0	0	0	40	0	3800		10	24
14	Lodz	LZ 5	w	8	2014	28	28	2	1	0	0	0	0	0	0	38	0	2720		9	21
15	Lodz	LZ 6	w	5	2016	36	38	1	0	0	0	0	0	0	0	39	0	2800		10	22
16	Lodz	LZ 7	m	12	2016	35	32	5	1	0	0	0	0	0	0	39	0	3250	52	10	22
17	Rom	RO 1	m	11	2010	36	40	3	2	0	0	0	0	0	0	38	0	3430	54	9	26
18	Rom	RO 2	w	8	2012	34	39	1	0	0	0	0	0	0	0	40	0	3140	50	10	21
19	Rom	RO 3	w	6	2014	32	35	1	0	0	1	1	1	1	0	37	1	2870	49	8	20
20	Rom	RO 4	m	4	2016	38	37	2	1	0	0	0	0	0	0	39	0	4640	54	8,7	23
21	Stuttgart	ST 1	w	11	2016	36	35	1	0	0	0	0	0	0	0	40	0	3800	53	9	30
22	Köln	KL 1	m	11	2009	18		2	1	0	0	0	0	0	0	1					16
23	Köln	KL 2	w	6	2015	27		2	1	0	0	0	0	0	0						

Nr	Zentrum	Fall-ID	Geschlecht	Geburtsmonat	Geburtsjahr	Alter d. Mutter (zu SS-Beginn)	Alter d. Vaters (zu SS-Beginn)	Anzahl Schwangerschaften	Anzahl Geburten	Hypertone SS-Erkrankungen (Diabetes, Eklampsie, HELLP)	Rauchen in SS	Akohol in SS	andere Drogen in SS	Infektionen (Hep B, HIV, Lues, Röteln,...)	Sonstige Auffälligkeiten der SS	SSW bei Geburt	Geburtskomplikationen	Geburtsgewicht	Geburtsgröße	Apgar-Score	SSW bei Erstdiagnose ccTGA
24	Köln	KL 3	w	1	2016	31		1	0	0	0	0	0	0	1	32	0	1390	38		25
25	Köln	KL 4	m	6	2009	36		3	2	1	0	0	0	0	0	37	0			8,3	22
26	Köln	KL 5	m	8	2016	36				0	0	0	0	0	0	35	2590	46			31
27	Köln	KL 6	w	1	2009	35			0	0	0	0	0	0	1	35	1				22
28	Köln	KL 7	m	8	2014	31		2	0	0	0	0	0	0	0	38	1	3800	53	9,7	23
29	Köln	KL 8	m	11	2016	32		1	0	0	0	0	0	0	0	40	0	2700	48	8,7	25
30	Köln	KL 9	w	1	2011	27		2	1	0	0	0	0	0	0	39	0	3130	49	9,7	26
31	Köln	KL 10	w	9	2016	29				0	0	0	0	0	0	39					26
32	Köln	KL 11	m			41				0	0	0	0	0	0						15
33	Köln	KL 12	m	4	2008	32		1	0	0	0	0	0	0	0	33	0				27
34	Köln	KL 13	w	8	2017	29		2	0	0	0	0	0	0	0	40	0	2940	49		29
35	Köln	KL 14	m	7	2015	26		1	0	0	0	0	0	0	0	40	0	3430	51	9,7	21
36	Köln	KL 15	w	9	2009	40		4	3	0	0	0	0	0	0	39	0	3695	50	9,7	19
37	Köln	KL 16.1	w	10	2007	27		1	0	0	0	0	0	0	0	39	1	3720	49	8	22
38	Köln	KL 16.2				32		2	1	0	0	0	0	0	0						16
39	Köln	KL 17	w	6	2017	27				0	0	0	0	0	1	39	0	3350	53	9,7	25
40	Köln	KL 18				36		3	2	0	1	0	0	0	1						35
41	Köln	KL 19	m	10	2013	25		1	0	0	0	0	0	0	0	42	0	3195	48		17
42	Köln	KL 20	m	3	2010	35		4	2	0	0	0	0	0	0	39	0	3200	50	7,3	37
43	Köln	KL 21	w	11	2011	38		2	0	0	0	0	0	0	1	39	0	3460			21
44	Köln	KL 22	m	8	2015	26		1	0	0	0	0	0	0	0	40	0	3350	51		34
45	Köln	KL 23	m	8	2013	32				0	0	0	0	0	0	39	0	2730	48	8	24
46	Köln	KL 24	m			35		2	1	0	0	0	0	0	1						18

