Deformationsanalyse des rechten Ventrikels bei Feten mit Hypoplastischem Linksherz mittels 2D Speckle Tracking Echokardiographie

-

Untersuchung des rechtsventrikulären globalen longitudinalen Spitzenstrains im Vergleich zu gesunden Kontrollfeten

Inauguraldissertation
Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Humanmedizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Stefanie Fischer
aus Ehringshausen

Gießen 2023

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Zentrum für Gynäkologie und Geburtshilfe

Abteilung für Pränatalmedizin und gynäkologische Sonographie

Gutachter: Prof. Dr. med. Roland Axt-Fliedner

Gutachter: Prof. Dr. med. Khodr Tello

Tag der Disputation: 16. Mai 2024

Widmung

Für meine Familie, die mir ermöglicht haben der Mensch zu sein, der ich heute bin und die mich auch bei diesem Vorhaben größtmöglich unterstützt haben.

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG 1

2 THEORETISCHER HINTERGRUND 2

2.1 Das Hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS) 2

2.1.1 Definition 2

2.1.2 Epidemiologie 4

2.1.3 Pathophysiologie und Klinik 5

2.1.4 Diagnostik 8

2.1.5 Palliation 9

2.1.5.1 Operative Verfahren 10

2.1.5.1.1 Norwood-Operation 11

2.1.5.1.2 Hybrid-Technik 14

2.1.5.1.3 Herztransplantation 15

2.1.6 Outcome 15

2.2 Endokardfibroelastose 17

2.2.1 Endokardfibroelastose und HLH 18

2.3 Messung der rechtsventrikulären Funktion 19

3 ZIELE DER ARBEIT 23

4 MATERIAL UND METHODE 24

4.1 Studienkollektiv 24

4.2 Methodik 25

4.2.1 Echokardiographie 25

4.2.2 2D Speckle Tracking Echokardiographie 25
4.2.2.1 Technische Grundlagen 25
4.2.2.2 Basiskenntnisse der STE Anwendung 29
4.2.2.3 Durchführung der STE-Analyse und -Auswertung 30
4.2.2.4 Vor- und Nachteile von STE 32
4.3 Statistische Auswertung 34
5 ERGEBNISSE 35
5.1 Deskriptive Statistik 35
5.1.1 Baseline Charakteristika der Studienkohorte 35
5.1.2 Vergleich des RV GLPSS und der LSR zwischen HLH- und Kontroll-Feten 36
5.1.3 Vergleich des RV GLPSS und der LSR zwischen HLH-Feten mit und ohne LV EFE 36
5.1.4 Vergleich des RV GLPSS und der LSR zwischen HLH-Feten mit offenem und restriktivem FO 36
5.1.5 Vergleich des RV GLPSS und der LSR zwischen HLH-Feten und Kontroll-Feten (ausgenommen der BLV-Fälle) 37
5.2 Reproduzierbarkeitsanalyse 37
6 DISKUSSION 49
6.1 Kritische Betrachtung der eigenen Untersuchung 49
6.2 Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen aus der Literatur 52
6.3 Schlussfolgerung 57
7 ZUSAMMENFASSUNG (DEUTSCH) 58
8 ZUSAMMENFASSUNG (ENGLISCH) / ABSTRACT 59

9 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 60

10 ABBILDUNGSVERZEICHNIS 62

11 TABELLENVERZEICHNIS 64

12 LITERATURVERZEICHNIS 66

13 ANHANG 81

14 PUBLIKATION UND KONGRESSBEITRÄGE 85

14.1 Publikationen 85

14.2 Kongressvorträge 85

14.3 Poster 86

15 ERKLÄRUNG ZUR DISSERTATION 87

16 DANKSAGUNG 88

1 Einleitung

„The secret of a joyful life is to live dangerously. You only live dangerously if you are perpetually trying to overcome your own inertia and trying to get the capacity to do great things. If you are only defensive, static, it is a waste of time."

(Richard C. Capot, 1868-1939, Arzt in Boston)

Die Gesamtprävalenz von angeborenen Herzfehlern in Deutschland beträgt nach Auswertungen der bundesweiten PAN-Studie insgesamt 1,08 %. Von den 2,8 % der Patienten mit univentrikulärem Herzen lag in der Hälfte der Fälle ein Hypoplastisches Linksherzsyndrom vor (vgl. Lindinger et al. 2010; 222: 321). Obwohl das Hypoplastische Linksherzsyndrom damit ein sehr seltener Herzfehler ist, ist es dennoch unbehandelt die häufigste kardiale Todesursache in der ersten Lebenswoche (vgl. Haas et al. 2013: 2).
Das oben genannte Zitat von Richard C. Capot, das bereits 1966 im Atlas der „Angiographischen Darstellung kongenitaler Herzfehler" durch den Pionier der Pädiatrischen Kardiologie in Deutschland, Alois J. Beuren, Verwendung fand, zeigt auch noch heute, und gerade bei dem Erkrankungsbild des Hypoplastischen Linksherzsyndroms, dass der Forschung in der Medizin eine große Bedeutung zukommt (vgl. Weil et al. 2019:36). Unsere Medizin steht also weiterhin vor großen Herausforderungen; Fortschritt ist der stetige Herzschlag der Medizin. Durch neue Errungenschaften in der Pränatalmedizin und durch Verbesserungen bei interventionellen oder chirurgischen Eingriffen konnte mittlerweile die Behandlung von Patienten mit einem univentrikulären Herzen, wie es bei dem Hypoplastischem Linksherzsyndrom der Fall ist, extrem verbessert werden (vgl. Schranz 2016; 30:361). Fortschritte in der Ultraschalltechnik, insbesondere hinsichtlich der Bewertung der fetalen Herzfunktion, können heutzutage wegweisende prädiktive Informationen über den postnatalen Zustand liefern. Dies wiederum kann sowohl helfen, die Beratung der Eltern zu verbessern, als auch die Behandlungsplanung zu optimieren (vgl. Graupner et al. 2019; 79: 863-872). Auch die 2D Speckle Tracking Echokardiographie (STE) hat sich innerhalb dieses Sektors zu einer mittlerweile gut reproduzierbaren und durchführbaren Methode zur Deformationsanalyse des fetalen Herzens entwickelt (vgl. Enzensberger et al. 2017; 3: E26-E33; Ishii et al. 2012; 25: 105-111; Kapusta et al. 2012; 25: 1333-1341). So konnte

inzwischen von verschiedenen Arbeitsgruppen die STE u.a. zur Beschreibung pränataler Veränderungen von RV Deformationsparametern (vgl. Brooks et al. 2012; 25: 1068-1074) oder auch zur postnatalen Bestimmung der RV Funktion nach operativen Eingriffen (vgl. Petko et al. 2011; 24: 1226-1232) verwendet werden.
Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sollen die Kenntnisse hinsichtlich pränatal detektierbarer Veränderungen erweitern und dabei behilflich sein, das Outcome von Patienten mit Hypoplastischem Linksherz zukünftig weiter zu verbessern.

2 Theoretischer Hintergrund

In diesem Kapitel wird in drei Abschnitten ein Überblick über die Erkrankungsbilder „Hypoplastisches Linksherz“ und „Endokardfibroelastose“, sowie eine Einführung in die „Messung der rechtventrikulären Funktion“ gegeben. Es soll dazu dienen, den pathophysiologischen Hintergrund verstehen zu können und über die aktuelle Datenlage aufzuklären.

2.1 Das Hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS)

2.1.1 Definition

Der Begriff HLHS wurde bereits 1958 zum ersten Mal von Noonan und Nadas verwendet, um Säuglinge zu beschreiben, die aufgrund einer obstruktiven Läsion der linken Herzhälfte, eine Hypoplasie des linken Ventrikels und gleichzeitig eine rechtsventrikuläre Hypertrophie aufwiesen. Allerdings galt es damals als nahezu unmöglich den genauen anatomischen Defekt darzustellen (vgl. Noonan und Nadas 1958; 5: 1053). Der Begriff erreichte im Laufe der Zeit allgemeine Gültigkeit, was u.a. dadurch zu begründen ist, dass er auch bei der Suche nach chirurgischen Behandlungsmöglichkeiten von Kollegen wie Norwood et al. oder Doty et al. genutzt wurde (vgl. Tchervenkov et al. 2000; 69:171). Da bei der Verwendung des Begriffes „Hypoplastisches Linksherzsyndrom“ aufgrund von unterschiedlichen Definitionen und synonymem Gebrauch verwandter Begriffe oft Unklarheit herrscht, verfolgten Tchervenkov et al. in Zusammenarbeit mit Mitgliedern des STS-Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Committee und Vertretern der European Association for Cardiothoracic Surgery das Ziel, ein einheitliches und akkurates Klassifikations-System zu etablieren.
Demnach versteht man unter dem HLHS eine komplexe Herzfehlbildung, die in einer schweren Unterentwicklung des Gefüges aus linkem Herzen und Aorta resultiert. Das

HLHS umfasst also eine Aorten- und/oder Mitralklappenatresie, -stenose oder -hypoplasie mit einer beträchtlichen Hypoplasie oder gar einem Fehlen des linken Ventrikels. Zusätzlich hinzu kommen eine Hypoplasie der aszendierenden Aorta sowie des Aortenbogens (vgl. Tchervenkov et al. 2000; 69:170, 172). Laut Leitlinie der Pädiatrischen Kardiologie zum Thema HLHS werden vier verschiedene Kombinationen aus Atresie und/oder Stenose von Mitral- und Aortenklappe unterschieden (vgl. Haas et al. 2013; 1; s. Abb.1):

a) Mitralatresie/Aortenatresie (MA/AA)
b) Mitralstenose/Aortenatresie (MS/AA)
c) Mitralstenose/Aortenstenose (MS/AS)
d) Mitralatresie/Aortenstenose (MA/AS)

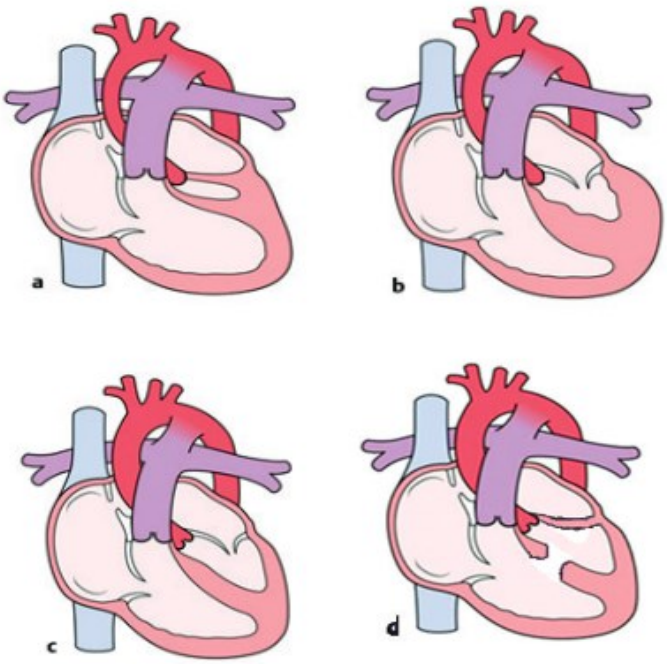


Abbildung 1: Varianten des Hypoplastischen Linksherzsyndroms (Kinderherzstiftung 2021: 36).

Der Terminus unterlag, wie vorangehend beschrieben, jedoch einem stetigen Wandel, sodass gemäß Tchervenkov nicht alle Patientengruppen adäquat erfasst wurden (2000; 69: 171). Besonders die Teilmenge, die ursprünglich für eine biventrikuläre Reparatur in Betracht gezogen werden sollte, fand sich in der damaligen Terminologie nicht wieder. Aus diesem Grund führte er und seine Kollegen den Begriff des Hypoplastischen

Linksherzkomplexes (HLHC) ein (Tchervenkov 1998; 66: 1350, 1354). HLHC beschreibt folglich die Gruppe von Patienten, die durch eine Hypoplasie des Linksherz-Aorta-Komplexes charakterisiert ist, aber keine Stenose oder Atresie von Mitral- oder Aortenklappe aufweist. Kennzeichnend für HLHC ist außerdem eine Hypoplasie des linksventrikulären Ausflusstraktes, der Aorta aszendens und des Aortenbogens, mit oder ohne Aortenisthmusstenose (vgl. Tchervenkov et al. 2000; 69:172). Im Widerspruch zu den Ideen einer biventrikulären Operationsmöglichkeit ist heute bekannt, dass auch bei einem HLHC nur eine univentrikuläre Palliation möglich ist. HLHC kann also ergänzend zum „klassischen" HLHS als Untergruppe des HLHS angesehen werden (vgl. Haas et al. 2013; 1).

Ein weiterer Begriff, der hier kurz erwähnt werden soll, ist der des sogenannten Borderline Left Ventricle (BLV). Ebenjener nimmt eine Sonderstellung zwischen einem normal konfiguriertem und einem hypoplastischen linken Ventrikel ein und kann in insgesamt vier Gruppen von Herzfehlern mit ventrikulo-arterialer Konkordanz gefunden werden: bei Aortenklappenstenosen, im Falle von Aortenisthmusstenosen mit oder ohne hypoplastischem Aortenbogen, bei dem bereits beschriebenen HLHC sowie in Zusammenhang mit rechtsventrikulärer Druck- und/oder Volumenüberladung. Eine eindeutige Definition scheint dabei allerdings schwierig, sodass neben morphometrischen auch funktionelle Aspekte eine wichtige Rolle für die Bewertung des BLV und somit für die Entscheidung über die Art der operativen Reparatur (univentrikulär vs. biventrikulär) spielen. Nicht weniger relevant sind dabei natürlich auch hämodynamische Daten und die vorliegenden Ergebnisse bzw. Erfahrungen der lokalen Zentren (vgl. Corno 2005; 27: 67-68).

Um Irritationen zu vermeiden, werde ich für die Ausführungen zur aktuell vorliegenden Studie als Oberbegriff den Ausdruck Hypoplastisches Linksherz (HLH) nutzen.

2.1.2 Epidemiologie

Im Gegensatz zu anderen Herzfehlbildungen ist das HLHS nach dem atrioventrikulärem Septumdefekt (AVSD) die zweithäufigste bereits fetal erkennbare Erkrankung. Die hohe pränatale Detektionsrate ist u.a. damit zu begründen, dass dieses komplexe Fehlbildungssyndrom häufig schon während sonographischer Screeninguntersuchungen im Vierkammerblick bemerkt wird. Zudem trägt auch die wachsende Expertise der Untersucher, wie auch moderne Ultraschalltechniken mit einem großen Teil zur Möglichkeit der hohen pränatalen Diagnosestellung bei (Allan et al. 1994; 23: 1455,

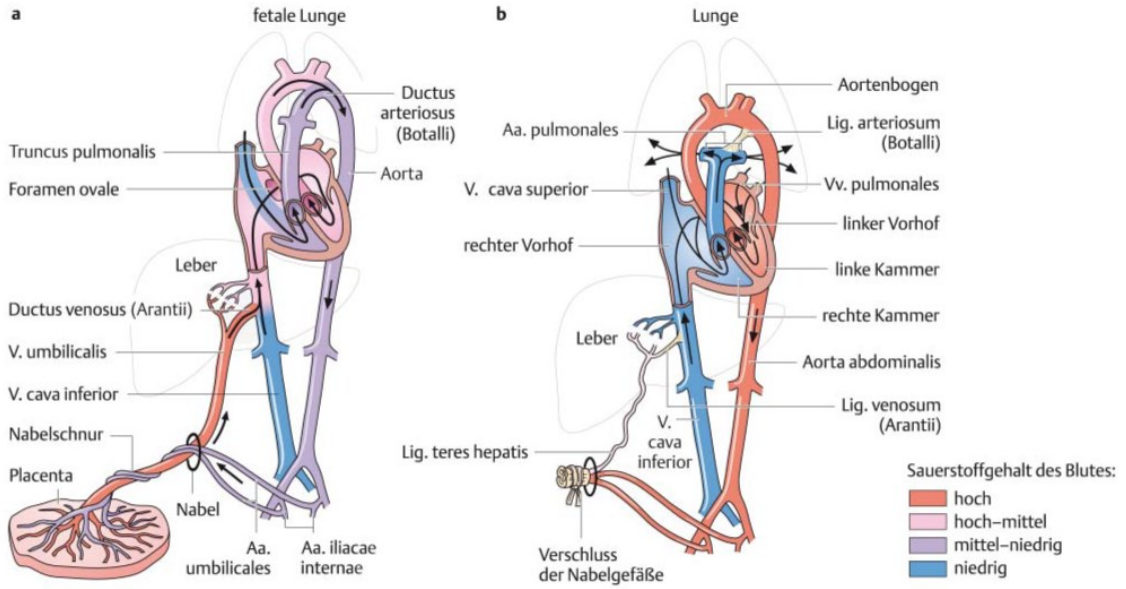
1457). Die Inzidenz von HLHS wird auf 0,16 bis 0,36 pro 1000 Lebendgeburten geschätzt und macht ungefähr 4,8-9 % aller angeborenen Herzfehler aus (Fyler et al. 1980; 65: 375-461; Ferencz et al. 1985; 121: 31-36; Hoffmann et al. 2002; 39: 1890-1900). Wie bereits eingangs erwähnt, konnte in der bundesweiten PAN-Studie eine Prävalenz von HLHS von 1,5 pro 10000 Lebendgeburten in Deutschland angegeben werden. Außerdem zeichnet sich bei der vorliegenden Herzfehlbildung eine Jungenwendigkeit ab; das Verhältnis zwischen männlichen und weiblichen Betroffenen lag in der Studie bei 1,53 (vgl. Lindinger et al. 2010; 222: 324).

Die Ursache für die Entstehung einer solchen komplexen Herzfehlbildung ist bisher nicht eindeutig geklärt. Man geht aber davon aus, dass auch dem HLHS eine multifaktorielle Genese zugrunde liegt. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit HLHS gehäuft bei Familien auftreten, in denen Elternteile oder Geschwister ebenfalls eine Erkrankung des linken Herzens aufweisen (wie z.B. eine bikuspide Aortenklappe, Klappenstenosen oder Aortenisthmusstenosen). Es ist zudem bekannt, dass mehr als 20 % der angeborenen Herzfehlbildungen mit Chromosomenanomalien oder Syndromen assoziiert sind (vgl. Connor und Thiagarajan 2007; 2: 23; Brenner und Kuehl 2011; 21(Suppl. 2): 23-27). So zum Beispiel ist das HLHS neben einem Vorkommen bei Trisomie 13, Monosomie X, dem Kabuki-Syndrom oder bei der VACTERL Assoziation v.a. bei Patienten mit Jacobsen Syndrom (Deletion 11q) überrepräsentiert (vgl. Pierpont et al. 2018; 138: e653-e711). Genetische Faktoren, die in Zusammenhang mit der Genese von HLHS stehen sind u.a. Mutationen in den Genen NKX2-5, HAND1 und NOTCH1 (vgl. Kobayashi et al. 2014; 9:e102796). Aktuelle Studien an Mausmodellen konnten sogar unabhängig von Syndromen Sequenzvarianten in neuen Genen - Sap130 und Pcdha9 - ermitteln, die für die Entstehung von HLHS ursächlich sind (vgl. Liu et al. 2017; 49:1152-1159). Weitere Risikofaktoren, die das Auftreten eines HLHS begünstigen können, sind u.a. mütterliche Viruserkrankungen, denen der Fetus ausgesetzt ist oder auch die Exposition gegenüber bestimmten Umweltfaktoren wie Lösungsmittel (vgl. Connor und Thiagarajan 2007; 2: 23; Wollins et al. 2001; 64: 233-234).

2.1.3 Pathophysiologie und Klinik

Um die Pathophysiologie und die Problematik des HLHS verstehen zu können, muss initial auf die pränatale hämodynamische Situation eingegangen werden. Im fetalen Kreislauf liegen zwei für das Krankheitsbild relevante Besonderheiten vor. Zum einen das Foramen ovale (FO), eine Öffnung im atrialen Septum, welches einen Blutfluss des

mit Sauerstoff angereicherten Blutes aus dem rechten Vorhof unter Umgehung des Lungenkreislaufes in das linke Herz und damit in den Körperkreislauf ermöglicht. Und zum anderen der Ductus arteriosus Botalli (DA), der als weitere Kurzschlussverbindung zwischen Aorta und dem Truncus pulmonalis einen physiologischen Rechts-Links-Shunt gewährleistet. Im Rahmen der Kreislaufumstellung bei der Geburt kommt es aufgrund von Druckveränderungen im Herzen zunächst zu einem mechanischen Verschluss des Foramen ovale, welches im Verlauf dauerhaft verwächst. Durch Gefäßwandkontraktion verschließt sich ebenfalls der Ductus arteriosus mechanisch. Er obliteriert letztendlich zum Ligamentum arteriosum (vgl. Aumüller et al. 2010: 117-118; s. Abb. 2).



a Fetaler Kreislauf. **b** Postnataler Kreislauf.

Abbildung 2: Fetaler und postnataler Kreislauf. Die Richtung des Blutstroms ist durch Pfeile angezeigt. Beachte den unterschiedlichen Sauerstoffgehalt des Blutes (Aumüller et al. 2010: 117)

Bei Feten mit HLHS ist der linke Ventrikel bekanntlich nicht in der Lage die systemische Perfusion sicherzustellen, sodass der hypertrophe rechte Ventrikel die ganzheitliche Zirkulation über das offene Foramen ovale und den offenen Ductus arteriosus übernehmen muss. Sauerstoffreiches Blut aus den Pulmonalvenen kann über das FO bzw. einen Atriumseptumdefekt (ASD) in das rechte Herz fließen. Dort mischt es sich mit dem venösen, sauerstoffarmen Blut aus der V. cava superior und inferior. Dem natürlichen Weg folgend fließt es nun in den rechten Ventrikel und in den Truncus pulmonalis. Über den persistierenden DA gelangt das Mischblut in die Aorta und konsekutiv in den Körperkreislauf. Auch die Versorgung der Kopf-Hals-Gefäße, der Aorta aszendens und der Koronararterien findet retrograd und damit ebenfalls ductusabhängig statt. Beide

Shuntverbindungen sind also essentiell für das spätere Überleben des Kindes (vgl. Nichols et al. 2006: 824). Die postnatale Konstriktion des DA führt entsprechend der vorherigen Beschreibung zu einer schweren Reduktion der Durchblutung des Körperkreislaufes samt der Koronarien. Verschließt sich das FO, so ist kein ungehinderter Blutfluss auf Vorhofebene (Links-Recht-Shunt) mehr gewährleistet. Gemeinsam entsteht für das Neugeborene eine lebensbedrohliche Situation. Da das Blut nicht wie bei gesunden Herzen in den linken Ventrikel abfließen kann, staut es sich in die Lunge zurück, ein Lungenödem und eine arterielle Hypoxämie resultieren. War das FO bereits intrauterin restriktiv, so kann die mögliche pränatale irreversible Schädigung der Pulmonalgefäße die postnatale Problematik weiterhin verschärfen. Darüber hinaus sinkt postnatal der pulmonalvaskuläre Widerstand, was zu einer vermehrten Durchblutung der Lunge und damit zu einem Rückgang des Rechts-Links-Shunts über den Ductus arteriosus führt. Entsprechend fällt auch das Herz-Zeit-Volumen. Als Reaktion darauf steigen der Sympathikotonus und damit der Gefäßwiderstand, sodass ein akzeptabler Blutdruck zustande kommen kann. Zusätzlich kann es durch die Volumenüberlastung des rechten Ventrikels zu Vitien der Trikuspidalklappe kommen, was die Situation weiterhin aggraviert. Eben genannte Mechanismen gipfeln letztendlich in einem kardialen Schock mit metabolischer Azidose (vgl. Haas et al. 2013; 2).

Meist wird die Diagnose heutzutage schon pränatal mittels Echokardiographie gestellt und es kann direkt nach der Geburt mit einer adäquaten Versorgungsmethode begonnen werden. Klinisch auffällig werden die Säuglinge sonst erst dann, wenn sich ebenjene Shuntverbindungen verschließen, sprich innerhalb der ersten Lebenstage (vgl. Speer et al. 2019: 476). Ist der Zeitpunkt letztlich erreicht, tritt eine zunehmende Zyanose zu Tage und der kardiogene Schock zeigt sich durch eine Tachydyspnoe, ein blasses Kolorit, kühle Extremitäten, eine arterielle Hypotension, einen weichen Pulsstatus und eine progrediente metabolische Azidose. Für gewöhnlich ist kein Herzgeräusch auskultierbar (vgl. Connor und Thiagarajan 2007; 2:23; Haas et al. 2013: 2-3; Speer et al. 2019: 476). Bei Neugeborenen, bei denen bereits intrauterin eine mangelhafte interatriale Kommunikation vorliegt, kann ein kardiogener Schock und eine ausgeprägte Zyanose auch schon bei Geburt auffällig sein (vgl. Connor und Thiagarajan 2007; 2:23).

Das Krankheitsbild HLHS ist damit die häufigste Ursache einer Herzinsuffizienz in der ersten Lebenswoche und ohne medizinische Maßnahmen nahezu immer tödlich (vgl. Nichols et al. 2006: 825; Axt-Fliedner et al. 2012; 33: E52).

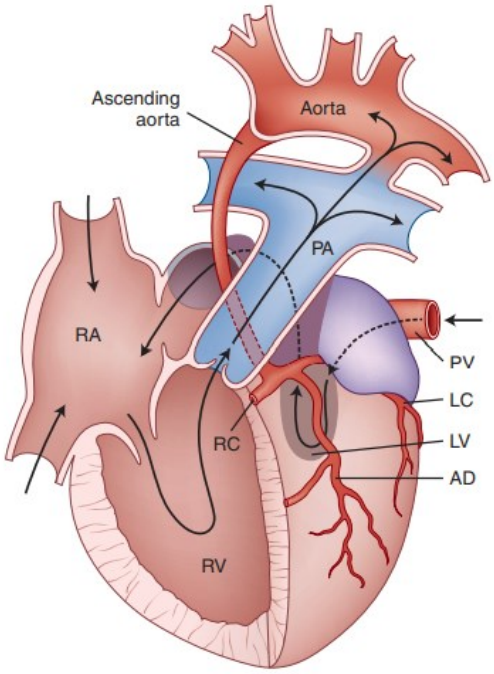


Abbildung 3: HLHS mit Flussrichtung des Blutes. LV, left ventricle; AD, anterior descending coronary artery; LC, left circumflex coronary artery; RA, right atrium; RC, right coronary artery; RV, right ventricle; PA, pulmonal artery; PV, pulmonary vein (Buja et al. 2016: 631)

2.1.4 Diagnostik

Dank stetiger Verbesserungen im Bereich der Sonographie ist es heutzutage möglich, die Diagnose eines HLHS bei Feten bereits während des ersten Trimesters zu stellen (Rai et al). Dies bietet vor allem den Vorteil einer zeitnahen, ausführlichen Aufklärung und Beratung der Eltern sowie die Möglichkeit einer angepassten Behandlungsplanung (vgl. Roeleveld et al. 2018; 28: 1275). In mehreren Studien wurde indes darauf hingewiesen, dass die Mortalität trotz pränataler Diagnose nicht sinkt (vgl. Feinstein et al. 2012; 59: S1-42). Die pränatale Detektionsrate variiert bei den unterschiedlichen angeborenen Herzfehlern (CHD) und innerhalb der verschiedenen Überwachungs-Programme sehr. So lag der prozentuale Anteil von diagnostizierten HLHS Fällen an CHD in der Slowakei bei nur 24 %, wohingegen in Italien (Lombardei) sogar 100 % pränatal aufgedeckt werden konnten. Allerdings konnte in derselben internationalen retrospektiven Kohortenstudie von Bakker et al. auch gezeigt werden, dass innerhalb jedes Programmes das HLHS der häufigste pränatal diagnostizierte Herzfehler war (vgl. Bakker et al. 2019: 9: e028139). Ergebnisse der Studiengruppe um Axt-Fliedner unterstützen die Auffassung, dass das HLHS bereits sehr früh in der Schwangerschaft diagnostiziert werden kann. So wurden in einer Studie aus dem Jahr 2011 sechs von sieben HLHS-Fällen im ersten Trimenon

aufgedeckt, ein weiterer Fall im dritten Trimenon. Allesamt damit pränatal (vgl. Hartge et al. 2011; 21: 505-5017).

Mit Hilfe der Farbdoppler-Echokardiographie ist man außerdem in der Lage, das vorliegende HLHS einer Subgruppe zuzuordnen, den Grad der Hypoplasie des linken Ventrikels, der Aorta und des Aortenbogens zu bestimmen, die Größe des FO zu ermitteln sowie Informationen über die hämodynamische Situation zu erlangen. Neben der Echokardiographie als apparative Methode der Wahl gibt es aber auch noch postnatale Verfahren zur Diagnostik. Diese sollen insbesondere dazu dienen, eventuell vorhandene Organschäden festzustellen, ggf. zusätzliche Fehlbildungen zu erkennen und natürlich eine sich anschließende Behandlung zu planen. Die Prognosestellung kann darüber hinaus durch eine umfassende Diagnostik erleichtert werden. Zu den postnatalen Untersuchungsmethoden gehören u.a. die Blutdruckmessung an allen vier Extremitäten, was Informationen über die Ausprägung einer Isthmusstenose, eines restriktiven DA oder eines Schocks geben kann, die Pulsoxymetrie zur Ermittlung der Sättigungswerte und damit verbundener Hinweise über vorliegende Perfusionsverhältnisse und nicht zuletzt arterielle Blutgasanalysen und Serumlaborwerte zur Beurteilung des metabolischen Status (vgl. Haas et al. 2013: 3-4).