Nr	Zentrum	Fall-ID	Geschlecht	Geburtsmonat	Geburtsjahr	Alter d. Mutter (zu SS-Beginn)	Alter d. Vaters (zu SS-Beginn)	Anzahl Schwangerschaften	Anzahl Geburten	Hypertone SS-Erkrankungen (Diabetes, Eklampsie, HELLP)	Rauchen in SS	Akohol in SS	andere Drogen in SS	Infektionen (Hep B, HIV, Lues, Röteln,...)	Sonstige Auffälligkeiten der SS	SSW bei Geburt	Geburtskomplikationen	Geburtsgewicht	Geburtsgröße	Apgar-Score	SSW bei Erstdiagnose ccTGA
47	Köln	KL 25	m	9	2007	35		3	1	0	0	0	0	0	1	41	0	3100	53		18
48	Köln	KL 26	m	4	2010	34		1	0	0	0	0	0	0	0	41	0	3070	52		36
49	Köln	KL 27	w	1	2010	36		1	0	0	0	0	0	0	0	40	1	2990	50	9,7	32
50	Kiew	KW 1	m	7	2006	26		2	1							39	0	3350	51	6	37
51	Kiew	KW 2	w	1	2007	22		1	0							38	0				34
52	Kiew	KW 3	m	11	2009	30		3	0							39	1	3990	52	3,5	37
53	Kiew	KW 4	m	7	2010	30		2	0							38	0	3620	55	6,3	30
54	Kiew	KW 5	m	1	2011	34		3	1							40	0	3570	51		35
55	Kiew	KW 6	w	5	2011	25		1	0							38	0	2980	50	7,3	33
56	Kiew	KW 7	m	8	2012	35		3	1							40	0	3450	52		34
57	Kiew	KW 8	m	1	2013	24		2	1							40	0	4370	59		34
58	Kiew	KW 9	m	12	2013	19		1	0							36	0	3030	47		34
59	Kiew	KW 10	w	5	2014	37		3	1							38	0	3900	54		22
60	Kiew	KW 11	m	5	2014	30		6	4							40	0	3400	54		30
61	Kiew	KW 12	m	10	2014	22		1	0							40	0	3960	54		22
62	Kiew	KW 13	w	8	2014	30		3	1							39	0	3300	52		34
63	Kiew	KW 14	w	12	2014	33		4	3							38	0				21
64	Kiew	KW 15	m	4	2015	23		2	1							37	0	2900	46		21
65	Kiew	KW 16	m	6	2015	28		3	0							41	0	3440	52		32
66	Kiew	KW 18	m	12	2015	34		2	1							40	0	3500	54		20
67	Kiew	KW 17	m	10	2015	20		2	0							39	1	2600	48		22
68	Kiew	KW 19	w	3	2016	19		1	0							40	0	3100	51		21
69	Kiew	KW 20	w	7	2016	33		1	0							40	0	3600	54		8

Nr	Karyotyp	Organ- und Systemerkrankungen														Postnatale Diagnosebestätigung	Alternative Diagnose						
		Situs solitus	Lävokardie	AOTO	POTO	VSD	HRS	Trikuspidakl.-anomalie	CoA	Ventrikelhypoplasie	Herz	Nieren	GI-Trakt	ZNS	Muskuloskelettsystem			Sinnesorgane	Haut	Andere Fehlbildungen			
1	normal	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1		
2	normal	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
3	normal	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
4	normal	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
5	normal	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
6	normal	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
7	normal	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
8	Ivemark-Dysplasie-Syndrom	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
9	Chromosomen-5p-Duplikation	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
10	normal	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
11	normal	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
12	normal	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
13	normal	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
14	normal	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
15	normal	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
16	normal	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
17	normal	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
18	normal	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
19	normal	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
20	normal	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
21	normal	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
22	normal	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
23	normal	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	

Nr	Karyotyp	Organ															Postnatale Diagnosebestätigung	Alternative Diagnose				
		Situs solitus	Lävokardie	AOTO	POTO	VSD	HRS	Trikuspidakl.-anomalie	CoA	Ventrikelhypoplasie	Herz	Nieren	GI-Trakt	ZNS	Muskuloskelettsystem	Sinnesorgane			Haut	Andere Fehlbildungen		
24	del22q11.2	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
25	normal	1	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	
26		1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
27		1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
28	normal	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	
29	normal	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
30	normal	1	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
31	normal	1	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
32	normal	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
33		1	0	0	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
34	normal	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Heterotaxie/DORV/LVHyp
35	normal	1	1	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
36	del22q11.2	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
37		0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	AVSD/DORV
38		0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	d-TGA
39		1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
40		1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
41	normal	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
42		0	1	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
43		1	1	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
44		1	1	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
45	normal	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	AV-Block
46	inv(7)(q34q36)	0	0																	1	1	

Nr	Karyotyp	Organ																	Postnatale Diagnosebestätigung	Alternative Diagnose		
		Situs solitus	Lävokardie	AOTO	POTO	VSD	HRS	Trikuspidakl.-anomalie	CoA	Ventrikelhypoplasie	Herz	Nieren	GI-Trakt	ZNS	Muskuloskelettsystem	Sinnesorgane	Haut	Andere Fehlbildungen				
47		1	1	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
48		1	1	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
49	normal	1	0	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	d-TGA
50		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
51		1	1	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
52		0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	ASD, RAA, R&L-SVC
53		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
54		1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
55		1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
56		1	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
57		1	1	0	1	1	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	
58		1	1	0	1	1	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	
59		1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
60		1	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
61		1	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
62		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
63		1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
64		1	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
65		0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
66		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	unbekannt
67		1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
68		1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
69		1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	

Nr	Grund für fehlende postnatale Diagnose	Operationen	Durchgeführte Operationen	(m)BTSh	PAB	BDG	ASO/DSO	Medikation	Lebendgeburt	Alter bei Erfassung	Gewichts- und Größenentwicklung
1									1	7	
2									1	6	
3									1	2	
4									0		
5									1	1	
6									1		
7		1	Arterielle Katheterisierung; Nabelvenenkatheterisierung	0	0	0	0	0	1	15	
8									0		
9									1		
10		1							1	8	1
11		1	Ovarialzystektomie	0	0	0	0	0	1	6	
12		0						0	1	6	1
13		0						0	1	5	
14		0						0	1	3	1
15		0						0	1	1	1
16		1	PAB	0	1	0	0	0	1	1	1
17									1	6	1
18		1							1	4	1
19									1	2	
20									1	1	
21		1	Norwood I; aortopulmonaler Shunt; Atrioseptektomie	0	0	0	0	1	1		
22	keine Autopsie								0		
23		1	mBTSh; BDG	1	0	1	0	1	1	2	