2.1.5 Palliation

Wie bereits erwähnt, ist das HLHS unbehandelt nicht mit dem Leben vereinbar (vgl. Roeleveld et al. 2018; 28: 1275). Für die Behandlung des HLHS stehen verschiedene Optionen zur Verfügung, wobei gesagt werden muss, dass eine korrigierende Therapie aufgrund der Schwere der Fehlbildung nicht möglich ist und es sich vielmehr um palliative Verfahren handelt (vgl. Haas et al. 2013: 5-6). Daher besteht auch heute immer noch die Möglichkeit, dass sich die Eltern nach ausführlicher Beratung und Aufklärung für die sogenannte „compassionate oder comfort care“ entscheiden, ein Konzept, bei dem der natürliche Verlauf der Erkrankung akzeptiert und dem Neugeborenen ein schmerzloses, leidfreies Verscheiden in einer angemessenen Umgebung ermöglicht wird (vgl. Elliott 2004; 14: 42).

Parallel zu den nachfolgend beschriebenen operativen Behandlungsoptionen existieren neuere Ansätze, die auf eine pränatale Verbesserung der Situation abzielen. So soll eine intrauterine Ballondilatation der Aortenstenose den Blutfluss im linken Herzen ermöglichen, dessen Wachstum fördern und so den Übergang in ein schweres HLHS

verhindern. Ergebnisse einer Studie von Tworetzky et al. aus dem Jahre 2004 zeigten im Anschluss an eine erfolgreiche Dilatation zwar ein deutliches Wachstum von Mitralklappe, Aortenklappe und Aorta aszendens, der Trend hin zu einem linksventrikulären Wachstum war hingegen nicht signifikant. Weitere Studien und Modifikationen sollen die Prozedur zu einer erfolgversprechenden Behandlungsmethode machen (vgl. Tworetzky et al. 2004; 110: 2129-2131). Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch die Studiengruppe von McElhinney, die zusätzlich feststellte, dass Feten mit größeren LV und einer erfolgreichen Valvuloplastie mit größerer Wahrscheinlichkeit einer biventrikulären Rekonstruktion zugänglich gemacht werden können (vgl. McElhinney et al. 2009; 120: 1482-1490). Ein anderer Versuch die hypoplastischen Herzstrukturen pränatal zu beeinflussen ist die maternale Hyperoxygenierung. Mit diesem nichtinvasiven Verfahren einer chronisch intermittierenden Verabreichung von Sauerstoff soll durch die konsekutive pulmonale Vasodilatation der venöse Rückstrom zum linken Herzen erhöht werden. Dies wiederum soll ein Wachstum der unterentwickelten linken Herzhälfte bezwecken. Auf diese Weise könnte die postnatale Behandlung erleichtert und in manchen Fällen sogar die Prognose verbessert werden (vgl. Kohl et al. 2010; 31: 250-263).

2.1.5.1 Operative Verfahren

Bis in die achtziger Jahre galt das HLHS als unheilbar. Erst im Laufe der Zeit entwickelten sich zwei chirurgische Methoden, um dem HLHS zu begegnen: Die Säuglingsherztransplantation nach Bailey und Kollegen sowie das mehrstufige Norwood-Verfahren (vgl. Weyand et al. 1998; 95: A-2256-2257). Auch relativ neue, alternative Methoden – wie z.B. die Gießener-Hybridtechnik – finden heutzutage zentrumsabhängig Anwendung (vgl. Akintürk et al. 2007; 28: 79-87). Noch bevor ein operativer Eingriff stattfinden kann, gilt es jedoch als unerlässlich das Neugeborene bestmöglich zu stabilisieren. Dies beinhaltet zum einen medikamentöse Maßnahmen, wie die Gabe von Prostaglandin E1 zur Offenhaltung des DA und damit zur Sicherstellung der ductusabhängigen Körper- und Koronarperfusion, aber auch interventionelle Verfahren wie die Ballonatrioseptostomie (Rashkind-Manöver) zur Schaffung einer adäquaten interatrialen Kommunikation (vgl. Roeleveld et al. 2018; 28: 1276-1277; Speer et al. 2019: 458, 477; Weyend et al. 1998; 95: A-2258). Ferner muss präoperativ versucht werden ein Gleichgewicht zwischen systemischem und pulmonalem Blutfluss zu erreichen, da bedingt durch den Abfall des pulmonalen Gefäßwiderstandes eine

Lungenüberflutung entstehen kann. Dazu können verschiedene Möglichkeiten in Betracht gezogen werden. Unter anderem die systemische Nachlastsenkung mittels NO-Donatoren, das Vermeiden einer Intubation bzw. einer zusätzlichen Sauerstoffzufuhr zur Verhinderung eines weiteren Abfalls des Lungenwiderstandes, Anheben des Hämatokrits durch Transfusionen zur besseren O2-Versorgung oder ggf. Unterstützung der Herzfunktion mit Milrinon. Sind all diese Maßnahmen nicht ausreichend und ein zeitnaher Operationsbeginn nicht möglich, kann auch ein sogenanntes Pulmonalarterien Banding durchgeführt werden, damit die Überzirkulation reduziert und das Lungengefäßbett geschützt wird (vgl. Roeleveld et al. 2018; 28: 1276-1277; Haas et al. 2013: 6-7).

2.1.5.1.1 Norwood-Operation

Seit der Entwicklung der stufenweisen Operationsmethode durch Norwood und Kollegen in den frühen 1980er-Jahren hat sich die Prognose der Patienten mit HLHS deutlich gewandelt (vgl. Norwood et al. 1983; 308:26). Die klassische chirurgische Behandlungsoption bzw. Palliation besteht aus einem dreistufigen Konzept mit dem Bestreben eine univentrikuläre Kreislauftrennung, eine sogenannte Fontan-Zirkulation, herzustellen:

1. Norwood-I-Operation
2. Norwood-II- / Glenn- / Hemi-Fontan-Operation
3. Norwood-III- / Fontan-Operation

Der erste Operationsschritt erfolgt bereits in der ersten oder zweiten Lebenswoche und verfolgt drei Ziele: Die Gewährleistung eines ungehinderten systemischen Blutflusses, die Garantie einer stabilen und kontrollierten Quelle für den pulmonalen Blutstrom und die Entfernung jeglicher Hindernisse eines pulmonalvenösen Rückstroms (vgl. Roeleveld et al. 2018; 28: 1277-1278). Die Norwood-I-Operation umfasst somit die Rekonstruktion der Aorta, indem durch Anastomosierung des Pulmonalarterienstamms mit der hypoplastischen Aorta aszendens eine Neo-Aorta geschaffen wird. Zusätzlich wird mittels Patch der Aortenbogen erweitert (vgl. Norwood et al. 1983; 308: 25-26; Speer et al. 2019: 477). Ein Shunt zwischen Pulmonalarterie und dem Truncus brachiocephalicus (modifizierter Blalock-Taussig Shunt, s. Abb. 4a) oder zwischen Pulmonalarterie und rechtem Ventrikel (sog. Sano-Shunt, s. Abb 4b) sorgt für die Durchblutung der Lunge. Außerdem wird das atriale Septum zwecks einer besseren atrialen Kommunikation und

eines ungehinderten pulmonalvenösen Rückflusses entfernt. Endergebnis der ersten Palliations-Stufe ist dementsprechend eine Parallelschaltung der Kreisläufe und resultierend eine arterielle Sauerstoffsättigung von typischerweise 75-85 % (vgl. Rai et al. 2019; 35: 197).

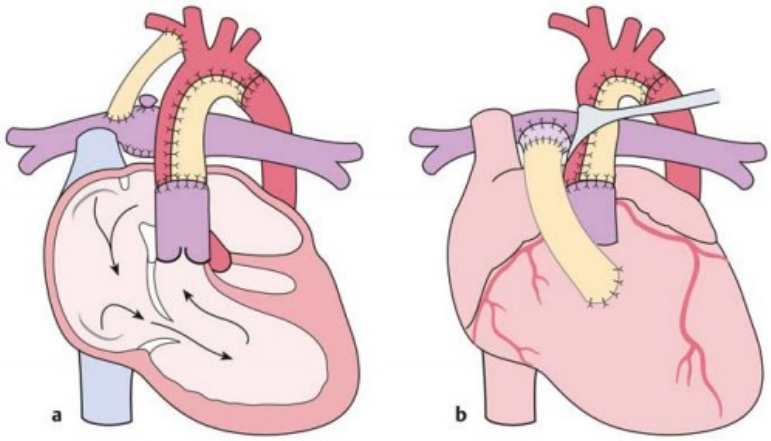


Abbildung 4: Norwood-I-Operation. a: klassische Norwood-Operation mit Blalock-Taussig Shunt. b: Norwood-OP mit Sano-Shunt (Haas et al. 2013:8)

Im zweiten Operationsschritt, auch Norwood-II-, Glenn- oder Hemi-Fontan-Operation genannt, wird im Alter von 4-6 Monaten zunächst der vorherige Shunt entfernt und eine obere cavopulmonale Anastomose geschaffen. Dies kann entweder mittels bidirektionalem Glenn-Shunt, also einer Verbindung zwischen der V. cava superior und der rechten Pulmonalarterie erreicht werden (s. Abb. 5 links) oder über die Hemi-Fontan-Prozedur (s. Abb. 5 rechts). Bei ebenjenem Verfahren wird die rechte Pulmonalarterie mit der V. cava superior und dem oberen Teil des rechten Vorhofes fusioniert. Unter Verwendung eines Homograft-Dammes wird der Blutfluss aus der V. cava superior (VCS) in die Pulmonalarterien umgeleitet. Ergänzend wird mit einem Teil des Patches die Verbindung zwischen VCS und RA verschlossen (vgl. Roeleveld et al. 2018; 28: 1280-1281; Rai et al. 2019; 35: 199). Die Intention dieses zweiten Schrittes ist es, die Volumenlast für den singulären rechten Ventrikel (RV) zu reduzieren, ausreichend Blutfluss für die Koronarien zur Verfügung zu stellen und das pulmonale Gefäßsystem vor weiterbestehenden hohen systemischen Drücken zu bewahren (vgl. Jaquiss et al. 2004; 127: 982-989).

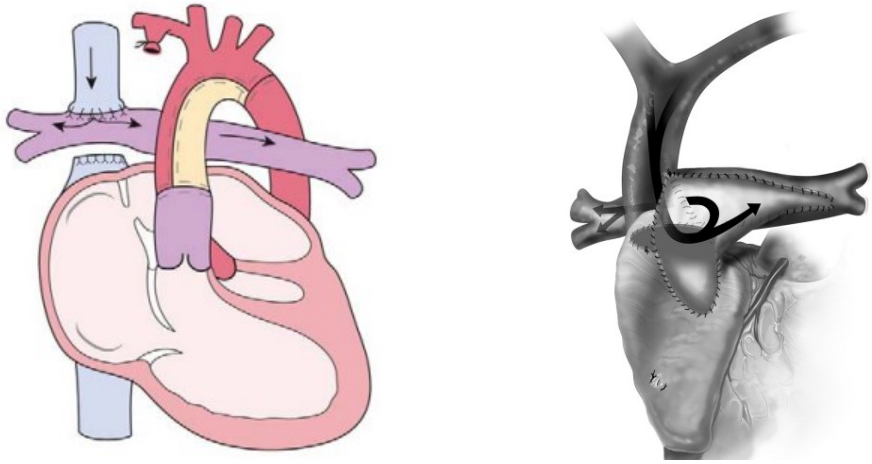


Abbildung 5: obere cavopulmonale Anastomose mit bidirektionalem Glenn-Shunt links (Haas et al. 2013:9) und Hemi-Fontan-Technik rechts (Spray 2013:132)

Mit 2 ½ - 3 Lebensjahren wird schließlich per Norwood-III- oder Fontan-Operation die komplette Trennung von Lungen- und Systemkreislauf vorgenommen. Hierbei bringt man die V. cava inferior entweder über einen intrakardialen Tunnel oder per extrakardialem Conduit mit der Pulmonalarterie zusammen. Nach diesem Schritt fließt nun sauerstoffarmes Blut passiv durch die Lunge und der rechte Ventrikel dient als Systemventrikel. Die Absicht dieses Schrittes ist es zudem eine normale Sauerstoffsättigung zu erreichen (vgl. Roeleveld et al. 2018; 28: 1283; Rai et al. 2019; 35: 200). Eine Fensterung in der medialen Tunnelwand soll dazu dienen, eine Druckentlastung des Tunnels in den rechten Vorhof sicherzustellen. 1-2 Jahre nach der Fontan-Operation kann ein Verschluss dieser Verbindung angestrebt werden (vgl. Connor und Thiagarajan 2007; 2:23)

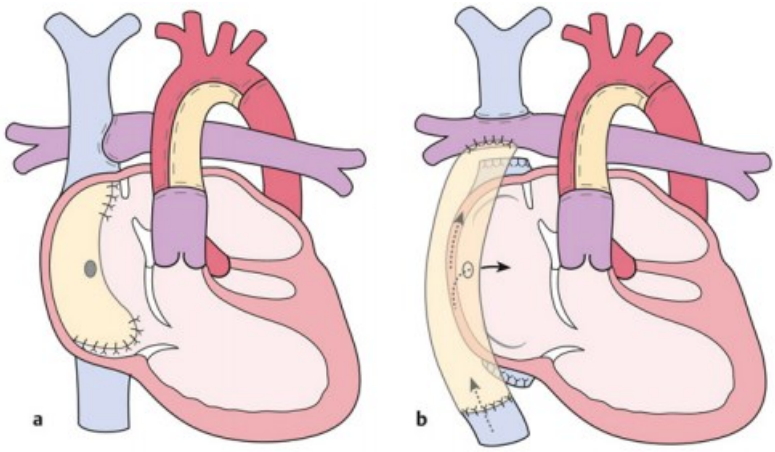


Abbildung 6: Totale cavopulmonale Anastomose bei HLHS mit a: intrakardialem Tunnel und b: extrakardialem Conduit (Haas et al. 2013:9)

2.1.5.1.2 Hybrid-Technik

Als alternative Variante zu den oben beschriebenen Prozeduren kann ein Hybridverfahren, eine Mischung aus katheterinterventioneller Technik und Operation, angewendet werden. Die erste Erwähnung fand das Verfahren durch Gibbs et al. im Jahre 1993 (vgl. Gibbs et al 1993; 69: 551). Auch in Gießen wird seit 1998 diese Vorgehensweise als „Gießener-Hybrid-Strategie“ angeboten. Da auf die Anwendung einer Herz-Lungen-Maschine verzichtet werden kann, können die Ziele der Operation, die im Grunde denen der Norwood-Operation entsprechen, weniger invasiv erreicht werden. Über einen chirurgischen Eingriff wird zunächst ein Pulmonalarterien-Banding angelegt, um den pulmonalen Blutfluss und den Gefäßdruck zu reduzieren. Anschließend wird mittels Herzkatheter der DA mit einem Stent versehen, sodass die Systemperfusion aufrechterhalten werden kann. Die bisherige Dauertherapie mit Prostaglandin E1 kann nun beendet werden. Zur Gewährleistung eines problemlosen pulmonalvenösen Rückstroms wird auch bei der Hybrid-Technik das Vorhofseptum entweder operativ entfernt oder wie bei der Gießener-Strategie per Ballondilatation eine hindernisfreie atriale Kommunikation geschaffen (s. Abb. 7). 3-6 Monate später werden im „comprehensive Stage II“ die Bänder um die Pulmonalarterien sowie der Stent im DA entfernt und gemäß der Norwood-Operationen I und II der Aortenbogen und Pulmonalarterien rekonstruiert. Der letzte Schritt, die totale cavopulmonale Anastomose (TCPC) wird in einem Alter von ungefähr 24 Monaten durchgeführt. Damit ist schließlich die Fontanisierung komplettiert und der univentrikuläre Kreislauf hergestellt (vgl. Akintürk et al. 2007; 28: 79-87; Rai et al. 2019; 35: 198).

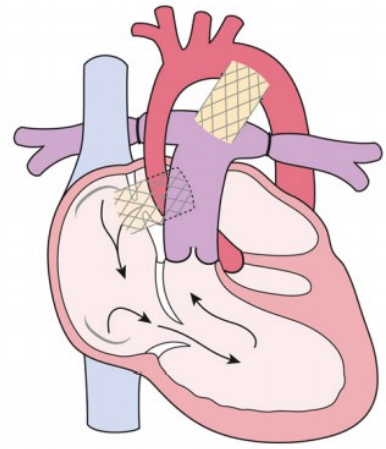


Abbildung 7: schematische Darstellung der HLHS-Palliation mittels Hybrid-Verfahren (Haas et al. 2013:10)

Vorteile dieses Verfahrens, das auf die Norwood-I-Operation und damit auf die Anwendung einer Herz-Lungen-Maschine in der Neonatalperiode verzichten kann, sind zum einen die Reduktion perioperativer Morbidität und Mortalität und zum anderen eine stabilere und längere Wartezeit im Falle einer notwendigen Herztransplantation. Sollte eine biventrikuläre Rekonstruktion bei milderen Formen möglich sein, so verschafft das Hybrid-Verfahren dem linken Ventrikel Zeit zum Wachstum (vgl. Akintürk et al. 2007; 28: 79-87). Darüber hinaus können durch eine ausreichende Durchblutung der Kopfgefäße Hirnschäden vermieden werden und sich die neurologische Entwicklung verbessern (vgl. Speer et al. 2019: 477).

2.1.5.1.3 Herztransplantation

Als weitere Behandlungsmöglichkeit im Falle einer unzureichenden Pumpleistung des rechten Ventrikels oder bei Herzversagen nach der Fontan-Operation ist die Herztransplantation zu nennen. Als Besonderheit im Gegensatz zu üblichen Herztransplantationen müssen bei HLHS auch die Aorta aszendens und der Aortenbogen samt stenosiertem Isthmusbereich ersetzt werden (vgl. Haas et al. 2013: 10; Weyand et al. 1998; 95: A-2259). Erstmals in den 1980er Jahren von Bailey und Kollegen als Therapie für das HLHS eingeführt, bleibt die orthotope Herztransplantation aufgrund limitierter Spenderherzen und der hohen Mortalität während der Wartezeit auch heute noch die ultima ratio (vgl. Feinstein et al. 2012; 59: S1-42).

2.1.6 Outcome

Trotz großer Fortschritte in der Behandlung des HLHS gilt das komplexe Herzfehlbildungssysndrom auch heute noch immer als der Herzfehler mit der schlechtesten Prognose und der höchsten postoperativen Letalität. Lebenslimitierend ist dabei v.a. der rechte Ventrikel, der im Laufe der Zeit die Funktion des systemischen Ventrikels nicht mehr aufrechterhalten kann und eine Dysfunktion entwickelt (vgl. Speer et al. 2019: 477). Obgleich der Palliationsmöglichkeiten des HLHS erreichen nur 2/3 der Patienten das 5. Lebensjahr und die Mortalität nach kompletter Fontanisierung beträgt annähernd 1 % pro Jahr (vgl. Roeleveld et al. 2018; 28: 1275). Die höchste Mortalität wird für die Zeit nach der ersten Norwood-Operation berichtet. Hier lag der Wert bei

36,3 %. Im Vergleich dazu waren es für den Zeitpunkt nach dem zweiten Operationsschritt (bidirektionale cavopulmonale Anastomose) nur 10,4 % und nach der Fontan-Operation 13,6 % (vgl. Mahle et al. 2000; 102: III 138). Als Ursache für die frühe

Sterblichkeit nach der Stage I Operation wird v.a. ein Ungleichgewicht zwischen Lungen- und Systemkreislauf genannt, was in ein Low-Output-Syndrom, eine Myokardischämie sowie eine RV Dysfunktion gipfeln kann, genannt. Aber auch Blutungen, Infektionen, eine nekrotisierende Enterokolitis, Klappenvitien oder Herzstillstand aufgrund von Arrhythmien werden als Sterbegrund aufgeführt (vgl. Roeleveld et al. 2018; 28: 1279; vgl. Bartram et al. 1997; 64: 1795-1802). Im Vergleich zu den letzten Jahren konnte die Sterblichkeitsrate jedoch durch Zunahme der Expertise, modifizierte Behandlungstechniken, standardisierte perioperative Behandlungsprotokolle sowie Heimüberwachungsprogramme deutlich gesenkt werden (vgl. Mahle et al. 2000; 102: III 139; Furck et al. 2010; 139: 363, 365; Ghanayem et al. 2003; 126:1367-1377). So betrug die 30-Tage-Mortalität nach Norwood-Operation in einer Studie von Furck et al. Zwischen 1996 und Ende 2007 in den ersten drei Jahren 21 %, wohingegen in den letzten drei Jahren ein Wert von 2,5 % erreicht werden konnte. Die Interstage-Mortalität zwischen Norwood-Operation und Hemi-Fontan-Operation wird mit 15 % angegeben, was durch oben genannte Heimüberwachungsprogramme in der Studie von Furck et al. aber auf 0 % reduziert werden konnte. Als besonders gefährdete Gruppe für eine hohe Sterblichkeit zeichneten sich Patienten mit MS/AA ab. Auch ein Aortendurchmesser < 2mm erwies sich als bedeutender Risikofaktor (vgl. Furck et al. 2010;139: 359-365; vgl. Roeleveld et al. 2018; 28: 1279). Andere Untersuchungen berichten zusätzlich von einer erhöhten Mortalität für Neugeborene mit einem Alter > 14 Tage und mit einem Körpergewicht < 2,5 kg zum Zeitpunkt der Stage-I-Operation (vgl. Mahle et al. 2000; 102: III 138). Aussagen zum Langzeit-Überleben sind bisher selten. Doch konnte in der Studie von Mahle und Kollegen eine 10-Jahres-Überlebensrate von < 50 % angegeben werden (vgl. Mahle et al. 2000; 102: III 139; vgl. Haas et al. 2013: 11).

Für das Hybridverfahren wird von Akintuerk et al. ein Gesamtüberleben von 83 % angegeben (vgl. Akintürk et al. 2007; 28: 83). Auch in anderen Studien konnten ähnliche Ergebnisse erzielt werden (vgl. Galantowicz et al. 2008; 85: 2069).

Eine Herztransplantation als letzte Alternative hat zwar den Vorteil, dass eine biventrikuläre Zirkulation ermöglicht werden kann, sie bringt allerdings - wie bereits erwähnt - auch einige Probleme mit sich. Vergleichbar ist die Mortalität nach einer Transplantation mit der einer Norwood-OP (Haas et al. 2013: 10). Bezogen auf die Herztransplantationen insgesamt ist die perioperative Mortalität höher als bei älteren Kindern. Allerdings zeigen sich bessere Langzeitergebnisse mit einer 30-Tage-, 1-, 5- und

10-Jahre Überlebensrate von 80-85 %, 75 %, 65 % und 60 % (vgl. Feinstein et al. 2012; 59: S1-42). Nicht zu vernachlässigen ist außerdem die Tatsache, dass nach der Transplantation eine lebenslange Immunsuppression notwendig wird (vgl. Cohen und Rychik 1999; 2: 189).

Wie eingangs erwähnt kommt der RV Dysfunktion als limitierender Faktor für das Überleben der Patienten eine große Bedeutung zu. Nennenswert ist zudem, dass das Vorliegen einer LV Endokardfibroelastose (EFE) die Myokardfunktion des RV verändern und somit ebenfalls einen Einfluss auf das chirurgische Outcome der HLHS-Kinder haben kann (vgl. Graupner et al. 2018; 39: 413-421).

2.2 Endokardfibroelastose

Der Begriff Endokardfibroelastose (EFE) beschreibt eine Verdickung des Endokards, basierend auf einem erhöhten Anteil von Kollagen und elastischen Fasern. Erstmals fand der Terminus 1934 bei Weinberg und Himmelfarb Verwendung, die bei kindlicher Kardiomegalie eine unterschiedlich stark ausgeprägte fibroelastotische Proliferation innerhalb des Endokards wiederfanden (vgl. Sellers et al. 1964; 29: 49). Meist tritt die EFE sekundär im Rahmen angeborener Herzfehler und Malformationen des linken Ventrikels – insbesondere bei Aortenatresie oder schwerer Aortenstenose sowie beim HLH - in Erscheinung. Von primärer Endokardfibroelastose spricht man, wenn die endokardiale Verdickung isoliert bei anatomisch gesunden Herzen auftritt. Die Genese ist dabei unklar (vgl. Ursell et al. 1984; 51: 492; vgl. Haas et al. 2011: 288). Die primäre EFE wird außerdem, abhängig von der Größe des linken Ventrikels, in eine häufigere dilatative Form und eine seltenere kontrakte Form unterteilt (Moller et al. 1964; 30: 759).

Als Ursache für die Entwicklung dieser endokardialen Verdickung wird eine Zunahme der Wandspannung und folglich eine subendokardiale Hypoxie vermutet, welche zum einen durch obstruktive Herzerkrankungen hervorgerufen werden kann, zum anderen aber auch durch virale Myokarditiden (vgl. Haas et al. 2011: 289; vgl. Hutchins and Vie 1972; 66: 487- 491). In erster Linie scheint eine EFE hierbei Spätfolge einer Infektion mit dem Mumps-Virus zu sein (vgl. Ni et al. 1997; 95: 133-139). Andere Quellen nennen auch Coxsackie-Viren als mögliche Auslöser (vgl. Haas et al. 2011: 289; vgl. Hutchins and Vie 1972; 66: 489). Zusätzlich zu den bisher genannten Erkrankungen wurde ein Auftreten von EFE auch im Kontext von metabolischen Erkrankungen wie Glykogenosen oder Autoimmunerkrankungen beschrieben (vgl. Haas et al. 2011: 289; vgl. Dincsoy et al. 1965; 67: 728-740). Im Rahmen eines Tiermodells konnten Friehs et al. zwei

Schlüssel-Elemente herausarbeiten, die für die Entwicklung einer EFE auch beim Feten ausschlaggebend sind: Unreife, denn nur in neonatalen Herzen entwickelte sich eine fibroelastische Verdickung des Endokards und Mangel an intrakavitärem Blutfluss, wie es zum Beispiel bei den assoziierten Herzerkrankungen der Fall ist (vgl. Friehs et al. 2013; 182: 94-100).

Für die Diagnostik der EFE kommt pränatal v.a. die Echokardiographie zum Einsatz, in der „EFE im Vergleich zur Signalintensität im rechtsventrikulären Myokard als Erscheinungsbild eines glattwandigen Endokards mit eierschalenartiger Echohelligkeit im LV“ beschrieben wird (Natarajan et al. 2013; 26: 516). Je nach assoziierter Erkrankung oder Ursache werden natürlich auch weitere Veränderungen sichtbar, wie zum Beispiel Klappenvitien, ein dilatativer oder hypoplastischer linker Ventrikel oder Linksherzobstruktionen. Postnatal kommen neben basisdiagnostischen Maßnahmen wie dem EKG auch Herzkatheteruntersuchungen für hämodynamische Messungen, die MRT oder die Endomyokardbiopsie zum Einsatz. Die Therapie hängt maßgeblich von der zu Grunde liegenden Erkrankung ab (vgl. Haas et al. 2011: 289).

2.2.1 Endokardfibroelastose und HLH

Dass die EFE eine bedeutende Rolle beim HLH spielt, wurde bereits in verschiedenen Studien hervorgehoben. So bemerkten Sharland und Kollegen bei Fällen mit Tendenz zur Entwicklung eines HLH eine enge Assoziation zwischen Aortenklappenstenosen und EFE (vgl. Sharland et al. 1991; 66; 423). Auch in der Beeinflussung der Herzfunktion bei Feten mit Linksherzerkrankungen wurde der EFE eine große Relevanz beigemessen. So scheint die RV Myokardfunktion durch das Vorliegen einer LV EFE beeinflusst zu werden (vgl. Graupner et al. 2018; 39: 418) und Ursache für eine relative diastolische Dysfunktion zu sein (vgl. Axt-Fliedner et al. 2014; 35: 358). Des Weiteren konnte eine Verbindung zwischen dem Wachstum des linken Ventrikels nach einer Aorten Valvuloplastie und dem Ausmaß der EFE aufgewiesen werden. EFE ist demnach trotz fetaler Interventionen mit einem schlechteren Outcome assoziiert (vgl. McElhinney et. al. 2010; 106: 1792). Dies unterstützt auch die damalige Vermutung, dass EFE ein Vorbote für ein schlechtes linksventrikuläres Wachstum ist (vgl. Cohen und Rychik 1999; 2: 190). Neuere Studien berichten sogar von einer Resektion der endokardialen Fibroelastose bei Feten mit BLV, um ebenjene einer biventrikulären Korrektur zugänglich zu machen. So konnte nach EFE Resektion eine Verbesserung der ventrikulären Performance nachgewiesen und eine bessere hämodynamische Ausgangssituation erreicht werden, um

letztlich eine biventrikuläre Zirkulation zu ermöglichen (vgl. Emani et al. 2009; 138: 1276-1282).

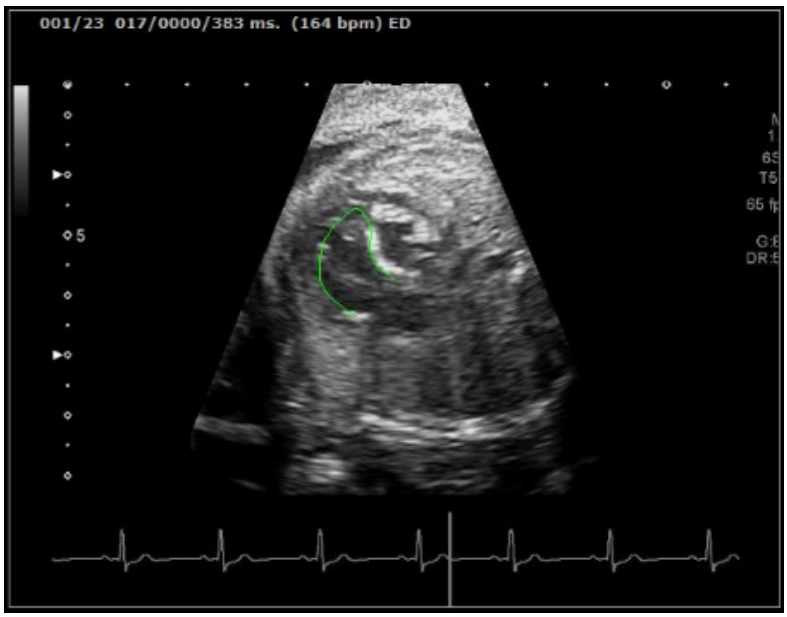


Abbildung 8: Vierkammerblick eines Feten mit HLH (MS, AA) der 25+2 SSW und Endokardfibroelastose im linken Ventrikel, sowie nachskizzierte Myokardwand des rechten Ventrikels (eigene Darstellung).

2.3 Messung der rechtsventrikulären Funktion

Im Gegensatz zu gesunden fetalen Herzen, bei denen der Körperkreislauf durch die systolische Funktion des linken Ventrikels aufrechterhalten wird, ist es bei Feten mit HLH der rechte Ventrikel, der den Systemkreislauf unterhält (vgl. Szwast et al. 2009; 87: 1214-1219). Dies veranschaulicht bereits direkt, dass dem RV bei diesem Krankheitsbild eine extreme Wichtigkeit beigemessen werden muss.

Um die myokardiale Funktion des RV zu evaluieren und objektiv beurteilen zu können, haben sich einige Studiengruppen bereits etablierte Verfahren zu Nutze gemacht. Wohingegen in der Erwachsenenmedizin die Speckle Tracking Technik bereits ein anerkanntes Verfahren zur Beurteilung der myokardialen Funktion ist, dominieren in der Pädiatrie bzw. Pränataldiagnostik oft noch Verfahren wie die Farbdopplersonographie und das Tissue Doppler Imaging (TDI).

Mittels Tissue Doppler Imaging können sowohl Velocity- als auch Deformations-Parameter analysiert werden. Im Gegensatz zur konventionellen Doppler-Technik, mit der der Blutfluss über niedrigamplitudige Signale und schnelle Geschwindigkeiten dargestellt werden kann, können beim Tissue Doppler Imaging auch hohe Amplituden

und niedrige Geschwindigkeiten detektiert werden, wie sie bei myokardialen Bewegungen gefunden werden (vgl. Steinhard et al. 2007; 28: 579).

Neben der visuellen Überprüfung der rechtsventrikulären Funktion können verschiedene echokardiographische Parameter zur Evaluierung herangezogen werden, die im Folgenden näher erläutert werden.

a) Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE)
   Zur Bestimmung der TAPSE wird die maximale systolische Auslenkung des lateralen Trikuspidalklappenanulus, also die Distanz der Bewegung des Trikuspidalanulus von der Enddiastole zur Endsytole, im M-Mode gemessen. Niedrige Werte der TAPSE weisen auf einen schlechten Herzindex (Herzminutenvolumen / Köperoberfläche m^2) sowie ein schlechteres Überleben hin, sodass bei einer TAPSE von < 17mm von einer RV Dysfunktion ausgegangen werden kann. Da die Methode einfach anzuwenden ist, dient sie routinemäßig zur Abschätzung der RV Funktion. Als Nachteil der TAPSE ist zu nennen, dass lediglich eine eindimensionale Messung vorliegt und so die Interpretation der globalen RV Funktion kritisch betrachtet werden muss (vgl. Schneider und Binder 2018; 130 (13-14): 414; Huber und Glaser 2018; 25 (11-12): 338).

b) Gewebedoppler der freien Seitenwand (S')
   Mittels Gewebedoppler der freien Seitenwand (S') kann die longitudinale Geschwindigkeit (Basis bis Apex) der Trikuspidalklappenebene bestimmt werden. Dazu wird das Sample Volume entweder im basalen Segment der freien lateralen Wand des RV positioniert oder in den Trikuspidalklappenring. Aufgrund der Winkelabhängigkeit dieser Messung, muss darauf geachtet werden, dass der Dopplerstrahl parallel zur Bewegung der freien Seitenwand Richtung Apex ist. Als abnorm gilt ein S' Wert von < 9,5 cm/s (vgl. Schneider und Binder 2018; 130 (13-14): 414; Huber und Glaser 2018; 25 (11-12): 338). Niedrige S'-Geschwindigkeiten können eine erhöhte Nachlast und reduzierte systolische Funktion anzeigen (vgl. Axt-Fliedner et al. 2015; 45: 670-677).

c) Fractional area change (FAC)

Die „fractional area change“ ist als Äquivalent zur RV Ejektionsfraktion anzusehen. Für die Ermittlung des FAC ist eine Nachverfolgung der RV Endokardgrenze während Systole und Diastole notwendig. Die zweidimensionale FAC ist über folgende Formel definiert:

100 x (enddiastolische Fläche – endsystolische Fläche) / enddiastolische Fläche

Die Messung erfolgt im RV fokussierten Vierkammerblick, bei dem die Endokardgrenze sowohl in der Endsystole als auch in der Enddiastole vollständig sichtbar sein muss. Ein Wert von < 35% ist hinweisend auf eine systolische RV Dysfunktion (vgl. Schneider und Binder 2018; 130 (13-14): 414; Huber und Glaser 2018; 25 (11-12): 338).

d) RV myocardial performance index (MPI)/ Tei-Index

Für die Bestimmung des MPI, der als Index der globalen RV Funktion gilt, ist neben der Dauer der isovolämischen Kontraktionszeit (IVCT) und der isovolämischen Relaxationszeit (IVRT) auch die Ejektionszeit (ET) erforderlich. Der Tei-Index kann nach folgender Formel errechnet werden:

MPI = (IVRT + IVCT) / ET

Das Plus dieses Parameters liegt vor allem in der Tatsache, dass im Gegensatz zur konventionellen Technik mit zwei Messungen pro Ventrikel, bei der PW-TDI-Technik lediglich eine Messung für die Analyse notwendig wird. Pathologisch sind Werte > 0.43 (PW) bzw. > 0.54 (TD). Mit unzuverlässigen Ergebnissen ist lediglich bei ausgeprägter Druckerhöhung im RA zu rechnen (vgl. Huber und Glaser 2018; 25 (11-12): 336).

e) Longitudinaler Strain

Der longitudinale Strain beschreibt die prozentuale systolische Verkürzung (Deformation) des RV Myokards. Beurteilt werden kann zum einen die regionale und zum anderen die globale Funktion des RV. Hierbei wird der globale Strain durch Mittelung der systolischen Spitzenstrainwerte der drei

Segmente der freien Seitenwand in einer fokussierten Vierkammeransicht des RV bestimmt. Höhere negative Strainwerte repräsentieren dabei eine bessere systolische Funktion. Der RV longitudinale Strain korreliert gut mit dem RV Herzindex, dem Druck im rechten Vorhof und der RV Ejektionsfraktion. Bei Strain Werten weniger als -20% (also kleinere absolute Zahlen) ist von einer reduzierten RV Funktion auszugehen.
Der longitudinale Strain kann per Gewebedoppler oder per Speckle-Tracking gemessen werden (vgl. Schneider und Binder 2018; 130 (13-14): 415; Huber und Glaser 2018; 25 (11-12): 338).

Für die Beurteilung der RV diastolischen Funktion spielt insbesondere der erhöhte rechtsatriale (RA) Druck eine wichtige Rolle, da er als Folge der (diastolischen) RV Dysfunktion gilt. Als Parameter werden der trikuspidale Einstrom (E/A-Verhältnis), die Dezelerationszeit der E-Welle, Gewebedoppler des Trikuspidalrings oder der basalen freien RV Wand (E'), sowie der Lebervenenfluss verwendet. Die E-Welle kennzeichnet die frühdiastolische, passive Ventrikelfüllung, die durch den Druckgradienten zwischen Vorhof und Ventrikel entsteht und maßgeblich durch die ventrikuläre Compliance beeinflusst wird; die A-Welle die spätdiastolische, aktive Füllung durch Vorhofkontraktion. Als Dezelerationszeit wird die Zeitspanne zwischen Spitze der E-Welle und der Grundlinie gemessen. Verkürzte Dezelerationszeiten machen sich bei einer ventrikulären Compliancestörung oder bei einem erhöhten Druck im Vorhof bemerkbar. Das Verhältnis zwischen E-Welle und A-Welle spiegelt der E/A-Quotient wider, der wegen der für gewöhnlich größeren E-Welle positiv ist. Im Falle einer diastolischen Dysfunktion mit Störung der ventrikulären Entspannung, wird der E/A-Quotient kleiner. Erklärt werden kann das zum einen durch eine kleiner E-Welle bei erschwertem passiven Einfluss wegen einer ventrikulären Relaxationsstörung, zum anderen durch die größere A-Welle, die durch die verbliebene und erhöhte atriale Blutmenge resultiert. Zusätzlich kann zur Beurteilung die E/E'-Ratio herangezogen werden, die einen Hinweis auf den enddiastolischen Druck geben kann. Die E'-Welle repräsentiert die diastolische Geschwindigkeit des septalen Mitralklappenrings, der sich in der Diastole vom Sonokopf entfernt und somit einen negativen Wert ergibt.
Als pathologisch gelten ein E/A-Verhältnis < 0,8 oder >2,0, eine Dezelerationszeit der E-Welle < 119 msec. oder > 242msec., ein E' Wert < 7, oder ein E/E' Verhältnis > 6. Auch visuelle Veränderungen wie ein dilatierter rechter Vorhof oder ein nach links

verlagertes interatriales Septum können auf einen erhöhten RA Druck hindeuten. Wegen der Atemabhängigkeit der Werte, sollte insgesamt auf eine Auswertung bei ruhiger Atmung oder in Endexspiration geachtet werden (vgl. Huber und Glaser 2018; 25 (11-12): 339).

3 Ziele der Arbeit

Im Gegensatz zu den bisherigen Studien, die sich entweder auf die postnatalen Untersuchungen konzentrierten oder auf pränatale Analysen unter Verwendung der bisher etablierten Techniken zur Beurteilung der Herzfunktion, sollten basierend auf der bekannten Literatur – mittels 2D STE – folgende Fragen geprüft werden:

1. Können Veränderungen der RV systolischen Funktion bei Feten mit HLH bereits pränatal per STE erfasst werden?
2. Dienen pränatal erniedrigte RV GLPSS Werte zur Identifikation einer systolischen Dysfunktion?
3. Verschlechtert sich die RV Funktion durch eine zusätzlich bestehende LV EFE?
4. Beeinträchtigt ein restriktives FO die Funktion und damit die myokardialen Deformationseigenschaften des RV?

4 Material und Methode

4.1 Studienkollektiv

Bei unserer Studie handelt es sich um eine retrospektive Querschnittsstudie, bei der bei schwangeren Frauen, die an die Abteilung für Pränataldiagnostik und fetale Therapie am Universitätsklinikum Gießen und Marburg überwiesen wurden, eine fetale Echokardiographie durchgeführt wurde. Die Ultraschalldaten wurden im Zeitraum von August 2012 bis März 2018 erhoben. Ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität liegt vor (Protokollnummer 209/11). Alle Studienteilnehmer gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie und wurden vollständig über die Studie aufgeklärt. Die Einschlusskriterien der gesunden Kontrollfeten waren wie bereits in den zuvor erwähnten Studien von der Arbeitsgruppe um Graupner et al. beschrieben (vgl. Graupner et al. 2016; 47: 733). Einschlusskriterien für die HLH-Gruppe waren eine schwere MS oder MA und/oder eine ausgeprägte AS oder AA sowie Feten mit BLV, definiert als schmaler, kleiner linker Ventrikel mit an sich offenen Klappen (MS und/oder AS), was durch die Messung des fetalen z-Scores bestätigt wurde (vgl. Graupner et al. 2016; 47: 734). Im Gegensatz zu den bisherigen Studien unserer Arbeitsgruppe wurden auch Fälle mit restriktivem Foramen ovale eingeschlossen. Der Nachweis einer atrialen Restriktion oder eines vorzeitigen Schlusses des FO wurde durch dilatierte Lungenvenen oder einen pulsatilen Fluss in den Lungenvenen mittels Spektraldoppler diagnostiziert (vgl. Axt-Fliedner et al. 2015; 45: 671; Enzensberger et al. 2012; 33: E40). Wir haben uns dazu entschieden die Fälle mit restriktivem FO sowohl in dem HLH-Gesamtkollektiv als auch in einer eigenen Subgruppenanalyse (mit und ohne FO) zu untersuchen. Aufgrund der angenommenen Funktionseinschränkung des RV bei restriktivem FO, vermuteten wir auch, dass dieser Zustand die myokardialen Deformationseigenschaften des RV signifikant beeinflusst. Feten mit weiteren intrakardialen Anomalien sowie strukturellen oder chromosomalen Anomalien wurden aus der Studie ausgeschlossen. Darüber hinaus galten auch - analog zu den vorherigen Studien - mütterliche Erkrankungen mit möglichem Einfluss auf die fetale Hämodynamik wie z.B. Diabetes oder Präeklampsie als Ausschlusskriterium (vgl. Graupner et al. 2016; 47: 733). Gemäß den oben genannten Kriterien wurden zwei Hauptgruppen gebildet: eine Kontrollgruppe und die HLH-Gruppe. Für eine Subgruppen-Analyse wurde die HLH-Studienpopulation zunächst in Fälle mit und ohne LV EFE unterteilt. Als zweites wurden die HLH Fälle in solche mit offenem und jene mit

restriktivem FO untergliedert. Um unsere Hypothese überzeugender zu untermauern, haben wir unsere Daten ebenfalls ohne BLV analysiert.

4.2 Methodik

4.2.1 Echokardiographie

Bei jeder der Patientinnen wurde durch einen erfahrenen Untersucher eine fetale Echokardiographie in standardisierter Weise mit Quer- und Längsschnitten durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte entweder an einem Toshiba Artida, einem Aplio 500 oder einem Aplio i900 Ultraschallgerät der Toshiba Medical Systems Corporation (Otawara, Tochigi, Japan). Um Videosequenzen eines hochauflösenden, gezoomten B-Modes eines Vierkammerblickes zu erhalten, wurde ein 1-5-MHz Schallkopf (PVT 375 BT; Toshiba Medical System Corporation) verwendet. Zur Erzielung optimaler Ergebnisse in der Auswertung der Speckle-Tracking-Echokardiographie ist eine einwandfreie 2-D-Bildqualität unabdingbar. Diese kennzeichnet sich sowohl durch eine gute Endokardabgrenzung als auch eine einwandfreie Darstellung des Myokards (vgl. Wilkenshoff und Kruck 2017:48). Daher wurde basierend auf vorangegangenen Studien die B-Mode Bildtiefe reduziert und die Sektorweite verschmälert, um eine möglichst optimale Bildqualität zu erreichen (vgl. Enzensberger et al 2017; 3: E27). Ebenfalls wurde auf eine klare Abgrenzung des RV und der LV freien Wand sowie des interventrikulären Septums (IVS) geachtet. Darüber hinaus wurde große Aufmerksamkeit darauf gelegt, Aufzeichnungen ohne mütterliche oder fetale Bewegungen zu erhalten. Die in apikalen oder basalen Vierkammerblick aufgenommenen Herzzyklen wurden anschließend im Digital Imaging and Communication in Medicine (DICOM) Format mit 60 Bildern pro Sekunde gespeichert. Eine genaue EKG-Aufzeichnung samt verlässlicher Triggerung des Herzzyklus ist ebenfalls für die STE notwendig, damit die verschiedenen Abschnitte des Herzzyklus (Systole, Klappenschluss, Diastole) detektiert werden können (vgl. Reckefuß et al. 2019; 54:358).

4.2.2 2D Speckle Tracking Echokardiographie

4.2.2.1 Technische Grundlagen

2D Speckle Tracking (ST) ist eine echokardiographische Methode, bei der basierend auf einer zweidimensionalen Grauwert-Bildgebung myokardiale Bewegungen identifiziert und quantitativ erfasst werden können (vgl. Wilkenshoff und Kruck 2017:47, Blessberger und Binder 2010; 96:716). Die erstmals 2004 erwähnte Methode gewinnt aufgrund der

klinischen Relevanz der messbaren Parameter sowie der einfachen Handhabung zunehmend an Bedeutung und hat bereits seit einigen Jahren Einzug in den klinischen Alltag gefunden. Zum besseren Verständnis wird im Folgenden näher auf die technischen Grundlagen der ST Technik eingegangen. Das Ultraschallbild des Myokards besteht aus mehreren kleinen akustischen Markern, die auch als Pixel bezeichnet werden und durch Streuungen des Ultraschalls im Herzmuskel hervorgerufen werden. 20-40 Pixel zusammen bilden im Myokard bestimmte Muster, die „Speckles“, welche nahezu gleichmäßig im Herzmuskel verteilt sind. Über einen bestimmten Software Algorithmus werden die innerhalb einer Herzaktion im Gewebe konstant bleibenden Speckle Muster eines myokardialen Abschnittes, dem „Kernel“, wie ein Fingerabdruck ermittelt und gespeichert. So ist es möglich, deren Verlagerung während des Herzzyklus zu verfolgen („tracken“) (vgl. Leitman et al. 2004; 17:1021-1022, Blessberger und Binder 2010; 96:718, Kammler und Blessberger 2017, Reckefuß et al. 2019; 54:357).

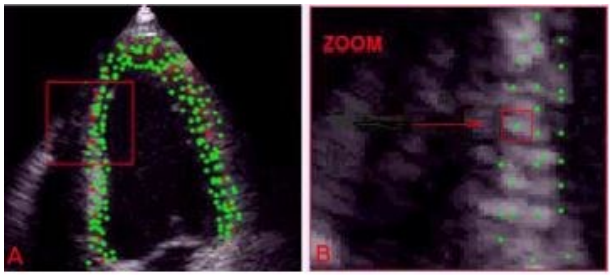


Abbildung 9: Die 2D Strain-Software identifiziert natürliche akustische Marker im Myokard in Originalgröße (A) und Zoom (B). Grüne Punkte, Mitte jedes akustischen Markers (Leitman et al. 2004:1022)

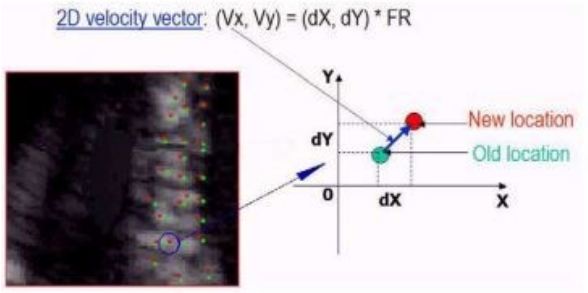


Abbildung 10: Real-time Tracking der natürlichen akustischen Marker während zwei konsekutiver Bilder durch die 2D Strain-Software. Grüne Punkte entsprechen der initialen Position, rote Punkte der Endposition. (Leitman et al. 2004:1022)

Durch die Positionsveränderung der Speckles sowie die vorbekannte Bildrate (optimalerweise zwischen 50-110 Bilder pro Sekunde) können offline Werte wie die regionale Geschwindigkeit, Bewegung und Verformung (Dehnung und Dehnungsrate, Rotation) des Myokards bestimmt und grafisch dargestellt werden. Die Längenänderung der Speckledistanzen am Ende der Systole im Vergleich zum Ausgangswert in der End-Diastole wird als „Strain" bezeichnet und in Prozent angegeben. Er entspricht ergo der Längenänderung der myokardialen Fasern zu eben genannten Zeitpunkten (siehe Abb. 11). Der Deformationsparameter „Langrangian Strain" ($S_L(t)$) kann also wie folgt mathematisch definiert werden:

$$S_L(t) = \frac{L(t) - L_0}{L_0}$$

Dabei ist L_0 die Referenzlänge, an der die Längenzunahme oder -abnahme gemessen wird und L(t) die Länge an einem bestimmten Zeitpunkt t.

Die „Strainrate" (SR) ist dementsprechend die Änderung des Strains pro Zeiteinheit (siehe Abb. 11) und beschreibt die Geschwindigkeit der Deformation. Die Maßeinheit der Strainrate ist 1/s. Daraus ergibt sich:

$$SR_L(t) = \frac{\mathrm{d}S_L(t)}{\mathrm{d}t} = \frac{1}{L_0}\frac{\mathrm{d}L(t)}{\mathrm{d}t}$$

(vgl. Voigt et al. 2015; 16:5, Blessberger und Binder 2010; 96:716, Pavlopoulos und Nihoyannopoulos 2008; 24:481).

Ist der Strainwert ein positiver, so findet eine Verlängerung/Verdickung statt, ein negativer Strain stellt eine Verkürzung/Verdünnung dar (vgl. Blessberger und Binder 2010; 96:716).

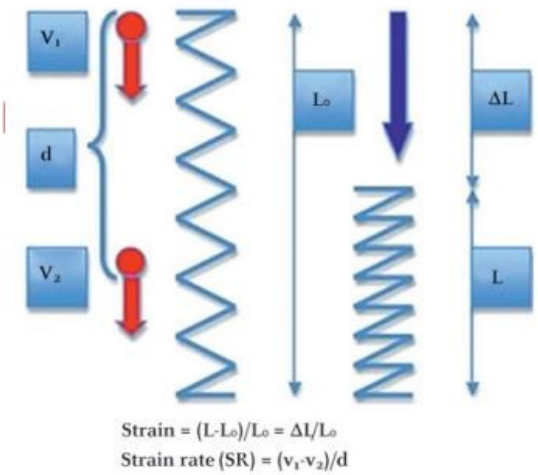


Abbildung 11: Elastische Verformungseigenschaften. Strain=Änderung der Faserlänge im Vergleich zur Originallänge, straintrate= Differenz der Gewebegeschwindigkeiten an zwei bestimmten Punkten bezogen auf ihre Distanz. ΔL, Längenänderung; L_0, Originallänge; L, Länge am Ende der Kontraktion; blauer Pfeil, Richtung der Kontraktion; v_1, Geschwindigkeitspunkt 1, v_2, Geschwindigkeitspunkt 2; d, Distanz. (Blessberger und Binder 2010:717)

Da mit der Methode der STE Gewebebewegungen in jeglicher Richtung erfasst werden können, wird auch die komplexe Myokardkontraktion, bestehend aus Bewegungen longitudinaler (apikobasale Bewegung), radialer (zur Kavummitte gerichtete Bewegung, Myokardverdickung/-verdünnung) und zirkumferentieller (Drehbewegung in parasternaler kurzer Achse) Muskelfasern, für die Analyse zugänglich (s. Abb. 12, vgl. Wilkenshoff und Kruck 2017:48). Segmentale Bewegungselemente können einzeln beurteilt und veranschaulicht werden oder aber es können Aussagen über die Deformation einzelner Wände oder sogar über die globale ventrikuläre Deformation getroffen werden. Der hierzu benötigte globale longitudinale systolische Spitzenstrain, sprich der über die Segmente gemittelte systolische Spitzenstrain (GLPSS) hat sich indes als sehr robuster Parameter abgezeichnet. Dies ermöglicht einen sehr detaillierten Erkenntnisgewinn und lässt es zu, auch auf bestimmte Regionen beschränkte Veränderungen präzise zu lokalisieren. Die 2D STE ist demgemäß eine etablierte Methode zur Beurteilung der systolischen und diastolischen Herzfunktion und damit eine Möglichkeit myokardiale Mechanismen oder gar pathophysiologische Abfolgen verständlich zu machen (vgl. Reckenfuß et al. 2019; 54:356-357, Blessberger und Binder 2010; 96:716-717, Kammler und Blessberger 2017). Wie zuvor angeführt, ergeben sich im Falle des GLPSS Werte mit negativem Vorzeichen. Zur Beurteilung der myokardialen Deformation (unabhängig von der Kontraktionsrichtung) werden die absoluten Werte bzw. die Beträge der Werte herangezogen. Dies bedeutet also, dass beim Speckle Tracking niedrige Werte nicht

mathematisch niedrigeren Werten entsprechen. Je niedriger der Absolutwert des GLPSS, desto schlechter die Ventrikelfunktion.

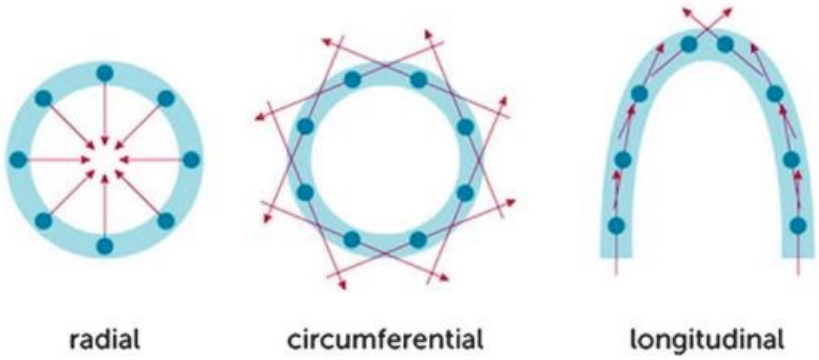


Abbildung 12: Verschiedene Kontraktionskomponenten des Myokards. (Blessberger und Binder 2010:718)

4.2.2.2 Basiskenntnisse der STE Anwendung

Für die Messung der Strain-Werte stehen Softwares verschiedener Hersteller zur Verfügung. Die Auswertung der Rohdaten erfolgt - sofern sie noch nicht im Ultraschallgerät integriert ist - offline und als Post-Processing-Verfahren von nur geringem Aufwand an einem externen Arbeitsplatz (vgl. Reckefuß et al. 2019: 54:358, Kammler und Blessberger 2017). Hierzu muss zunächst ein geeigneter Herzzyklus ausgewählt werden und die sogenannte „region of interest" (ROI) definiert werden. Als geeignet gelten insbesondere Zyklen, bei denen der Klappenschluss der Herzklappen (insbesondere der Aortenklappe für die Bestimmung der End-Systole und der Mitralklappe für die Bestimmung der End-Diastole und somit den Beginn des Herzzyklus) gut erkennbar und das Endokard sicher abzugrenzen ist, sodass die Klappenebene und die Endokardgrenze im Programm markiert werden können. Für die Definition der sogenannten kompletten „region of interest" (ROI) werden zum Zeitpunkt der End-Diastole die Endokardgrenze (innere Myokardkontur), die Epikardgrenze (äußere Myokardkontur) sowie die myokardiale Mittellinie (zwischen innerer und äußerer Myokardkontur) bestimmt. Das Anwendungsprogramm kann ebenjene Umrandung automatisch generieren oder sie kann selbstständig durch den Untersucher festgelegt werden. Auch ist es möglich, eine händische Korrektur der automatischen Konturierung vorzunehmen, falls bei der optischen Überprüfung durch grafische Darstellung der ROI eine Diskrepanz zwischen ursprünglichem Zyklus und überlagertem Tracking aufgefallen ist. Für die Auswahl der ROI muss insbesondere darauf geachtet werden, nicht das Perikard mit einzuschließen, da durch fehlende Beweglichkeit eine

Reduktion der gemessenen Strainwerte resultieren würde. Im Anschluss wird vom System der Ventrikel in für gewöhnlich sechs Abschnitte untergliedert und die Strain-Kurven gegen die Zeit in einem Koordinatensystem aufgetragen. Von Interesse bei der Auswertung sind vor allem die segmentalen und globalen, also gemittelten Werte Strain und Strainrate. Der häufig angegebene longitudinale Strain kann als Strain für jede der Grenzschichten oder als Durchschnittswert über der gesamten Herzwand berechnet werden. Für den in der Klinik standardmäßig herangezogenen GLPSS wird zusätzlich zu den apikalen Ansichten ein EKG notwendig, sodass die Systole und Diastole zeitlich zugeordnet werden können (vgl. Voigt et al. 2015; 16:1-11; Reckefuß et al. 2019; 54:358, Kammler und Blessmann 2017). Dies kann bei neueren Softwares entfallen und war auch in unserer Studie mit Feten nicht möglich.