Nr	Grund für fehlende postnatale Diagnose	Operationen	Durchgeführte Operationen	(m)BTSh	PAB	BDG	ASO/DSO	Medikation	Lebendgeburt	Alter bei Erfassung	Gewichts- und Größenentwicklung
24		1	Herzkatheter mit Stenting (2x)	0	0	0	0	0	1	1	
25		1	mBTSh	1	0	0	0	1	1	1	
26		1	Pulmonal-Stent	0	0	0	0	1	1	2	
27	keine Nachverfolgung	0							0	1	
28		1	mBTSh	1	0	0	0	1	1	1	
29		1	ASO + Schrittmacher-Implantation	0	0	0	1	1	1	1	
30		1								1	
31		0							0	1	
32	keine Nachverfolgung	0							0	1	
33		0							1	1	
34		1	PAB + PDA-Ligation	0	1	0	0	1	1	1	
35		1							1	1	
36		1	mBTSh	1	0	0	0	1	1	1	
37		1							0	1	
38		0							0	1	
39		0							0	1	
40	keine Nachverfolgung	0							0	1	
41		1	BTSh	1	0	0	0	0	1	1	
42		1	PAB	0	1	0	0	1	1	1	
43		1	mBTSh	1	0	0	0	1	1	1	
44		1	DSO + Schrittmacher-Implantation	0	0	0	1	1	1	1	
45		1							0	1	
46	keine Autopsie	0							0	1	

Nr	Grund für fehlende postnatale Diagnose	Operationen	Durchgeführte Operationen	(m)BTSh	PAB	BDG	ASO/DSO	Medikation	Lebendgeburt	Alter bei Erfassung	Gewichts- und Größenentwicklung
47		1									
48		1	BTSh; BDG mBTSh	1	0	1	0	0	1		
49									1		
50		1	Schrittmacher-Implantation	0	0	0	0	0	1	11	1
51		0							1		
52		0	Schrittmacher-Implantation	0	0	0	0	0	1	7	1
53		1							1	7	1
54		0							1	6	1
55		1	Zentraler Shunt; mBTSh; BDG; Totale Cavopulmonale Anastomose n. Fontan	1	0	1	0	1	1	6	1
56		1	PAB	0	1	0	0	0	1	4	1
57		1	BDG; PAB	0	1	1	0	1	1	4	1
58		1	mBTSh; BDG	1	0	1	0	1	1	3	1
59		0							1	3	1
60		1	PAB	0	1	0	0	0	1	3	0
61		1	CoA-Plastik + PAB; DSO + VS-Plastik, PA-Entbündelung	0	1	0	1	0	1	2	1
62		0							1	3	1
63		0							1	2	1
64		1	PAB	0	1	0	0	0	1	2	0
65		1	mBTSh; BDG	1	0	1	0	0	1	2	1
66									1		1
67		0							1	1	0
68		0							1	1	1
69		0							1	1	1

Nr	Entwicklung Motorik	Sprachentwicklung	Soziale Entwicklung	Herz-Kreislauf-Entw.	Herzblock postnatal	Schwangerschaftsabbr.	Todesalter	Neonataler Tod	Säuglingstod	Todesursache
1					1	0		0	0	
2					0	0		0	0	
3					1	0		0	0	
4					1	1	23. SSW	0	0	
5					0	0		0	0	
6					0	0		0	0	
7				0	0	0		0	0	
8				0	0	1	20. SSW	0	0	
9					0	0		0	0	
10	1	1	1	1	0	0		0	0	
11					0	0		0	0	
12	1	1	1	1	0	0		0	0	
13					0	1		0	0	
14	1	1	1	0	1	0		0	0	
15	1	1	1	1	0	0		0	0	
16	1	1	1	1	0	0		0	0	
17	1	1	1		0	0		0	0	
18	1	1	1		0	0		0	0	
19					0	0		0	0	
20					0	0		0	0	
21					0	0	10 d	1	0	
22					1	18. SSW		0	0	
23					0	0		0	0	

Schwangerschaftsabbruch

Schwangerschaftsabbruch

OP- und Post-OP-Komplikationen bei abnormalem Koronararterienverlauf
Schwangerschaftsabbruch