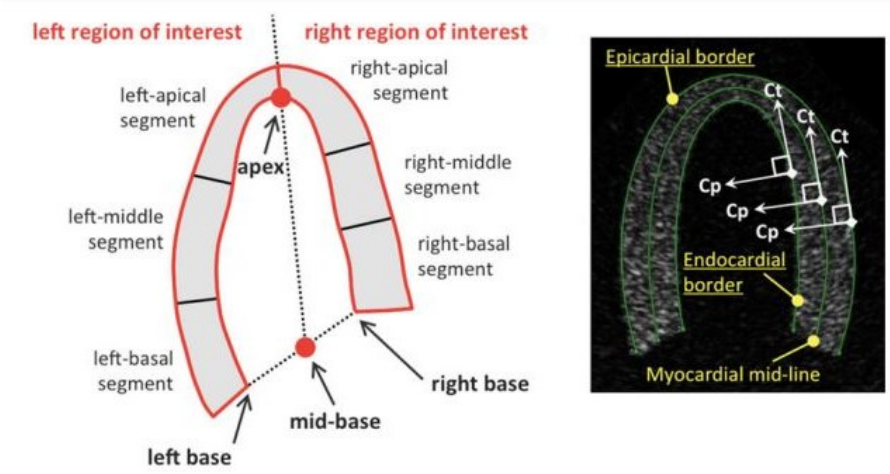


Abbildung 13: Darstellung der region of interest (ROI). Rechts: Konturierung der drei Grenzschichten als Bezugspunkt für die vom Speckle-Tracking errechneten Parameter. Endorkardgrenze (innen), myokardiale Mittellinie (mittig), Epikardgrenze (außen). Die longitudinale oder zirkumferentielle Komponente ist tangential zu der jeweiligen Grenzlinie gerichtet (C_t), die radiale Komponente steht senkrecht dazu (C_p). Links: Gliederung der region of interest (ROI) in der apikalen Ansicht des linken Ventrikels (vgl. Voigt et al. 2015:2)

4.2.2.3 Durchführung der STE-Analyse und -Auswertung

In unserem Fall wurde die offline Analyse der erhobenen Videosequenzen auf einer externen Workstation durchgeführt, die mit der Image Arena Software (TomTec Imaging Systems, Image-Arena Version 4.6, Unterschleissheim, Deutschland) ausgestattet war. Für die STE Analyse wurde ein apikaler oder basaler Vierkammerblick (4CV) aus 2D-B-Mode-Videoschleifen guter Qualität, sprich mit einer maximalen Ausdehnung des RV und einer gut sichtbaren Klappenebene, ausgewählt. Per anatomischem M-Mode (siehe Abb. 14) wurden mehrere Herzzyklen jeweils eines Patienten identifiziert und derjenige ausgewählt, bei dem das automatische Verfolgen der Endokardgrenze am besten funktionierte. Herzzyklen, bei denen einzelne Segmente nicht adäquat „getracked“

werden konnten, wurden nicht verwendet. Nachdem ein geeigneter Herzzyklus per anatomischen M-Mode ermittelt wurde, verwendeten wir den Schluss der Trikuspidalklappe (und der Mitralklappe) als Orientierungshilfe zur Bestimmung der Enddiastole. Die fetale Herzfrequenz wurde auf Grundlage der Herzzyklusdauer berechnet. Anschließend erfolgte die Strainwert-Messung des RV. Mittels 3-Punkt-Analyse (septaler Klappenring, lateraler Klappenring, Apex) wurde die Endokardgrenze der Herzhöhle definiert. Die Methode der Offline-Analyse wurde zuvor bereits für die Bestimmung der myokardialen Deformationseigenschaften beim Fetus sowie bei Lammherzen beschrieben (vgl. Meister et al. 2020; 47:699–710; Graupner et al. 2021; 50:305-312; Wong et al. 2020; 10:880). Der globale rechtsventrikuläre longitudinale systolische Spitzenstrain (RV GLPSS) und die Strainrate (RV LSR) wurden grafisch und numerisch angezeigt (siehe Abb. 15). Die Software erkennt dann die Ventrikelkontur und dem Bediener war es erlaubt, die Tracking-Qualität zu beurteilen und die Genauigkeit der Verfolgung zu verifizieren. Wenn das Tracking inadäquat erschien, hatte der Untersucher die Möglichkeit Messpunkte zu adjustieren. Insuffiziente Strain-Analysen aufgrund von schlechter 4CV Qualität (z.B. Fehlen einer klar ersichtlichen Endokardgrenze) wurden aus der Studie ausgeschlossen. Die Intraobserver- und Interobserver-Variabilität der 2D STE-Messungen wurde in einer Teilmenge von 20 Echokardiogrammen von zufällig ausgewählten Kontroll- und HLH-Feten mit verschiedenem Schwangerschaftsalter geprüft. Zwei Untersucher analysierten unabhängig voneinander dieselben Bilder.

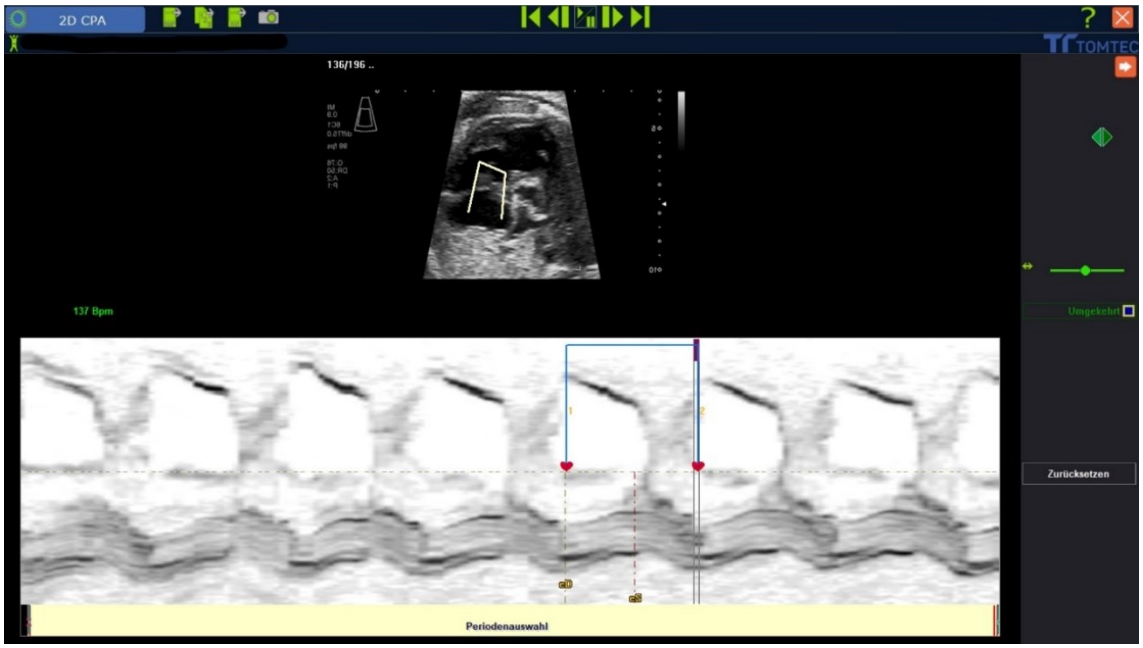


Abbildung 14: Auswahl eines Herzzyklus per anatomischem M-Mode. eD, Ende der Diastole; eS, Ende der Systole (eigene Darstellung)

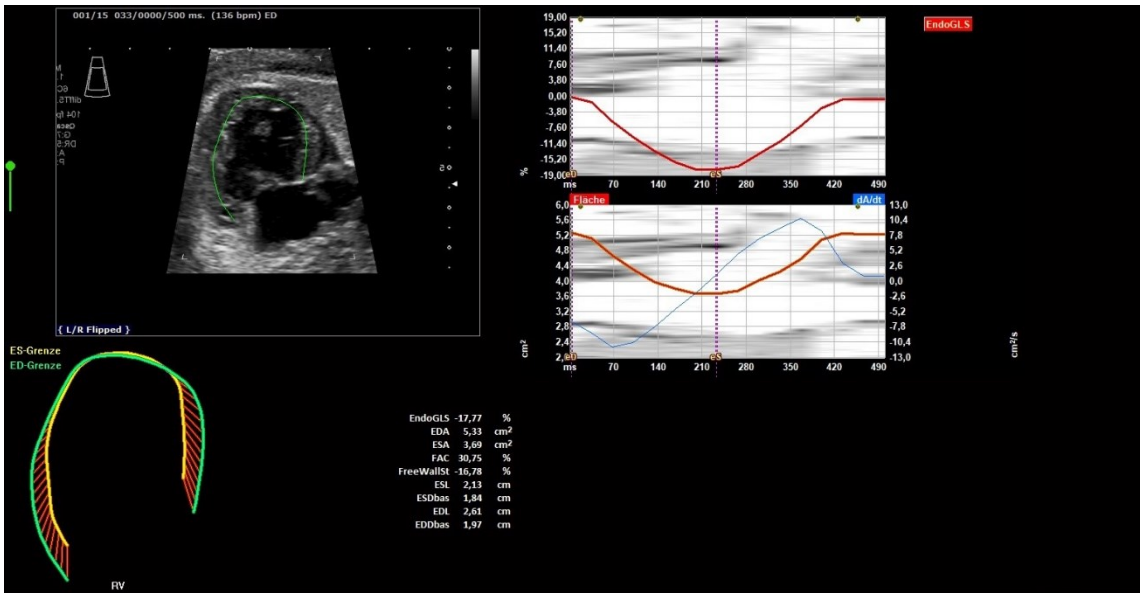


Abbildung 15: links oben: Vierkammer-Blick des fetalen Herzens mit Tracking der myokardialen Grenze; rechts unten sowie links: grafische Darstellung des globalen longitudinalen systolischen Spitzenstrains während eines Herzzyklus (eigene Darstellung)

4.2.2.4 Vor- und Nachteile von STE

2D Speckle Tracking zählt neben der kardialen Magnetresonanztomografie (kMRT) und der Gewebe-Doppler-Bildgebung (TDI) zu den Methoden der Gewebedeformationsanalyse. Lange Zeit galt das Kardio-MRT als Methode der Wahl, jedoch ergeben sich bei der STE im Vergleich zum MRT einige Vorteile (vgl. Reckefuß et al. 2019; 54:356). So überzeugt die STE mit einer deutlich besseren Zugänglichkeit für verschiedenste Patienten, ist kosteneffizient, einfach in der Handhabung, kann am Patientenbett durchgeführt werden und hat eine wesentlich kürzere Untersuchungsdauer sowie Nachbearbeitungszeit. Auch dem bis dato häufig benutzten TDI, dessen Stärken die hohe zeitliche Auflösung und die gute Verfügbarkeit sind, ist die STE in mehreren Punkten überlegen. Die STE benötigt eindeutig niedrigere Bildwiederholungsraten (idealerweise um 50Hz vs. >150 Bilder/Sekunde bei TDI), lässt eine Deformationsanalyse in mehreren Ebenen zu, nämlich zusätzlich zum longitudinalen Strain auch die Messung des radialen und zirkumferentiellen Strains und unterliegt nicht dem sogenannten „Tethering-Effekt“. Die Technik der STE kann also im Gegensatz zur TDI unterscheiden, ob sich das Gewebe aktiv bewegt oder ob z.B. Narbengewebe, das nicht mehr kontraktil ist, durch Anheftung an gesundes Gewebe passiv mitbewegt wird. Dies liegt daran, dass der Strain nicht über myokardiale Geschwindigkeiten errechnet wird, sondern direkt über Bild-zu-Bild Bewegungen der Speckle Muster. Als weiteres Plus der Strain-Messung gegenüber z.B. der Bestimmung der linksventrikulären

Ejektionsfraktion (EF) ist, dass durch die direkte Messung der Myokardbewegungen Kompensationsmechanismen, die trotz reduzierter Kontraktilität eine nahezu normwertige EF zulassen würden, nicht ins Gewicht fallen. Kontrovers diskutiert wird aktuell die Annahme, dass 2D STE eine winkelunabhängige Technik ist. Neuere Daten zeigen jedoch, dass es abhängig von der fetalen Herzposition tatsächlich Unterschiede in den STE-Werten geben kann (vgl. Semmler et al. 2020; 33:1141-1146). Die Methode ist gut validiert, überzeugt mit einer hohen Reproduzierbarkeit und ist zudem leicht zu erlernen und somit nicht nur erfahrenen Untersuchern vorbehalten, was wiederum problemlose Verlaufskontrollen gewährleisten kann (vgl. Reckefuß et al. 2019; 54:356-357; Blessberger und Binder 2010; 96:716-719; Leitman et al. 2004; 17:1026-1028).

Als Nachteile der STE muss neben der notwendigen hohen Bildqualität die mangelhafte Vergleichbarkeit der Werte zwischen verschiedenen Softwareherstellern genannt werden. Aufgrund unbekannter Software-Algorithmen konnte längere Zeit eine Abweichung je nach Produzenten nicht ausgeschlossen werden (vgl. Reckefuß et al. 2019; 54:357; Blessberger und Binder 2010; 96:721; Leitman et al 2004;17:1026). Dies konnte durch die Erarbeitung und Veröffentlichung eines Konsensus-Papers im Jahre 2014 durch Vertreter der Europäischen Vereinigung für kardiovaskuläre Bildgebung (EACVI), der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiografie (ASE) sowie technische Vertreter aller interessierten 2D STE Hersteller wesentlich gebessert und erfolgreich standardisiert werden (vgl. Voigt et al. 2015; 16:1-11). In ebenjenem Paper wurden Namen, Abkürzungen, Formeln und Verfahren zur Berechnung physikalischer Größen aus der 2D STE definiert. Dennoch scheinen noch immer Differenzen zwischen den Strain-Werten verschiedener Softwareanbieter v.a. bzgl. der radialen und zirkumferentiellen Strain-Messung vorzuliegen (vgl. Sugimoto et al. 2017; 18:833-840). Zwar berichten Leitman et al. (2004;17:1027), dass auch laut anderen Studien der myokardiale Strain relativ unabhängig von Bewegungen aus der Messebene ist und innerhalb des linksventrikulären Myokards nahezu konstant sein soll, trotzdem ist bisher unbekannt, inwieweit sich die Bewegung von Speckles außerhalb der untersuchten Ebene sowie die Bildrate auf die Genauigkeit der Messungen auswirkt. Als Hauptlimitation wird außerdem häufig die genaue Bestimmung der Endokardgrenze aufgeführt. Obgleich die Grenze - wie oben beschrieben - meist automatisch verfolgt wird, sind jedoch immer wieder manuelle Korrekturen notwendig, was zum einen als Vorteil angesehen werden (vgl. Leitman et al.

2004; 17:1026), zum anderen aber wiederum selbst zu Ungenauigkeiten führen kann. In einem Paper von Blessberger und Binder (2010:721) wird zusätzlich kritisiert, dass die Softwareprogramme häufig mit einer einheitlichen Myokarddicke rechnen, was nicht der Realität entspräche. Die korrekte Positionierung der ROI, durch deren Größe und Lokalisation die Ergebnisse maßgeblich beeinflusst werden, gilt demnach ebenfalls als Limitation. Darüber hinaus kann eine Tachykardie und die damit verbundene notwendige Erhöhung der Bildrate, um eine gute zeitliche Auflösung sicherzustellen und relevante Ereignisse zu detektieren, die räumliche Auflösung sowie das Signal-Rausch-Verhältnis verschlechtern. Ebenso kann die STE-Messung durch Vor- und Nachlast beeinflusst werden (vgl. Reckefuß et al. 2019; 54:361). Ferner können aktuell von der 2D STE nur die longitudinalen, radialen und zirkumferentiellen Strainwerte bestimmt werden. Komplexe Herzbewegungen wie Rotationen, Torsionen oder gar Scherbewegungen können bisher nur unzureichend dargestellt werden (vgl. Reckefuß et al. 2019; 54:357-362; Blessberger und Binder 2010; 96:721; Leitman et al 2004;17:1026). Da das Verfahren der STE zunehmend populär wird, beschäftigen sich bereits verschiedene Forschergruppen mit der myokardialen Deformationsanalyse. Jedoch konnten nur durch wenige u.a. Markus Meister (2020; 47:699-710) Normwerte für die fetale myokardiale Formveränderung erhoben werden, was eine adäquate Einordnung der erhobenen Ergebnisse erschweren kann. Ferner fokussiert sich die Anwendung der STE aktuell v.a. auf die linksventrikuläre Funktion, wobei gerade auch die Untersuchung des rechten Herzens aufschlussreich für das Verständnis einer großen Zahl kardialer Veränderungen und Krankheitsbilder sein kann.

4.3 Statistische Auswertung

Die Datenanalyse wurde mit IBM SPSS Statistics (Version 25) durchgeführt. Alle Gruppenvergleiche wurden in ANCOVA Modellen mit dem Gestationsalter als Kovariate analysiert. Abhängige Variablen sind RV GLPSS und RV LSR. Vier verschiedene Gruppierungsvariablen (1. Alle HLH-Fälle vs. Kontrollen, 2. HLH mit LV EFE vs. HLH ohne LV EFE vs. Kontrollen, 3. HLH mit restriktivem FO vs. HLH mit offenem FO vs. Kontrollen, 4. Alle HLH-Fälle ohne BLV vs. Kontrollen) wurden für jede abhängige Variable (RV GLPSS, RV LSR) getestet, sodass insgesamt acht Modelle berechnet wurden. Die Interaktion Gestationsalter*Gruppe war nicht in allen Modellen aussagekräftig und wurde daher aus Gründen der Modellsparsamkeit ausgeschlossen. Die Varianzheterogenität wurde berücksichtigt, indem das Verfahren MIXED verwendet

wurde, bei dem die Heterogenität modelliert werden konnte. Für die Gruppenvergleiche wurden die adjustierten Mittelwerte (Margins) aus den Modellen im Ergebnisteil berichtet. Mehrere paarweise Vergleiche zwischen den Gruppen wurden unter Verwendung der Bonferroni-Korrektur um die Inflation des Typ-1-Fehlers korrigiert. Wegen sehr unterschiedlicher Stichprobengrößen der Gruppen sollten die p-Werte der paarweisen Vergleiche mit Vorsicht interpretiert werden. Möglicherweise werden nämlich selbst erhebliche Unterschiede bei kleinen Stichprobengrößen nicht als statistisch signifikant bestätigt. Für die Reproduzierbarkeitsanalyse wurde sowohl die Interobserver-Reliabilität für GLPSS und LSR zwischen zwei Untersuchern analysiert als auch die Intraobserver-Reliabilität zwischen zwei Messungen desselben Untersuchers. Der Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC two-way random, absolute agreement, single rater) wurde sowohl für die Interobserver- als auch für die Intraobserver-Variabilität verwendet. Werte von 0,7-0,8 für den Intraklassen-Korrelationskoeffizienten zeigen eine gute Übereinstimmung und Werte > 0,8 eine sehr gute Übereinstimmung zwischen den Messungen an. Zur Komplettierung der Reproduzierbarkeitsanalyse wurden außerdem Bland-Altman-Analysen (procedure concord, mit Stata Version 1.6) ergänzt. Alle statistischen Tests wurden mit einem Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt.

5 Ergebnisse

5.1 Deskriptive Statistik

5.1.1 Baseline Charakteristika der Studienkohorte

Insgesamt wurden 41 Feten mit HLH und 101 gesunde Kontroll-Feten für die endgültige Analyse eingeschlossen (Tabelle 1). Das mittlere Gestationsalter war in beiden Gruppen gleichmäßig verteilt (das der Kontrollgruppe lag bei 26,0 ± 5,6 Wochen; das der Versuchsgruppe bei 29,1 ± 5,6 Wochen). In den HLH-Untergruppen fand sich folgende Verteilung des Schwangerschaftsalters: HLH mit LV EFE vs. HLH ohne LV EFE: 27,4 ± 4,7 Wochen vs. 29,8 ± 5,9 Wochen; HLH mit offenem FO vs. HLH mit restriktivem FO: 29,3 ± 5,7 Wochen vs. 28,5 ± 5,7 Wochen. Bei 31 von 41 HLH-Feten konnte ein Links-Rechts-Shunt über dem FO und ein retrograder Fluss über dem Aortenbogen durch den Ductus arteriosus beobachtet werden. In 10 Fällen war das FO nicht offen, sondern es lag ein restriktiver ASD oder Hinweise für einen vorzeitigen Verschluss des FO vor. In insgesamt 11 Fällen konnte eine LV EFE diagnostiziert werden. Die Baseline Charakteristika und die postnatale Behandlung der Studiengruppe (entsprechend der

HLH-Typen und der Art der Behandlung) sind in Tabelle 1 beschrieben. In den Abbildungen 17-20 werden die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse graphisch dargestellt.

5.1.2 Vergleich des RV GLPSS und der LSR zwischen HLH- und Kontroll-Feten

In Bezug auf die GLPSS-Werte des RV zeigten die Feten mit HLH (n = 41) niedrigere Mittelwerte als die gesunden Kontrollen (n = 101) (-15,65 % ± 0,58 vs. -16,80 % ± 0,16, p = 0,065), allerdings ohne Erreichen einer statistischen Signifikanz. Die RV-LSR betreffend konnten bei Feten mit HLH (n = 41) geringfügig niedrigere Mittelwerte erhoben werden als bei den Kontrollen (n = 101) (-1,25 1/s ± 0,05 vs. -1,29 1/s ± 0,03,

p = 0,532; Tabelle 2). Abbildung 16 zeigt schematisch die niedrigeren RV GLPSS Werte im Falle eines HLH-Fetus (MA, AA) verglichen mit einem gesunden Fetus.

5.1.3 Vergleich des RV GLPSS und der LSR zwischen HLH-Feten mit und ohne LV EFE

Im Falle von LV EFE (n = 11) ergab die Analyse statistisch signifikant niedrigere RV GLPSS-Mittelwerte verglichen mit solchen ohne LV EFE (n = 30) (-12,12 % ± 1,02 vs. -16,52 % ± 0,60; p= 0,003; Tabelle 3). Der Mittelwert der RV LSR war bei Feten mit LV EFE (n = 11) signifikant niedriger als bei Feten ohne zusätzliche LV EFE (n = 41)

(-1,00 1/s ± 0,12 vs. -1,32 1/s ± 0,05, p = 0,034; Tabelle 3). Abbildung 16 zeigt schematisch signifikant niedrigere RV GLPSS-Werte im Falle eines Fetus (BLV) mit LV EFE verglichen zu einem HLH-Fetus (MS, AS) ohne LV EFE.

5.1.4 Vergleich des RV GLPSS und der LSR zwischen HLH-Feten mit offenem und restriktivem FO

Aus der Subgruppenanalyse resultierten niedrigere RV GLPSS-Werte bei HLH-Feten mit offenem Foramen ovale (n = 31) im Vergleich zu solchen mit Restriktion (n = 10) (-15,33 % ± 0,72 vs. -16,64 % ± 0,84; Tabelle 4), ebenfalls ohne statistische Signifikanz (p = 0,739). Die Werte der RV LSR waren bei HLH-Feten mit offenem FO (n = 31) nicht signifikant niedriger als bei HLH-Feten mit restriktivem FO (n = 10)

(-1,22 1/s ± 0,06 vs. -1,36 1/s ± 0,10, p = 0,811; Tabelle 4).

5.1.5 Vergleich des RV GLPSS und der LSR zwischen HLH-Feten und Kontroll-Feten (ausgenommen der BLV-Fälle)

Die Datenanalyse ohne BLV-Fälle enthielt 28 HLH-Feten. Bezüglich der GLPSS-Werte des RV zeigte sich, dass Feten mit HLH niedrigere Mittelwerte aufwiesen als die Kontrollfeten (n = 101) (-15.55 % ± 0.70 vs. -16.85 % ± 0.16, p = 0.08; Tabelle 5), jedoch statistisch nicht signifikant. Die RV LSR betreffend wiesen die HLH-Feten (n = 28) gering niedrigere Mittelwerte auf als die Kontroll-Feten (n = 101) (-1.27 1/s ± 0.06 vs. -1.29 1/s ± 0.02, p = 0.750; Tabelle 5), auch ohne statistische Signifikanz.

Im Falle von LV EFE (n = 7) ergaben sich in der Analyse statistisch signifikant niedrigere RV GLPSS-Mittelwerte im Vergleich zu solchen ohne LV EFE (n = 21) (-12.85 % ± 1.42 vs. -16.46 % ± 0.72, p = 0.049; Tabelle 6). Im Hinblick auf die RV LSR waren die GLPSS-Werte der Feten mit LV EFE (n = 7) nicht signifikant niedriger als bei denjenigen ohne LV EFE (n = 21) (-1.18 1/s ± 0.15 vs. -1.30 1/s ± 0.07; Tabelle 6).

Signifikant niedrigere RV GLPSS-Werte wurden bei HLH-Feten mit offenem FO

(n = 21) verglichen mit jenen mit restriktivem FO (n = 7) gemessen (-14.88 % ± 0.85 vs. -17.52 % ± 0.82, p= 0.038; Tabelle 7). Dies steht im Gegensatz zu der Analyse mit eingeschlossenen BLV-Fällen. Was die RV LSR-Werte bei Feten mit offenem und restriktivem FO anbelangt, so konnten keine signifikanten Unterschiede beobachtet werden (-1.24 1/s ± 0.07 vs. -1.37 1/s ± 0.12, p = 0.366; Tabelle 7).

5.2 Reproduzierbarkeitsanalyse

Für die finale Analyse wurden 20 zufällig ausgewählte Feten eingeschlossen. Sowohl die Interobserver- als auch die Intraobserver-Variabilität ergaben eine akzeptable bis moderate Reproduzierbarkeit der RV GLPSS- und LSR-Werte (Tabelle 8, Tabelle 9, Tabelle 10, Abbildung 21). Um Standardabweichungen mit verschiedenen Mittelwerten vergleichen zu können, wurden zusätzlich die Variationskoeffizienten zwischen zwei Wertepaaren ermittelt. Alle Werte liegen hierbei zwischen 0 und 0,26. Aufgegliedert für die Messungen des RV GLPSS sowie für die RV LSR ergeben sich die Daten in Tabelle 10. Die Inter- und Intraobserver-Variabilität der 2D STE Indizes wird auch durch Bland-Altman-Plots in Abbildung 21 veranschaulicht.

Tabelle 1: Demographische Merkmale der 41 Feten mit Hypoplastischem Linksherz, die zur Bestimmung der rechtsventrikulären Funktion der Speckle Tracking Echokardiographie unterzogen wurden (eigene Darstellung).

							APGAR score				
Case	GA at exam. (weeks)	Type of HLH	FO	GA at delivery (weeks)	Birth Weight (g)	Arterial pH	1min	5min	10min	Mode of delivery	Perinatal/ Postnatal Treatment
1	31+1	MA, AA	patent	38+5	3190	7,16	4	4	4	SVD	Compassionate care
2	22+1	MA, AA	patent	41+2	3160	7,2	9	9	9	SVD	Compassionate care
3	21+3	MA, AA	restrictive	30+1	1510	m. d.	4	1	1	SVD	Compassionate care
4	29+5	MA, AA	patent	39+2	3690	7,29	9	10	10	SVD	Hybrid proc. + HTX
5	34+5	MA, AA	patent	38+6	3090	7,33	9	10	10	CS	Hybrid proc., Ex
6	31+6	MA, AA	patent	38+5	3450	7,39	8	9	10	SVD	Hybrid proc. + CS II, + TCPC
7	33+5	MA, AA	patent	38+1	3290	7,31	9	9	9	SVD	Hybrid proc. + CS II, + TCPC
8	28+0	MA, AA	patent	38+4	3030	7,29	6	8	9	CS	Hybrid proc. + CS II, + TCPC
9	36+0	MA, AA	restrictive	37+6	2260	7,24	9	10	10	CS	Hybrid proc. + CS II, + TCPC
10	26+5	MA, AA	restrictive	40+0	3520	7,33	9	10	10	SVD	Hybrid proc. + CS II, + TCPC
11	26+6	MA, AA, EFE	restrictive	40+1	2710	7,42	9	9	9	SVD	Hybrid proc. + CS II, + TCPC
12	24+0	MA, AA	patent	TOP							
13	37+5	MA, AS	patent	38+3	2830	7,51	8	8	9	SVD	Hybrid proc. + CS II, + TCPC
14	19+6	MS, AA	patent	39+1	3500	7,28				CS	Hybrid proc. + HTX
15	22+2	MS, AA	patent	39+3	3090	7,3	8	9	9	SVD	Hybrid proc. + CS II, Ex
16	32+5	MS, AA	patent	39+5	3290	7,32	9	10	10	SVD	Hybrid proc + CS II.
17	28+1	MS, AA, VSD	patent	38+4	3200	7,25	8	10	10	SVD	Hybrid proc. + CS II, + TCPC
18	25+2	MS, AA, EFE	restrictive	38+1	2550	7,35	9	10	10	SVD	Hybrid proc. + CS II, + TCPC
19	28+3	MS, AA, EFE	patent	40+0	2650	7,15	9	10	10	CS	hospital transfer (Norwood op)
20	28+1	MS, AA	restrictive	37+3	2670	7,37	7	8	9	CS	hospital transfer (Norwood op)
21	24+1	MS, AA	patent	TOP							
22	21+6	MS, AA, EFE	patent	TOP							
23	21+6	MS, AA, EFE	patent	TOP							
24	28+1	MS, AA, EFE	patent	Lost to FUP							
25	39+1	MS, AS	patent	39+2	3290	7,32	9	10	10	SVD	Hybrid proc. + BCS
26	36+5	MS, AS, VSD	patent	40+1	3310	7,3	8	9	10	SVD	Hybrid proc + CS II.
27	21+2	MS, AS, EFE	patent	39+2	3770	7,32	9	10	10	CS	Hybrid proc. + BCS
28	19+6	MS, AS	restrictive	38+1	3420	7,41	8	9	10	CS	hospital transfer
29	31+6	BLV, VSD	restrictive	35+3	2500	7,18	2	7	9	CS	Compassionate care
30	35+5	BLV	patent	38+5	3320	7,32	9	9	10	CS	SBF
31	35+3	BLV, VSD	patent	39+5	3290	7,31	9	10	10	CS	SBF
32	27+3	BLV, VSD	patent	38+1	3430	7,23	9	10	10	SVD	BCS + Ross
33	34+1	BLV, VSD	patent	40+0	3585	7,33	9	10	10	CS	BCS
34	21+0	BLV	patent	36+0	2330	7,35	7	9	9	CS	Hybrid proc. + BCS
35	37+0	BLV	restrictive	40+2	3460	7,29	9	9	10	SVD	Hybrid proc. + BCS
36	32+4	BLV, EFE	patent	32+5	2050	7,35	5	10	10	CS	Hybrid proc. + BCS, +Ross
37	27+0	BLV, EFE	patent	38+1	2430	7,12	9	10	10	SVD	Hybrid proc. + CS II, + TCPC
38	35+4	BLV, EFE	patent	36+6	1430	7,13	9	10	10	SVD	Hybrid proc. + CS II, + TCPC
39	32+0	BLV, EFE	restrictive	38+0	3670	7,3	8	9	9	CS	Hospital transfer
40	33+0	BLV	m.d.	Lost to FUP							
41	29+4	BLV, VSD	patent	Lost to FUP							

BLV, Borderline left ventricle/ small-diminutive left ventricle with intrinsically open valves (mitral stenosis and/or aortic stenosis); AA, aortic atresia; AS, aortic stenosis; CS, Cesarean section; EFE, endocardial fibroelastosis; MA, mitral atresia; m.d., missing data; MS, mitral stenosis; op, operation; proc., procedure; SVD, spontaneous vaginal delivery; VSD, ventricular septal defect; PAB, pulmonal arterial banding; PDA, persistent ductus arteriosus; TCPC, total cavopulmonary connection; CS II, Comprehensive Sta ge II; BCS, Biventricular correction surgery; HTX, orthotopic heart transplantation; SBF, sufficient biventricular function; Ross, Ross operation; Ex, Exitus letalis

Zur besseren Übersicht ist die Tabelle im Großformat ebenfalls im Anhang (Kapitel 13) wiederzufinden.

Tabelle 2: Rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Spitzenstrain und rechtsventrikuläre longitudinale Strainrate für die HLH-Feten und die Kontroll-Gruppe (eigene Darstellung).

	HLH (n = 41)	**Kontrollgruppe (n = 101)**	**p-Wert**
RV GLPSS (%)	-15.65 ± 0.58 (95 % CI [-16.83; -14.48])	-16.80 ± 0.16 (95 % CI [-17.13; -16.48])	0.065[1]
RV LSR (1/s)	-1.25 ± 0.05 (95 % CI [-1.36; -1.15])	-1.29 ± 0.03 (95 % CI [-1.34; -1.24])	0.532[1]

Gestationsalter: 27 Wochen
[1]HLH vs. Kontrollgruppe
p-Werte < 0.05 werden als statistisch signifikant angenommen

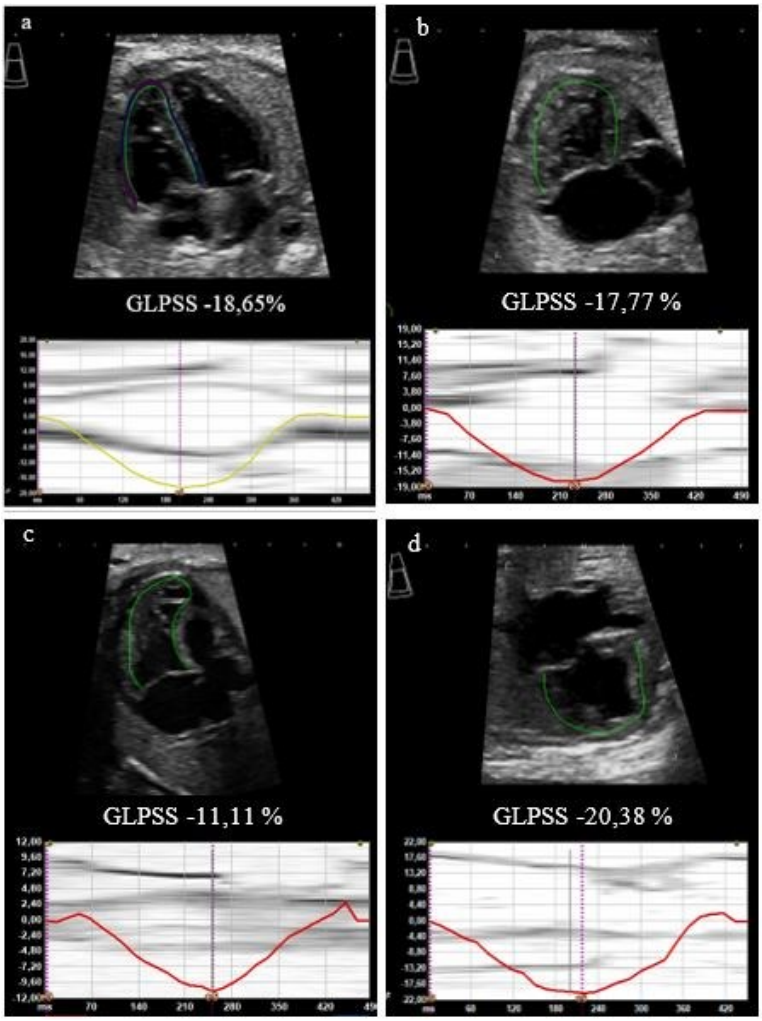


Abbildung 16: (a,b) Konturierte Myokardwand des rechten Ventrikels (B-Mode-Sonographie) und Kurven des globalen longitudinalen systolischen Spitzenstrains (%) für einen fetalen Herzzyklus bei einem gesunden Fetus (a) und einem Fetus mit Hypoplastischem Linksherz (HLH, MA, AA) in der 36+0 Schwangerschaftswoche (b). (c, d) Konturierte Myokardwand des rechten Ventrikels (B-Mode-Sonographie) und Kurven des globalen longitudinalen systolischen Spitzenstrains (%) für einen fetalen Herzzyklus bei einem Fetus mit Borderline Left Ventricle (BLV) und Endokardfibroelastose (c) in der 32+0 Schwangerschaftswoche und für einen Fetus mit Hypoplastischem Linksherz (HLH, MS, AS) ohne Endokardfibroelastose (d) in der 32+0 Schwangerschaftswoche. Es gibt eine Tendenz zu niedrigeren GLPSS Werten bei zusätzlich bestehender EFE (eigene Darstellung).

Tabelle 3: Rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Spitzenstrain und rechtsventrikuläre longitudinale Strainrate für die Subgruppenanalyse zwischen HLH-Feten mit LV EFE und ohne LV EFE (eigene Darstellung).

	HLH + LV EFE (n = 11)	**HLH ohne LV EFE (n = 30)**	**Kontrollgruppe (n = 101)**	**p-Wert**
RV GLPSS (%)	-12.12 ± 1.02 (95 % CI [-14.55; -9.69])	-16.52 ± 0.60 (95 % CI [-17.73; -15.31])	-16.80 ± 0.16 (95 % CI [-17.12; -16.48])	0.002[1] 0.003[2] 0.649[3]
RV LSR (1/s)	-1.00 ± 0.12 (95 % CI [-1.28; -0.73])	-1.32 ± 0.05 (95 % CI [-1.42; -1.21])	-1.29 ± 0.03 (95 % CI [-1.34; -1.24])	0.045[1] 0.034[2] 0.631[3]

Gestationsalter: 27 Wochen
[1]HLH + LV EFE vs. Kontrollgruppe
[2]HLH + LV EFE vs. HLH ohne LV EFE
[3]HLH ohne LV EFE vs. Kontrollgruppe
p-Werte < 0.05 werden als statistisch signifikant angenommen

Tabelle 4: Rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Spitzenstrain und rechtsventrikuläre longitudinale Strainrate für die Subgruppenanalyse zwischen HLH-Feten mit offenem FO und mit restriktivem FO (eigene Darstellung).

	HLH Offenes FO (n = 31)	**HLH Restriktives FO (n = 10)**	**Kontrollgruppe (n = 101)**	**p-Wert**
RV GLPSS (%)	-15.33 ± 0.72 (95 % CI [-16.80; -13.87])	-16.64 ± 0.84 (95 % CI [-18.53; -14.75])	-16.80 ± 0.16 (95 % CI [-17.13; -16.48])	0.164[1] 0.739[2] 1.000[3]
RV LSR (1/s)	-1.22 ± 0.06 (95 % CI [-1.34; -1.10])	-1.36 ± 0.10 (95 % CI [-1.60; -1.12])	-1.29 ± 0.03 (95 % CI [-1.34; -1.24])	0.825[1] 0.811[2] 1.000[3]

Gestationsalter: 27 Wochen
[1]HLH mit offenem FO vs. Kontrollgruppe
[2]HLH mit offenem FO vs. HLH mit restriktivem FO
[3]HLH mit restriktivem FO vs. Kontrollgruppe
p-Werte < 0.05 werden als statistisch signifikant angenommen

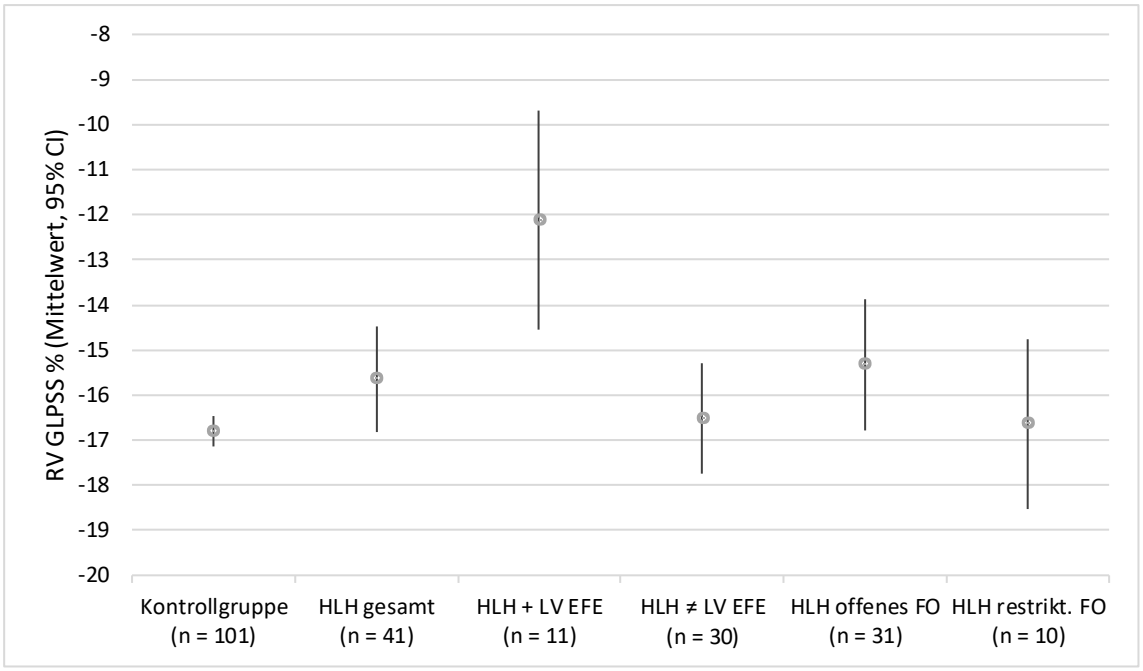


Abbildung 17: graphische Darstellung des rechtsventrikulären globalen longitudinalen Spitzenstrains für die Kontrollgruppe, die HLH-Kohorte, sowie für die beiden Subgruppenanalysen zwischen HLH-Feten mit LV EFE und ohne LV EFE und HLH-Feten mit offenem FO und mit restriktivem FO (eigene Darstellung).

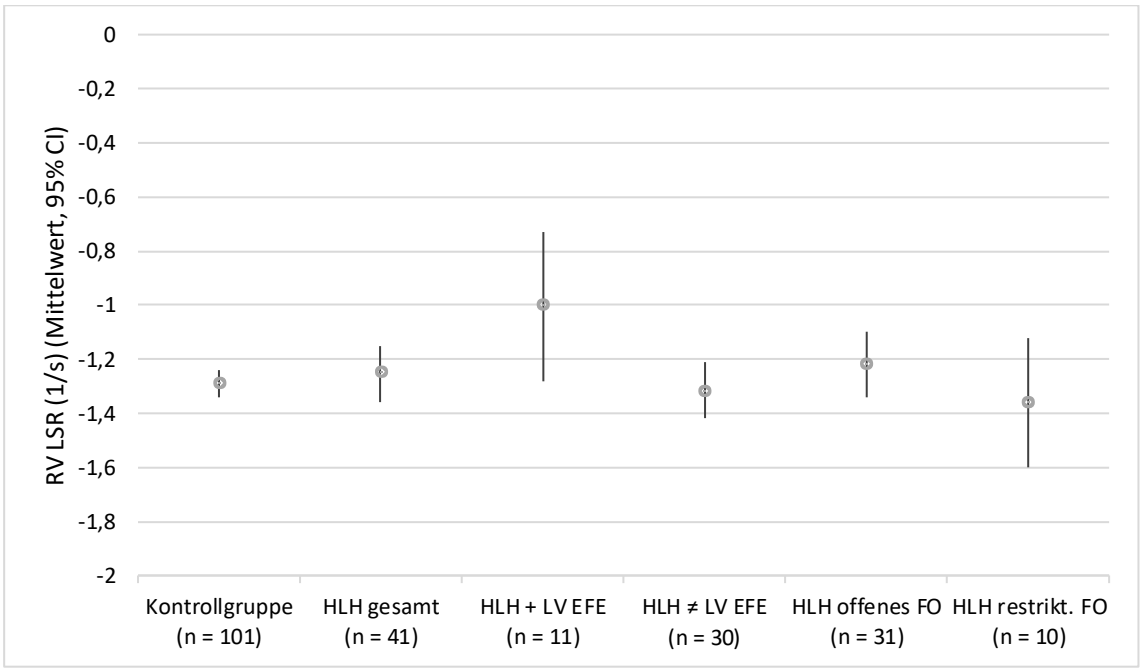


Abbildung 18: graphische Darstellung der rechtsventrikulären longitudinalen Strainrate für die Kontrollgruppe, die HLH-Kohorte, sowie für die beiden Subgruppenanalysen zwischen HLH-Feten mit LV EFE und ohne LV EFE und HLH-Feten mit offenem FO und mit restriktivem FO (eigene Darstellung).

Tabelle 5: Rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Spitzenstrain und rechtsventrikuläre longitudinale Strainrate für die HLH-Feten und die Kontroll-Gruppe. Analyse ohne Fälle mit Borderline LV (eigene Darstellung).

	HLH (n = 28)	**Kontrollgruppe (n = 101)**	**p-Wert**
RV GLPSS (%)	-15.55 ± 0.70 (95 % CI [-16.99; -14.12])	-16.85 ± 0.16 (95 % CI [-17.17; -16.53])	0.080[1]
RV LSR (1/s)	-1.27 ± 0.06 (95 % CI [-1.40; -1.15])	-1.29 ± 0.02 (95 % CI [-1.34; -1.25])	0.750[1]

Gestationsalter: 27 Wochen
[1]HLH vs. Kontrollgruppe
p-Werte < 0.05 werden als statistisch signifikant angenommen

Tabelle 6: Rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Spitzenstrain und rechtsventrikuläre longitudinale Strainrate für die Subgruppenanalyse zwischen HLH-Feten mit LV EFE und ohne LV EFE. Analyse ohne Fälle mit Borderline LV (eigene Darstellung).

	HLH + LV EFE (n = 7)	**HLH ohne LV EFE (n = 21)**	**Kontrollgruppe (n = 101)**	**p-Wert**
RV GLPSS (%)	-12.85 ± 1.42 (95 % CI [-16.33; -9.37])	-16.46 ± 0.72 (95 % CI [-17.96; -14.96])	-16.85 ± 0.16 (95 % CI [-17.17; -16.53])	0.030[1] 0.049[2] 0.606[3]
RV LSR (1/s)	-1.18 ± 0.15 (95 % CI [-1.54; -0.82])	-1.30 ± 0.07 (95 % CI [-1.44; -1.17])	-1.29 ± 0.02 (95 % CI [-1.34; -1.25])	0.484[1] 0.472[2] 0.879[3]

Gestationsalter: 27 Wochen
[1]HLH + LV EFE vs. Kontrollgruppe
[2]HLH + LV EFE vs. HLH ohne LV EFE
[3]HLH ohne LV EFE vs. Kontrollgruppe
p-Werte < 0.05 werden als statistisch signifikant angenommen

Tabelle 7: Rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Spitzenstrain und rechtsventrikuläre longitudinale Strainrate für die Subgruppenanalyse zwischen HLH-Feten mit offenem FO und mit restriktivem FO. Analyse ohne Fälle mit Borderline LV (eigene Darstellung).

	HLH Offenes FO (n = 21)	**HLH Restriktives FO (n = 7)**	**Kontrollgruppe (n = 101)**	**p-Wert**
RV GLPSS (%)	-14.88 ± 0.85 (95 % CI [-16.66; -13.11])	-17.52 ± 0.82 (95 % CI [-19.53; -15.51])	-16.85 ± 0.16 (95 % CI [-17.18; -16.53])	0.033[1] 0.038[2] 0.454[3]
RV LSR (1/s)	-1.24 ± 0.07 (95 % CI [-1.39; -1.09])	-1.37 ± 0.12 (95 % CI [-1.66; -1.08])	-1.29 ± 0.02 (95 % CI [-1.34; -1.25])	0.473[1] 0.366[2] 0.550[3]

Gestationsalter: 27 Wochen
[1]HLH mit offenem FO vs. Kontrollgruppe
[2]HLH mit offenem FO vs. HLH mit restriktivem FO
[3]HLH mit restriktivem FO vs. Kontrollgruppe
p-Werte < 0.05 werden als statistisch signifikant angenommen

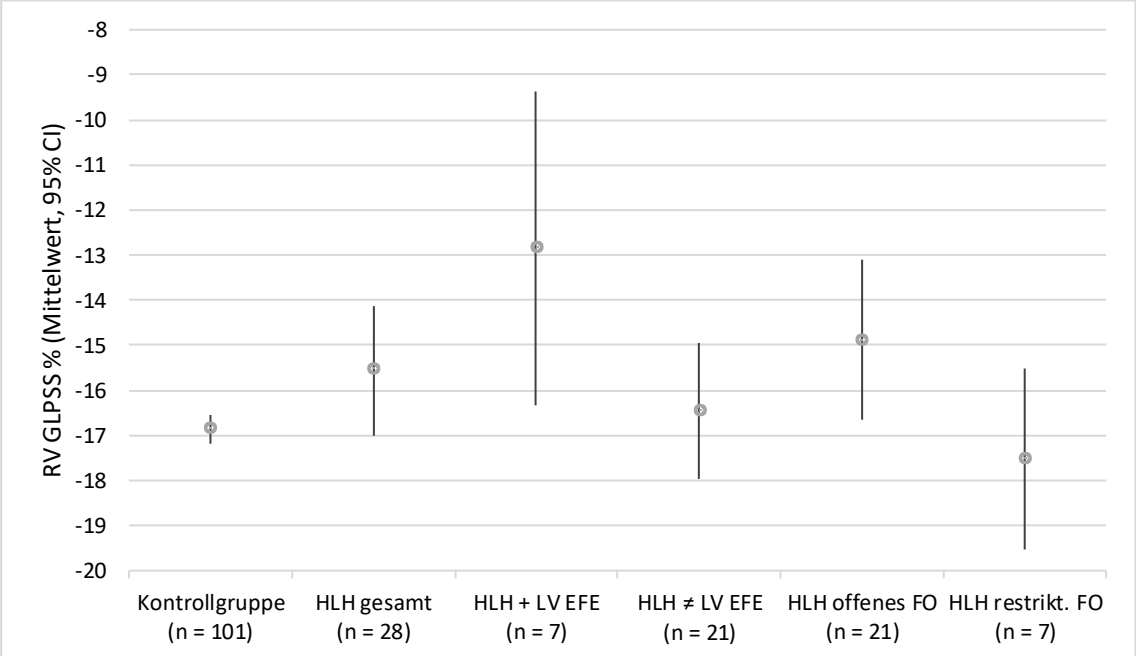


Abbildung 19: graphische Darstellung des rechtsventrikulären globalen longitudinalen Spitzenstrains für die Kontrollgruppe, die HLH-Kohorte, sowie für die beiden Subgruppenanalysen zwischen HLH-Feten mit LV EFE und ohne LV EFE und HLH-Feten mit offenem FO und mit restriktivem FO. Analyse ohne Fälle mit Borderline LV (eigene Darstellung).

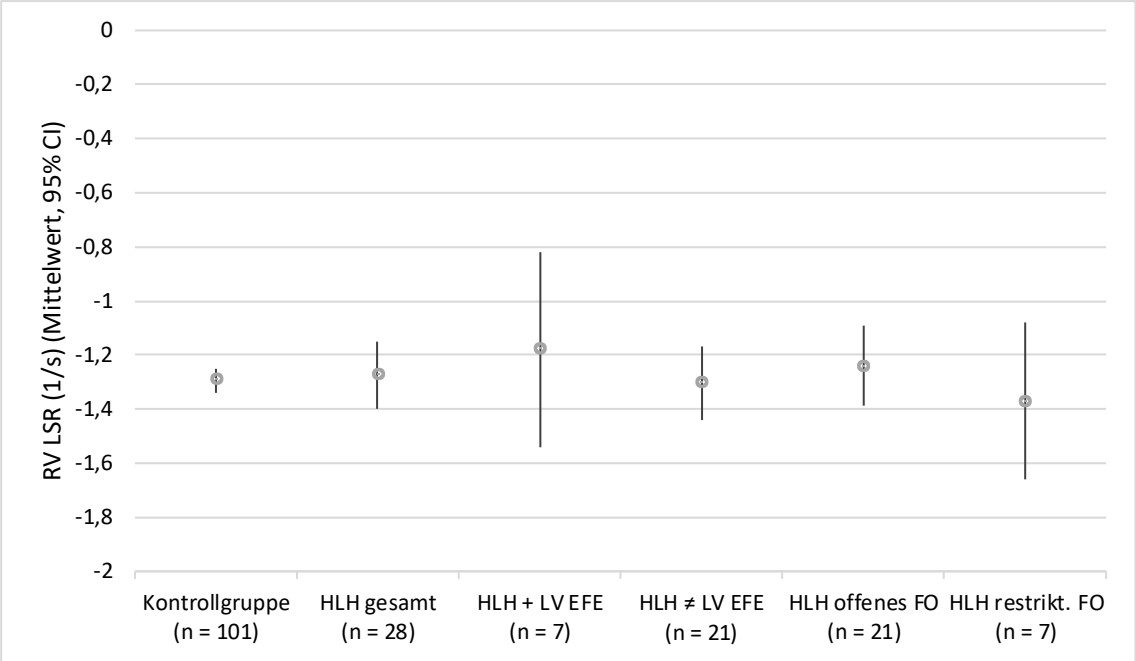


Abbildung 20: graphische Darstellung der rechtsventrikulären longitudinalen Strainrate für die Kontrollgruppe, die HLH-Kohorte, sowie für die beiden Subgruppenanalysen zwischen HLH-Feten mit LV EFE und ohne LV EFE und HLH-Feten mit offenem FO und mit restriktivem FO. Analyse ohne Fälle mit Borderline LV (eigene Darstellung).

Tabelle 8: Reproduzierbarkeitsanalyse für den rechtsventrikulären globalen longitudinalen Spitzenstrain (eigene Darstellung). RV GLPSS, rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Spitzenstrain; M, Mittelwert; SD, Standardabweichung; SE, Standardfehler; 95%-CI, 95% Konfidenzintervall; ICC, Intraklassen-Korrelations-Koeffizient.

	RV GLPSS (%)				
	M	SD	SE	95%-CI	
				Min.	Max.
Beobachter 1	-14.66	3.47	0.78	-16.29	-13.04
Beobachter 2	-14.69	2.98	0.67	-16.09	-13.29
Interobserver ICC	0.943			0.862	0.977
Beobachter 1, 1. Messung	-14.66	3.47	0.78	-16.29	-13.04
Beobachter 1, 2. Messung	-14.65	3.71	0.83	-16.38	-12.91
Intraobserver ICC	0.982			0.956	0.993

Tabelle 9: Reproduzierbarkeitsanalyse für die rechtsventrikuläre longitudinale Strainrate (eigene Darstellung). RV LSR, rechtsventrikuläre longitudinale Strainrate; M, Mittelwert; SD, Standardabweichung; SE, Standardfehler; 95%-CI, 95% Konfidenzintervall; ICC, Intraklassen-Korrelations-Koeffizient.

	RV LSR (1/s)				
	M	SD	SE	95%-CI	
				Min.	Max.
Beobachter 1	-1.19	0.28	0.06	-1.32	-1.06
Beobachter 2	-1.16	0.31	0.07	-1.30	-1.01
Interobserver ICC	0.739			0.452	0.887
Beobachter 1, 1. Messung	-1.19	0.28	0.06	-1.32	-1.06
Beobachter 1, 2. Messung	-1.22	0.33	0.07	-1.37	-1.07
Intraobserver ICC	0.749			0.469	0.892

Tabelle 10: Darstellung der Variationskoeffizienten zwischen zwei Wertepaaren für den rechtsventrikulären globalen longitudinalen Spitzenstrain sowie die rechtsventrikuläre longitudinale Strainrate. Angaben in Prozent (%) (eigene Darstellung).

	RV GLPSS		RV LSR	
	Interobserver	Intraobserver	Interobserver	Intraobserver
CV < 0.05	60	80	10	45
0.05 < CV < 0.1	30	15	60	25
0.1 < CV < 0.15	5	5	10	5
0.15 < CV < 0.2	-	-	5	10
CV ≥ 0.2	5	-	15	15

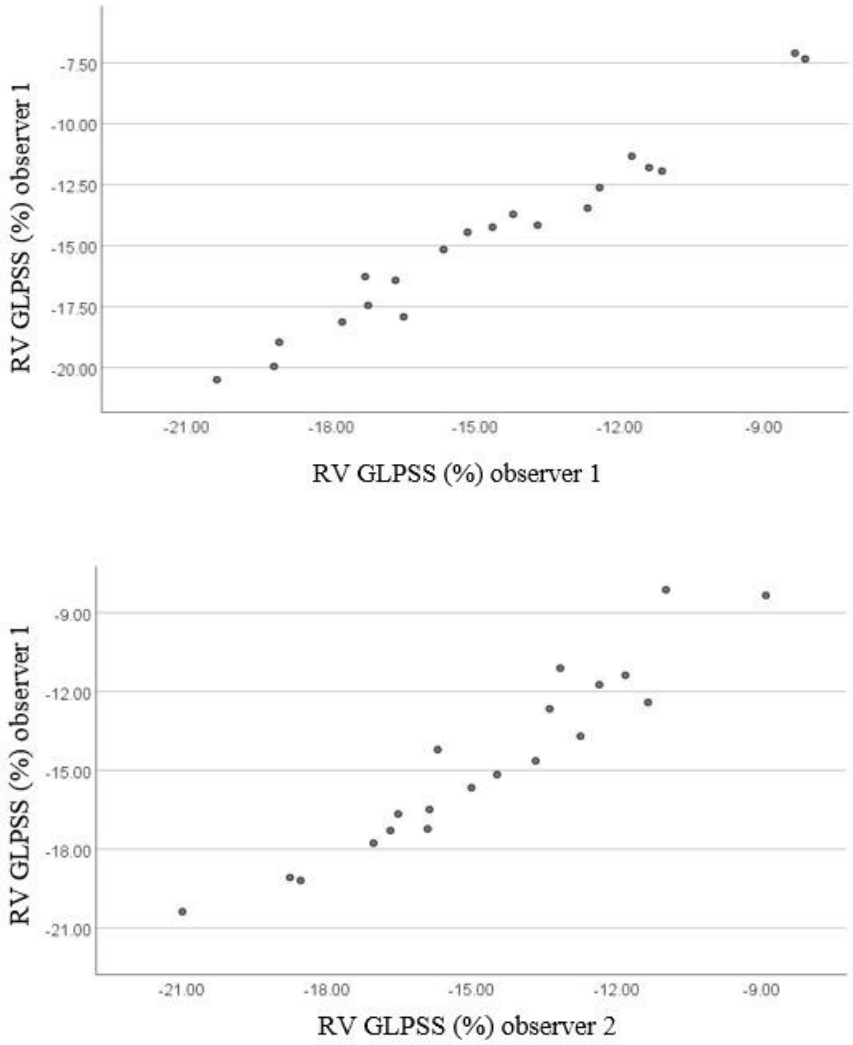


Abbildung 21: Bewertung der Intraobserver-Variabilität in einer Teilmenge von 20 Echokardiogrammen von zufällig ausgewählten Patienten (oben) und der Interobserver-Variabilität (unten) (eigene Darstellung).