Nr	Todesursache					
	Entwicklung Motorik	Sprachentwicklung	Soziale Entwicklung	Herz-Kreislauf-Entw.	Herzblock postnatal	Schwangerschaftsabbr.
24	0	0	0	0	0	1
25	0	0	0	0	0	0
26	0	0	0	0	0	0
27	0	0	0	0	0	0
28	0	0	0	0	0	0
29	0	0	0	0	0	0
30	1	0	0	0	0	0
31	0	0	0	0	0	0
32	0	0	0	0	0	0
33	0	0	0	0	0	0
34	0	0	0	0	0	0
35	0	0	0	0	0	0
36	0	0	0	0	0	0
37	0	0	0	0	0	0
38	1	16. SSW	0	0	0	0
39	0	0	0	0	0	0
40	0	0	0	0	0	0
41	0	0	0	0	0	0
42	0	4 d	1	0	0	0
43	0	0	0	0	0	0
44	0	0	0	0	0	0
45	1	0	0	0	0	0
46	1	18. SSW	0	0	0	0

SIRS, Hypoxischer Hirnschaden

Schwangerschaftsabbruch

Herzinsuffizienz

Schwangerschaftsabbruch

Nr	Entwicklung Motorik	Sprachentwicklung	Soziale Entwicklung	Herz-Kreislauf-Entw.	Herzblock postnatal	Schwangerschaftsabbr.	Todesalter	Neonataler Tod	Säuglingstod	Todesursache
47					0	0		0	0	
48					0	0		0	0	
49					0	0		0	0	
50					0	0		0	0	
51					0	0	3 d	1	1	
52					0	0		1	0	
53					0	0		0	0	
54			0		0	0		0	0	
55					0	0		0	0	
56					0	0		0	0	
57					0	0		0	0	
58					0	0		0	0	
59					0	0		0	0	
60					0	0		0	0	
61					0	0		0	0	
62					0	0		0	0	
63					0	0		0	0	
64					0	0		0	0	
65					0	0		0	0	
66					0	0	4 Mo.	0	1	Infektion
67					0	0		0	0	
68					0	0		0	0	
69					0	0		0	0	

12. Publikationsverzeichnis

Vorisek, Carina Nina; Enzensberger, Christian; Willomeit, Steven; Kurkevych, Andrii; Stessig, Rüdiger; Ritgen, Jochen; Degenhardt, Jan; Mielke, Gunther; Bosselmann, Stephan; Krapp, Martin; Slodki, Maciej; Respondek-Liberska, Maria; Wolter, Aline; Kawecki, Andrea; Goette, Malena; Axt-Fliedner, Roland. (2020): Pränatale Diagnose und Outcome der kongenitalen korrigierten Transposition der großen Arterien – ein multizentrischer Bericht von 69 Fällen. In: *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*. DOI: 10.1055/a-1069-7698.

13. Erklärung zur Dissertation

Ehrenwörtliche Erklärung

„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, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. 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

14. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen danken, die mich auf dem Weg zur Fertigstellung dieser Dissertation begleitet, unterstützt und motiviert haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt dabei meinem Doktorvater Professor Roland Axt-Fliedner sowie seinem Team vom Zentrum für pränatale Medizin und fetale Therapie am Universitätsklinikum Gießen, insbesondere Dr. Christian Enzensberger, dafür dass sie mir während der Erstellung dieser Arbeit immer mit Rat und Tat zur Seite standen.

Ich möchte auch meinen Freundinnen und Freunden danken, die mich während des Studiums und darüber hinaus begleitet und unterstützt haben, ganz besonders Suchada Binder, welche mich überhaupt mit Professor Axt-Fliedner und dessen Team bekannt gemacht hat.

Weiterhin gebührt ein großer Dank meinen Eltern für die emotionale und auch finanzielle Unterstützung in den Hochs und Tiefs der letzten Jahre und meiner Schwester Eileen, die immer für mich da ist.

Natürlich möchte ich mich auch ganz besonders bei meiner Ehefrau Oana-Daniela bedanken, dafür dass sie mir immer ein Quell von Kraft, Mut und Lebensfreude ist.