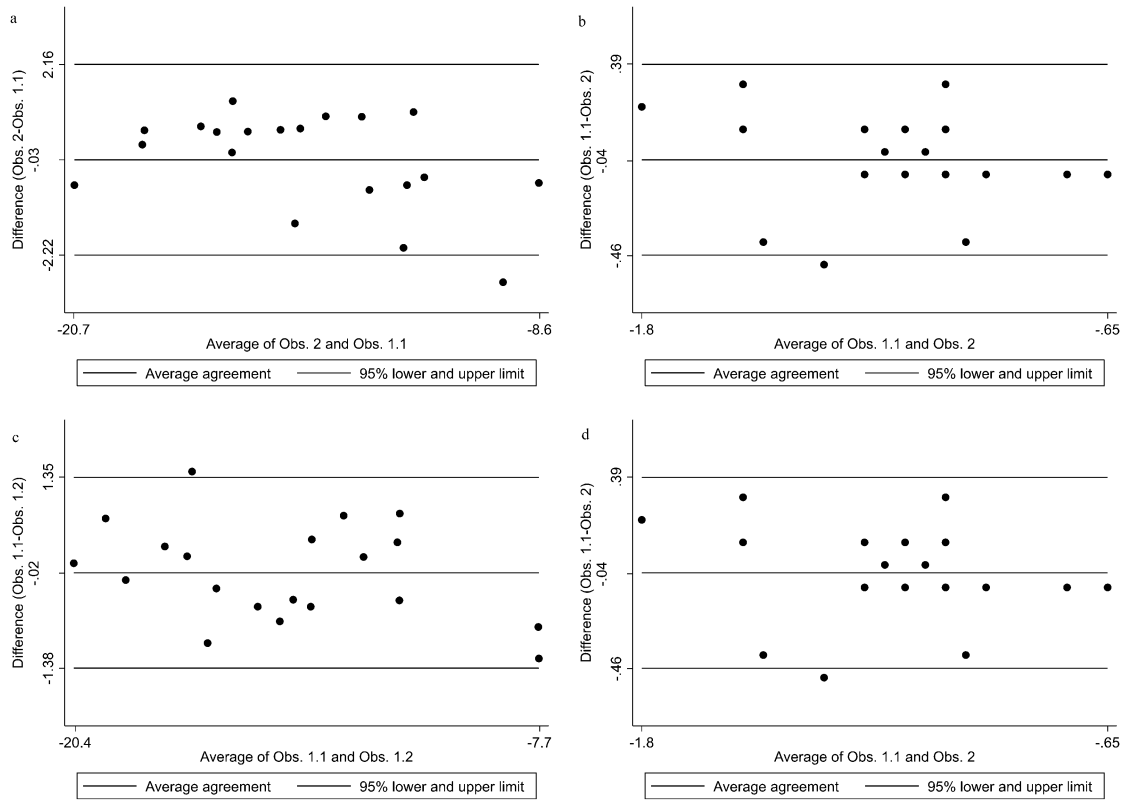


Abbildung 22: Graphische Darstellung der Bland-Altman-Analyse: aufgetragene Mittelwerte der Messwertpaare gegen deren Differenzen. Interobserverreliabilität (a, b) und Intraobserverreliabilität (c, d) für RV GLPSS und RV LSR (eigene Darstellung).

6 Diskussion

6.1 Kritische Betrachtung der eigenen Untersuchung

Das Ziel der vorliegenden Studie war es zunächst, mittels 2D STE die RV systolische Funktion von Feten mit HLH mit derjenigen der gesunden Kontrollgruppe zu vergleichen. Dabei beobachteten wir niedrigere Mittelwerte für den RV GLPSS bei HLH-Feten, was auf eine Veränderung der RV systolischen Funktion und der Kontraktionseigenschaften bei fetalem HLH hinweist. Als zweites haben wir den möglichen Einfluss von LV EFE auf die RV Funktion bewertet. Hier deuten unsere Ergebnisse auf eine weitere Verschlechterung der systolischen RV Funktion bei Vorliegen einer LV EFE hin. Und drittens analysierten wir die Auswirkungen eines restriktiven FO auf die RV Funktion. In HLH-Fällen mit restriktivem FO konnten wir keinen signifikanten Unterschied bzgl. der RV Deformation im Vergleich zu den Fällen mit offenem FO feststellen. Jedoch zeigten sich nach Ausschluss der BLV-Fälle statistisch signifikant niedrigere Werte für den RV GLPSS bei offenem FO. Dies widerspricht der Vermutung, dass ein restriktives FO die Funktion des RV weiter verschlechtert und die angenommene Funktionsbeeinträchtigung des RV in den Fällen stärker ins Gewicht fällt, die definitiv von der univentrikulären Funktion abhängig sind. Allerdings ist anzuführen, dass die Aussagekraft bei einer extrem niedrigen Subgruppengröße von sieben Patienten mit restriktivem FO deutlich eingeschränkt ist.

Unsere Studie unterlag mehreren Einschränkungen. Einerseits wird die Erfassung eines korrekten apikalen oder basalen Vierkammerblickes durch die Beweglichkeit des Fetus, die Atembewegung, aber auch durch mütterliche Merkmale wie den Body-Mass-Index erschwert. Andererseits erhöhen die relativ kleinen Stichprobengrößen das Risiko eines statistischen Typ II Fehlers. Insbesondere nach Ausschluss der BLV-Fälle, muss im Hinterkopf behalten werden, dass noch kleinere Versuchsgruppengrößen und Subgruppen den generellen informativen Wert dieser Studie beeinflussen können. Ein weiterer Nachteil ist das retrospektive Design dieser Studie, welches einen Mangel an Einflussnahme auf Typ, Qualität und Vollständigkeit der erhobenen Daten mit sich bringt. Wie von mehreren Autoren wie Meister et al. und Willruth et al. nachgewiesen (Meister et al. 2020; 47:699-710; Willruth et al. 2011; 37:143-149), nehmen die GLPSS-Werte für den RV mit zunehmendem Gestationsalter ab. Als Gründe für die Abnahme der RV Strainwerte führen Willruth et al. die zunehmende Nachlast während der Schwangerschaft sowie den höheren systolischen Blutdruck an, der durch plazentare

Veränderungen wie einen zunehmenden Widerstand verursacht wird. In Bezug auf die GLPSS-Werte des RV wiesen Feten mit HLH in unserer Studie niedrigere Mittelwerte auf als die Kontrollenfeten (-15.65 % ± 0.58 vs. -16.80 % ± 0.16, p = 0.065), ohne statistische Signifikanz zu erreichen. Dieser geringfügige, statistisch nicht signifikante Unterschied könnte auf die höheren GA in der Studiengruppe zurückzuführen sein (GA-Kontrollgruppe 26.0 ± 5.6 vs. GA-Studiengruppe 29.1 ± 5.6), obgleich Willruth et al. herausfanden, dass die Abnahme hauptsächlich in der Frühschwangerschaft stattfindet und die GLPSS-Werte im zweiten und dritten Trimenon relativ stabil zu sein scheinen. Dies könnte jedoch die Bedeutung der EFE als Risikofaktor für eine systolische Dysfunktion unterstreichen, da nur bei begleitender EFE ein relevanter Unterschied sichtbar wird. Darüber hinaus mangelt es an pränatalen fetalen Follow-Up Untersuchungen und es fehlen Informationen zu Klappeninsuffizienzen, die Auswirkungen auf die Interpretation der RV systolischen Funktion haben könnten. Abgesehen von den genannten Limitationen, gibt es auch technische Restriktionen, die die Ergebnisse der Deformationsanalyse per se aber auch die Vergleichbarkeit mit anderen Studien beeinflussen können. So können Bilder unterschiedlicher Qualität und unterschiedlicher räumlicher und zeitlicher Auflösung eine potentielle Variabilität in den Ergebnissen der Deformationsanalyse erzeugen. Ein nach wie vor bestehender Diskussionspunkt ist der Einfluss der Bildwiederholungsrate auf die Auflösung der erfassten Bilder. Im Falle „normaler“ Herzfrequenzen gelten laut Konsensuspapier der EACVI/ASE/Industry Task Force Bildraten zwischen 40 und 80 Hz als allgemein anerkannt, um myokardiale Bewegungen und Deformationen zu bestimmen (2015; 16:10). Erwähnt wird jedoch ebenso, dass Bildraten bei höheren Herzfrequenzen, wie es bei pädiatrischen oder gar fetalen Untersuchungen der Fall ist, erhöht werden müssten (vgl. Voigt et al. 2015; 16:10). So stellen DeVore et al. die These auf, dass eine Bildrate von 80 Bildern pro Sekunde, die zu einer zeitlichen Auflösung von 40 Bildern pro Herzzyklus führt, einer niedrigeren Bildrate vorzuziehen ist (vgl. DeVore et al. 2016; 35:e41-e57). Semmler et al. (2020; 33:1141-1146) und unsere eigene Studiengruppe (vgl. Enzensberger et al. 2019; 36:386-393) zeigten, dass höhere Bildraten im Vergleich zu niedrigeren bei gleichem Insonationswinkel zu niedrigeren (weniger negativen) GLS-Werten führen, unabhängig von der Methode der Bildratenreduktion. Insgesamt könnte die hier verwendete Bildrate von 60 Bildern pro Sekunde dazu führen, dass die GLPSS-Werte unterschätzt werden.

Entgegen der landläufigen Meinung und dem oft genannten Vorteil, dass STE eine nahezu winkelunabhängige Technik ist (vgl. Blessberger und Binder 2010; 96:721; Reckefuß et al. 2019; 54:362; Enzensberger et al. 2017; 3:E26-E33), widerlegt eine aktuelle Studie von Semmler et al. diese Winkelunabhängigkeit eindeutig. Mit dem Nachweis höherer Deformationswerte bei einer senkrechten Position des Ventrikelseptums zum Ultraschallstrahl im Vergleich zu einer Apex oben/unten Position konnten Semmler und Kollegen nachweisen, dass der Einschallwinkel sowie die Bildrate signifikante Determinanten des GLS sind. Als Grund für die Winkelabhängigkeit wird die anisotrope Natur der B-Mode-Ultraschallbildgebung angeführt, die zu einer Ungleichheit der axialen und lateralen Auflösung führt (vgl. Semmler et al. 2020; 33:1141-1146; Day et al. 2019; 54:575-581). Für weitere Studien scheint es essentiell zu sein, den Insonationswinkel und die Bildrate anzugeben bzw. ein universell anwendbares Aufnahmeprotokoll zu etablieren (vgl. Semmler et al. 2020; 33:1141-1146). Ein relevanter Unterschied zu unserer Studie, der berücksichtigt werden muss, ist, dass in den oben genannten Studien die Deformationswerte immer für den linken Ventrikel bestimmt wurden. Es bleibt fraglich, ob diese Ergebnisse auch auf den rechten Ventrikel extrapoliert werden können. Gleichermaßen diskutiert wird, wie bereits unter Punkt 4.2.2.4 ausgeführt, die Unklarheit über die Vergleichbarkeit der Strainwerte zwischen den verschiedenen Softwareanbietern. Auch dieser Punkt kann Ursprung von Differenzen sein und eine allgemeingültige Cut-Off-Erstellung zur Bewertung eines guten oder schlechten Outcomes erschweren.

Ferner wurde in unserer Studie nur die longitudinale Deformation untersucht. Mit der aktuellen 2D STE-Technologie waren wir nicht in der Lage, zirkumferentielle, radiale oder Rotationsverformungen zu analysieren. Die Kontraktion des Herzmuskels ist jedoch dreidimensional und es wäre natürlich interessant, auch die Verdickung und Verdrehung (das Twisting) des Myokards zu untersuchen. Daher ist es strittig, ob die Beurteilung des longitudinalen Strains allein die Funktion des RV adäquat beschreibt. Eine normale Myokardkontraktion und -relaxation hängt von der Umstrukturierung seiner Mikrostrukturen ab (vgl. Nishitani et al. 2020; 9:e016422). Ma et al. beschrieben kürzlich postmortal die veränderten Myokardfaserbahnen im RV bei HLH-Feten mit Hilfe der Diffusions-Tensor-Bildgebung. Unter Verwendung verschiedener Parameter für Ausrichtung und Mikrostruktur fanden sie morphologische und funktionelle Veränderungen des RV bei HLH-Feten. Darüber hinaus stand die Herzfunktion in

Zusammenhang mit dem Orientierungsmuster der Herzmuskelfasern. Das RV Myokard zeigte im Falle von HLH eine kompaktere und besser organisierte Anpassung, die mehr der globalen Myokardhelix ähnelt (vgl. Ma et al. 2022; 11:4456). Mit einer RV Volumenbelastung bei HLH nimmt die Sphärizität des RV zu. Die zunehmende Kugelform allein beeinflusst die Bewegungsachse des HLH RV im Vergleich zu einem „normalen“ RV und könnte auch künstlich eine reduzierte Verkürzung bedingen. Die Bewegung außerhalb der Ebene könnte sich möglicherweise auf den TomTec-Tracking-Algorithmus auswirken.

Auch der Vergleich zwischen HLH (mit offenem FO oder restriktivem FO) und der Kontrollgruppe zeigte nicht eindeutig statistisch signifikant niedrigere Werte für die Feten mit funktionell univentrikulärem Herzen. Dies ist wahrscheinlich auf die geringe Fallzahl zurückzuführen, sodass in weiteren Studien herausgefunden werden muss, ob sich die Werte bei einer größeren Studiengruppe deutlicher unterscheiden.

Bei der Auswertung der Ergebnisse muss außerdem beobachtet werden, dass sich die Werte der Kontrollgruppe vor und nach Ausschluss der BLV-Fälle minimalst unterscheiden. Die Ursache liegt darin, dass die sogenannten Randmittel (= margins bzw. estimated marginal means) berichtet werden. Diese unterscheiden sich potentiell von den beobachteten Mittelwerten aus drei Gründen: Erstens sind sie adjustiert für die Kontrollvariablen im Modell, in unserem Fall das Schwangerschaftsalter. Zweitens macht „Prozedur Mixed“ eine kleine Gewichtung der Daten und drittens werden die „margins“ „as balanced“ berechnet, d.h. als ob die Fallzahlen der Gruppen gleich wären. Alles führt zu Unterschieden zwischen den beobachteten Mittelwerten und den geschätzten Randmitteln und wiederum dazu, dass die „margins“ für eine unveränderte Gruppe unterschiedlich berechnet werden, wenn sich die anderen Gruppen ändern.

Ferner waren die Operatoren, die die Werte der Kontrollgruppe und der HLH-Gruppe erfasst haben verschiedene. Obwohl die Interobserver-Variabilität gute Ergebnisse erzielte, konnten geringfügige Unterschiede nicht vollständig ausgeschlossen werden.

6.2 Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen aus der Literatur

Im Falle von HLH hängt die Herzfunktion entscheidend von der RV Leistung ab. Durch verschiedenste chirurgische Interventionen wird postnatal eine univentrikuläre Zirkulation erreicht, bei der der RV als systemischer Ventrikel fungiert. Aus diesem Grund könnten intrauterine Veränderungen der RV Funktion einen großen Einfluss auf

den späteren einzigen RV haben (Graupner et al. 2019; 79: 863-872; Natarajan et al. 2013; 26: 515-520; Szwast et al. 2009; 87: 1214-1219; Rychik et al. 2010; 36: 465-470). Darüber hinaus ist bereits erwiesen, dass die postnatale RV Dysfunktion als wichtiger Risikofaktor für das Überleben von HLH-Patienten gewertet werden kann (Graupner et al. 2019; 79: 863-872; Rychik et al. 2010; 36: 465-470; Khairy et al. 2008; 117:85-92). So zum Beispiel konnte Altmann et al. (2000; 86: 964-968) mittels Fractional Area Change (FAC) Bestimmung beweisen, dass sowohl das mittlere Überleben als auch das Gesamtüberleben bei HLH Patienten nach chirurgischer Norwood Intervention signifikant niedriger war, wenn bereits initial eine reduzierte RV Funktion gemessen werden konnte. Für Überlebende der Norwood Stage II Operation konnten FAC Werte (%) von 38.0 ± 6.8 erhoben werden, wohingegen Nichtüberlebende lediglich Werte < 35% erzielen konnten, was als Hinweis für eine RV Dysfunktion gilt. Das relative Risiko für späte Mortalität war nahezu 11-mal größer für Patienten mit initialer RV Dysfunktion (vgl. 2000; 86: 964-968). Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch die Forschungsgruppe um Latus et al., die der RV Dysfunktion - gemessen anhand von Strain- und Strainrate-Werten - einen potentiellen Effekt auf das Langzeitüberleben von Patienten zuschrieben, die mit dem chirurgischen Hybrid-Verfahren behandelt wurden (2018; 104: 244-252). Auch zahlreiche pränatale Studien behandelten das Thema der RV Funktion bei Feten mit HLH, zogen zur Bestimmung aber größtenteils Techniken wie die Gewebe-Doppler-Echokardiographie heran (vgl. Axt-Fliedner et al. 2015; 45: 670-677; Graupner et al. 2016; 47: 732-738; Natarajan et al. 2013; 26: 515-520). Dementsprechend ermittelte die Studiengruppe um Axt-Fliedner nachfolgende dopplerbasierte Gewebegeschwindigkeiten und Zeitintervalle zur Bewertung der RV Funktion: diastolische Einflussgeschwindigkeiten E und A, E/A-Verhältnis, E', A', S', E/E'-Verhältnis, und den MPI. Mittels M-Mode konnte zusätzlich die systolische Trikuspidalklappenringauslenkung (TAPSE) bestimmt werden. Hinweisend für eine veränderte RV diastolische Funktion waren unter anderem die signifikant höhere E-Wellen Geschwindigkeit (40.14 ± 1.25 cm/s vs. 35.47 ± 1.36 cm/s, $p<0.05$), aber auch die höhere E/E'-Ratio bei HLH Feten (7.37 ± 0.71 vs. 5.77 ± 0.25, $p<0.05$), die als Zeichen einer diastolischen Dysfunktion interpretiert werden könnte. Des Weiteren fehlte bei einigen Werten (z.B. TAPSE) der bei gesunden Kontrollen zu erwartende Anstieg im Laufe des Gestation. Dies wiederum könnte gleichermaßen eine Modifikation der RV Funktion bedeuten. In einer weiteren Studie der Gruppe konnte ebenfalls postuliert werden, dass aufgrund eines signifikant niedrigeren E'/A'-Verhältnisses (0.55 vs. 0.76,

p=0.012), sowie geringerer E' Geschwindigkeiten (13.6 vs. 21.0 cm/s, p=0.017) bei HLH Feten die ventrikuläre Relaxation in der frühen Diastole beeinträchtig ist. Auch eine Tendenz zu höheren MPI Werten, wie es bereits bei anderen pathologischen fetalen Bedingungen wie dem fetofetalen Transfusionssyndrom o.a. festgestellt werden konnten, wurde in diesem Rahmen wahrgenommen. Zusammenfassend war in früheren Studien unserer Gruppe also eine primär diastolische Dysfunktion zu erkennen. Erhöhte MPI des RV (0.47 ± 0.14 vs. 0.40 ± 0.10, p<0.001), ein niedrigeres E/A-Verhältnis (0.6 ± 0.1 vs. 0.7 ± 0.1, p<0.001) und höhere E/e'-Verhältnisse (8.1 ± 2.6 vs. 7.0 ± 1.3, p=0.006) bei Feten mit HLH fanden überdies Natarajan et al.. An dieser Stelle fiel vor allem auf, dass Feten mit vorherrschender LV EFE die deutlichsten Veränderungen in der RV Mechanik aufwiesen (signifikant höhere A-Wellen Geschwindigkeiten über der Trikuspidalklappe, ein niedrigeres E/A-Verhältnis, niedrigere RV e'- und s'-Geschwindigkeiten, eine höhere E/e'-Ratio sowie höhere MPI Werte). Die LV EFE scheint demnach die diastolische Füllung bei HLH Feten bzw. die RV Mechanik im Gesamten extrem negativ zu beeinflussen. Dies geht mit früheren veröffentlichten Ergebnissen unserer Studiengruppe zur RV Funktion bei HLH-Feten mit und ohne LV EFE konform, die per M-Mode, Pulsed-Wave-Doppler und Gewebedoppler Techniken bestimmt wurden (vgl. Graupner et al. 2018; 39: 413–421). Sie offenbarten signifikant niedrigere s'-Geschwindigkeiten (p<0.05) als Zeichen der schlechteren systolischen Funktion bei Vorliegen einer LV EFE im Vergleich zu der Gruppe ohne EFE. Auch im Vergleich zur Kontrollgruppe konnten bei bestimmten Parametern erst bei Vorliegender EFE signifikante Unterschiede ausgemacht werden. So zeigten sowohl die Ejektionszeit et' als auch das E/e'-Verhältnis und die Verkürzungsfraktion SF signifikant höhere Werte in der EFE Gruppe. Die EFE könnte demnach durch die Starre und Unbeweglichkeit der linken Herzstrukturen auch eine maßgebliche Beeinflussung der RV Leistungspotentials haben. Eine erniedrigte e'/a'-Ratio bei HLH Feten, sowie eine erhöhte E-Geschwindigkeit konnten unabhängig vom Vorliegen einer EFE festgestellt werden. Die aktuelle Studie zu 2D STE bei HLH unterstreicht ebenfalls den Einfluss des Vorhandenseins von LV EFE auf die systolische Funktion des RV. Denn lediglich im Vergleich der EFE Gruppe mit der Kontrollgruppe konnte hier ein signifikantes Ergebnis identifiziert werden.

Als eine der wenigen pränatalen Studien untersuchten Ma et al. nicht nur die kardiale Funktion mittels STE, sondern setzten diese auch in Verbindung mit der kardialen Mikrostruktur. Entsprechend unserer Resultate konnten zunächst deutlich erniedrigte

Deformationsparameter des RV bei Feten mit HLH festgestellt werden. So lagen die Werte für den RV GLPSS der Kontrollgruppe bei -21.60% und die der HLH-Gruppe bei -15.58%. Analog dazu verhielten sich die Werte der RV GLSR mit -1.95 1/s für die Kontrollgruppe und -1.40 1/s für die Feten mit HLH. Überdies konnte belegt werden, dass die kardiale Funktion abhängig von dem Orientierungsmuster der Myokardfasern ist und deutliche Veränderungen bei den HLH-Feten festzustellen waren, was wiederum unsere Hypothese des intrauterinen Remodeling bestärkt. Es ist bekannt, dass bei Feten mit HLH die Fähigkeit des RV zur longitudinalen Verkürzung reduziert ist. Um die Veränderungen hinsichtlich der Myokardfasern des RV zu beurteilen, die ebenjene Reduktion verursachen könnten, analysierten Ma et al. die Mikrostruktur mittels kardialer MRT (Diffusions-Tensor-Bildgebung). Die Studiengruppe konnte belegen, dass der RV im Falle von HLH kugelförmiger, kompakter und organisierter wurde, mit steigendem Anteil obliquer Fasern. Insgesamt also näher an der Form einer globalen Helix. Die Korrelationsanalyse ließ folglich erkennen, dass der RV GLPSS durch Veränderungen in dem Diffusionsparameter „mittlere Diffusivität“ sowie dem Helixwinkel der basalen lateralen Wand des RV beeinflusst wird (vgl. Ma et al. 2022; 11 (15): 4456).

Zur postnatalen Bewertung der systolischen RV Funktion wurde von Zaidi et al. der auf der STE basierende Strain analysiert. In deren Studie wurden die Patienten in eine HLH-Gruppe mit normaler RV Funktion und in eine Gruppe mit eingeschränkter Funktion unterteilt. Anschließend wurde der RV GLPSS für beide Gruppen sowie für eine gesunde Kontrollgruppe berechnet. Der RV GLPSS der Kontrollgruppe unterschied sich mit einem Mittelwert von −20.5 ± 3.6 % statistisch nicht von demjenigen der HLH-Gruppe mit erhaltender RV Funktion (Mittelwert von −17.9 ± 2.6 %). Allerdings führte die Untersuchung zu schlechteren Parametern im Falle von HLH-Patienten mit unzureichender RV Funktion, was wir als sehr eindrucksvoll erachten. Die RV GLPSS-Werte der HLH-Gruppe mit unzureichender RV Funktion erreichten im Mittel nur einen Wert von -12.1 ± 4.0 %. Darüber hinaus fanden Zaidi et al. heraus, dass mittels RV GLPSS-Werten tatsächlich zwischen erhaltener und reduzierter Funktion unterschieden werden kann. Aus diesem Grund nahmen sie den RV GLPSS-Wert von -16 % als sog. „Cut-Off“-Wert an (vgl. Zaidi et al. 2018; 39: 1423-1432).

Dies steht im Einklang mit unseren pränatalen Ergebnissen, da hier Feten mit HLH im Vergleich zu den Kontrollen (RV GLPSS -16,80 %) ebenfalls einen mittleren RV GLPSS-Wert < -16 % (-15,65 %) aufwiesen. Insbesondere bei zusätzlich bestehender

EFE, von welcher angenommen wird, dass sie die RV Funktion verschlechtert, liegt der RV GLPSS-Wert weit unter dem Grenzwert von -16 %, nämlich bei -12,12 %. Tatsächlich konnte auch erst in diesem Gruppenvergleich eine statistische Signifikanz wahrgenommen werden. Diese Ergebnisse können auf die prädiktive Eigenschaft der pränatalen Beurteilung der RV Funktion hindeuten, um einen zukünftigen schlechten Funktionszustand des singulären RV zu detektieren. Dass die anderen Gruppenvergleiche keine signifikanten Werte ergaben, unterstützt allerdings die häufige Vermutung, dass die RV Funktionsstörung erst durch die Belastung postnatal und durch die chirurgische Palliation entsteht. Für die Behandlungsplanung scheint es demnach wichtig zu sein, Parameter zur Identifizierung einer systolischen Dysfunktion, eines wichtigen Risikofaktors für eine höhere Mortalität von HLH-Patienten, zu konstatieren. Der „Cut-off"-Wert des GLPSS von -16 % scheint dabei von großer Bedeutung zu sein. Auch postnatal wird er zur Beurteilung der ventrikulären Funktion herangezogen. Je negativer der systolische Strain bzw. je höher der absolute Wert, desto besser die Ventrikelfunktion. In einer Studie mit 35 Säuglingen mit HLH konnten Colquitt und Kollegen zeigen, dass ein GLPSS-Wert von mathematisch > -16 % (z.B. -14,6 %) nach Norwood-I-OP und ein GLPSS-Wert mathematisch > -13 % (z.B. -9,9 %) vor der Glenn-OP hoch sensitiv und spezifisch für ein schlechtes Outcome sind. In Bezug auf die LSR wurden Schwellenwerte von > -1.15 %/s post Norwood und -0.85 %/s pre-Glenn angegeben. Somit könnten mittels Strainanalyse, v.a. also durch Feststellung eines reduzierten Strain-Wertes, Risiko-HLH-Säuglinge identifiziert und das weitere Procedere dementsprechend angepasst werden. Da die Behandlungsoptionen begrenzt bleiben, kann dies zumindest Anlass zur verstärkten Überwachung und diagnostischen Reevaluation sein. Eine weitere Möglichkeit, von der Patienten mit niedrigem Strain profitieren könnten, wäre eine frühere Listung zur Herztransplantation oder Digoxin-Therapie (vgl. Colquitt et al. 2019; 32:643-650). Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch die Studiengruppe um Lily Q. Lin, die feststellte, dass Patienten, die verstorben sind oder transplantiert werden mussten niedrigere longitudinale Strain- und Strainrate-Werte (absolut niedrigere Werte) vor Durchführung der bidirektionalen cavopulmonalen Anastomose hatten, als solche, die zum Vergleichszeitpunkt überlebten. Als optimaler „Cut-off"-Wert für den longitudinalen Strain galt -16.59 %, für die Strainrate -1.04 1/sec. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass v.a. bei Patienten mit „normaler" FAC, die mittels ST erhobenen Werte Strain und Strainrate als prädiktiv für ein schlechtes Outcome genutzt werden können. So könnte auch bei augenscheinlich gut kontraktilen RV bereits frühzeitig eine

Dysfunktion entdeckt werden. Aufgrund zusätzlich überlegener Reproduzierbarkeitstests ebenjener Werte, stellen sie ein zuverlässigeres klinisches Bewertungsinstrument für die systolische RV Funktion bei Patienten mit HLH dar (Lin et al. 2018; 31:831-842).

Auch Miller et al. werteten die pränatal veränderte Myokardleistung als wahrscheinlich prädiktiv für eine postnatale RV Dysfunktion. In ihrer Studie verdeutlichten sie unter Verwendung von „velocity vector imaging“ (VVI), dass der RV GLPSS-Wert bei Patienten mit HLH im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant niedriger war, noch bevor andere hämodynamische Veränderungen den zukünftigen systemischen RV haben beeinflussen können. Folglich ist dies ein Beweis für eine systolische Dysfunktion, die - in Kombination mit der erwähnten diastolischen Dysfunktion – als Ursache für den verringerten Output bei HLH-Feten angesehen werden könnte (vgl. Miller et al. 2012; 32: 949–953).

Der postnatale Behandlungsverlauf zeigte, dass in zwei BLV-Fällen keine Intervention notwendig war und bei sechs BLV-Fällen eine biventrikuläre Reparatur erfolgte. Es scheint schwierig zu sein, den Grad der ventrikulären Entwicklung pränatal zu beurteilen und festzustellen, ob eine biventrikuläre oder univentrikuläre Reparatur erforderlich ist, was den Einschluss von BLV-Fällen fragwürdig macht. Wie von Kaplinski und Cohen erwähnt, gibt es heute neue Behandlungsstrategien für BLV, aber die Beurteilung des Schweregrades der linksventrikulären Hypoplasie bleibt weiterhin eine Herausforderung (vgl. Kaplinski und Cohen 2015; 25:1482-1488). Dies ist auf morphologische und physiologische Veränderungen während der Fetalzeit zurückzuführen. Studien zur pränatalen Beurteilung der Myokardfunktion bei BLV-Fällen scheinen selten zu sein, was den Vorschlag, diese Patienten bei weiteren Studien auszuschließen und das Problem in einer eigenen Studie zu untersuchen, unterstützt.

6.3 Schlussfolgerung

Die reduzierten RV GLPSS-Werte bei Feten mit HLH und zeitgleich bestehender LV EFE deuten auf vorgeburtliche Veränderungen der Myokardfunktion hin, wodurch das Konzept in Frage gestellt wird, welches die postnatale Veränderung der RV Funktion nur auf die langfristige Exposition gegenüber erhöhtem Druck und erhöhter Volumenbelastung des LV zurückführt. Durch die STE könnte ein RV GLPSS-Wert von -16% als pränataler „Cut-off“-Wert etabliert werden, der das frühzeitige Erkennen einer schlechten RV Funktion ermöglicht und die weitere Behandlungsplanung beeinflusst oder gar verbessert. Wir hoffen, dass weitere Untersuchungen mit der Technik der STE

das Wissen über RV Kontraktionsfähigkeiten bei HLH-Feten mit möglichem Einfluss auf das perinatale Outcome – z.B. durch Anpassung der medizinischen Maßnahmen- erweitern können.

7 Zusammenfassung (deutsch)

Einleitung: Die Funktion des rechten Ventrikels (RV) beeinflusst das Outcome von Patienten mit hypoplastischem Linksherz (HLH). Ziel dieser Studie war es, die Annahme einer bereits pränatal deutlichen Unterscheidung der RV systolischen Funktion zwischen HLH Feten und gesunden Kontrollen mittels zweidimensionaler Speckle Tracking Echokardiographie (2D STE) zu bestätigen und mögliche Einflussfaktoren - wie eine Endokardfibroelastose (EFE) - auf die myokardiale Performance zu identifizieren.

Methoden: Es handelt sich um eine retrospektive Querschnitts-Kohortenstudie, die HLH-Feten und dem Gestationsalter entsprechende Kontrollen einschließt. Basierend auf einer Vier-Kammer-Ansicht wurden Video-Schleifen mit 60 Bildern pro Sekunde gespeichert. Der globale longitudinale systolische Spitzenstrain (GLPSS) des RV wurde retrospektiv bestimmt und mit gesunden Kontrollen verglichen. Darüber hinaus wurden HLH-Untergruppen entsprechend dem Vorhandensein einer linksventrikulären Endokardfibroelastose (LV EFE) und eines restriktiven Foramen ovale (FO) gebildet, um die Auswirkungen dieser beeinträchtigenden Faktoren auf die Myokarddeformation zu untersuchen.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 41 HLH-Feten und 101 Kontrollen eingeschlossen. Das Gestationsalter war in beiden Gruppen ähnlich verteilt (Kontrollen: 26,0 ± 5,6 Wochen vs. HLH: 29,1 ± 5,6 Wochen). Bezüglich der RV GLPSS-Werte zeigten Feten mit HLH niedrigere Mittelwerte als gesunde Kontrollfeten (-15,65 % vs. -16,80 %, p= 0,065). Fälle mit LV EFE (n = 11) zeigten signifikant niedrigere Mittelwerte im Vergleich zu solchen ohne LV EFE (n = 30) (RV GLPSS: -12,12 % vs. -16,52 %, p=0,003). Bei den Fällen mit restriktivem FO (n = 10) wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

Schlussfolgerungen: Lediglich bei Vorliegen einer LV EFE konnte eine signifikant schlechtere RV Funktion erhoben werden. Das Vorhandensein von LV EFE hat also Einfluss auf die RV Mechanik und könnte ein Prädiktor für eine reduzierte RV Funktion im Verlauf sein. Weitere Untersuchungen mit STE sollten das Wissen über die RV Kontraktionseigenschaften bei HLH und ihre Auswirkungen auf das chirurgische Ergebnis erweitern.

8 Zusammenfassung (englisch) / Abstract

Introduction: Right ventricular (RV) function influences the outcome of hypoplastic left heart (HLH) patients. This study aimed to confirm the assumption of a clear prenatal differentiation of RV systolic function between HLH fetuses and healthy controls using two-dimensional Speckle Tracking Echocardiography (2D STE) and to identify possible influencing factors – such as endocardial fibroelastosis (EFE) on myocardial performance.

Methods: This is a retrospective cross-sectional cohort study including HLH fetuses and gestational age matched controls. Based on a four-chamber view, cine loops were stored with 60 frames per second. Global longitudinal peak systolic strain (GLPSS) of the RV was retrospectively determined and compared to healthy controls. Furthermore, HLH subgroups were built according to the presence of left ventricular endocardial fibroelastosis (LV EFE) and restrictive foramen ovale (FO) to investigate the effect of these compromising factors on myocardial deformation.

Results: A total of 41 HLH fetuses and 101 controls were included. Gestational age at fetal assessment was similarly distributed in both groups (controls: 26.0 ± 5.6 weeks vs. HLH: 29.1 ± 5.6 weeks). Relating to RV GLPSS values, fetuses with HLH demonstrated lower mean values than healthy control fetuses (-15.65 % vs. -16.80 %, p= 0.065). Cases with LV EFE (n = 11) showed significantly lower mean values compared to such without LV EFE (n = 30) (RV-GLPSS: -12.12 % vs. -16.52 %, p=0.003). No significant differences were observed for cases with FO restriction (n = 10).

Discussion: Only in the presence of LV EFE a significantly worse RV function could be determined. The presence of LV EFE therefore has an influence on the RV mechanics and could be a predictor of reduced RV function in time. Further explorations by STE should expand knowledge about RV contraction properties in HLH and its impact on surgical outcome.

9 Abkürzungsverzeichnis

AA	Aortenatresie
AS	Aortenstenose
ASD	Atriumseptumdefekt
AVSD	Atrioventrikulärer Septumdefekt
BLV	Borderline Left Ventricle
CHD	angeborener Herzfehler (congenital heart defect)
DA	Ductus arteriosus
DICOM	Digital Imaging and Communication in Medicine
EF	Ejektionsfraktion
EFE	Endokardfibroelastose
FAC	Fractional Area Change
FO	Foramen ovale
GA	Gestationsalter
GLPSS	globaler longitudinaler Spitzenstrain
GLS	globaler longitudinaler Strain
HLH	Hypoplastisches Linksherz
HLHC	Hypoplastischer Linksherz Komplex (Hypoplasctic Left Heart Complex)
HLHS	Hypoplastisches Linksherz Syndrom
ICC	Intra-/ Interklassenkorrelationskoeffizient
kMRT	Kardio-Magnetresonanztomographie
LSR	longitudinale Strainrate
LV	linker Ventrikel/ linksventrikulär bzw. left ventricle/ left ventricular
MA	Mitralatresie
MPI	myocardial performance index
MS	Mitralstenose

RA	rechtes Atrium/ rechtsatrial bzw. right atrium/ right atrial
ROI	region of interest
RV	rechter Ventrikel/ rechtsventrikulär bzw. right ventricle/ right ventricular
2D STE	zweidimensionale Speckle Tracking Echokardiographie
ST	Speckle Tracking
SR	Strainrate
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion
TCPC	totale cavopulmonale Anastomose
TDI	Tissue-Doppler-Imaging/ Gewebedoppler
VCS	Vena cava superior
VVI	Velocity Vector Imaging
4 CV	Vierkammerblick/ four chamber view

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Varianten des Hypoplastischen Linksherzsyndroms....3

Abbildung 2: Fetaler und postnataler Kreislauf....6

Abbildung 3: HLHS mit Flussrichtung des Blutes....8

Abbildung 4: Norwood-I-Operation. a: klassische Norwood-Operation mit Blalock-Taussig Shunt. b: Norwood-OP mit Sano-Shunt....12

Abbildung 5: obere cavopulmonale Anastomose mit bidirektionalem Glenn-Shunt links und Hemi-Fontan-Technik rechts....13

Abbildung 6: Totale cavopulmonale Anastomose bei HLHS mit a: intrakardialem Tunnel und b: extrakardialem Conduit....13

Abbildung 7: schematische Darstellung der HLHS-Palliation mittels Hybrid-Verfahren 14

Abbildung 8: Vierkammerblick eines Feten mit HLH (MS, AA) der 25+2 SSW und Endokardfibroelastose im linken Ventrikel, sowie nachskizzierte Myokardwand des rechten Ventrikels....19

Abbildung 9: Die 2D Strain-Software identifiziert natürliche akustische Marker im Myokard in Originalgröße (A) und Zoom (B) 26

Abbildung 10: Real-time Tracking der natürlichen akustischen Marker während zwei konsekutiver Bilder durch die 2D Strain-Software 26

Abbildung 11: Elastische Verformungseigenschaften 28

Abbildung 12: Verschiedene Kontraktionskomponenten des Myokards....29

Abbildung 13: Darstellung der region of interest (ROI) 30

Abbildung 14: Auswahl eines Herzzyklus per anatomischem M-Mode....31

Abbildung 15: links oben: Vierkammer-Blick des fetalen Herzens mit Tracking der myokardialen Grenze; rechts unten sowie links: grafische Darstellung des globalen longitudinalen systolischen Spitzenstrains während eines Herzzyklus....32

Abbildung 16: Konturierte Myokardwand des rechten Ventrikels (B-Mode-Sonographie) und Kurven des globalen longitudinalen systolischen Spitzenstrains (%) für einen fetalen Herzzyklus.....40

Abbildung 17: graphische Darstellung des rechtsventrikulären globalen longitudinalen Spitzenstrains für die Kontrollgruppe, die HLH-Kohorte, sowie für die beiden Subgruppenanalysen zwischen HLH-Feten mit LV EFE und ohne LV EFE und HLH-Feten mit offenem FO und mit restriktivem FO.....42

Abbildung 18: graphische Darstellung der rechtsventrikulären longitudinalen Strainrate für die Kontrollgruppe, die HLH-Kohorte, sowie für die beiden Subgruppenanalysen zwischen HLH-Feten mit LV EFE und ohne LV EFE und HLH-Feten mit offenem FO und mit restriktivem FO 42

Abbildung 19: graphische Darstellung des rechtsventrikulären globalen longitudinalen Spitzenstrains für die Kontrollgruppe, die HLH-Kohorte, sowie für die beiden Subgruppenanalysen zwischen HLH-Feten mit LV EFE und ohne LV EFE und HLH-Feten mit offenem FO und mit restriktivem FO. Analyse ohne Fälle mit Borderline LV 44

Abbildung 20: graphische Darstellung der rechtsventrikulären longitudinalen Strainrate für die Kontrollgruppe, die HLH-Kohorte, sowie für die beiden Subgruppenanalysen zwischen HLH-Feten mit LV EFE und ohne LV EFE und HLH-Feten mit offenem FO und mit restriktivem FO. Analyse ohne Fälle mit Borderline LV.....45

Abbildung 21: Bewertung der Intraobserver-Variabilität in einer Teilmenge von 20 Echokardiogrammen von zufällig ausgewählten Patienten (oben) und der Interobserver-Variabilität (unten). 47

Abbildung 22: Graphische Darstellung der Bland-Altman-Analyse.....48

11 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische Merkmale der 41 Feten mit Hypoplastischem Linksherz, die zur Bestimmung der rechtsventrikulären Funktion der Speckle Tracking Echokardiographie unterzogen wurden. 38

Tabelle 2: Rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Spitzenstrain und rechtsventrikuläre longitudinale Strainrate für die HLH-Feten und die Kontroll-Gruppe. 39

Tabelle 3: Rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Spitzenstrain und rechtsventrikuläre longitudinale Strainrate für die Subgruppenanalyse zwischen HLH-Feten mit LV EFE und ohne LV EFE. 41

Tabelle 4: Rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Spitzenstrain und rechtsventrikuläre longitudinale Strainrate für die Subgruppenanalyse zwischen HLH-Feten mit offenem FO und mit restriktivem FO. 41

Tabelle 5: Rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Spitzenstrain und rechtsventrikuläre longitudinale Strainrate für die HLH-Feten und die Kontroll-Gruppe. Analyse ohne Fälle mit Borderline LV. 43

Tabelle 6: Rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Spitzenstrain und rechtsventrikuläre longitudinale Strainrate für die Subgruppenanalyse zwischen HLH-Feten mit LV EFE und ohne LV EFE. Analyse ohne Fälle mit Borderline LV. 43

Tabelle 7: Rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Spitzenstrain und rechtsventrikuläre longitudinale Strainrate für die Subgruppenanalyse zwischen HLH-Feten mit offenem FO und mit restriktivem FO. Analyse ohne Fälle mit Borderline LV. 44

Tabelle 8: Reproduzierbarkeitsanalyse für den rechtsventrikulären globalen longitudinalen Spitzenstrain. 45

Tabelle 9: Reproduzierbarkeitsanalyse für die rechtsventrikuläre longitudinale Strainrate. 46

Tabelle 10: Darstellung der Variationskoeffizienten zwischen zwei Wertepaaren für den rechtsventrikulären globalen longitudinalen Spitzenstrain sowie die rechtsventrikuläre longitudinale Strainrate. Angaben in Prozent (%).....46

12 Literaturverzeichnis

Akintürk, Hakan/Michel-Behnke, Ina/Valeske, Klaus/Mueller, Matthias/Thul, Josef/Bauer, Juergen/Hagel, Karl-Juergen/Schranz, Dietmar (2007). Hybrid transcatheter-surgical palliation: basis for univentricular or biventricular repair: the Giessen experience. Pediatric cardiology 28 (2), 79–87. https://doi.org/10.1007/s00246-006-1444-7.

Allan, L. D./Sharland, G. K./Milburn, A./Lockhart, S. M./Groves, A. M./Anderson, R. H./Cook, A. C./Fagg, N. L. (1994). Prospective diagnosis of 1,006 consecutive cases of congenital heart disease in the fetus. Journal of the American College of Cardiology 23 (6), 1452–1458. https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)90391-3.

Altmann, K./Printz, B. F./Solowiejczky, D. E./Gersony, W. M./Quaegebeur, J./Apfel, H. D. (2000). Two-dimensional echocardiographic assessment of right ventricular function as a predictor of outcome in hypoplastic left heart syndrome. The American journal of cardiology 86 (9), 964–968. https://doi.org/10.1016/s0002-9149(00)01131-0.

Aumüller, Gerhard (2010). Anatomie. 2. Aufl. Stuttgart, Georg Thieme.

Axt-Fliedner, R./Enzensberger, C./Fass, N./Vogel, M./Kawecki, A./Weichert, J./Kohl, T./Gembruch, U./Germer, U./Krapp, M./Degenhardt, J. (2012). Fetal diagnosis of hypoplastic left heart, associations and outcomes in the current era. Ultraschall in der Medizin 33 (7), E51-E56. https://doi.org/10.1055/s-0032-1312830.

Axt-Fliedner, R./Graupner, O./Kawecki, A./Degenhardt, J./Herrmann, J./Tenzer, A./Doelle, A./Willruth, A./Steinhard, J./Gembruch, U./Bahlmann, F./Enzensberger, C. (2015). Evaluation of right ventricular function in fetuses with hypoplastic left heart syndrome using tissue Doppler techniques. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 45 (6), 670–677. https://doi.org/10.1002/uog.14736.

Axt-Fliedner, R./Tenzer, A./Kawecki, A./Degenhardt, J./Schranz, D./Valeske, K./Vogel, M./Kohl, T./Enzensberger, C. (2014). Prenatal assessment of ventriculocoronary connections and ventricular endocardial fibroelastosis in hypoplastic left heart.

Ultraschall in der Medizin 35 (4), 357–363. https://doi.org/10.1055/s-0034-1366361.

Bakker, Marian K./Bergman, Jorieke E. H./Krikov, Sergey/Amar, Emmanuelle/Cocchi, Guido/Cragan, Janet/Walle, Hermien E. K. de/Gatt, Miriam/Groisman, Boris/Liu, Shiliang/Nembhard, Wendy N./Pierini, Anna/Rissmann, Anke/Chidambarathanu, Shanthi/Sipek, Antonin/Szabova, Elena/Tagliabue, Giovanna/Tucker, David/Mastroiacovo, Pierpaolo/Botto, Lorenzo D. (2019). Prenatal diagnosis and prevalence of critical congenital heart defects: an international retrospective cohort study. BMJ open 9 (7), e028139. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028139.

Bartram, U./Grünenfelder, J./van Praagh, R. (1997). Causes of death after the modified Norwood procedure: a study of 122 postmortem cases. The Annals of thoracic surgery 64 (6), 1795–1802. https://doi.org/10.1016/s0003-4975(97)01041-2.

Blessberger, Hermann/Binder, Thomas (2010). NON-invasive imaging: Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. Heart (British Cardiac Society) 96 (9), 716–722. https://doi.org/10.1136/hrt.2007.141002.

Brenner, Joel I./Kuehl, Karen (2011). Hypoplastic left heart syndrome and other left heart disease: evolution of understanding from population-based analysis to molecular biology and back again--a brief overview. Cardiology in the young 21 Suppl 2, 23–27. https://doi.org/10.1017/S1047951111001399.

Brooks, Paul A./Khoo, Nee S./Mackie, Andrew S./Hornberger, Lisa K. (2012). Right ventricular function in fetal hypoplastic left heart syndrome. Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography 25 (10), 1068–1074. https://doi.org/10.1016/j.echo.2012.06.005.

Buja, L. Maximilian/Butany, Jagdish (2016). Cardiovascular pathology.

Cohen, Meryl S./Rychik, Jack (1999). The small left ventricle: How small is too small for biventricular repair? Seminars in thoracic and cardiovascular surgery. Pediatric cardiac surgery annual 2, 189–202. https://doi.org/10.1016/s1092-9126(99)70016-5.

Colquitt, John L./Loar, Robert W./Morris, Shaine A./Feagin, Douglas K./Sami, Sarah/Pignatelli, Ricardo H. (2019). Serial Strain Analysis Identifies Hypoplastic Left Heart Syndrome Infants at Risk for Cardiac Morbidity and Mortality: A Pilot Study. Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography 32 (5), 643–650. https://doi.org/10.1016/j.echo.2019.01.006.

Connor, Jean Anne/Thiagarajan, Ravi (2007). Hypoplastic left heart syndrome. Orphanet journal of rare diseases 2, 23. https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-23.

Corno, Antonio F. (2005). Borderline left ventricle. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery 27 (1), 67–73. https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2004.10.034.

Day, T. G./Charakida, M./Simpson, J. M. (2019). Using speckle-tracking echocardiography to assess fetal myocardial deformation: are we there yet? Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 54 (5), 575–581. https://doi.org/10.1002/uog.20233.

DeVore, Greggory R./Polanco, Bardo/Satou, Gary/Sklansky, Mark (2016). Two-Dimensional Speckle Tracking of the Fetal Heart: A Practical Step-by-Step Approach for the Fetal Sonologist. Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine 35 (8), 1765–1781. https://doi.org/10.7863/ultra.15.08060.

Dincsoy, M. Y./Dincsoy, H. P./Kessler, A. D./Jackson, M. A./Sidbury, J. B. (1965). Generalized glycogenosis and associated endocardial fibroelastosis. Report of 3 cases with biochemical studies. The Journal of pediatrics 67 (5), 728–740. https://doi.org/10.1016/s0022-3476(65)80361-4.

Elliott, Martin J. (2004). A European perspective on the management of hypoplastic left heart syndrome. Cardiology in the young 14 Suppl 1, 41–46. https://doi.org/10.1017/s1047951104006286.

Emani, Sitaram M./Bacha, Emile A./McElhinney, Doff B./Marx, Gerald R./Tworetzky, Wayne/Pigula, Frank A./del Nido, Pedro J. (2009). Primary left ventricular rehabilitation is effective in maintaining two-ventricle physiology in the

borderline left heart. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 138 (6), 1276–1282. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.08.009.

Enzensberger, C./Vogel, M./Degenhardt, J./Fass, N./Kawecki, A./Kohl, T./Widriani, E./Axt-Fliedner, R. (2012). Fetal pulmonary venous flow and restrictive foramen ovale in hypoplastic left heart. Ultraschall in der Medizin 33 (7), E38-E45. https://doi.org/10.1055/s-0032-1325376.

Enzensberger, Christian/Achterberg, Friederike/Degenhardt, Jan/Wolter, Aline/Graupner, Oliver/Herrmann, Johannes/Axt-Fliedner, Roland (2017). Feasibility and Reproducibility of Two-Dimensional Wall Motion Tracking (WMT) in Fetal Echocardiography. Ultrasound international open 3 (1), E26-E33. https://doi.org/10.1055/s-0042-124501.

Enzensberger, Christian/Rostock, Laura/Graupner, Oliver/Götte, Malena/Wolter, Aline/Vorisek, Carina/Herrmann, Johannes/Axt-Fliedner, Roland (2019). Wall motion tracking in fetal echocardiography-Application of low and high frame rates for strain analysis. Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.) 36 (2), 386–393. https://doi.org/10.1111/echo.14238.

Feinstein, Jeffrey A./Benson, D. Woodrow/Dubin, Anne M./Cohen, Meryl S./Maxey, Dawn M./Mahle, William T./Pahl, Elfriede/Villafañe, Juan/Bhatt, Ami B./Peng, Lynn F./Johnson, Beth Ann/Marsden, Alison L./Daniels, Curt J./Rudd, Nancy A./Caldarone, Christopher A./Mussatto, Kathleen A./Morales, David L./Ivy, D. Dunbar/Gaynor, J. William/Tweddell, James S./Deal, Barbara J./Furck, Anke K./Rosenthal, Geoffrey L./Ohye, Richard G./Ghanayem, Nancy S./Cheatham, John P./Tworetzky, Wayne/Martin, Gerard R. (2012). Hypoplastic left heart syndrome: current considerations and expectations. Journal of the American College of Cardiology 59 (1 Suppl), S1-42. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.09.022.

Fyler, Donald C. u.a (1980). Report of the New England regional infant cardiac program. Evanston, Ill.

Ferencz, C./Rubin, J. D./McCarter, R. J./Brenner, J. I./Neill, C. A./Perry, L. W./Hepner, S. I./Downing, J. W. (1985). Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington Infant Study. American journal of epidemiology 121 (1), 31–36. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a113979.

Friehs, Ingeborg/Illigens, Ben/Melnychenko, Ivan/Zhong-Hu, Tachi/Zeisberg, Elisabeth/del Nido, Pedro J. (2013). An animal model of endocardial fibroelastosis. The Journal of surgical research 182 (1), 94–100. https://doi.org/10.1016/j.jss.2012.07.069.

Furck, Anke Katharina/Uebing, Anselm/Hansen, Jan Hinnerk/Scheewe, Jens/Jung, Olaf/Fischer, Gunther/Rickers, Carsten/Holland-Letz, Tim/Kramer, Hans-Heiner (2010). Outcome of the Norwood operation in patients with hypoplastic left heart syndrome: a 12-year single-center survey. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 139 (2), 359–365. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.07.063.

Galantowicz, Mark/Cheatham, John P./Phillips, Alistair/Cua, Clifford L./Hoffman, Timothy M./Hill, Sharon L./Rodeman, Roberta (2008). Hybrid approach for hypoplastic left heart syndrome: intermediate results after the learning curve. The Annals of thoracic surgery 85 (6), 2063-70; discussion 2070-1. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.02.009.

Ghanayem, N. S./Hoffman, G. M./Mussatto, K. A./Cava, J. R./Frommelt, P. C./Rudd, N. A./Steltzer, M. M./Bevandic, S. M./Frisbee, S. S./Jaquiss, R. D. B./Litwin, S. B./Tweddell, J. S. (2003). Home surveillance program prevents interstage mortality after the Norwood procedure. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 126 (5), 1367–1377. https://doi.org/10.1016/s0022-5223(03)00071-0.

Gibbs, J. L./Wren, C./Watterson, K. G./Hunter, S./Hamilton, J. R. (1993). Stenting of the arterial duct combined with banding of the pulmonary arteries and atrial septectomy or septostomy: a new approach to palliation for the hypoplastic left heart syndrome. British heart journal 69 (6), 551–555. https://doi.org/10.1136/hrt.69.6.551.

Graupner, O./Enzensberger, C./Wieg, L./Willruth, A./Steinhard, J./Gembruch, U./Doelle, A./Bahlmann, F./Kawecki, A./Degenhardt, J./Wolter, A./Herrmann, J./Axt-Fliedner, R. (2016). Evaluation of right ventricular function in fetal hypoplastic left heart syndrome by color tissue Doppler imaging. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 47 (6), 732–738. https://doi.org/10.1002/uog.14940.

Graupner, Oliver/Enzensberger, Christian/Axt-Fliedner, Roland (2019). New Aspects in the Diagnosis and Therapy of Fetal Hypoplastic Left Heart Syndrome. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 79 (8), 863–872. https://doi.org/10.1055/a-0828-7968.

Graupner, Oliver/Enzensberger, Christian/Wieg, Larissa/Degenhardt, Jan/Wolter, Aline/Khalil, Markus/Schranz, Dietmar/Yerebakan, Can/Doelle, Astrid/Herrmann, Johannes/Axt-Fliedner, Roland (2018). Auswirkungen einer linksventrikulären Endokardfibroelastose auf die Funktion des rechten Ventrikels bei Feten mit hypoplastischem Linksherzsyndrom: Eine prospektive Untersuchung mittels M-Mode, PW-Doppler und PW-TDI. Ultraschall in der Medizin 39 (4), 413–421. https://doi.org/10.1055/s-0043-111590.

Haas, Nikolaus A./Kleideiter, Ulrich (2011). Kinderkardiologie. Klinik und Praxis der Herzerkrankungen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwa. s.l., Georg Thieme Verlag KG.

Haas, N. A./ Jux, Ch./ Photiadis, J./ Kramer, H.-H. (2013). 29 Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS)

Hartge, David R./Weichert, Jan/Krapp, Martin/Germer, Ute/Gembruch, Ulrich/Axt-Fliedner, Roland (2011). Results of early foetal echocardiography and cumulative detection rate of congenital heart disease. Cardiology in the young 21 (5), 505–517. https://doi.org/10.1017/S1047951111000345.

Hoffman, Julien I. E./Kaplan, Samuel (2002). The incidence of congenital heart disease. Journal of the American College of Cardiology 39 (12), 1890–1900. https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01886-7.

Huber, G./ Glaser, F. (2018). Echokardiographie des rechten Herzens. Journal für Kardiologie 25 (11-12), 332-342.

Hutchins, G. M./Vie, S. A. (1972). The progression of interstitial myocarditis to idiopathic endocardial fibroelastosis. The American journal of pathology 66 (3), 483–496.

Ishii, Tetsuko/McElhinney, Doff B./Harrild, David M./Marcus, Edward N./Sahn, David J./Truong, Uyen/Tworetzky, Wayne (2012). Circumferential and longitudinal ventricular strain in the normal human fetus. Journal of the American Society of

Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography 25 (1), 105–111. https://doi.org/10.1016/j.echo.2011.09.016.

Jaquiss, Robert D. B./Ghanayem, Nancy S./Hoffman, George M./Fedderly, Raymond T./Cava, Joseph R./Mussatto, Kathleen A./Tweddell, James S. (2004). Early cavopulmonary anastomosis in very young infants after the Norwood procedure: impact on oxygenation, resource utilization, and mortality. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 127 (4), 982–989. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2003.10.035.

Kammler und Blessberger 2017; Strain-Analyse mit Speckle-Tracking-Echokardiografie [online] https://www.universimed.com/ch/article/kardiologie-gefaessmedizin/strain-analyse-mit-speckle-tracking-echokardiografie-2114531 [abgerufen am 03.06.2022]

Kaplinski, Michelle/Cohen, Meryl S. (2015). Characterising adequacy or inadequacy of the borderline left ventricle: what tools can we use? Cardiology in the young 25 (8), 1482–1488. https://doi.org/10.1017/S1047951115002267.

Kapusta, Livia/Mainzer, Gur/Weiner, Zeev/Deutsch, Lisa/Khoury, Asaad/Haddad, Sami/Lorber, Avraham (2012). Second trimester ultrasound: reference values for two-dimensional speckle tracking-derived longitudinal strain, strain rate and time to peak deformation of the fetal heart. Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography 25 (12), 1333–1341. https://doi.org/10.1016/j.echo.2012.09.011.

Khairy, Paul/Fernandes, Susan M./Mayer, John E./Triedman, John K./Walsh, Edward P./Lock, James E./Landzberg, Michael J. (2008). Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery. Circulation 117 (1), 85–92. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.738559.

Kinderherzstiftung, Mein Fontan-Check-up-Buch, Ganz und gar nicht halbherzig, 2021:36

Kobayashi, Junko/Yoshida, Masashi/Tarui, Suguru/Hirata, Masataka/Nagai, Yusuke/Kasahara, Shingo/Naruse, Keiji/Ito, Hiroshi/Sano, Shunji/Oh, Hidemasa (2014). Directed differentiation of patient-specific induced pluripotent stem cells identifies the transcriptional repression and epigenetic modification of NKX2-5,

HAND1, and NOTCH1 in hypoplastic left heart syndrome. PloS one 9 (7), e102796. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102796.

Kohl, Thomas (2010). Chronic intermittent materno-fetal hyperoxygenation in late gestation may improve on hypoplastic cardiovascular structures associated with cardiac malformations in human fetuses. Pediatric cardiology 31 (2), 250–263. https://doi.org/10.1007/s00246-009-9600-5.

Latus, Heiner/Nassar, Mohamed S./Wong, James/Hachmann, Pauline/Bellsham-Revell, Hannah/Hussain, Tarique/Apitz, Christian/Salih, Caner/Austin, Conal/Anderson, David/Yerebakan, Can/Akintuerk, Hakan/Bauer, Juergen/Razavi, Reza/Schranz, Dietmar/Greil, Gerald (2018). Ventricular function and vascular dimensions after Norwood and hybrid palliation of hypoplastic left heart syndrome. Heart (British Cardiac Society) 104 (3), 244–252. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311532.

Leitman, Marina/Lysyansky, Peter/Sidenko, Stanislav/Shir, Vladimir/Peleg, Eli/Binenbaum, Michal/Kaluski, Edo/Krakover, Ricardo/Vered, Zvi (2004). Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography 17 (10), 1021–1029. https://doi.org/10.1016/j.echo.2004.06.019.

Lin, Lily Q./Conway, Jennifer/Alvarez, Silvia/Goot, Benjamin/Serrano-Lomelin, Jesus/Colen, Timothy/Tham, Edythe B./Kutty, Shelby/Li, Ling/Khoo, Nee Scze (2018). Reduced Right Ventricular Fractional Area Change, Strain, and Strain Rate before Bidirectional Cavopulmonary Anastomosis is Associated with Medium-Term Mortality for Children with Hypoplastic Left Heart Syndrome. Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography 31 (7), 831–842. https://doi.org/10.1016/j.echo.2018.02.001.

Lindinger, A./Schwedler, G./Hense, H-W (2010). Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). Klinische Padiatrie 222 (5), 321–326. https://doi.org/10.1055/s-0030-1254155.

Liu, Xiaoqin/Yagi, Hisato/Saeed, Shazina/Bais, Abha S./Gabriel, George C./Chen, Zhaohan/Peterson, Kevin A./Li, You/Schwartz, Molly C./Reynolds, William T./Saydmohammed, Manush/Gibbs, Brian/Wu, Yijen/Devine, William/Chatterjee, Bishwanath/Klena, Nikolai T./Kostka, Dennis/Mesy Bentley, Karen L. de/Ganapathiraju, Madhavi K./Dexheimer, Phillip/Leatherbury, Linda/Khalifa, Omar/Bhagat, Anchit/Zahid, Maliha/Pu, William/Watkins, Simon/Grossfeld, Paul/Murray, Stephen A./Porter, George A./Tsang, Michael/Martin, Lisa J./Benson, D. Woodrow/Aronow, Bruce J./Lo, Cecilia W. (2017). The complex genetics of hypoplastic left heart syndrome. Nature genetics 49 (7), 1152–1159. https://doi.org/10.1038/ng.3870.

Ma, Jing/Yuan, Yaping/Zhang, Li/Chen, Shizhen/Cao, Haiyan/Hong, Liu/Liu, Juanjuan/Song, Xiaoyan/Shi, Jiawei/Zhang, Yi/Cui, Li/Zhou, Xin/Xie, Mingxing (2022). Evaluation of Right Ventricular Function and Myocardial Microstructure in Fetal Hypoplastic Left Heart Syndrome. Journal of clinical medicine 11 (15). https://doi.org/10.3390/jcm11154456.

Mahle, W. T./Spray, T. L./Wernovsky, G./Gaynor, J. W./Clark, B. J. (2000). Survival after reconstructive surgery for hypoplastic left heart syndrome: A 15-year experience from a single institution. Circulation 102 (19 Suppl 3), III136-41. https://doi.org/10.1161/01.cir.102.suppl_3.iii-136.

McElhinney, Doff B./Marshall, Audrey C./Wilkins-Haug, Louise E./Brown, David W./Benson, Carol B./Silva, Virginia/Marx, Gerald R./Mizrahi-Arnaud, Arielle/Lock, James E./Tworetzky, Wayne (2009). Predictors of technical success and postnatal biventricular outcome after in utero aortic valvuloplasty for aortic stenosis with evolving hypoplastic left heart syndrome. Circulation 120 (15), 1482–1490. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.848994.

McElhinney, Doff B./Vogel, Melanie/Benson, Carol B./Marshall, Audrey C./Wilkins-Haug, Louise E./Silva, Virginia/Tworetzky, Wayne (2010). Assessment of left ventricular endocardial fibroelastosis in fetuses with aortic stenosis and evolving hypoplastic left heart syndrome. The American journal of cardiology 106 (12), 1792–1797. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.08.022.

Meister, Markus/Axt-Fliedner, Roland/Graupner, Oliver/Kuhn, Viktoria/Wolter, Aline/Götte, Malena/Enzensberger, Christian (2020). Atrial and Ventricular

Deformation Analysis in Normal Fetal Hearts Using Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography. Fetal diagnosis and therapy 47 (9), 699–710. https://doi.org/10.1159/000508881.

Miller, Thomas A./Puchalski, Michael D./Weng, Cindy/Menon, Shaji C. (2012). Regional and global myocardial deformation of the fetal right ventricle in hypoplastic left heart syndrome. Prenatal diagnosis 32 (10), 949–953. https://doi.org/10.1002/pd.3939.

MOLLER, J. H./LUCAS, R. V./ADAMS, P./ANDERSON, R. C./JORGENS, J./EDWARDS, J. E. (1964). ENDOCARDIAL FIBROELASTOSIS. A CLINICAL AND ANATOMIC STUDY OF 47 PATIENTS WITH EMPHASIS ON ITS RELATIONSHIP TO MITRAL INSUFFICIENCY. Circulation 30, 759–782. https://doi.org/10.1161/01.cir.30.5.759.

Natarajan, Shobha/Szwast, Anita/Tian, Zhiyun/McCann, Margaret/Soffer, Debbra/Rychik, Jack (2013). Right ventricular mechanics in the fetus with hypoplastic left heart syndrome. Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography 26 (5), 515–520. https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.02.001.

Ni, J./Bowles, N. E./Kim, Y. H./Demmler, G./Kearney, D./Bricker, J. T./Towbin, J. A. (1997). Viral infection of the myocardium in endocardial fibroelastosis. Molecular evidence for the role of mumps virus as an etiologic agent. Circulation 95 (1), 133–139. https://doi.org/10.1161/01.cir.95.1.133.

Nichols, David Gregory (2006). Critical heart disease in infants and children. 2. Aufl. Philadelphia, Pa., Mosby.

Nishitani, Saori/Torii, Narisa/Imai, Hirohiko/Haraguchi, Ryo/Yamada, Shigehito/Takakuwa, Tetsuya (2020). Development of Helical Myofiber Tracts in the Human Fetal Heart: Analysis of Myocardial Fiber Formation in the Left Ventricle From the Late Human Embryonic Period Using Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging. Journal of the American Heart Association 9 (19), e016422. https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016422.

NOONAN, J. A./NADAS, A. S. (1958). The hypoplastic left heart syndrome; an analysis of 101 cases. Pediatric clinics of North America 5 (4), 1029–1056. https://doi.org/10.1016/s0031-3955(16)30727-1.

Norwood, W. I./Lang, P./Hansen, D. D. (1983). Physiologic repair of aortic atresia-hypoplastic left heart syndrome. The New England journal of medicine 308 (1), 23–26. https://doi.org/10.1056/NEJM198301063080106.

Pavlopoulos, Harry/Nihoyannopoulos, Petros (2008). Strain and strain rate deformation parameters: from tissue Doppler to 2D speckle tracking. The international journal of cardiovascular imaging 24 (5), 479–491. https://doi.org/10.1007/s10554-007-9286-9.

Petko, Colin/Uebing, Anselm/Furck, Anke/Rickers, Carsten/Scheewe, Jens/Kramer, Hans-Heiner (2011). Changes of right ventricular function and longitudinal deformation in children with hypoplastic left heart syndrome before and after the Norwood operation. Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography 24 (11), 1226–1232. https://doi.org/10.1016/j.echo.2011.08.016.

Pierpont, Mary Ella/Brueckner, Martina/Chung, Wendy K./Garg, Vidu/Lacro, Ronald V./McGuire, Amy L./Mital, Seema/Priest, James R./Pu, William T./Roberts, Amy/Ware, Stephanie M./Gelb, Bruce D./Russell, Mark W. (2018). Genetic Basis for Congenital Heart Disease: Revisited: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation 138 (21), e653-e711. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000606.

Rai, Vivek/Gładki, Marcin/Dudyńska, Mirosława/Skalski, Janusz (2019). Hypoplastic left heart syndrome HLHS: treatment options in present era. Indian journal of thoracic and cardiovascular surgery 35 (2), 196–202. https://doi.org/10.1007/s12055-018-0742-z.

Reckefuß, Norbert/Heuer, Jan Florian/Butz, Thomas (2019). Speckle-Tracking-Echokardiografie – ein neues Tool für die Intensivstation? Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie 54 (5), 356–363. https://doi.org/10.1055/s-0043-120553.

Roeleveld, Peter P./Axelrod, David M./Klugman, Darren/Jones, Melissa B./Chanani, Nikhil K./Rossano, Joseph W./Costello, John M. (2018). Hypoplastic left heart syndrome: from fetus to fontan. Cardiology in the young 28 (11), 1275–1288. https://doi.org/10.1017/S104795111800135X.

Rychik, J./Szwast, A./Natarajan, S./Quartermain, M./Donaghue, D. D./Combs, J./Gaynor, J. W./Gruber, P. J./Spray, T. L./Bebbington, M./Johnson, M. P. (2010). Perinatal and early surgical outcome for the fetus with hypoplastic left heart syndrome: a 5-year single institutional experience. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 36 (4), 465–470. https://doi.org/10.1002/uog.7674.

Schneider, M./ Binder, T. (2018). Echocardiographic evaluation of the right heart. Wiener klinische Wochenschrift. 130 (13-14): 413-420. https:// doi.org/ 10.1007/s00508-018-1330-3.

Schranz, D. (2016). Behandlungsstrategien bei Patienten mit univentrikulärem Herzen. Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefässchirurgie, 1–7. https://doi.org/10.1007/s00398-016-0109-y.

SELLERS, F. J./KEITH, J. D./MANNING, J. A. (1964). THE DIAGNOSIS OF PRIMARY ENDOCARDIAL FIBROELASTOSIS. Circulation 29, 49–59. https://doi.org/10.1161/01.cir.29.1.49.

Semmler, Janina/Day, Thomas G./Georgiopoulos, Georgios/Garcia-Gonzalez, Coral/Aguilera, Jesica/Vigneswaran, Trisha V./Zidere, Vita/Miller, Owen I./Sharland, Gurleen/Charakida, Marietta/Simpson, John M. (2020). Fetal Speckle-Tracking: Impact of Angle of Insonation and Frame Rate on Global Longitudinal Strain. Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography 33 (9), 1141-1146.e2. https://doi.org/10.1016/j.echo.2020.03.013.

Sharland, G. K./Chita, S. K./Fagg, N. L./Anderson, R. H./Tynan, M./Cook, A. C./Allan, L. D. (1991). Left ventricular dysfunction in the fetus: relation to aortic valve anomalies and endocardial fibroelastosis. British heart journal 66 (6), 419–424. https://doi.org/10.1136/hrt.66.6.419.

Speer, Christian P./Gahr, Manfred/Dötsch, Jörg (Hg.) (2019). Pädiatrie. 5. Aufl. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg.

Spray, Thomas L. (2013): Hemi-Fontan Procedure. In: Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery 18 (2), S. 124–137. DOI: 10.1053/j.optechstcvs.2013.09.001.

Steinhard, J./ Heinig, J/ Schmitz, R./ Breithardt, O. A./ Kiesel, L./ Klockenbusch, W. (2007). Tissue Doppler Imaging am fetalen Herzen – eine neue parametrische Ultraschalltechnik in der pränatalen Medizin. Ultraschall in Med 28, 578-583. https://doi.org/10.1055/s-2007-963643

Sugimoto, Tadafumi/Dulgheru, Raluca/Bernard, Anne/Ilardi, Federica/Contu, Laura/Addetia, Karima/Caballero, Luis/Akhaladze, Natela/Athanassopoulos, George D./Barone, Daniele/Baroni, Monica/Cardim, Nuno/Hagendorff, Andreas/Hristova, Krasimira/Lopez, Teresa/La Morena, Gonzalo de/Popescu, Bogdan A./Moonen, Marie/Penicka, Martin/Ozyigit, Tolga/Rodrigo Carbonero, Jose David/van de Veire, Nico/Bardeleben, Ralph Stephan von/Vinereanu, Dragos/Zamorano, Jose Luis/Go, Yun Yun/Rosca, Monica/Calin, Andrea/Magne, Julien/Cosyns, Bernard/Marchetta, Stella/Donal, Erwan/Habib, Gilbert/Galderisi, Maurizio/Badano, Luigi P./Lang, Roberto M./Lancellotti, Patrizio (2017). Echocardiographic reference ranges for normal left ventricular 2D strain: results from the EACVI NORRE study. European heart journal. Cardiovascular Imaging 18 (8), 833–840. https://doi.org/10.1093/ehjci/jex140.

Szwast, Anita/Tian, Zhiyun/McCann, Margaret/Donaghue, Denise/Rychik, Jack (2009). Right ventricular performance in the fetus with hypoplastic left heart syndrome. The Annals of thoracic surgery 87 (4), 1214–1219. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.11.032.

Tchervenkov, C. I./Jacobs, M. L./Tahta, S. A. (2000). Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: hypoplastic left heart syndrome. The Annals of thoracic surgery 69 (4 Suppl), S170-9. https://doi.org/10.1016/s0003-4975(99)01283-7.

Tchervenkov, C. I./Tahta, S. A./Jutras, L. C./Béland, M. J. (1998). Biventricular repair in neonates with hypoplastic left heart complex. The Annals of thoracic surgery 66 (4), 1350–1357. https://doi.org/10.1016/s0003-4975(98)00803-0.

Tworetzky, Wayne/Wilkins-Haug, Louise/Jennings, Russell W./van der Velde, Mary E./Marshall, Audrey C./Marx, Gerald R./Colan, Steven D./Benson, Carol B./Lock, James E./Perry, Stanton B. (2004). Balloon dilation of severe aortic stenosis in the fetus: potential for prevention of hypoplastic left heart syndrome:

candidate selection, technique, and results of successful intervention. Circulation 110 (15), 2125–2131. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000144357.29279.54.

Ursell, P. C./Neill, C. A./Anderson, R. H./Ho, S. Y./Becker, A. E./Gerlis, L. M. (1984). Endocardial fibroelastosis and hypoplasia of the left ventricle in neonates without significant aortic stenosis. British heart journal 51 (5), 492–497. https://doi.org/10.1136/hrt.51.5.492.

Voigt, Jens-Uwe/Pedrizzetti, Gianni/Lysyansky, Peter/Marwick, Tom H./Houle, Hélène/Baumann, Rolf/Pedri, Stefano/Ito, Yasuhiro/Abe, Yasuhiko/Metz, Stephen/Song, Joo Hyun/Hamilton, Jamie/Sengupta, Partho P./Kolias, Theodore J./d'Hooge, Jan/Aurigemma, Gerard P./Thomas, James D./Badano, Luigi Paolo (2015). Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography 28 (2), 183–193. https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.11.003.

Weyand, Michael et al (1998). Die chirurgischen Behandlungsmöglichkeiten des Hypoplastischen Linksherzsyndroms. Dt Ärztebl 1998; 95: A-2256–2261 [Heft 37]

Wilkenshoff, Ursula/Kruck, Irmtraut (Hg.) (2017). Handbuch der Echokardiografie. 6. Aufl. Stuttgart, Thieme.

Willruth, A. M./Geipel, A. K./Fimmers, R./Gembruch, U. G. (2011). Assessment of right ventricular global and regional longitudinal peak systolic strain, strain rate and velocity in healthy fetuses and impact of gestational age using a novel speckle/feature-tracking based algorithm. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 37 (2), 143–149. https://doi.org/10.1002/uog.7719.

Wollins, D. S./Ferencz, C./Boughman, J. A./Loffredo, C. A. (2001). A population-based study of coarctation of the aorta: comparisons of infants with and without associated ventricular septal defect. Teratology 64 (5), 229–236. https://doi.org/10.1002/tera.1069.

Wong, Flora Y./Veldman, Alex/Sasi, Arun/Teoh, Mark/Edwards, Andrew/Chan, Yuen/Graupner, Oliver/Enzensberger, Christian/Axt-Fliedner, Roland/Black,

Mary Jane/Schranz, Dietmar (2020). Induction of left ventricular hypoplasia by occluding the foramen ovale in the fetal lamb. Scientific reports 10 (1), 880. https://doi.org/10.1038/s41598-020-57694-4.

Zaidi, S. Javed/Penk, Jamie/Cui, Vivian W./Kanjanauthai, Supaluck/Roberson, David A. (2018). Right Ventricular Systolic Function Parameters in Hypoplastic Left Heart Syndrome. Pediatric cardiology 39 (7), 1423–1432. https://doi.org/10.1007/s00246-018-1912-x

13 Anhang

Demographische Merkmale der 41 Feten mit Hypoplastischem Linksherz, die zur Bestimmung der rechtsventrikulären Funktion der Speckle Tracking Echokardiographie unterzogen wurden (eigene Darstellung).

	GA at			GA at	birth		Apgar score at						
	examination			delivery	weight	arterial				Mode of			
Case	(weeks)	Type of HLH	FO	(weeks)	(g)	pH	1 min	5 min	10 min	delivery	Perinatal/ postnatal treatment		
1	31+1	MA, AA	patent	38+5	3190	7,16	4	4	4	SVD	compassionate care		
2	22+1	MA, AA	patent	41+2	3160	7,2	9	9	9	SVD	compassionate care		
3	21+3	MA, AA	restrictive	30+1	1510	m.d.	4	1	1	SVD	compassionate care		
4	29+5	MA, AA	patent	39+2	3690	7,29	9	10	10	SVD	Hybrid proc. (PAB, PDA stenting)	HTX	
5	34+5	MA, AA	patent	38+6	3090	7,33	9	10	10	CS	Hybrid proc. (PAB, PDA stenting)	Ex	
6	31+6	MA, AA	patent	38+5	3450	7,39	8	9	10	SVD	Hybrid proc. (PAB, PDA stenting)	CS II	TCPC
7	33+5	MA, AA	patent	38+1	3290	7,31	9	9	9	SVD	Hybrid proc. (PAB, PDA stenting)	CS II	TCPC
8	28+0	MA, AA	patent	38+4	3030	7,29	6	8	9	CS	Hybrid proc. (PAB, PDA stenting)	CS II	TCPC
9	36+0	MA, AA	restrictive	37+6	2260	7,24	9	10	10	CS	Hybrid proc.	CS II	TCPC

											(PAB, PDA stenting)		
10	26+5	MA, AA	restrictive	40+0	3520	7,33	9	10	10	SVD	Hybrid proc. (PAB, PDA stenting)	CS II	TCPC
11	26+6	MA, AA, EFE	restrictive	40+1	2710	7,42	9	9	9	SVD	Hybrid proc. (PAB, PDA stenting)	CS II	TCPC
12	24+0	MA, AA	patent	TOP									
13	37+5	MA, AS	patent	38+3	2830	7,51	8	8	9	SVD	Hybrid proc. (PAB, PDA stenting)	CS II	TCPC
14	19+6	MS, AA	patent	39+1	3500	7,28				CS	Hybrid proc. (PAB, PDA stenting)	HTX	
15	22+2	MS, AA	patent	39+3	3090	7,3	8	9	9	SVD	Hyprid proc. (PAB, PDA stenting)	CS II	Ex
16	32+5	MS, AA	patent	39+5	3290	7,32	9	10	10	SVD	Hybrid proc. (PAB, PDA stenting)	CS II	
17	28+1	MS, AA, VSD	patent	38+4	3200	7,25	8	10	10	SVD	Hybrid proc. (PAB, PDA stenting)	CS II	TCPC
18	25+2	MS, AA, EFE	restrictive	38+1	2550	7,35	9	10	10	SVD	Hybrid proc. (PAB, PDA stenting)	CS II	TCPC
19	28+3	MS, AA, EFE	patent	40+0	2650	7,15	9	10	10	CS	hospital transfer (Norwood op)		
20	28+1	MS, AA	restrictive	37+3	2670	7,37	7	8	9	CS	hospital transfer (Norwood op)		
21	24+1	MS, AA	patent	TOP									

22	21+6	MS,AA, EFE	patent	TOP									
23	21+6	MS, AA, EFE	patent	TOP									
24	28+1	MS, AA, EFE	patent	Lost to follow-up									
25	39+1	MS, AS	patent	39+2	3290	7,32	9	10	10	SVD	Hybrid proc. (PAB, PDA stenting)	BCS	
26	36+5	MS, AS, VSD	patent	40+1	3310	7,3	8	9	10	SVD	Hybrid proc. (PAB, PDA stenting)	CS II	
27	21+2	MS, AS, EFE	patent	39+2	3770	7,32	9	10	10	CS	Hybrid proc. (PAB, PDA stenting)	BCS	
28	19+6	MS, AS	restrictive	38+1	3420	7,41	8	9	10	CS	hospital transfer		
29	31+6	BLV, VSD	restrictive	35+3	2500	7,18	2	7	9	CS	compassionate care		
30	35+5	BLV	patent	38+5	3320	7,32	9	9	10	CS	no intervention necessary	SBF	
31	35+3	BLV, VSD	patent	39+5	3290	7,31	9	10	10	CS	no intervention necessary	SBF	
32	27+3	BLV, VSD	patent	38+1	3430	7,23	9	10	10	SVD	BCS	Ross	
33	34+1	BLV, VSD	patent	40+0	3585	7,33	9	10	10	CS	BCS		
34	21+0	BLV	patent	36+0	2330	7,35	7	9	9	CS	Hybrid proc. (PAB, PDA stenting)	BCS	
35	37+0	BLV	restrictive	40+2	3460	7,29	9	9	10	SVD	Hybrid proc. (PAB, PDA stenting)	BCS	
36	32+4	BLV, EFE	patent	32+5	2050	7,35	5	10	10	CS	Hybrid proc.	BCS	Ross

											(PAB, PDA stenting)		
37	27+0	BLV, EFE	patent	38+1	2430	7,12	9	10	10	SVD	Hybrid proc. (PAB, PDA stenting)	CS II	TCPC
38	35+4	BLV, EFE	patent	36+6	1430	7,13	9	10	10	SVD	Hybrid proc. (PAB, PDA stenting)	CS II	TCPC
39	32+0	BLV, EFE	restrictive	38+0	3670	7,3	8	9	9	CS	hospital transfer		
40	33+0	BLV	m.d.	Lost to follow-up									
41	29+4	BLV, VSD	patent	Lost to follow-up									

BLV: Borderline left ventricle (small–diminutive left ventricle with intrinsically open valves (mitral stenosis and/or aortic stenosis), AA: aortic atresia; AS: aortic stenosis; CS: Cesarean section; EFE: endocardial fibroelastosis; MA: mitral atresia; m.d., missing data; MS: mitral stenosis; op: operation; proc.: procedure; SVD: spontaneous; vaginal delivery; VSD: ventricular septal defect; PAB: pulmonal arterial banding; PDA: persistent ductus arteriosus; TCPC: total cavopulmonary connection; CS II: Comprehensive Stage II; BCS: Biventricular correction surgery; HTX: orthotopic heart transplantation; SBF: sufficient biventricular function; Ross: Ross-OP; Ex: Exitus letalis

14 Publikation und Kongressbeiträge

14.1 Publikationen

2023:

“Evaluation of right ventricular myocardial deformation properties in fetal hypoplastic left heart by two-dimensional speckle tracking echocardiography”

In Archives of Gynecology and Obstetrics DOI: 10.1007/s00404-022-06857-x

Autoren: Christian Enzensberger[1], Oliver Graupner[1,2], Stefanie Fischer[3], Markus Meister[1], Maleen Reitz[3], Malena Götte[3], Vera Müller[3], Aline Wolter[3], Johannes Herrmann[4], Roland Axt-Fliedner[3]

[1]Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital RWTH Aachen [2]Departement of Obstetrics and Gynecology, University Hospital rechts der Isar, Technical University, Munich

[3]Division of Prenatal Medicine, Departement of Obstetrics and Gynecology, Justus Liebig University, Giessen

[4]Statistical Consulting Service Giessen

14.2 Kongressvorträge

- Evaluation of right ventricular myocardial contraction in fetuses with hypoplastic left heart using 2D speckle tracking technique, ISUOG's World Congress in Singapore, in 2018
- „Evaluation der rechtsventrikulären myokardialen Kontraktilität bei Feten mit Hypoplastischem Linksherz mittels 2D Speckle Tracking“, Interdisziplinärer Kongress Ultraschall 2018, Basel und 42. Dreiländertreffen, SGUM, DEGUM, ÖGUM14. bis 16. November 2018 in Basel
- „Evaluierung der rechtsventrikulären myokardialen Kontraktion bei Feten mit Hypoplastischem Linksherz unter Verwendung der 2D Speckle Tracking Echokardiographie“, 43. Dreiländertreffen der DEGUM - ÖGUM - SGUM 16 - 19 Oktober 2019, Congress Center Leipzig

14.3 Poster

- „Evaluierung der rechtsventrikulären myokardialen Kontraktion bei Feten mit Hypoplastischem Linksherz unter Verwendung der 2D Speckle Tracking Methode“, 62. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 31.10. - 3.11.2018, Berlin

15 Erklärung zur Dissertation

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

_____ _____

Ort, Datum Unterschrift

16 Danksagung

Zunächst einmal möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Roland Axt-Fliedner, Leiter des Zentrums für pränatale Medizin und fetale Therapie am Universitätsklinikum Gießen, sowie Herrn Prof. Dr. med. Christian Enzensberger, ehemaliger stellvertretender Leiter, bedanken, die mir die Möglichkeit gegeben haben, als Doktorand in Ihrer Abteilung arbeiten zu dürfen und mich damit an einem wichtigen Teil der Medizin, der Forschung, haben teilhaben lassen. Dankeschön auch an das übrige Team der Abteilung der Pränatalmedizin, das mir durch Gewährleistung der nötigen Rahmenbedingungen das Arbeitern erleichtert hat.

Ein großer Dank gilt hierbei natürlich Herrn Prof. Dr. med. C. Enzensberger, der mich während dieser Zeit und auch nach seinem Wechsel an die Uniklinik RWTH Aachen bei meinem Vorhaben betreut und mit mir die Veröffentlichung meines Papers auf den Weg gebracht hat.

Meine besondere Anerkennung erhält aber Herr Prof. Dr. med. R. Axt-Fliedner, der nach dem Wechsel von Prof. Dr. med. C. Enzensberger selbstverständlich meine Betreuung übernommen hat und letztlich zur Abgabe meiner Dissertation maßgeblich beigetragen hat.

Es liegt mir am Herzen in meiner Danksagung gesondert auch Herrn PD Dr. med. Oliver Graupner hervorzuheben. Oliver, du hast mir immer beratend zur Seite gestanden, mich mit deinen Ratschlägen und deiner konstruktiven Kritik unterstützt, mir Mut und Motivation gegeben. Du hast mich an die Hand genommen und mich mit dem Kongressalltag bekannt gemacht. Vielen Dank dafür, du hast zu einem großen Teil zu meinem Erfolg beigetragen.

Und danke Maleen, für die unzähligen Stunden, die wir gemeinsam an Wochenendkursen und bei der Datenerhebung miteinander verbracht haben. Wir haben gemeinsam viele Hürden gemeistert, uns gegenseitig unterstützt und neue Pfade erkundet. Ich wünsche dir, dass sich deine Arbeit auszahlt und du deine Ziele zu deiner Zufriedenheit erreichen kannst.

Berücksichtigt werden muss insbesondere auch die Mitarbeit von Herrn Johannes Herrmann. Er leistete mit seiner geduldigen Art und Weise eine wertvolle statistische Beratung.

Neben all dem möchte ich der Firma TomTec meinen Dank für die Bereitstellung der ImageArena Software aussprechen.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mich auf diesem Weg begleitet und die lange Zeit über mit mir mitgefiebert haben. Lieber Freddy, dein offenes Ohr und deine Unterstützung auf dem letzten, aber entscheidenden Stück meiner Promotionsarbeit hat mir die nötige Geduld gebracht und dazu geführt meinen Fokus nicht zu verlieren.

Vor allem aber möchte ich mich bei meinen Eltern, Heike und Stefan, sowie meiner Schwester Elena mit ihrem Mann Christos bedanken, die mir den nötigen Rückhalt und die erforderliche Stärke, aber auch den technischen Support gegeben haben, dieses Projekt zu vollenden. Danke, dass ihr immer für mich da seid und mich ermutigt, meine Ziele zu verfolgen.